

Bruno Gomes Padilha

**Performance diagnóstica do PET-CT com Rubídio-82 na avaliação da perfusão
e da função ventricular esquerda em pacientes submetidos à
cinecoronarioangiografia e SPECT com ^{99m}Tc-SESTAMIBI**

Tese apresentada à Faculdade de
medicina da universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Dr. José Claudio Meneghetti

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Padilha, Bruno Gomes

Performance diagnóstica do PET-CT com rubídio-82 na avaliação da perfusão e da função ventricular esquerda em pacientes submetidos à cinecoronarioangiografia e SPECT com 99mTcSESTAMIBI / Bruno Gomes Padilha -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: José Claudio Meneghetti

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Radioisótopos de rubídio 3.Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons 4.Perfusão miocárdica 5.Função ventricular esquerda 6.Reserva de fluxo coronariana 7.Fração de ejeção do ventrículo esquerdo de reserva 8.Performance diagnóstica

USP/FM/DBD-125/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

À Deus, pela Graça e dom gratuito dado em abundância em meio aos percalços, mas sobretudo no sustento e força na construção deste projeto.

Aos meus pais, Hudson e Walderes, companheiros e modelos de amor, dedicação e apoio sem igual, nesta árdua jornada.

Aos meus irmãos, Igor e Diego, parceiros e amigos fieis de cumplicidade e carinho.

Aos meus queridos avós, Nazaré, Expedito, Dalva e José (*in memoriam*), batalhadores incansáveis na construção caráter desta minha querida família.

Agradecimientos

Ao meu querido orientador, Dr. José Claudio Meneghetti, pela honra e oportunidade de aprofundar o ideal de busca constante do conhecimento, em meio a docilidade, paciência e compreensão neste difícil trabalho. O meu muito obrigado.

Aos meus familiares, que mesmo à distância sempre estiveram presentes, mantiveram-se como fortes estimuladores da minha carreira profissional.

Aos mestres da medicina nuclear do INCOR, CMN e ICESP, pelo aprendizado intelectual e ético, bem como pela admirável dedicação e compromisso com saber.

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

Aos pacientes, que se propuseram a participar deste estudo visando contribuir com avanço da ciência neste país.

Normatização Adotada

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

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

Sumário

SUMARIO

Lista de figuras

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Lista de siglas

Resumo

Abstract

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVOS	9
	2.1. Primário	10
	2.2. Secundários	10
3.	MÉTODOS	11
	3.1. População	12
	3.2. Preparo para o procedimento	13
	3.3. Protocolo de aquisição de imagens de PET/CT com injeção de Rb-82 e SPECT com ^{99m} Tc-Sestamibi	13
	3.4. Equipamentos, processamento e reconstrução de imagem	15
	3.5. Realização de CATE	17
	3.6. Processamento, critérios de análise e de interpretação das imagens	18
	3.7. Registro e validação dos dados	23
	3.8. Análise estatística	23
	3.9. Critérios éticos	25

4.	RESULTADOS	26
	4.1. Características descritivas segundo a reserva global coronariana	27
	4.2. Características descritivas segundo o cateterismo.....	29
	4.3. Características das variáveis avaliadas no Rb-82 e MIBI segundo condição do cateterismo	31
	4.4. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia dos métodos	34
	4.5. Concordância entre os métodos Rb-82 e MIBI	45
	4.6. Correlação entre CATE e reserva do fluxo coronariano (CFR) ao Rb-82.....	47
	4.7. Distribuição do Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) para Rb-82 e MIBI segundo vasos acometidos	50
	4.8. Distribuição do Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) para Rb-82 segundo reserva de fluxo coronariano (CFR) global	52
5.	DISCUSSÃO	54
	5.1. Características gerais da amostra	55
	5.2. Maior detecção da porcentagem de isquemia miocárdica ao ^{82}Rb e elevação do VDF entre o repouso e o estresse em ambos os radiofármacos.....	56
	5.3. Função do ventrículo esquerdo no pico do estresse ao ^{82}Rb	57
	5.4. Informações adicionais com possibilidade de avaliação não-invasiva do fluxo coronariano e da reserva miocárdica.....	58
	5.5. Acurácia diagnóstica do Rubídio-82 na amostra	59
	5.6. Correlação e concordância entre métodos e variáveis	60
	5.7. Queda da fração de ejeção entre repouso e estresse (FEVE de reserva) com número de vasos obstruídos no CATE e a CFR global.....	62
	5.8. Limitações	63
	5.9. Perspectivas	64
6.	CONCLUSÃO	67
7.	ANEXOS	69
8.	REFERÊNCIAS	73

Listas

Lista de Figuras

Figura 1.	Propriedades físicas e dosimétricas do ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, Rubídio-82 e $^{13}\text{NH}_3$ para adultos em exames cardíacos [Fonte adaptada: Gothib <i>et al</i> ¹⁸].....	5
Figura 2.	Vantagens e desvantagens do uso do PET-CT com Rubídio-82 nas imagem cardíaca nuclear	6
Figura 3.	Protocolo de aquisição SPECT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi e PET/CT com Rb-82, com único teste de estresse farmacológico. [Fonte: Giorgi <i>et al</i> ¹]	15
Figura 4.	Equipamentos utilizados na aquisição da imagem de Rubídio-82. a) e c).Bomba de infusão do radionuclídeo; b) Gerador de Estrôncio-82; d) e e) PET/CT; setas: a) monitor da bomba e local de acoplamento do gerador; d) monitor eletrocardiográfico para GATED-PET/CT	17
Figura 5.	Paciente da casuística com maior extensão das alterações perfusionais ao Rb-82 em relação ao MIBI. a) Estudos de perfusão e b) de função do ventrículo esquerdo com MIBI e ^{82}Rb . E: Estresse; R: Repouso [Fonte: Padilha <i>et al</i> ⁴⁰].....	19
Figura 6.	Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico no estresse, repouso e reserva coronariana pelo ^{82}Rb . a) paciente com doença coronariana triarterial; b) paciente sem doença coronariana estabelecida	22

Lista de abreviaturas

CATE	Cinecoronarioangiografia
DAC	Doença Arterial Coronariana
SPECT	Tomografia por Emissão de Fóton Único
PET/CT ou PET-CT	Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada à Tomografia computadorizada
^{201}Tl	Tálio-201
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnécio-99 ^m
MIBI	Sestamibi
^{82}Rb ou Rb-82	Rubídio-82
^{13}N -amônia	Amônia marcada com Nitrogênio-13
^{15}O -H ₂ O	Água marcada com Oxigênio-15
^{18}F -flurpiridaz	Flurpiridaz marcado Flúor-18
^{82}Sr	Estrôncio-82
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
Δ FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo de Reserva
VDF	Volume Diastólico Final
VSF	Volume Sistólico Final
SSS	Summed Stress Score
SRS	Summed Rest Score
SDS	Summed Difference Score
DA	Artéria Descendente Anterior
CD	Artéria Coronária Direita
CX	Artéria Circunflexa
S	Sensibilidade

E	Especificidade
A	Acurácia
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
RM	Ressonância Magnética
EV	Endovenoso
ECG	Eletrocardiograma
PA	Pressão Arterial
3D-RAMLA	3-Dimensional Row Action Maximum likelihood algorithm
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
VE	Ventrículo Esquerdo
ROC	Receiver Operator Characteristic Curve
CCI	Coeficiente de Correlação Intraclasse
IC	Intervalo de Confiança
DP	Desvio Padrão
vmin	Valor Mínimo
vmax	Valor Máximo
CFR	Reserva de Fluxo Coronariana
LR+	Razão de Verossimilhança Positiva
LR-	Razão de Verossimilhança Negativa
F-18 ou ¹⁸ F	Flúor-18
¹⁸ F-FDHR	Fluorodihydrorotenone
¹⁸ F -FBnTP	p-Fluorobenzyl Triphenyl Phosphonium Cation
¹⁸ F -FTPP	4-Fluorophenyl Triphenyl Phosphonium ion
Vessel	Vasos

Lista de símbolos

mL	mililitro
min	minuto
g	grama
MBq	megaBecquerel
mCi	miliCurrie
mSv	miliSievert
%	Porcentagem
Kg	quilograma
mg	miligrama
KeV	quiloeletrovolt
<	Menor que
>	Maior que
vs	Versus
±	Mais ou menos

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características dos pacientes segundo a reserva global coronariana	28
Tabela 2.	Características dos pacientes segundo a condição do cateterismo.....	30
Tabela 3.	Características das variáveis avaliadas segundo a condição do cateterismo.....	33
Tabela 4.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia para SSS e SDS segundo os métodos Rb-82 e MIBI e referência o cateterismo (a partir de um vaso com obstrução $\geq 50\%$).....	35
Tabela 5.	Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para MIBI SSS.....	37
Tabela 6.	Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para Rb-82 SSS.....	37
Tabela 7.	Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para MIBI SDS.....	38
Tabela 8.	Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para Rb-82 SDS.....	38
Tabela 9.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SDS na região DA segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (DA ≥ 50).....	39
Tabela 10.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SDS na região CD segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (CD ≥ 50).....	40
Tabela 11.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SDS na região CX segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (CX ≥ 70).....	41

Tabela 12.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SSS na região DA segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo ($DA \geq 50$).....	42
Tabela 13.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SSS na região CD segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo ($CD \geq 50$).....	43
Tabela 14.	Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SSS na região CX segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo ($CX \geq 70$).....	44
Tabela 15.	Coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para avaliar a concordância entre os métodos Rb-82 e MIBI.....	45
Tabela 16.	Comparação entre os valores de reserva do fluxo coronariano segundo o cateterismo (normal e alterado).....	47
Tabela 17.	Correlação entre o cateterismo e a reserva do fluxo coronariano (CFR).....	48
Tabela 18.	Relação do $\Delta FEVE$ (FEVE estresse – repouso) para MIBI e Rb-82 segundo vasos acometidos (3 categorias).....	50
Tabela 19.	Relação entre $\Delta FEVE$ (FEVE estresse – repouso) e CFR global para Rb-82	53

Lista de Gráficos

Gráfico 1.	Curva ROC para SSS geral segundo os métodos MIBI e Rb-82 (área sob a curva ROC MIBI = 0,727; ROC Rb-82=0,87).....	35
Gráfico 2.	Curva ROC para SDS geral segundo os métodos MIBI e Rb-82 (área sob a curva ROC MIBI = 0,641; ROC Rb-82=0,860).....	36
Gráfico 3.	Dispersão dos dados de FEVE estresse, VDF estresse, SSS e SDS para Rb-82 e MIBI.....	46
Gráfico 4.	Distribuição das reservas de fluxo coronariano das artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita e o cateterismo das respectivas artérias.....	49
Gráfico 5.	Distribuição do Δ FEVE Rb-82 segundo vasos acometidos....	51
Gráfico 6.	Distribuição da Δ FEVE MIBI segundo vasos acometidos.....	51
Gráfico 7.	Distribuição dos valores de Δ FEVE segundo a CFR global....	52

Lista de siglas

InCor Instituto do Coração

Resumo

Padilha BG. *Performance diagnóstica do PET-CT com Rubídio-82 na avaliação da perfusão e da função ventricular esquerda em pacientes submetidos à cinecoronarioangiografia e SPECT com ^{99m}Tc-SESTAMIBI* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: A avaliação e detecção precoce dos defeitos de perfusão miocárdica permite estratificar o risco cardiovascular e auxiliar a tomada de decisão terapêutica nos pacientes com DAC estabelecida ou suspeita. O PET/CT com Rb-82 na avaliação da perfusão e função miocárdica não invasiva é uma ferramenta de elevada acurácia diagnóstica. O presente trabalho procura estabelecer uma avaliação de performance de diagnóstica, entre dois métodos na medicina nuclear - SPECT com ^{99m}Tc-Sestamibi e PET/CT com Rb-82. **Métodos:** Avaliação da perfusão e da função do ventrículo esquerdo em 42 pacientes submetidos ao PET-CT com Rb-82 e SPECT com MIBI com mesmo estresse farmacológico (Dipiridamol), utilizando-se das variáveis de perfusão (SSS, SDS, SRS, fluxo sanguíneo e reserva coronariana) e de função (FEVE, Δ FEVE, VDF, VSF – no repouso e no estresse), considerando o CATE como o método de referência. **Resultados:** No escore SDS, o Rb-82 apresentou valores médios próximos ao dobro do MIBI no grupo dos alterados (7,6 vs 3,9). Obteve-se um valor de sensibilidade do Rb-82 de 90,9%, com VPP de 88,2% ($p=0,012$) para o SSS e de 87,8%, com VPP de 87,8% ($p=0,012$) para o SDS. As áreas sob curva demonstraram superioridade do Rb-82 com maior exatidão e acurácia do método em relação ao MIBI na amostra avaliada. No escore de reversibilidade (SDS), houve maior sensibilidade em cut-off de menor valor e maior especificidade em cut-off de maior valor. FEVE em repouso e estresse, assim como, VDF e VSF em repouso e estresse apresentaram valores de concordância altos. Os valores de SSS, SRS e SDS apresentaram concordâncias moderadas. Houve aparente queda do Δ FEVE no Rb-82, contudo similar tendência não foi observada no MIBI, considerando que as diferenças não foram significativas com relação ao número de vasos com estenose em ambos os radioisótopos ($p>0,05$). Em outra análise, entre uma variável de função ventricular e a CFR global foi evidenciada diferença significativa ($p=0,024$) entre os grupos normal e alterado. No grupo alterado com CFR global $<2,0$ houve redução do Δ FEVE em 2,7%. **Conclusão:** O PET-CT com ⁸²Rb apresenta maior exatidão e acurácia diagnóstica na avaliação perfusional miocárdica em relação ao SPECT com MIBI, inclusive com reclassificação dos grupos avaliados que passaram de defeito perfusional de pequena para moderada extensão. A FEVE estresse na população geral sugere valor mais alto no ⁸²Rb (aquisição do exame no pico do estresse). Haveria uma sugestão de que no grupo com CATE alterado, a CFR global seria reduzida; que em maiores graus de estenose coronariana ao CATE, a CFR global decresceria; que existiria queda da Δ FEVE no ⁸²Rb quanto maior fosse o número de vasos obstruídos ao CATE. A relação entre a FEVE reserva e a CFR global no ⁸²Rb foi significativa com queda da Δ FEVE no grupo com CFR global alterada.

Descritores: Doença das coronárias; Radioisótopos de rubídio; Tomografia computadorizada com tomografia por emissão de pósitrons; Perfusão miocárdica; Função ventricular esquerda; Reserva de fluxo coronariana; Fração de ejeção do ventrículo esquerdo de reserva; Performance diagnóstica.

Abstract

Padilha BG. *Diagnostic performance of Rubidium-82 PET-CT in evaluation of perfusion and left ventricular function in patients submitted to coronary angiography and ^{99m}Tc-SESTAMIBI SPECT* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Background: The evaluation and early detection of myocardial perfusion defects allows to stratify cardiovascular risk and it helps therapeutic decision-making in patients with established or suspected CAD. Rb-82 PET/CT in perfusion evaluation and noninvasive myocardial function is a tool of high diagnostic accuracy. The present study seeks to establish a diagnostic performance evaluation between two methods in nuclear medicine - ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT and Rb-82 PET/CT. **Methods:** Evaluation of perfusion and left ventricular function in 42 patients submitted to Rb-82 PET-CT and MIBI SPECT with the same pharmacological stress (Dipyridamole), using perfusion variables (SSS, SDS, SRS, blood flow and coronary reserve) and function (LVEF, Δ LVEF, EDV, ESV - in rest and stress), considering CAG as the reference method. **Results:** In the SDS score, Rb-82 presented mean values close to double the MIBI in the altered group (7.6 vs 3.9). A Rb-82 sensitivity of 90.9% was obtained, with PPV of 88.2% ($p = 0.012$) for SSS and 87.8% for PPV of 87.8% ($p = 0.012$) for or SDS. The areas on the curve indicated superiority of Rb-82 with greater accuracy and accuracy of the method in relation to the MIBI in the sample evaluated. In the reversibility score (SDS), there was greater sensitivity in the lower cut-off value and greater specificity in the higher cut-off value. LVEF at rest and stress, as well as VDF and VSF at rest and stress had high agreement values. The values of SSS, SRS and SDS presented moderate agreement. There was an apparent decrease of Δ LVEF in Rb-82, however a similar trend was not observed in the MIBI, considering that the differences were not significant in relation to the number of vessels with stenosis in both radioisotopes ($p > 0.05$). In another analysis, a significant difference ($p = 0.024$) between the normal and altered groups was found of ventricular function variable and global CFR. In the altered group with global CFR < 2.0 there was a reduction of Δ LVEF in 2.7%. **Conclusion:** ⁸²Rb PET-CT has a greater accuracy and diagnostic accuracy of myocardial perfusion assessment in relation to MIBI SPECT, including reclassification of the evaluated groups that went from small to moderate perfusion defect extension. The LVEF stress in the general population suggests a higher value in ⁸²Rb (acquisition of the exam at peak stress). There would be a suggestion that if the CAG group changed, the overall CFR would be reduced; in which greater degrees of coronary stenosis to CAG, the global CFR would decrease; and there would be a decrease of Δ LVEF in ⁸²Rb, the greater the number of vessels obstructed to CAG. The relation to reserve LVEF and overall CFR in ⁸²Rb was significant with decrease in Δ LVEF of the group with altered global CFR.

Descriptors: Coronary disease; Rubidium radioisotopes; Positron emission tomography computed tomography; Myocardial perfusion imaging; Ventricular function, left; Coronary flow reserve; Left ventricular ejection fraction reserve; Diagnostic performance.

1.Introdução

A avaliação e detecção precoce dos defeitos de perfusão miocárdica permite estratificar o risco cardiovascular e auxilia na tomada de decisão quanto ao início e ao tipo de terapia a ser instituída, medicamentosa ou de intervenção, com angioplastia ou revascularização miocárdica.¹

A cineangiocoronariografia (CATE) é método diagnóstico padrão estabelecido para detecção de doença arterial coronariana (DAC). Contudo, as diretrizes atuais de manejo de DAC estável recomendam a documentação da isquemia por meio de método funcional não invasivo.^{2,3} Tendo em vista que nos casos de estenose coronariana estabelecida por método invasivo, observa-se que metade dos casos apresenta isquemia associada que pode ser avaliada por meio métodos de perfusão miocárdica.⁴

Neste cenário, a cardiologia nuclear apresenta seu destaque. Os radiotraçadores utilizados na medicina nuclear, em imagem de perfusão miocárdica, são administrados por via intravenosa e podem ser adquiridos em gama-câmara por meio de SPECT (Tomografia por Emissão de Fóton Único) ou equipamentos de PET/CT (Tomografia por Emissão de Pósitrons acoplada Tomografia Computadorizada).⁵ No SPECT, os radiofármacos mais utilizados são Tálcio-201 (²⁰¹Tl) e radiofármacos marcados com Tecnécio-99m(^{99m}Tc), como o Sestamibi (MIBI), Teboroxima e Tetrofosmin. Dentre os mais comumente utilizados, o ²⁰¹Tl, um nuclídeo de meia-vida de 73 horas, é um análogo do potássio que se distribui no miocárdio através de mecanismo de transporte ativo, como sistema Na⁺K⁺ATPase ou bomba de sódio-potássio, inclusive além de suas propriedades de redistribuição

é utilizado também para avaliação de viabilidade miocárdica. O outro, o MIBI, o mais famoso, é um cátion lipofílico do grupo das isonitrilas que captado pelo miócito por meio de difusão passiva, concentra-se predominantemente nas mitocôndrias.

Além dos métodos em gama-câmara da medicina nuclear convencional, outras modalidades se mostram bastante promissoras, como o PET-CT. Os radiotraçadores por emissão de pósitrons emitem partículas do núcleo do átomo que rapidamente perdem energia cinética antes de colidir com um elétron. Ambas as partículas se aniquilam emitem dois raios gama com energia de 511KeV. Estas duas emissões se direcionam de forma oposta em 180 graus, havendo detecção por coincidência do par de raios gamas através de um anel de detectores que registra os eventos. Quando muitos desses eventos são detectados, é possível construir a distribuição da atividade do radiotraçador positrônico dentro do volume de interesse (neste caso o ventrículo esquerdo). O PET/CT cardíaco proporciona uma melhor resolução espacial e temporal, com também uma robusta correção de atenuação por meio de mapas que representam a distribuição espacial do coeficiente de atenuação linear para 511 KeV. Após a geração do mapa de correção de atenuação, a imagem é incorporada a algoritmos de reconstrução.⁶

Quanto ao métodos de PET/CT, os mais largamente utilizados são Rubídio-82 (⁸²Rb), Amônia marcada com Nitrogênio-13 (¹³N-amônia) e Água marcada com Oxigênio-15 (¹⁵O-H₂O). Dentre estes, além do ⁸²Rb, a ¹³N-amônia apresenta um excelente padrão de qualidade na aquisição devido a alta resolução da imagem e características favoráveis de extração. A ¹⁵O-H₂O é o traçador ideal para avaliação de medida de fluxo, devido a sua difusão livre através das membranas dos miócitos e sua retenção tissular que não é afetada por fatores metabólicos. Nas perspectivas

futuras, é aguardada a introdução do Flurpiridaz marcado Flúor-18 (^{18}F -flurpiridaz) na prática clínica, que permitirá uma maior difusão do método.^{7,8}

Neste estudo, o radiofármaco utilizado para esta avaliação foi o ^{82}Rb . Trata-se de um radionuclídeo emissor de pósitrons utilizado para avaliação de perfusão miocárdica em tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT). Apesar da alta tecnologia envolvida atualmente, este traçador já é estudado desde 1954 nos primeiros ensaios experimentais preclínicos, até que na década de 80 foi aprovado seu uso em medicina nos Estados Unidos.^{9,10} Este radiofármaco é produzido em um gerador de Estrôncio-82/Rubídio-82 (^{82}Sr - ^{82}Rb) e apresenta uma meia-vida de 75 segundos.¹¹ É um análogo do potássio que se utiliza da bomba sódio-potássio-ATPase para entrada nos miócitos e tem uma extração de primeira passagem de 65%, semelhante ao Tálcio-201.¹² As vantagens da realização de exames com ^{82}Rb e PET/CT são a correção de atenuação, a redução do tempo de exame (aproximadamente 40 minutos), FEVE no pico do estresse, menor exposição à radiação (Figura 1) e a quantificação do fluxo e da reserva coronariana e miocárdica.^{13,14} Apesar do alto custo do exame, devido a tecnologia empregada (PET-CT), valor do gerador de ^{82}Sr - ^{82}Rb , e disponibilidade restrita da produção dos geradores,⁹ a grande vantagem do método é possibilitar uma avaliação não invasiva do paciente⁶ fornecendo dados adicionais para otimização no manejo do paciente e, eventualmente, evitando potenciais intervenções de elevado valor agregado que não produziriam melhora clínica satisfatória (Figura 2).

O PET/CT com ^{82}Rb é utilizado de forma convencional para análise semi-quantitativa (relativa) da perfusão miocárdica. A perfusão em um segmento miocárdico é determinada pelo grau captação regional do radiotraçador em

referência à máxima captação nas paredes do ventrículo esquerdo. Além disto, permite a realização da quantificação do fluxo sanguíneo coronariano (em mL/min/g de tecido) e da reserva coronária em um protocolo de aquisição dinâmica.¹⁵ Esta última que é a razão entre medida de fluxo sanguíneo miocárdico no estresse e repouso.¹⁶

Essas informações quantitativas apresentam significativa validação na literatura, algo em torno de 250 artigos sobre o tema,¹⁷ como também representam uma melhora na acurácia diagnóstica, na avaliação funcional das grandes artérias epicárdicas e da microcirculação, bem como na estratificação de risco, melhor avaliação prognóstica e diagnóstica dos pacientes investigados.¹⁸⁻²⁰

Radiofármaco	Meia-vida	Procedimento	Dose (MBq)	Dose Efetiva (mSV)
²⁰¹ Tl	73h	Estresse/redistribuição	80-130	17,6-28,6
^{99m} Tc-Sestamibi	6h	Repouso	700-900	6,3-8,1
		Estresse	700-900	5,5-7,1
⁸² Rb	75s	Repouso/estresse	1100-1500	1,4-1,9
¹³ NH ₃	10 min	Repouso/estresse	370-740	0,7-1,5

Figura 1- Propriedades físicas e dosimétricas do ²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-Sestamibi, Rubídio-82 e ¹³NH₃ para adultos em exames cardíacos [Fonte adaptada: Gothib *et al*¹⁸].

Alguns estudos tem mostrado que o PET/CT na avaliação da perfusão e função miocárdica apresenta elevada acurácia em relação ao SPECT com valores de sensibilidade e especificidade superiores a 80-90%,^{13,22-24} contribuindo ainda

com informações adicionais da função ventricular, como por exemplo a fração de ejeção no momento do estresse,²¹ visto que esta última quando se reduz (com uma diferença maior que 5%) entre o estresse e o repouso ou em valores absolutos, infere informações adicionais identificando subgrupos de pacientes com alto risco de doença triarterial ou em tronco de coronária esquerda.²⁵ Em certas circunstâncias, como em pacientes com alta probabilidade pré-teste de doença multiarterial e em pacientes obesos (devido aos artefatos atenuação de partes moles), a opção pelo PET/CT em relação ao SPECT se justifica ²²

Vantagens	Desvantagens
Quantificação de fluxo e reserva miocárdica não invasiva	Custo elevado
Qualidade da imagem	Falta de máquinas PET cardíacas dedicadas
Dosimetria favorável	Limitada capacidade de produção atual dos Geradores
Elevada acurácia diagnóstica	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo no pico do estresse	
Redução do tempo de exame	

Figura 2 - Vantagens e desvantagens do uso do PET-CT com Rubídio-82 nas imagens cardíacas em medicina nuclear.

O método consagrado para avaliação da perfusão e função miocárdica, com importante papel na estratificação de risco dos pacientes com DAC conhecida ou suspeita, é o SPECT cardíaco com ^{99m}Tc -MIBI.^{26,27} Contudo, as desvantagens deste exame relacionam-se com presença de artefatos de imagens²⁸, duração do exame (em torno de 3 horas), realização somente medidas semiquantitativas de modificações regionais de perfusão e subestimação da severidade da isquemia em pacientes com doença multiarterial.¹ Desta forma, as limitações observadas, decorrem da menor resolução espacial do método, da baixa especificidade e da dificuldade de quantificação absoluta, o que reduz seu poder de diagnosticar e avaliar extensão de DAC nos pacientes, mesmo apesar das novas técnicas de correção de atenuação e espalhamento, novos cristais, colimadores e modernos programas de processamento de imagem.²⁹⁻³¹ E isto se ressalta quando comparado aos métodos de PET/CT.²¹

A imagem com Rb-82 pode discriminar pacientes com doença multiarterial (isquemia balanceada) e com isquemia em território suprido por uma estenose menos acentuada. É um exame de maior acurácia para diagnóstico de doença arterial coronariana e fornece um benefício prognóstico devido as medidas adicionais de reserva perfusional.³²⁻³⁴

O presente trabalho procura estabelecer as possíveis comparações, correlações e concordâncias - uma performance de diagnóstica - entre dois métodos de avaliação da perfusão e da função do ventrículo esquerdo na medicina nuclear (SPECT com ^{99m}Tc -Sestamibi e PET/CT com Rb-82), com a finalidade de detectar pacientes com doença coronariana suspeita ou estabelecida,³⁵ utilizando-se das variáveis de perfusão (SSS, SDS, SRS, fluxo sanguíneo e reserva

coronariana) e de função (FEVE, Δ FEVE, VDF, VSF – no repouso e no estresse) disponíveis para a identificação dos graus de isquemia e disfunção ventricular, considerando o CATE como o método de referência.

2.Objetivos

2.1. Primário

Comparar, correlacionar e avaliar concordância – performance diagnóstica - entre variáveis de perfusão miocárdica e função do ventrículo esquerdo, com quantificação de fluxo sanguíneo miocárdico e reserva coronariana obtidas com Rb-82 no PET/CT em relação aos dados de função ventricular esquerda e perfusão miocárdica relativa fornecidos pelo estudo com ^{99m}Tc-Sestamibi em SPECT, considerando a cinecoronarioangiografia (CATE) como método de referência, destacando as informações incrementais advindas com o Rb-82 no PET/CT.

2.2. Secundários

- a) Correlacionar dados de função ventricular (FEVE, VDF e VDF no estresse e no repouso) com as variáveis perfusionais (SSS, SRS e SDS), obtidas nos estudos com Rb-82 e com MIBI;
- b) Avaliar extensão e relação dos valores de fluxo sanguíneo miocárdico no repouso e no estresse em mL/min/g, da reserva de fluxo coronariano global e por territórios das artérias descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e circunflexa (CX) com o número de vasos e grau de obstrução arterial ao CATE (estenose vs isquemia);
- c) Verificar a relação entre Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) com a reserva de fluxo coronariano e o CATE;

3.Métodos

3.1 População

O presente estudo faz parte do projeto maior, “Cintilografia de perfusão miocárdica com PET: bases clínicas para elaboração de gerador de estrôncio/rubídio-82 no Brasil” (FAPESP 2010/51100-7) que incluiu na sua primeira etapa 331 pacientes (MIBI e Rb-82 concomitante), dos quais foram selecionados 42 pacientes que preenchem os critérios de inclusão deste projeto. Estes foram submetidos a avaliação não invasiva da perfusão e da função miocárdica sob efeito do mesmo agente estressor farmacológico (dipiridamol) nas técnicas em SPECT (MIBI) e PET-CT (Rb-82). As variáveis obtidas foram comparadas com as estenoses observadas ao CATE (análise visual).

O recrutamento dos indivíduos ocorreu entre fevereiro e julho de 2013, no Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração (InCor).

Critérios de inclusão:

- Homens e mulheres com idade superior a 18 anos que realizaram o estudo no período de fevereiro a julho de 2013;
- Realização de PET/CT com Rb-82 e MIBI concomitantemente;
- Realização de CATE (até 6 meses antes e/ou depois do estudo de PET/CT, sem intervenção/tratamento);
- Pacientes com doença coronariana suspeita ou conhecida e com indicação clínica de realização do estudo de perfusão miocárdica com estresse farmacológico;

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido solicitado no projeto inicial, sendo este trabalho um dos segmentos do mesmo.

Critérios de exclusão:

- Não realização completa dos 3 exames ou indisponibilidade dos dados;
- Contra-indicação de realização de estresse farmacológico com Dipiridamol;

3.2 Preparo para o procedimento

Os pacientes foram orientados a manter jejum por 4 horas, não consumir cafeína por 24 horas, e se possível, a critério do médico do solicitante do exame, suspender temporariamente o uso medicamentos, como beta-bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio por 3 dias, teofilina e seus derivados por 36 horas e nitratos de longa duração por 6 antes da realização do exame.

3.3 Protocolo de aquisição de imagens de PET/CT com injeção de Rb-82 e SPECT com ^{99m}Tc-Sestamibi

O estudo de perfusão e função miocárdica iniciou-se com a fase de repouso no SPECT entre 45-60 minutos após a administração de 8-10 mCi endovenoso (EV)

de ^{99m}Tc -Sestamibi. Na sequência, realizada a imagem de PET/CT com Rb-82, iniciou-se com uma imagem tomografia computadorizada (CT) de baixa dose para correção de atenuação dos fótons, antes do início da fase de repouso. A partir daí, deu-se início a infusão por bomba de Rb-82 (0,27 mCi/kg EV, por 60 segundos) e aquisição da imagem PET por 6 minutos. Em continuidade, com a fase de estresse, instalada a monitorização por eletrocardiograma (ECG) e da pressão arterial (PA), inicia-se a infusão do dipiridamol (0,5mg/kg por 4 minutos). No seguimento, 8 minutos após o início da administração do dipiridamol, foi injetado ^{99m}Tc -Sestamibi (25-30 mCi/kg EV, por 60 segundos) e em seguida Rb-82 em bomba de infusão (0,27 mCi/kg EV por 60 segundos), imediatamente prosseguiu-se com aquisição do PET com duração de 6 minutos e após nova CT de baixa dose para correção de atenuação de fótons no estresse. E finalizando com a imagem de SPECT no estresse em 45-60 minutos após a administração do ^{99m}Tc -Sestamibi, com uma única fase de estresse (somente uma administração de dipiridamol) para os dois estudos - PET e SPECT (Figura 3).

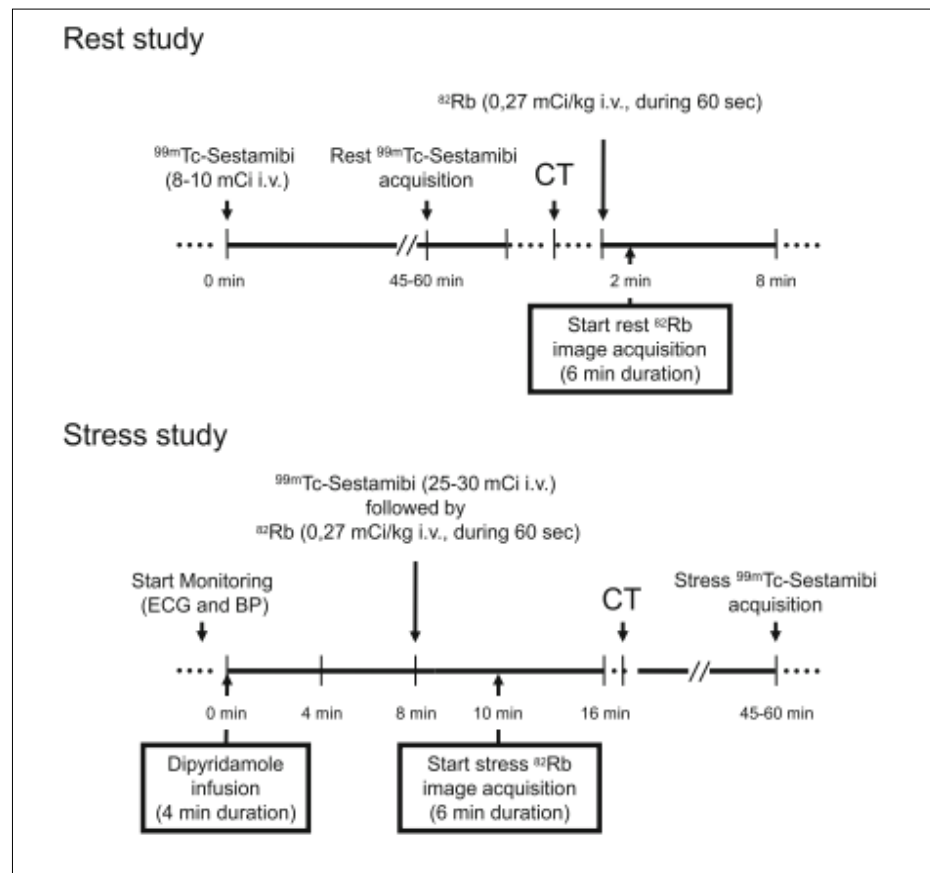


Figura 3 - Protocolo de aquisição SPECT ^{99m}Tc -Sestamibi e PET/CT com Rb-82, com único teste de estresse farmacológico. [Fonte: Giorgi *et al*¹¹]

3.4 Equipamentos, processamento e reconstrução de imagem

As imagens de PET/CT foram realizadas no equipamento GEMINI PET/CT® Philips 64 canais (Figura 4) no formato em list mode (registro e armazenamento de cada evento individualmente com informações adicionais, como energia de detecção e dados temporais, resultando em um fluxo de eventos que podem ser processados posteriormente, consequentemente obtendo-se maior quantidade de dados e possibilidade de reconstruções dinâmicas do exame), sincronizadas com o ECG no repouso e no estresse. Foram reconstruídas usando o algoritmo

3D-RAMLA (3-dimensional row action maximum likelihood algorithm) com 3 iterações e 33 subsets. As imagens do Rb-82 foram avaliadas quanto ao alinhamento espacial do PET com a CT, e se necessária correções foram feitas manualmente.

As imagens de SPECT foram realizadas em equipamento cardiodedicado Cardio1-MD® da Philips sem correção de atenuação e sincronizada com ECG no repouso e no estresse. Foi utilizado o protocolo step-and-shoot, 64 imagens foram adquiridas em uma órbita semicircular (25 segundos no repouso e 20 segundos no estresse por projeção), com uma matriz de 64 x 64, 8 frames por ciclo cardíaco, colimador de baixa energia e alta resolução, fotopico de 140 KeV e janela 15%. As imagens foram reconstruídas usando "iterative ordered subset expectation maximization" (OSEM) com 12 iterações e um filtro butterworth de 0,65.

O software de processamento de imagem SPECT e PET/CT utilizado foi o Cedars Sinai QPET and 4D QGS, versão 2012.2 tanto para os exames obtidos com Rb-82 quanto com MIBI.³⁶



Figura 4: Equipamentos utilizados na aquisição da imagem de Rubídio-82. a) e c).Bomba de infusão do radionuclídeo; b) Gerador de Estrôncio-82; d) e e) PET/CT; setas: a) monitor da bomba e local de acoplamento do gerador; d) monitor eletrocardiográfico para GATED-PET/CT.

3.5 Realização de CATE

- Pacientes submetidos ao CATE, em período anterior e/ou posterior, estabelecido em no máximo 6 meses, ao PET/CT com Rb-82 e MIBI. Os exames de cateterismo foram realizados no InCor à exceção de 1 paciente. A técnica consiste em anestesia local com xilocaína a 2% com punção arterial percutânea e introdução de cateteres coronarianos com injeções seletivas de contraste intracoronariano.

3.6 Processamento, critérios de análise e de interpretação das imagens

- Perfusão miocárdica:

- Realizou-se uma interpretação visual semiquantitativa das imagens de perfusão utilizando um modelo que divide o ventrículo esquerdo em 17 segmentos.³⁷ Cada segmento foi classificado em normal (0), hipocaptação discreta (1), moderada (2), acentuada (3) ou ausência de captação (4). Valores de somatória da pontuação do estresse (SSS) e do repouso (SRS) foram determinados pela soma da pontuação atribuída aos 17 segmentos. As etapas de estresse e repouso são comparadas levando em conta a somatória e as diferenças das pontuações ($SSS - SRS = SDS$). A subtração da pontuação de estresse da pontuação de repouso foi usada para determinar a pontuação de reversibilidade (SDS)^{38,39}.
- A pontuação dos valores de corte para normalidade, além de valores contínuos em algumas análises, foram de $SSS < 3$ e $SDS < 2$.

- Função ventricular:

- A motilidade regional foi classificada subjetivamente em normal (0), discretamente reduzida (1), moderadamente reduzida (2), acentuadamente reduzida (3), acinesia (4) e discinesia (5).

- Foram considerados valores de normalidade para população em geral de FEVE normal >45%, VDF <120 mL e VSF < 70 mL.(Figura 5)

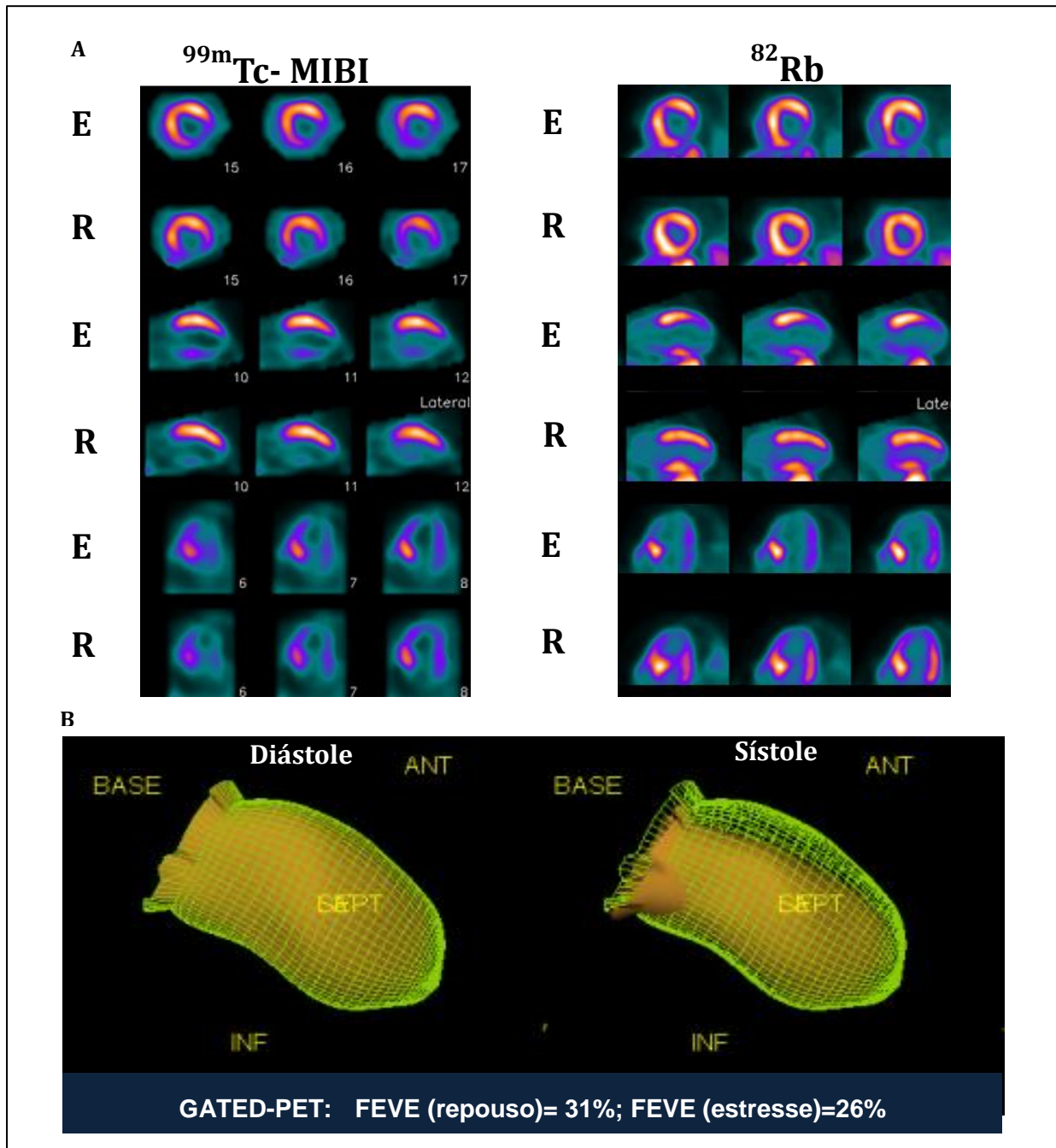


Figura 5: Paciente da casuística com maior extensão das alterações perfusionais ao Rb-82 em relação ao MIBI. a) Estudos de perfusão e b) de função do ventrículo esquerdo com MIBI e ^{82}Rb . E: Estresse; R: Repouso [Fonte: Padilha *et al*⁴⁰]

- Correção pelo duplo-produto
 - Foi realizada correção pelo duplo-produto no cálculo do fluxo sanguíneo coronariano no repouso, com objetivo de evitar fatores de confusão relacionados alterações de frequência cardíaca e pressão arterial (sistólica).⁴¹

- Fluxo coronariano no repouso e estresse e reserva miocárdica:
 - Através do PET/CT podem ser obtidas medidas sequenciais ao longo do tempo das concentrações tissulares regionais sem sobreposição de estruturas. O modelo geral para quantificação do fluxo miocárdico regional por mL/min/g ocorre com a injeção da substância e medida da concentração no sangue e no tecido de interesse em um período de tempo. No coração, ocorre a aquisição dinâmica das imagens com o uso de um modelo cinético dos traçadores (1 a 3 compartimentos) e equações para quantificação do fluxo regional ou metabolismo em termos absolutos.⁴² Realizando as devidas correções (decaimento, parede miocárdica uniforme com espessura de 1 cm; radioatividade presente no “pool” sanguíneo do VE e na parede miocárdica).
 - Os valores de reserva coronariana são determinados pela razão entre fluxo sanguíneo miocárdico no estresse e fluxo sanguíneo miocárdico no repouso; valores < 2,0 são considerados como anormais (Figura 6).⁴³ A quantificação

foi global e dividida por seguimentos arteriais (artérias descendente anterior esquerda , coronária direita e circunflexa esquerda).

- A interpretação das imagens
 - Os exames de cintilografia e PET-CT foram interpretados e laudados por médicos nucleares experientes do serviço de medicina nuclear do INCOR conjuntamente com o pesquisador.

- Grau de obstrução pelo CATE
 - Na angiografia, a avaliação por grau de obstrução por território vascular de DA CD e CX, considerou normal valores $< 50\%$ ($< 70\%$) e obstruções $\geq 50\%$ ($\geq 70\%$) por vasos, por análise visual. Também foram categorizados grupos sem obstrução, obstrução de 01 vaso, 02 vasos e 03 vasos.

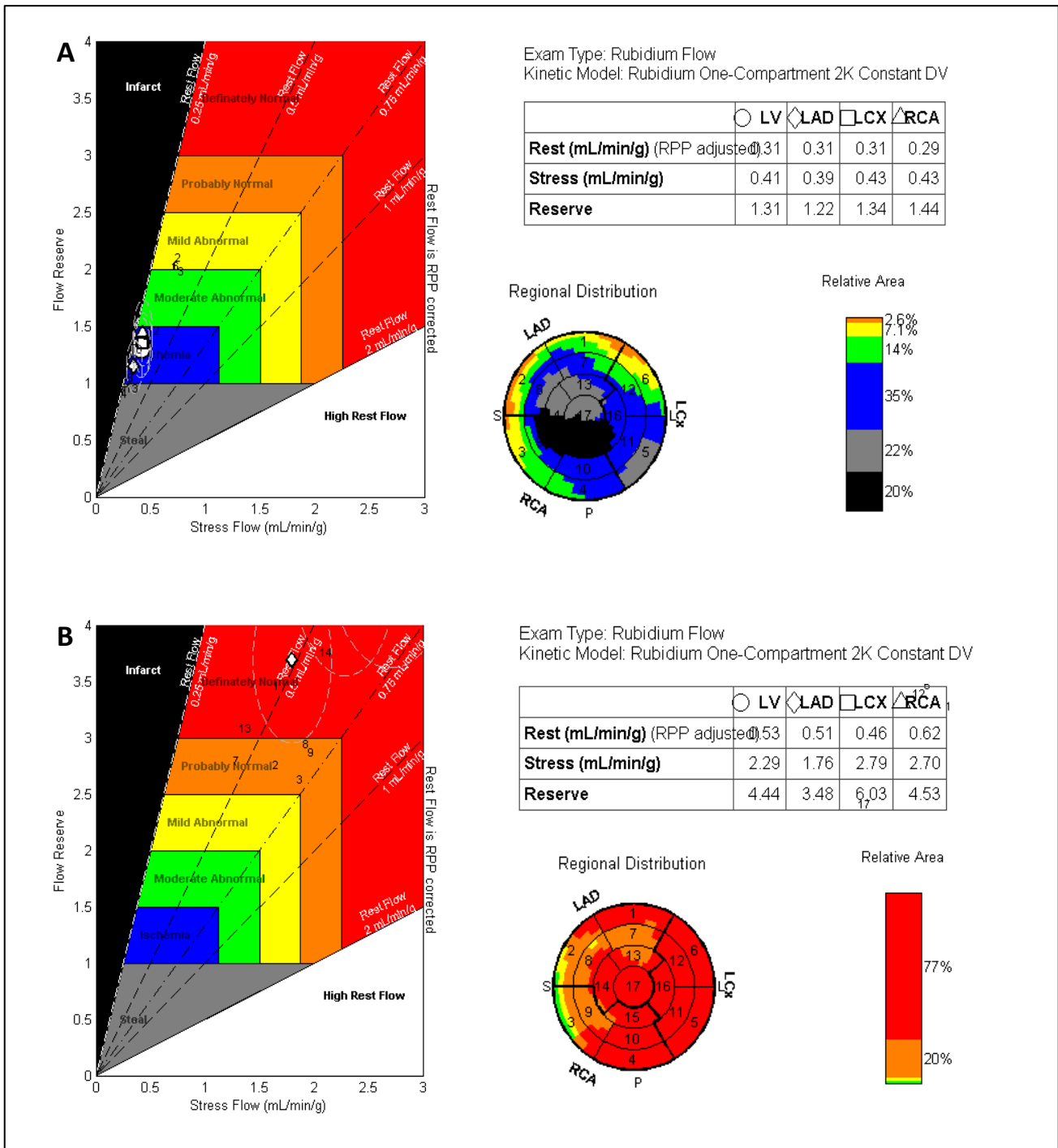


Figura 6: Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico no estresse, repouso e reserva coronariana pelo ⁸²Rb. a) paciente com doença coronariana triarterial; b) paciente sem doença coronariana estabelecida.

3.7 Registro e validação dos dados

Dados clínicos como tabagismo, obesidade, hipertensão, diabetes, idade, dislipidemia, evento cardiovascular prévio foram coletados do prontuário informatizado do paciente (Si3®) no InCor. Outros dados como peso, altura e resposta hemodinâmica (pressão arterial, frequência cardíaca em repouso e ao final do estresse) foram coletados do registro do paciente durante o exame.

Os dados foram registrados em um banco de dados com planilhas individualizadas por paciente e incluem:

- Idade, sexo, comorbidades (diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, tabagismo), eventos cardiovasculares anteriores (Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Encefálico);
- Dados de imagem: FEVE, VSF, VDF, SRS, SSS, SDS, quantificação do fluxo e reserva coronariana por território coronariano (CD, DA e CX) e valores de perviedade do CATE por território vascular;

3.8 Análise estatística

O número de pacientes (amostragem) incluídos foi determinado pelos critérios de inclusão e exclusão, sendo que entre os 331 pacientes que realizaram PET/CT e MIBI, 42 preencheram todos os critérios.

Variáveis quantitativas foram apresentadas pelos valores da média, mediana, desvio padrão, valor mínimo e valor máximo. Variáveis qualitativas foram apresentadas pelas frequências absolutas e porcentagens.

Associação entre variáveis qualitativas foi avaliada pelo teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher segundo a condição dos valores esperados nas tabelas de contingência. O Teste t de Student permitiu a comparação entre variáveis quantitativas com distribuição normal, no caso de não-normalidade dos dados o teste de Mann-Whitney foi usado.

Comparações pareadas foram realizadas utilizando o teste t de Student para amostras dependentes (distribuição normal) ou o teste de Wilcoxon (amostras sem distribuição normal).

Análise da acurácia dos métodos diagnósticos foi realizada pelo cálculo da área sob a curva ROC (*receiver operator characteristic curve*), sendo calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia (classificação correta) após regressão logística. Áreas sob as curvas para os dois métodos foram comparadas com o padrão ouro (cateterismo). Os valores de verossimilhança positivo e negativo também foram calculados para as curvas segundo o método não-paramétrico.

Na análise de concordância entre valores numéricos foram utilizados dois coeficientes: coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e o coeficiente de concordância de Lin. Em ambos os casos, valores próximos de 1 indicariam uma forte concordância.

Os escores de cateterismo e reserva de fluxo coronariano foram correlacionados pelo coeficiente de correlação de Spearman.

Entre as apresentações gráficas utilizadas foram considerados: o gráfico de dispersão (*scatterplot*) quando as variáveis a serem plotadas foram ambas quantitativas. Também foi utilizado o gráfico de *dotplot* para observar a distribuição dos valores das variáveis quantitativas distribuídos por uma variável qualitativa.

O gráfico de Bland-Altman permitiu observar a concordância entre métodos diagnósticos quando não existe um padrão ouro.

A comparação entre os grupos de vasos acometidos de cada um dos métodos (MIBI e Rb-82) para a variável queda de FEVE (estresse – repouso) foi utilizada a análise de variância de um fator (ANOVA one-way). A comparação entre os grupos de tratamento por pares foi realizada pelo teste de Bonferroni.

O nível de significância adotado foi de 5%. As análises foram realizadas nos softwares estatísticos SPSS v.18 for Windows, Stata v.11 e MedCalc.

3.9 Critérios éticos

Todos os procedimentos relacionados à pesquisa foram coletados após a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelo paciente ou responsável. Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (SDC: 3568/10/157)

4.Resultados

4.1 Características descritivas segundo a reserva global coronariana

Inicialmente foram calculadas as estatísticas descritivas para as características demográficas e clínicas, dos 42 pacientes participantes do estudo, segundo a condição de reserva global (normal ou alterada), compondo 21 pacientes para cada grupo. Metade deles tinha a reserva global alterada ($<2,0$). No grupo normal a média de idade era de 63 anos \pm 10 anos e o grupo alterado 65 anos \pm 9 anos ($p=0,455$). Foram 19 mulheres e 23 homens avaliados.

Não se observaram diferenças entre as médias das idades entre os pacientes com ou sem alteração na reserva global. Também, não foi observada associação entre gênero, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência renal crônica, infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e consumo de tabaco ($p>0,05$) (Tabela 1).

Apesar da diferença entre os grupos não se mostrar significativa, a comorbidade mais prevalente foi a hipertensão arterial (90,5%), seguido por diabetes mellitus (57,1% vs 52,4%; $p=0,757$) e dislipidemia (71,4% vs 52,4%; $p=0,204$), respectivamente grupos normal e alterado.

Tabela 1. Características dos pacientes segundo a reserva global coronariana.

Característica		Reserva global		Total n = 42 n (%)	Valor de p
		Normal ($\geq 2,0$)	Alterado ($< 2,0$)		
		n = 21 n (%)	n = 21 n (%)		
<i>Idade (anos)</i>	Média (DP)	62,82 (9,74)	65,02 (9,18)	63,92 (9,41)	0,455 ³
	Mediana	60,97	62,91	62,33	
	(vmín-vmáx)	(40,35-78,61)	(50,57-84,41)	(40,35-84,41)	
<i>Gênero</i>	Feminino	8 (38,1)	11 (52,4)	19 (45,2)	0,352 ¹
	Masculino	13 (61,9)	10 (47,6)	23 (54,8)	
<i>Diabetes mellitus</i>	Não	9 (42,9)	10 (47,6)	19 (42,2)	0,757 ¹
	Sim	12 (57,1)	11 (52,4)	23 (54,8)	
<i>Hipertensão arterial</i>	Não	2 (9,5)	2 (9,5)	4 (9,5)	1 ²
	Sim	19 (90,5)	19 (90,5)	38 (90,5)	
<i>Dislipidemia</i>	Não	6 (28,6)	10 (47,6)	16 (38,1)	0,204 ¹
	Sim	15 (71,4)	11 (52,4)	26 (61,9)	
<i>Insuficiência renal crônica</i>	Não	20 (95,2)	15 (71,4)	35 (83,3)	0,093 ²
	Sim	1 (4,8)	6 (28,6)	7 (16,7)	
<i>Infarto agudo do miocárdio</i>	Não	13 (61,9)	14 (66,7)	27 (64,3)	0,747 ¹
	Sim	8 (38,1)	7 (33,3)	15 (35,7)	
<i>Doença arterial coronariana</i>	Não	13 (61,9)	12 (57,1)	25 (59,5)	0,753 ¹
	Sim	8 (38,1)	9 (42,9)	17 (40,5)	
<i>Insuficiência cardíaca congestiva</i>	Não	20 (95,2)	18 (85,7)	38 (90,5)	0,606 ²
	Sim	1 (4,8)	3 (14,3)	4 (9,5)	
<i>Consumo de tabaco</i>	Não	9 (42,9)	12 (57,1)	21 (50,0)	0,681 ²
	Atual	3 (14,3)	2 (9,5)	5 (11,9)	
	No passado	9 (42,9)	7 (33,3)	16 (38,1)	

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

4.2 Características descritivas segundo o cateterismo

Na sequência das análises, optou-se por categorizar os grupos quanto as características demográficas e clínicas por alterações obstrutivas arteriais ao cateterismo (normal e alterado). Do total de 42 pacientes, 9 apresentavam cateterismo sem alterações e 33 com obstrução coronariana.

A presença de dislipidemia e tabagismo mostrou-se diferente entre os dois grupos (Tabela 2). A hiperlipidemia foi maior no grupo dos pacientes com alteração obstrutiva (72,7% vs 22,2%, $p=0,016$), como também o consumo do tabaco, nos ex-fumantes evidenciou-se maior número de pacientes no grupo dos alterados (45,5% vs 11,1%; $p=0,042$), apesar de o número absoluto alto de não fumantes alterados ($n=16$), a proporção ainda se mostrou ligeiramente inferior em relação ao grupo normal que não fuma (48,5% vs 55,6%; $p=0,042$).

As demais variáveis avaliadas, sexo, faixa etária estabelecida no estudo, diabetes, hipertensão arterial, insuficiência renal crônica, infarto agudo do miocárdio, DAC e insuficiência cardíaca congestiva, não apresentaram diferenças significativas quando comparadas nos grupos com e sem alteração ao cateterismo (Tabela 2). Contudo, a presença do diabetes (60,6%; $p=0,257$), hipertensão (93,9%; $p=0,196$) sugerem estar mais presentes nos pacientes alterados, como também, a ausência de doença arterial coronariana no grupo normal (88,9%; $p=0,06$) parece estar mais evidente neste grupo.

Tabela 2. Características dos pacientes segundo a condição do cateterismo.

Característica	Cateterismo		Total n=42	Valor de p ¹
	Normal n=9 n (%)	Alterado n=33 n (%)		
<i>Gênero</i>				0,707
Feminino	5 (55,6)	14 (42,4)	19 (45,2)	
Masculino	4 (44,4)	19 (57,6)	23 (54,8)	
<i>Faixa etária</i>				1
≤62 anos	5 (55,6)	16 (48,5)	21 (50,0)	
>62 anos	4 (44,4)	17 (51,5)	21 (50,0)	
<i>Diabetes mellitus</i>				0,257
Não	6 (66,7)	13 (39,4)	19 (45,2)	
Sim	3 (33,3)	20 (60,6)	23 (54,8)	
<i>Hipertensão arterial</i>				0,196
Não	2 (22,2)	2 (6,1)	4 (9,5)	
Sim	7 (77,8)	31 (93,9)	38 (90,5)	
<i>Dislipidemia</i>				0,016
Não	7 (77,8)	9 (27,3)	16 (38,1)	
Sim	2 (22,2)	24 (72,7)	26 (61,9)	
<i>Insuficiência renal crônica</i>				1
Não	8 (88,9)	27 (81,8)	35 (83,3)	
Sim	1 (11,1)	6 (18,2)	7 (16,7)	
<i>Infarto agudo do miocárdio</i>				0,451
Não	7 (77,8)	20 (60,6)	27 (64,3)	
Sim	2 (22,2)	13 (39,4)	15 (35,7)	
<i>Doença arterial coronariana</i>				0,060
Não	8 (88,9)	17 (51,5)	25 (59,5)	
Sim	1 (11,1)	16 (48,5)	17 (40,5)	
<i>Insuficiência cardíaca congestiva</i>				0,561
Não	9 (100)	29 (87,9)	38 (90,5)	
Sim	0	4 (12,1)	4 (9,5)	
<i>Consumo de tabaco</i>				0,042
Não fuma	5 (55,6)	16 (48,5)	21 (50,0)	
Fumante atual	3 (33,3)	2 (6,1)	5 (11,9)	
Ex-fumante	1 (11,1)	15 (45,5)	16 (38,1)	

¹ Teste exato de Fisher.

4.3 Características das variáveis avaliadas no Rb-82 e MIBI segundo condição do cateterismo

Os pacientes foram também avaliados em relação aos parâmetros de alteração e normalidade no cateterismo com Rb-82 e o MIBI, exceto CFR global observada nesta casuística exclusivamente no PET-CT (Tabela 3). Observaram-se diferenças significativas nas variáveis: VDF repouso entre os radiofármacos, VDF no estresse do MIBI, escores SSS em ambos radiotracadores e SDS ao Rb-82 ($p < 0,05$).

Os valores de VDF repouso e estresse se elevam em ambos, ainda que dentro dos valores de normalidade nos com cateterismo alterado (Rb-82 alterados - 86,6mL no repouso vs 98,2mL no estresse; MIBI alterados - 92,8mL no repouso vs 100,5mL no estresse) e com volumes aumentados além da referência de normalidade, desde o repouso, nos pacientes sem alteração ao cateterismo (Rb-82 normal - 121,6mL no repouso vs 129,7mL no estresse; MIBI normal - 136,9mL no repouso vs 143,2mL no estresse).

Quanto aos escores perfusionais nos normais e alterados ao cateterismo, as imagens do estresse entre Rb-82 e MIBI tiveram diferenças significativas ($p < 0,001$) com maiores valores do somatório no Rb-82 ao estresse (SSS) - 11,3 vs 10,5 - e menores valores nos normais em relação ao MIBI (2,7 vs 4,2). No escore de reversibilidade ou transitoriedade (SDS), o Rb-82 apresentou valores médios próximos ao dobro do MIBI no grupo dos alterados (7,6 vs 3,9) e quando se observam nos pacientes sem alteração, o SDS foi menor no Rb-82 (1,7 vs 2,0).

Não houve diferença significativa entre os outros parâmetros avaliados ($p > 0,05$), como FEVE e VSF no repouso e no estresse, SRS, $\Delta FEVE$ e CFR global. Contudo, a FEVE estresse foi ligeiramente maior no Rb-82 (55,5% vs 54%). Os valores de CFR global apresentaram valores discretamente menores nos alterados em relação aos normais (1,96 vs 2,19; $p = 0,61$), a FEVE repouso e estresse e o $\Delta FEVE$ mantiveram-se estáveis na categoria alterados ao RB-82 (0,48), enquanto que nos normais houve aumento (8,11) ($p = 0,15$).

Tabela 3. Características das variáveis avaliadas segundo a condição do cateterismo.

Variável		Cateterismo			Valor de p ¹
		Normal n = 9	Alterado n = 33	Total n = 42	
		Média (DP) Mediana (vmín-vmáx)	Média (DP) Mediana (vmín-vmáx)	Média (DP) Mediana (vmín-vmáx)	
FEVE em repouso	Rubidio-82	43,11 (20,29) 43 (0-71)	53,39 (19,35) 59 (12-83)	51,19 (19,77) 55,5 (0-83)	0,169
	^{99m} Tc-Sestamibi	48,00 (10,45) 49 (35-66)	55,00 (15,80) 57 (22-91)	53,38 (14,91) 57 (22-91)	0,221
FEVE em estresse	Rubidio-82	51,22 (14,26) 51 (27-72)	53,88 (14,75) 58 (16-78)	53,31 (14,52) 55,5 (16-78)	0,632
	^{99m} Tc-Sestamibi	45,44 (12,69) 43 (29-67)	54,38 (15,39) 57,5 (19-82)	52,41 (15,16) 54 (19-82)	0,120
VDF em repouso	Rubidio-82	121,56 (37,86) 133 (60-179)	86,61 (37,54) 82 (40-182)	94,10 (39,88) 87 (40-182)	0,018
	^{99m} Tc-Sestamibi	136,89 (50,91) 142 (60-225)	92,80 (43,55) 87,5 (35-227)	102,97 (48,45) 89 (35-227)	0,015
VDF em estresse	Rubidio-82	129,67 (45,73) 135 (63-192)	98,18 (41,92) 91 (51-221)	104,93 (44,17) 95 (51-221)	0,057
	^{99m} Tc-Sestamibi	143,22 (51,75) 146 (59-210)	100,47 (51,34) 90,5 (37-243)	109,85 (53,85) 94 (37-243)	0,034
VSF em repouso	Rubidio-82	69,00 (33,68) 73 (17-126)	45,70 (36,44) 36 (10-140)	50,69 (36,76) 36,5 (10-140)	0,051 ²
	^{99m} Tc-Sestamibi	74,22 (37,00) 74 (20-143)	46,93 (39,08) 39 (3-169)	53,23 (39,86) 40 (3-169)	0,071
VSF em estresse	Rubidio-82	66,56 (33,85) 72 (18-126)	48,27 (33,29) 40 (14-142)	52,19 (33,85) 41,5 (14-142)	0,153
	^{99m} Tc-Sestamibi	82,67 (41,19) 83 (21-144)	52,25 (45,12) 37 (7-172)	58,93 (45,60) 41 (7-142)	0,077
SRS	Rubidio-82	1,00 (1,58) 0 (0-4)	3,70 (4,32) 2 (0-14)	3,12 (4,04) 1,5 (0-14)	0,091 ²
	^{99m} Tc-Sestamibi	2,22 (2,91) 1 (0-7)	6,50 (6,62) 3,5 (0-20)	5,56 (6,24) 3 (0-20)	0,092 ²
SSS	Rubidio-82	2,67 (3,04) 2 (0-8)	11,30 (6,65) 12 (0-25)	9,45 (7,01) 8 (0-25)	<0,001
	^{99m} Tc-Sestamibi	4,22 (3,53) 6 (0-9)	10,47 (8,08) 10 (0-29)	9,10 (7,74) 7 (0-29)	0,002
SDS	Rubidio-82	1,67 (2,06) 0 (0-5)	7,61 (5,32) 7 (0-20)	6,33 (5,38) 5 (0-20)	<0,001
	^{99m} Tc-Sestamibi	2,00 (2,78) 0 (0-7)	3,94 (4,24) 3 (0-16)	3,51 (4,01) 3 (0-16)	0,205
Δ FEVE	Rubidio-82	8,11 (7,64) 7 (1-27)	0,48 (15,04) 0 (-49; 24)	2,12 (14,07) 3 (-49; 27)	0,152
	^{99m} Tc-Sestamibi	-2,56 (5,70) -4 (-8; 10)	0,10 (6,58) 0 (-14; 14)	-0,51 (6,42) -1 (-14; 14)	0,282
CFR Global		2,17 (0,73) 2,19 (1,37-3,56)	2,04 (0,69) 1,96 (1,08-3,88)	2,07 (0,69) 2,00 (1,08-3,88)	0,611

¹ Teste t de Student; ² Teste Mann-Whitney.

4.4 Sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia dos métodos

Para avaliar a acurácia diagnóstica do MIBI e Rb-82 foi utilizado o método de curva ROC (*receiver operator characteristic curve*) que calcula a área segundo a sensibilidade e a especificidade dos métodos. Também foi utilizada a regressão logística para determinar a classificação a partir dos dados contínuos dos métodos. Foram calculados o valor preditivo positivo (VPP), negativo (VPN) e acurácia (A) das técnicas. Encontraram-se diferenças significativas entre as áreas sob as curvas ROC dos dois métodos para o valor de SSS e SDS considerando como padrão ouro o cateterismo (classificação a partir de um vaso obstruído no CATE $\geq 50\%$ pelo SSS e SDS dos 17 segmentos).

Por essa categorização, obteve-se um valor de sensibilidade do Rb-82 de 90,9%, com VPP de 88,2%; $p=0,012$ para o SSS e de 87,8%, com VPP de 87,8%; $p=0,012$ para o SDS (Tabela 4). As áreas sobre curva nos gráficos 1 e 2, demonstraram superioridade do Rb-82 com maior exatidão e acurácia do método em relação ao MIBI na amostra avaliada.

Tabela 4. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia para SSS e SDS segundo os métodos Rb-82 e MIBI e referência o cateterismo (a partir de um vaso com obstrução $\geq 50\%$).

	Área sob a curva (IC95%)	Valor de p	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
<i>Cateterismo vasos</i>		0,0128					
MIBI SSS	0,727 (0,571-0,858)		100	0	78	-	78,05
Rb-82 SSS	0,877 (0,744-0,960)		90,91	55,56	88,24	62,50	83,33
<i>Cateterismo vasos</i>		0,0128					
MIBI SDS	0,641 (0,469-0,779)		100	0	78,05	-	78,05
Rb-82 SDS	0,860 (0,715-0,946)		87,88	55,56	87,88	55,56	80,95

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

Gráfico 1. Curva ROC para SSS geral segundo os métodos MIBI e Rb-82 (área sob a curva ROC MIBI = 0,727; ROC Rb-82=0,87).

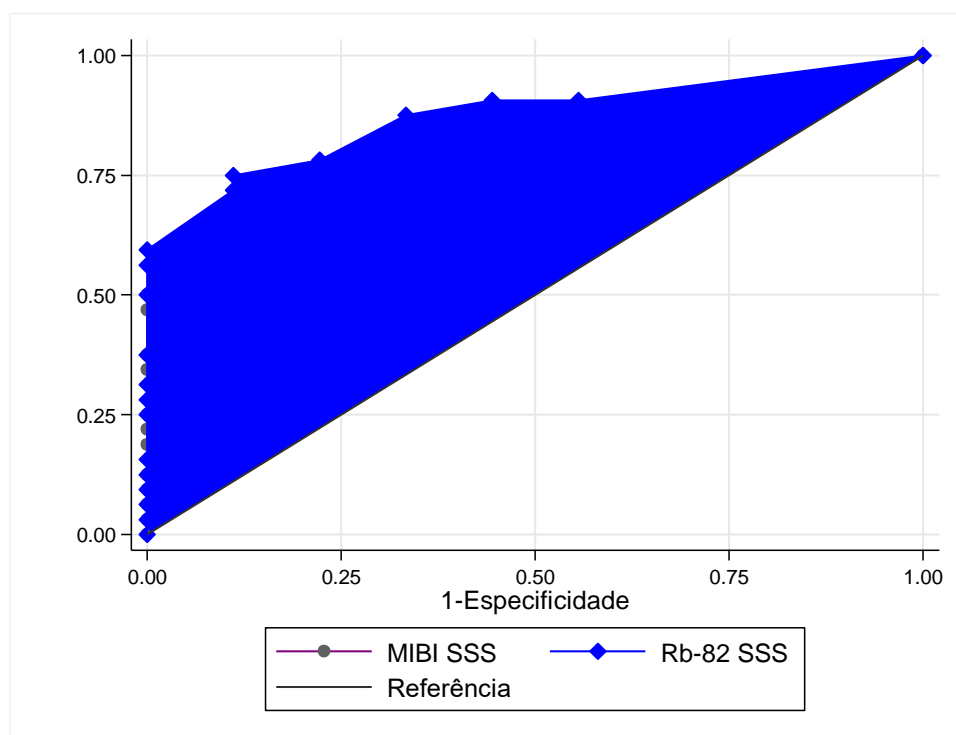
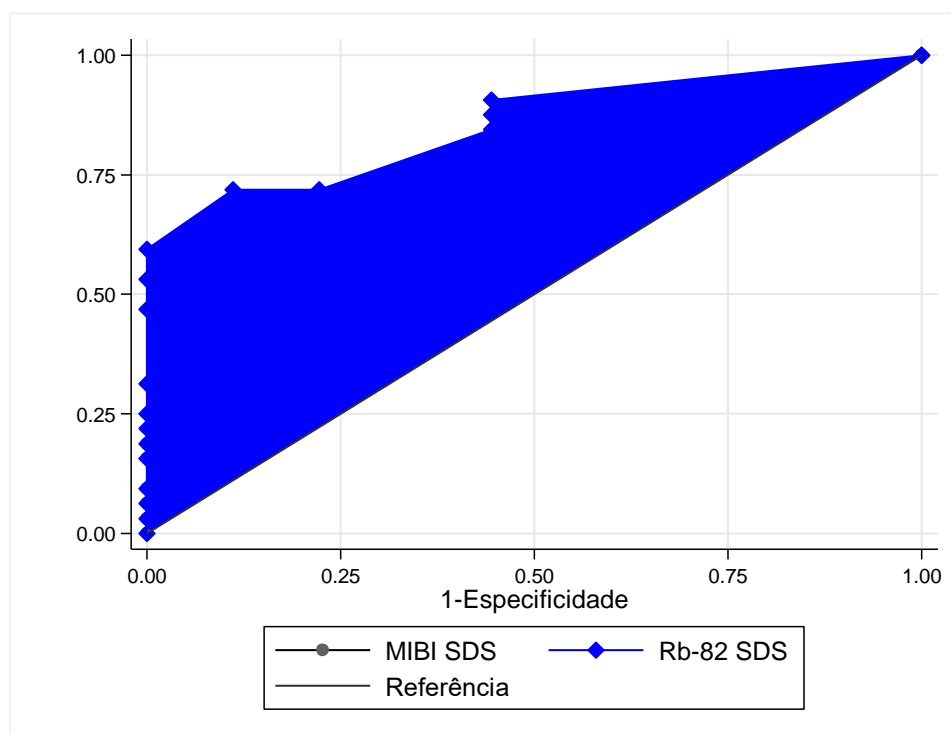


Gráfico 2. Curva ROC para SDS geral segundo os métodos MIBI e Rb-82 (área sob a curva ROC MIBI = 0,641; ROC Rb-82=0,860).



Nas Tabelas 5, 6, 7 e 8, foram detalhados os resultados obtidos pelo método não-paramétrico do cálculo da curva ROC para MIBI e Rb-82 segundo SSS global e SDS global (nos 17 segmentos). Através segmentação pelo cut-off do SSS e SDS, o Rb-82 manteve o padrão precisão superior em comparação ao MIBI na maioria dos pontos. Como exemplo, no escore de reversibilidade (SDS), houve maior sensibilidade em cut-off de menor valor e maior especificidade em de maior valor (cut-off ≥ 2 : Rb-82 S= 87,8% vs MIBI S=62,5%; cut-off ≥ 5 : Rb-82 E=88,9% vs MIBI 77,8%) (Tabela 7 e 8).

Tabela 5. Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para MIBI SSS.

Valor de cut-off	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
≥0	100	0	78,05	1	
≥1	81,25	33,33	70,73	1,2187	0,5625
≥3	78,13	33,33	68,29	1,1719	0,6563
≥4	78,13	44,44	70,73	1,4062	0,4922
≥5	75	44,44	68,29	1,3500	0,5625
≥6	68,75	44,44	63,41	1,2375	0,7031
≥7	62,50	66,67	63,41	1,8750	0,5625
≥8	59,38	88,89	65,85	5,3438	0,4570
≥9	53,13	88,89	60,98	4,7813	0,5273
≥11	50	100	60,98		0,5000
≥12	46,88	100	58,54		0,5313
≥13	37,50	100	51,22		0,6250
≥16	34,38	100	48,78		0,6563
≥17	25	100	41,46		0,7500
≥18	21,88	100	39,02		0,7813
≥19	18,75	100	36,59		0,8125
≥20	12,50	100	31,71		0,8750
≥21	9,38	100	29,27		0,9063
≥25	6,25	100	26,83		0,9375
≥29	3,13	100	24,39		0,9688
>29	0	100	21,95		1

Tabela 6. Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para Rb-82 SSS.

Valor de cut-off	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
≥0	100	0	78,57	1	
≥2	90,91	44,44	80,95	1,6364	0,2045
≥3	90,91	55,56	83,33	2,0455	0,1636
≥5	87,88	66,67	83,33	2,6364	0,1818
≥6	78,79	77,78	78,57	3,5455	0,2727
≥7	75,76	88,89	78,57	6,8182	0,2727
≥8	72,73	88,89	76,19	6,5455	0,3068
≥9	60,61	100	69,05		0,3939
≥11	57,58	100	66,67		0,4242
≥12	51,52	100	61,90		0,4848
≥13	39,39	100	52,38		0,6061
≥14	33,33	100	47,62		0,6667
≥15	30,30	100	45,24		0,6970
≥16	27,27	100	42,86		0,7273
≥17	18,18	100	35,71		0,8182
≥19	15,15	100	33,33		0,8485
≥20	12,12	100	30,95		0,8788
≥23	9,09	100	28,57		0,9091
≥24	6,06	100	26,19		0,9394
≥25	3,03	100	23,81		0,9697
>25	0	100	21,43		1

Tabela 7. Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para MIBI SDS.

Valor de cut-off	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
≥0	100	0	78,05	1	
≥1	65,63	55,56	63,41	1,4766	0,6187
≥2	62,50	55,56	60,98	1,4063	0,6750
≥3	56,25	66,67	58,54	1,6875	0,6563
≥4	43,75	77,78	51,22	1,9688	0,7232
≥5	34,38	77,78	43,90	1,5469	0,8437
≥6	31,25	77,78	41,46	1,4063	0,8839
≥7	28,13	88,89	41,46	2,5313	0,8086
≥8	18,75	100	36,59		0,8125
≥9	15,63	100	34,15		0,8438
≥10	9,38	100	29,27		0,9063
≥13	6,25	100	26,83		0,9375
≥16	3,13	100	24,39		0,9688
>16	0	100	21,95		1

Tabela 8. Sensibilidade, especificidade, acurácia, LR+ e LR- para Rb-82 SDS.

Valor de cut-off	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
≥0	100	0	78,57	1	
≥1	90,91	55,56	83,33	2,0455	0,1636
≥2	87,88	55,56	80,95	1,9773	0,2182
≥3	84,85	55,56	78,57	1,9091	0,2727
≥4	72,73	77,78	73,81	3,2727	0,3506
≥5	72,73	88,89	76,19	6,5455	0,3068
≥6	60,61	100	69,05		0,3939
≥7	54,55	100	64,29		0,4545
≥8	48,48	100	59,52		0,5152
≥9	33,33	100	47,62		0,6667
≥10	30,30	100	45,24		0,6970
≥11	24,24	100	40,48		0,7576
≥12	21,21	100	38,10		0,7879
≥13	18,18	100	35,71		0,8182
≥15	15,15	100	33,33		0,8485
≥16	9,09	100	28,57		0,9091
≥19	6,06	100	26,19		0,9394
≥20	3,03	100	23,81		0,9697
>20	0	100	21,43		1

Outras formas de categorização por território arterial foram utilizadas para avaliação de acurácia diagnóstica do método. Deste forma, Valores de sensibilidade, especificidade e acurácia (classificação), assim como a razão de verossimilhança positiva (LR+) e negativa (LR-) considerando cada região (DA, CD e CX) do SSS, SRS e SDS segundo os pontos de corte obstrução no CATE de 50% e 70% são apresentadas nas tabelas 9, 10, 11, 12, 13 e 14. Por esta análise, os valores de especificidade chegaram, por exemplo, no território de DA com SDS ≥ 4 a 95% ($p < 0,0003$).

Tabela 9. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SDS na região DA segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (DA ≥ 50).

	Área sob a curva (IC95%)	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
<i>Cateterismo DA (≥ 50)</i>							
Rb-82 SDS	0,647 (0,480-0,784)	≥ 0	100	0	59,52	1	
		≥ 1	56	64,71	59,52	1,5867	0,6800
		≥ 2	48	70,59	57,14	1,6320	0,7367
		≥ 3	32	94,12	57,14	5,4400	0,7225
		≥ 4	28	100	57,14		0,7200
		≥ 5	24	100	54,76		0,7600
		≥ 11	8	100	45,24		0,9200
		≥ 13	4	100	42,86		0,9600
MIBI SDS	0,500 (0,351-0,671)	≥ 0	100	0	58,54	1	
		≥ 1	33,33	64,71	46,34	0,9444	1,0303
		≥ 2	25	76,47	46,34	1,0625	0,9808
		≥ 3	16,67	82,35	43,90	0,9444	1,0119
		≥ 4	16,67	88,24	46,34	1,4167	0,9444
		≥ 8	4,17	100	43,90		0,9583
		> 8	0	100	41,46		1
Valor de p	0,1343						

LR+: razão de verossimilhança positivo; LR-: razão de verossimilhança negativo.

Tabela 10. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SDS na região CD segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (CD ≥ 50).

	Área sob a curva (IC95%)	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
<i>Cateterismo</i>							
<i>CD (≥ 50)</i>							
Rb-82 SDS	0,755 (0,606-0,879)	≥ 0	100	0	61,90	1	
		≥ 1	73,08	75	73,81	2,9231	0,3590
		≥ 2	57,69	75	64,29	2,3077	0,5641
		≥ 3	46,15	87,50	61,90	3,6923	0,6154
		≥ 4	38,46	93,75	59,52	6,1538	0,6564
		≥ 5	26,92	93,75	52,38	4,3077	0,7795
		≥ 6	23,08	93,75	50	3,6923	0,8205
		≥ 7	23,08	100	52,38		0,7692
		≥ 8	11,54	100	45,24		0,8846
		≥ 9	7,69	100	42,86		0,9231
		≥ 11	3,85	100	40,48		0,9615
		> 11	0	100	38,10		1
MIBI SDS	0,489 (0,329-0,649)	≥ 0	100	0	60,98	1	
		≥ 1	32	62,50	43,90	0,8533	1,0880
		≥ 2	28	68,75	43,90	0,8960	1,0473
		≥ 3	24	75	43,90	0,9600	1,0133
		≥ 4	16	93,75	46,34	2,5600	0,8960
		≥ 5	8	93,75	41,46	1,2800	0,9813
		≥ 7	4	100	41,46		0,9600
		> 7	0	100	39,02		1
Valor de p	0,0018						

LR+: razão de verossimilhança positivo; LR-: razão de verossimilhança negativo.

Tabela 11. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SDS na região CX segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (CX \geq 70).

	Área sob a curva (IC95%)	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
<i>Cateterismo</i>							
<i>CX (\geq70)</i>							
Rb-82 SDS	0,643 (0,480-0,784)	\geq 0	100	0	35,71	1	
		\geq 1	73,33	55,56	61,90	1,6500	0,4800
		\geq 2	60	66,67	64,29	1,8000	0,6000
		\geq 3	46,67	70,37	61,90	1,5750	0,7579
		\geq 4	40	77,78	64,29	1,8000	0,7714
		\geq 5	20	81,48	59,52	1,0800	0,9818
		\geq 6	20	88,89	64,29	1,8000	0,9000
		\geq 7	6,67	92,59	61,90	0,9000	1,0080
		\geq 9	6,67	96,30	64,29	1,8000	0,9692
		\geq 15	6,67	100	66,67		0,9333
		>15	0	100	64,29		1
MIBI SDS	0,549 (0,369-0,701)	\geq 0	100	0	35,71	1	
		\geq 1	46,67	62,96	57,14	1,2600	0,8471
		\geq 2	40	70,37	59,52	1,3500	0,8526
		\geq 3	26,67	70,37	54,76	0,9000	1,0421
		\geq 4	20	88,89	64,29	1,8000	0,9000
		\geq 6	13,33	96,30	66,67	3,6000	0,9000
		\geq 9	0	96,30	61,90	0	1,0385
		>9	0	100	64,29		1
Valor de p	0,1971						

LR+: razão de verossimilhança positivo; LR-: razão de verossimilhança negativo.

Tabela 12. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SSS na região DA segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (DA ≥ 50).

	Área sob a curva (IC95%)	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
<i>Cateterismo</i>							
<i>DA (≥ 50)</i>							
Rb-82 SSS	0,665 (0,505-0,804)	≥ 0	100	0	59,52	1	
		≥ 1	64	58,82	61,90	1,5543	0,6120
		≥ 2	60	64,71	61,90	1,7000	0,6182
		≥ 3	48	82,35	61,90	2,7200	0,6314
		≥ 4	36	88,24	57,14	3,0600	0,7253
		≥ 5	32	88,24	54,76	2,7200	0,7707
		≥ 7	20	94,12	50	3,4000	0,8500
		≥ 10	16	100	50	0,8400	
		≥ 13	12	100	47,62	0,8800	1
		≥ 15	8	100	45,24	0,9200	
		≥ 16	4	100	42,86	0,9600	
		> 16	0	100	40,48	1	
MIBI SSS	0,544 (0,374-0,693)	≥ 0	100	0	58,54	1	
		≥ 1	50	58,82	53,66	1,2143	0,8500
		≥ 2	41,67	64,71	51,22	1,1806	0,9015
		≥ 3	29,17	64,71	43,90	0,8264	1,0947
		≥ 4	25	76,47	46,34	1,0625	0,9808
		≥ 7	20,83	88,24	48,78	1,7708	0,8972
		≥ 8	20,83	94,12	51,22	3,5417	0,8411
		≥ 11	12,50	94,12	46,34	2,1250	0,9297
		≥ 13	8,33	94,12	43,90	1,4167	0,9740
		≥ 16	8,33	100	46,34		0,9167
		> 16	0	100	41,46		1
Valor de p	0,1052						

LR+: razão de verossimilhança positivo; LR-: razão de verossimilhança negativo.

Tabela 13. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SSS na região CD segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (CD ≥ 50).

	Área sob a curva (IC95%)	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
<i>Cateterismo CD (≥ 50)</i>							
Rb-82 SSS	0,828 (0,686-0,930)	≥ 0	100	0	61,90	1	
		≥ 1	84,62	75	80,95	3,3846	0,2051
		≥ 2	73,08	75	73,81	2,9231	0,3590
		≥ 4	65,38	87,50	73,81	5,2308	0,3956
		≥ 5	53,85	87,50	66,67	4,3077	0,5275
		≥ 6	34,62	93,75	57,14	5,5385	0,6974
		≥ 7	34,62	100	59,52		0,6538
		≥ 8	26,92	100	54,76		0,7308
		≥ 9	19,23	100	50		0,8077
		≥ 11	15,38	100	47,62		0,8462
		≥ 15	3,85	100	40,48		0,9615
		> 15	0	100	38,10		1
MIBI SSS		0,676 (0,519-0,819)	≥ 0	100	0	60,98	1
	≥ 1		68	50	60,98	1,3600	0,6400
	≥ 2		64	56,25	60,98	1,4629	0,6400
	≥ 3		56	68,75	60,98	1,7920	0,6400
	≥ 4		52	87,50	65,85	4,1600	0,5486
	≥ 5		48	87,50	63,41	3,8400	0,5943
	≥ 6		40	87,50	58,54	3,2000	0,6857
	≥ 7		28	93,75	53,66	4,4800	0,7680
	≥ 9		28	100	56,10		0,7200
	≥ 10		24	100	53,66		0,7600
	≥ 12		20	100	51,22		0,8000
	≥ 13		16	100	48,78		0,8400
	≥ 14		8	100	43,90		0,9200
	≥ 16	4	100	41,46		0,9600	
	> 16	0	100	39,02		1	
Valor de p	0,0471						

LR+: razão de verossimilhança positivo; LR-: razão de verossimilhança negativo.

Tabela 14. Áreas sob a curva ROC, sensibilidade, especificidade e acurácia para SSS na região CX segundo os métodos Rb-82 e MIBI usando como padrão-ouro o cateterismo (CX ≥ 70).

	Área sob a curva (IC95%)	Ponto de corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Classificação (%)	LR+	LR-
<i>Cateterismo CX (≥ 70)</i>							
Rb-82 SSS	0,657 (0,505-0,804)	≥ 0	100	0	35,71	1	
		≥ 1	73,33	51,85	59,52	1,5231	0,5143
		≥ 2	66,67	62,96	64,29	1,8000	0,5294
		≥ 3	66,67	70,37	69,05	2,2500	0,4737
		≥ 4	53,33	74,07	66,67	2,05710	0,6300
		≥ 6	33,33	77,78	61,90	1,5000	0,8571
		≥ 7	26,67	81,48	61,90	1,4400	0,9000
		≥ 8	20,00	88,89	64,29	1,8000	0,9000
		≥ 9	13,33	92,59	64,29	1,8000	0,9360
		≥ 11	13,33	96,30	66,67	3,6000	0,9000
		≥ 13	6,67	96,30	64,29	1,8000	0,9692
		≥ 15	6,67	100	66,67		0,9333
		> 15	0	100	64,29		1
MIBI SSS	0,630 (0,469-0,779)	≥ 0	100	0	34,15	1	
		≥ 1	64,29	51,85	56,10	1,3352	0,6888
		≥ 2	64,29	59,26	60,98	1,5779	0,6027
		≥ 3	57,14	62,96	60,98	1,5429	0,6807
		≥ 4	50	81,48	70,73	2,7000	0,6136
		≥ 5	42,86	81,48	68,29	2,3143	0,7013
		≥ 6	35,71	88,89	70,73	3,2143	0,7232
		≥ 7	28,57	88,89	68,29	2,5714	0,8036
		≥ 8	7,14	88,89	60,98	0,6429	1,0446
		≥ 9	7,14	92,59	63,41	0,9643	1,0029
		≥ 10	7,14	96,30	65,85	1,9286	0,9643
		≥ 13	0	96,30	63,41	0	1,0385
		> 13	0	100	65,85		1
Valor de p	0,9252						

LR+: razão de verossimilhança positivo; LR-: razão de verossimilhança negativo.

4.5 Concordância entre os métodos Rb-82 e MIBI

A concordância entre os valores de FEVE, VDF, VSF em repouso e estresse, assim como SRS, SSS e SDS dos dois métodos (MIBI e Rb-82) foi avaliada pelo coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e o coeficiente de concordância de Lin com seus respectivos intervalos de confiança. FEVE em repouso e estresse assim como VDF e VSF em repouso e estresse apresentaram valores de concordância altos. Os valores de SSS, SRS e SDS apresentaram concordâncias moderadas (Tabela 15).

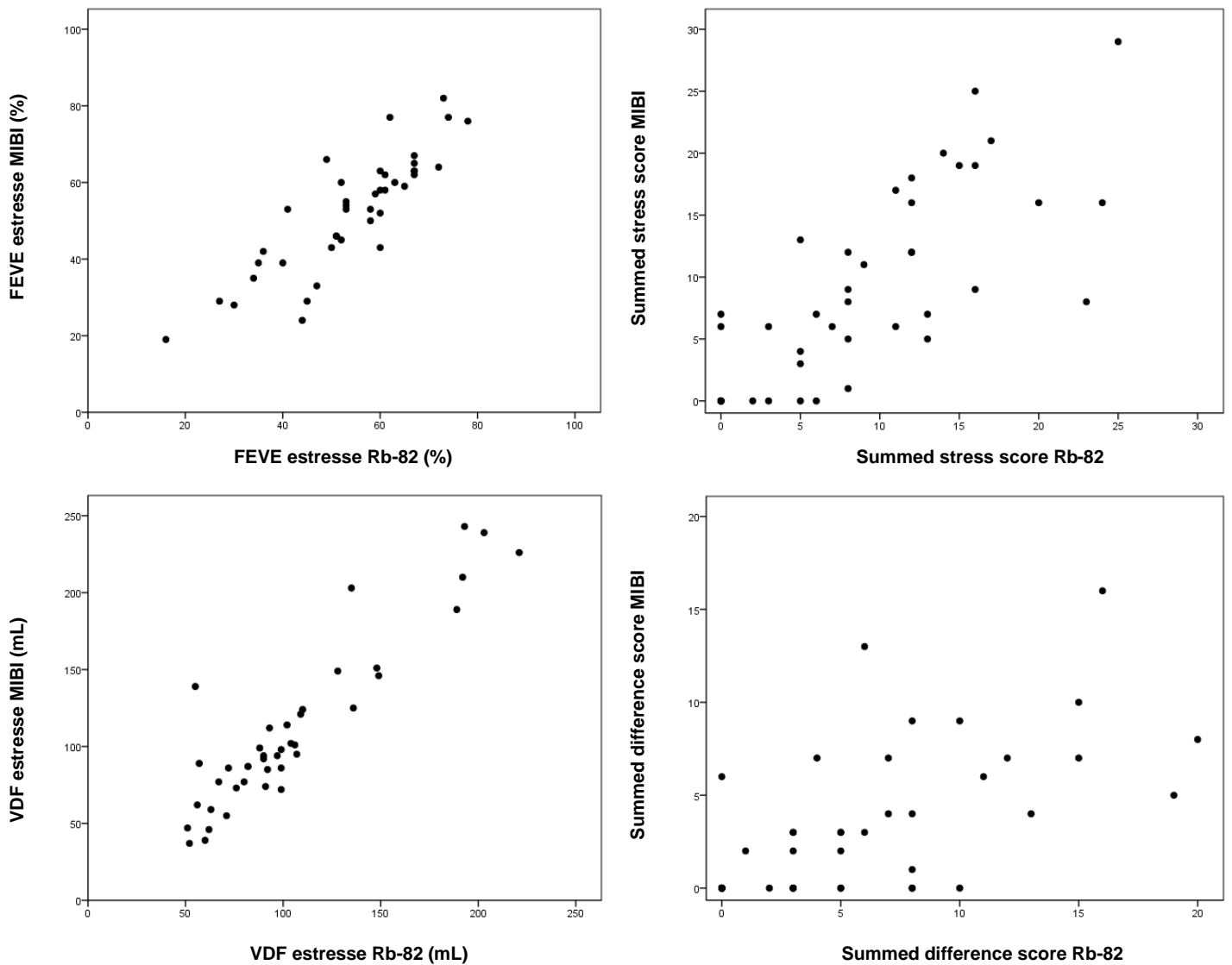
Tabela 15. Coeficiente de correlação intraclasse (CCI) para avaliar a concordância entre os métodos Rb-82 e MIBI.

Variável	Coeficiente de correlação intraclasse (CCI)	Coeficiente de concordância de Lin	Valor de p
	(IC95%)	(IC95%)	
<i>FEVE em repouso</i>	0,745 (0,564-0,858)	0,744 (0,612-0,876)	<0,001
<i>FEVE em estresse</i>	0,856 (0,746-0,920)	0,850 (0,765-0,935)	<0,001
<i>VDF em repouso</i>	0,888 (0,797-0,940)	0,853 (0,780-0,926)	<0,001
<i>VDF em estresse</i>	0,897 (0,815-0,944)	0,890 (0,832-0,949)	<0,001
<i>VSF em repouso</i>	0,941 (0,891-0,969)	0,929 (0,890-0,967)	<0,001
<i>VSF em estresse</i>	0,894 (0,810-0,942)	0,874 (0,821-0,928)	<0,001
<i>SRS</i>	0,741 (0,564-0,853)	0,657 (0,525-0,788)	<0,001
<i>SSS</i>	0,755 (0,585-0,861)	0,755 (0,622-0,888)	<0,001
<i>SDS</i>	0,586 (0,343-0,756)	0,500 (0,308-0,692)	<0,001

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Gráficos de dispersão entre os valores são apresentados entre os valores para Rb-82 e MIBI (Gráfico 3).

Gráfico 3. Dispersão dos dados de FEVE estresse, VDF estresse, SSS e SDS para Rb-82 e MIBI.



4.6 Correlação entre CATE e reserva do fluxo coronariano (CFR) ao Rb-82

Os valores do cateterismo DA, CD e CX foram correlacionados com os valores de reserva do fluxo coronariano DA, CD e CX. Os resultados são apresentados na tabela 16. Quando comparados os grupos segundo o resultado do cateterismo (normal vs. alterado) para os dois pontos de corte: para obstrução $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, os pacientes se distribuíram da seguinte forma, 9 e 13 normais e 33 e 29 alterados, respectivamente. Não se observaram diferenças significativas entre os grupos. Contudo, nos pacientes com CATE alterado a CFR por territórios vasculares foi inferior a 2,0, ou na média ou mediana.

Tabela 16. Comparação entre os valores de reserva do fluxo coronariano segundo o cateterismo (normal e alterado).

Reserva do fluxo coronariano		Cateterismo		Valor de p [‡]
		Normal	Alterado	
		Média (DP) Mediana (vmín-vmáx)	Média (DP) Mediana (vmín-vmáx)	
(CATE $\geq 50\%$)	N	9	33	
	DA	2,41 (0,83) 2,38 (1,25-4,44)	2,05 (0,85) 1,82 (1,00-4,11)	0,193
	CD	2,02 (0,77) 2,05 (0,77-3,82)	1,82 (0,75) 1,67 (0,56-3,33)	0,408
	CX	1,96 (0,57) 1,87 (1,07-3,25)	1,97 (0,89) 2,04 (0,75-3,61)	0,955
(CATE $\geq 70\%$)	N	13	29	
	DA	2,29 (0,81) 2,17 (1,25-4,44)	2,08 (0,90) 1,90 (1,00-4,11)	0,423
	CD	2,07 (0,71) 2,07 (0,77-3,82)	1,74 (0,77) 1,52 (0,56-3,33)	0,159
	CX	2,02 (0,58) 1,92 (1,07-3,25)	1,86 (0,94) 1,33 (0,75-3,61)	0,489

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. [‡] Teste t de Student. N: número

A correlação entre CFR e CATE, apesar de não ser significativa, sugeriu que houve inversão da relação entre grau de estenose ao CATE e valores da CFR por território vascular, desta forma, maiores graus de estenose ao CATE podem representar menores valores de reserva coronariana nesta amostra (Tabela 17).

Tabela 17. Correlação entre o cateterismo e a reserva do fluxo coronariano (CFR).

Coeficiente de correlação [‡] (valor de p)	Cateterismo		
	<i>Descendente anterior</i>	<i>Coronária direita</i>	<i>Circunflexo</i>
Reserva do fluxo coronariano			
<i>Descendente anterior</i>	-0,232 (0,139)	0,150 (0,344)	0,080 (0,615)
<i>Coronária direita</i>	-0,082 (0,608)	-0,277 (0,075)	-0,004 (0,980)
<i>Circunflexo</i>	-0,270 (0,084)	-0,040 (0,803)	-0,036 (0,823)

[‡] Coeficiente de correlação de Spearman.

Na representação do gráfico 4, foi realizada a relação entre a reserva de fluxo coronariano e o grau de obstrução ao cateterismo por território arterial. Apesar da notada dispersão entre pontos nos gráficos, observou-se ligeira concentração da população com menores valores de reserva de fluxo coronariano nos maiores graus de obstrução ao cateterismo.

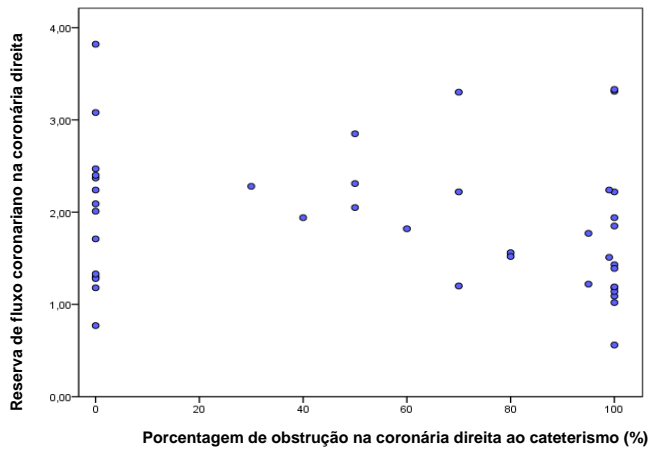
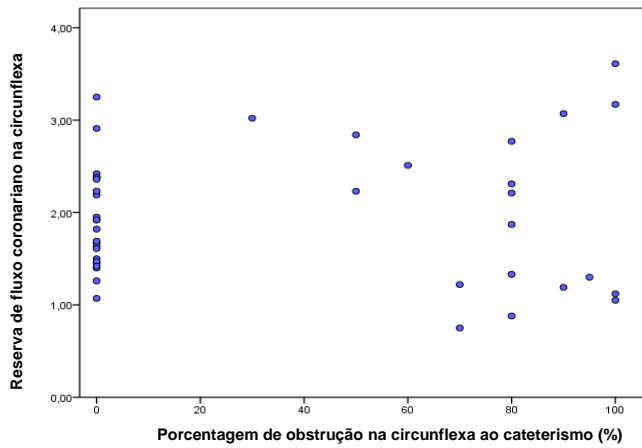
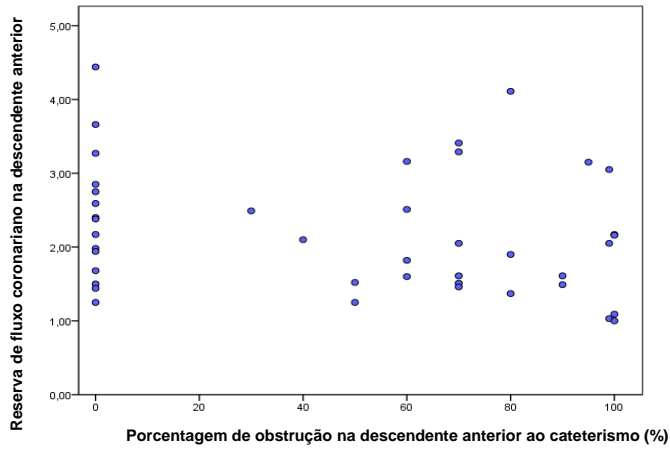


Gráfico 4. Distribuição das reservas de fluxo coronariano das artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita e o cateterismo das respectivas artérias.

4.7 Distribuição do Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) para Rb-82 e MIBI segundo vasos acometidos

Na comparação das médias do valor do Δ FEVE (FEVE estresse – repouso), as evidências amostrais permitem afirmar que não existem diferenças entre os valores médios da queda de FEVE no grupo MIBI ($p=0,1666$) e Rb-82 ($p=0,356$), segundo os vasos acometidos (a partir de $\geq 50\%$)(Tabela 18).

Tabela 18. Relação do Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) para MIBI e Rb-82 segundo *vasos* acometidos (3 categorias).

Δ FEVE (FEVE estresse-repouso)	Acometimento de vasos			Valor de p^1
	0 vaso	1 vaso	≥ 2 vasos	
<i>MIBI</i>				
Média (DP) ²	-2,56 (5,70) ^a	2,89 (8,10) ^a	-1,10 (5,62) ^a	0,166
Mediana (vmín-vmáx)	-4 (-8; -10)	6 (-14; 12)	0 (-10; 14)	
<i>Rb-82</i>				
Média (DP) ²	8,11 (7,64) ^a	1,20 (5,71) ^a	0,17 (17,76) ^a	0,356
Mediana (vmín-vmáx)	7 (1; 27)	2 (-8; 8)	0 (-49; 24)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. ¹ Análise de variância de um fator (ANOVA one-way). ² Teste de Bonferroni para comparação por pares de tratamentos, grupos com a mesma letra não apresentam diferenças significativas.

Nos gráficos 5 e 6, houve aparente queda do Δ FEVE no Rb-82, contudo similar tendência não foi observada no MIBI, considerando que as diferenças não foram significativas com relação ao número de vasos com estenose em ambos os radioisótopos ($p>0,05$).

Gráfico 5. Distribuição do Δ FEVE Rb-82 segundo vasos acometidos.

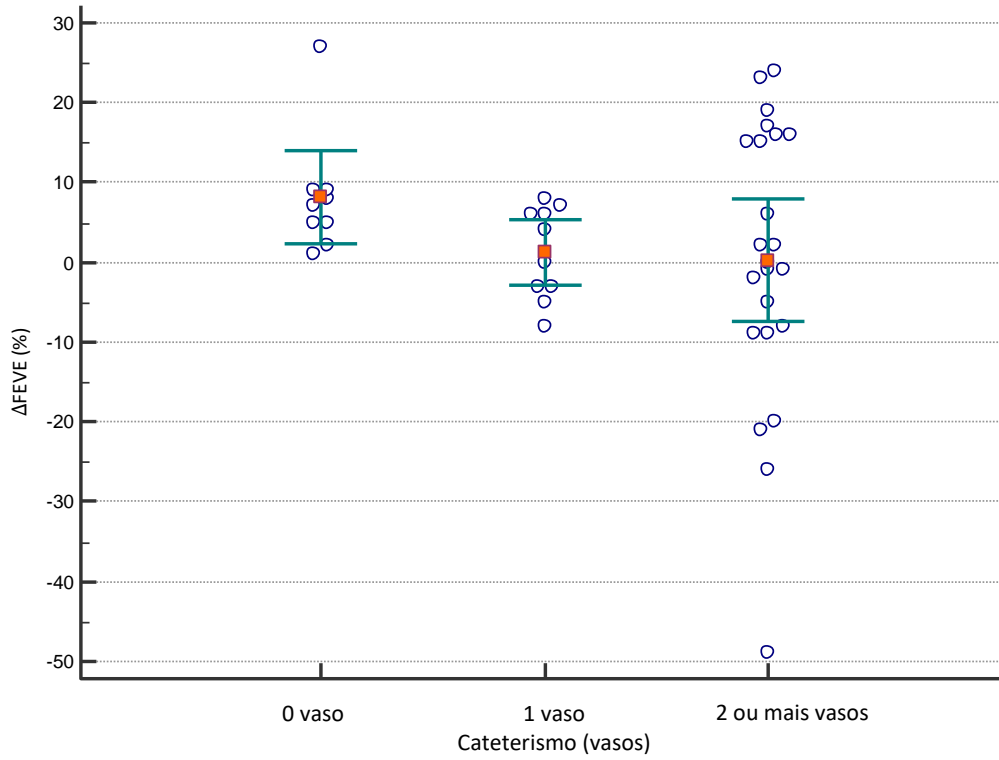
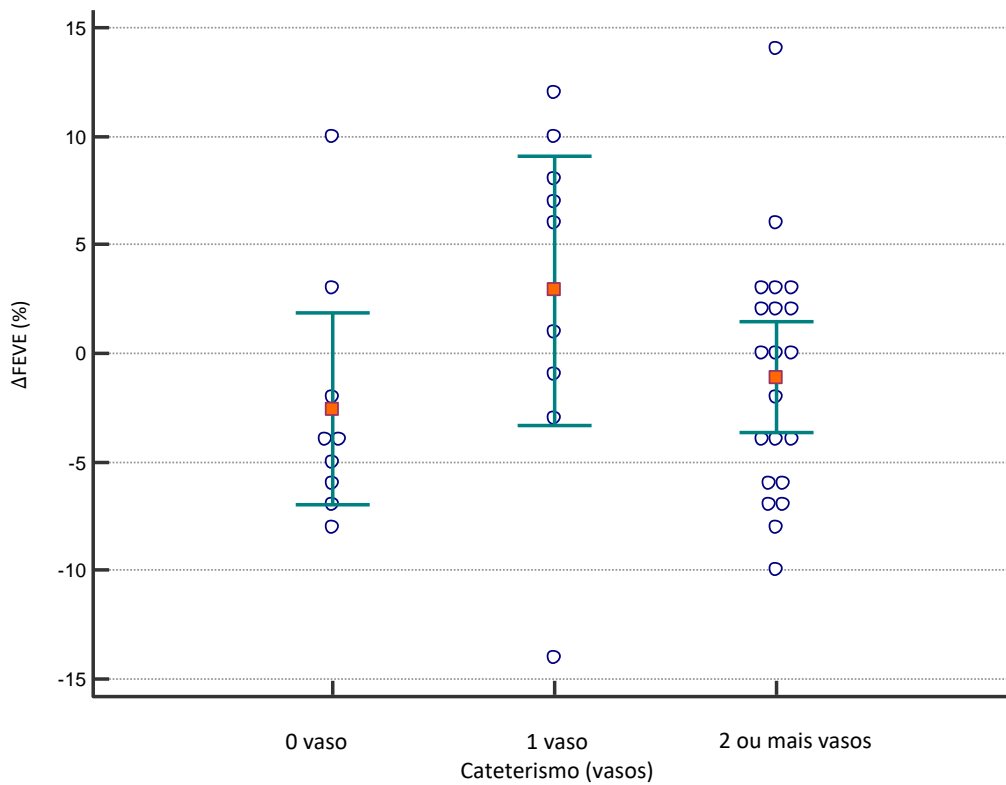


Gráfico 6. Distribuição da Δ FEVE MIBI segundo vasos acometidos.



4.8 Distribuição do Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) para Rb-82 segundo reserva de fluxo coronariano (CFR) global.

Em outra análise entre uma variável de função ventricular e a reserva de fluxo coronariana (CFR) global foi evidenciada diferença significativa ($p=0,024$) entre os grupos normal e alterado. No grupo alterado com CFR global $<2,0$ houve redução do Δ FEVE em 2,7% (Gráfico 7 e Tabela 19). Em contrapartida, no grupo normal a diferença entre FEVE estresse – repouso se elevou em aproximadamente 7%. Ambos os grupos apresentaram a mesma quantidade de pacientes, 21 indivíduos para cada.

Gráfico 7. Distribuição dos valores de Δ FEVE segundo a CFR global.

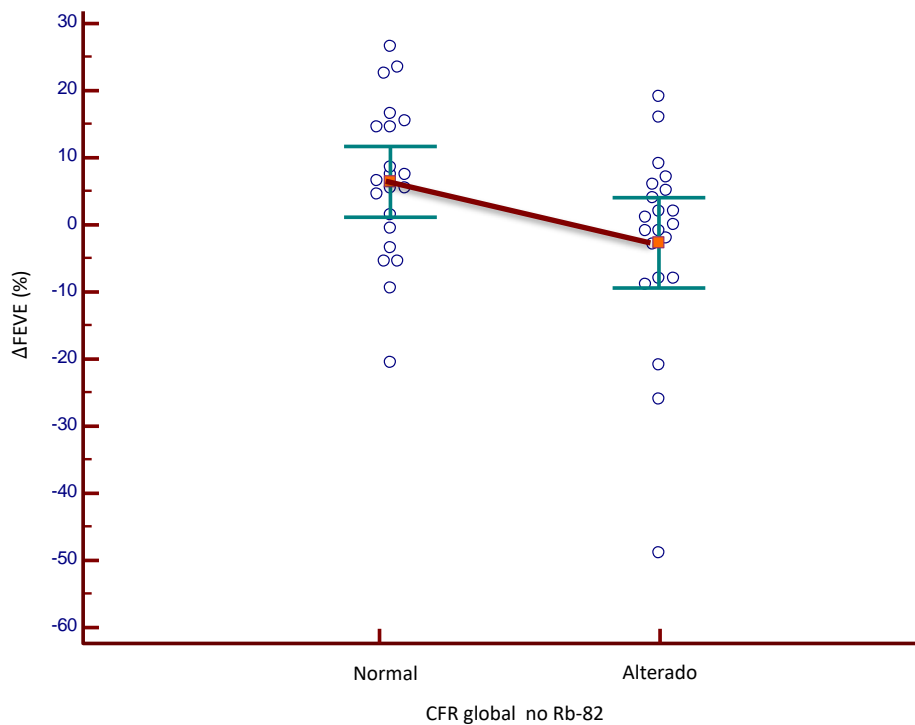


Tabela 19. Relação entre Δ FEVE (FEVE estresse – repouso) e CFR global para Rb-82.

		CFR global		Valor de p ¹
		Normal (n=21)	Alterado (n=21)	
ΔFEVE Rb-82	Média (DP)	6,95 (11,66)	-2,71 (14,87)	0,024
	Mediana (vmín-vmáx)	7 (-20; 27)	0 (-49; 19)	

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. ¹ Teste Mann-Whitney.

5. Discussão

5.1 Características gerais da amostra

O uso do PET/CT com Rb-82, na investigação de suspeita de DAC ou doença estabelecida, como ferramenta de avaliação de forma não-invasiva, foi realizado pela primeira vez no Brasil. Como se trata de um método consagrado em outros países como nos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido,^{9,44-47} entre outros, faziam-se necessários os primeiros estudos desta nova metodologia na população do país.

Dos pacientes estudados, o perfil era predominantemente de idosos (idade média superior 60 anos), semelhantes a faixa etária avaliada em outros trabalhos^{20,48-50}, que além da DAC (estabelecida ou não), apresentavam prevalência elevada de outras doenças que estão diretamente relacionadas aumento do risco cardiovascular^{51,52}. Destas, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes mellitus foram as doenças mais prevalentes. Pelo perfil dos pacientes da casuística (pacientes com doença coronariana confirmada ou em suspeição), não houve diferença significativa entre os paciente com reserva coronariana alterada ou não.⁵³ Quando avaliado o total dos estudados, observou-se a maioria é hipertensa (cerca de 90%) e em sequência apresentam alterações nos níveis de colesterol e/ou triglicérides (61%) e diabéticos (55%), confirmando o que é verificado na literatura^{1,35}. Estas associações de comorbidades impactam diretamente na reserva de fluxo miocárdica, provavelmente atribuindo a elas impacto adverso na estrutura e/ou na integridade funcional das artérias coronárias.⁵⁴

A associação entre doença coronariana multiarterial e fatores de risco cardiovascular, tem sido largamente estudada em pacientes com DAC

documentada, utilizando-se de método invasivo, o CATE.⁵⁵ Desta forma, na categorização segundo alterações ao CATE, as diferenças significativas foram observadas nos grupos com dislipidemia e com uso do tabaco. A dislipidemia, dentre outros fatores de risco, contribui para estenose arterial coronariana e relaciona-se a grau de severidade da obstrução.⁵⁶ Inclusive, a maioria dos pacientes que são submetidos ao CATE apresentam dislipidemia e muitos destes que são diagnosticados com dislipidemia encontram-se insuficientemente tratados.⁵⁷ Já quanto ao uso de cigarro, no caso dos ex-fumantes, mesmo cessado o uso do mesmo, as alterações obstrutivas/estenóticas persistiram ao CATE. Contudo, é preconizada a cessação do tabagismo, visto que esta medida reduz o risco relativo de morte nos pacientes com DAC em 36% em comparado aos fumantes ativos.⁵⁸ O que se pode inferir nestas duas variáveis que apresentaram diferenças significativas ao CATE, não necessariamente repercutiram nesta população com alterações perfusionais isquêmicas com redução da reserva coronariana global.

As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas, semelhante a classificação segundo reserva coronariana global normal ou alterada.

5.2 Maior detecção da porcentagem de isquemia miocárdica ao ⁸²Rb e elevação do VDF entre o repouso e o estresse em ambos os radiofármacos

A maior porcentagem de isquemia ao ⁸²Rb detectada neste estudo, reclassificou o grupo dos alterados para moderada extensão (10-14% da área miocárdica) ao invés da pequena extensão observada no MIBI (5-9% de extensão

de alteração perfusional). A interpretação não diagnóstica ou imprecisa de um teste não invasivo é um dos fatores que levam os médicos a recomendarem estudos diagnósticos mais invasivos, com o ^{82}Rb , trabalhos apontaram⁵⁹, redução do número de exames classificados como provavelmente normais ou anormais, de 37% ao SPECT para 21% ao ^{82}Rb , inclusive com alta concordância interobservador. Esta informação também se corrobora pelo perfil dos pacientes estudados neste trabalho, visto que, trata-se de hospital cardiológico e o recrutamento dos pacientes para pesquisa visava avaliar pacientes com doença coronariana suspeita ou confirmada.

Em relação aos aumentos do volume diastólico final entre o repouso e o estresse, dentro dos parâmetros de normalidade, pode possivelmente está relacionado variação normal dentro de um espectro padronizado, tendo em vista a frequência cardíaca não interferiu nesta análise devido a correção pelo duplo-produto, como também pode-se considerar esta tendência pela presença de anormalidades perfusionais reversíveis em ambos os radiotraçadores²¹ ou mesmo em alguns casos a disfunção contrátil importante do ventrículo esquerdo^{60,61} (*myocardial stunning*).

5.3 Função do ventrículo esquerdo no pico do estresse ao ^{82}Rb

A FEVE estresse geral da população sugere uma mínima tendência ao aumento desse valor no Rb-82, mesmo não significativa, quando comparado ao

MIBI. Isso pode ser explicado devido a realização da fase estresse imediatamente ao uso do dipiridamol, tendo em vista que a aquisição desta fase no SPECT não é imediata como no PET/CT, inferindo que este último, seja o mais próximo do valor ideal. Essa análise simultânea da função ventricular no estresse, ocorre devido a ultra rápida meia-vida do Rb-82. Esta vantagem do método permite que mudanças agudas e transitórias da FEVE e da motilidade da parede ventricular sejam detectadas mais precisamente após a vasodilatação farmacológica^{21,25,62}.

5.4 Informações adicionais com possibilidade de avaliação não-invasiva do fluxo coronariano e da reserva miocárdica

Quando se quantificou a reserva coronariana global percebeu-se uma ligeira tendência de anormalidade (valores inferiores <2,0) para o grupo com cateterismo alterado, apesar de não haver diferença estatística ($p>0,05$). Contudo, como a população avaliada apresenta alta prevalência ou suspeição de DAC, quantificações ficaram próximas aos limites de normalidade adotados. Tal dado se correlaciona com as alterações perfusionais identificadas na média geral dos escores de perfusão miocárdica (SSS, SRS e SDS), acrescentando informações prognósticas incrementais independentes aos dados semiquantitativos, o que propicia uma melhor a estratificação do risco dos pacientes.^{63,64}

O uso clínico desses valores permite, identificar DAC subclínica, caracterizar extensão e severidade em pacientes multiarteriais e triarteriais balanceados.⁶⁵

A acurada medida da perfusão miocárdica e da função ventricular pelo SPECT e PET/CT já é fato consagrado na literatura. Contudo, o PET/CT permite o acréscimo de uma variável de análise importante, a medida do fluxo absoluto miocárdico (em mL/min/g). Essa quantificação permite o cálculo da reserva coronariana ou miocárdica,^{66,67} como no caso deste estudo, cujo o radiotracer utilizado para PET/CT foi o Rb-82.^{15,21,40}

5.5 Acurácia diagnóstica do Rubídio-82 na amostra

Uso de radiotraçadores emissores de pósitrons na cardiologia nuclear tem-se mostrado como uma modalidade de imagem promissora. Dentre as vantagens que tornam esse método mais acurado estão a alta resolução espacial (3mm do PET vs 6mm do SPECT) e eficiência de contagem (240% maior que o SPECT)^{34,68,69}, e um robusto sistema de correção de atenuação.^{13,70,71}

Neste trabalho, para avaliação de sensibilidade, especificidade e acurácia, foram categorizados grupos correlacionando valores globais e por território arterial (DA, CD e CX) dos escores de perfusão (SSS e SDS) em relação ao número de vasos obstruídos e o seu grau de obstrução do CATE (50% e 70%). O Rb-82, apresentou valores de sensibilidade na análise global superior a 87% e especificidade, quando analisada por território arterial, superior a 94%, semelhantes ao da literatura.^{13,22-24,72} Apresentando neste grupo, valores superiores destas variáveis quando comparados ao MIBI, detectando assim mais áreas isquêmicas no ⁸²Rb, inclusive com curvas ROC com área sobre a curva maiores no emissor

positrônico⁷⁰ em relação a medicina nuclear convencional. A compreensão destas informações, permite modificação da estratificação de risco, inferências sobre prognóstico⁷³ e melhora do manejo clínico destes paciente, sem contar as informações adicionais referentes a fluxo coronariano e reserva miocárdica⁴⁷. Deve-se considerar que o aumento das variáveis de análise ou informações interpretativas obtidas no estudo de PET/CT, especialmente nos casos de doença multiarterial ou disfunção de microvasculatura, favorecem a um aumento da acurácia diagnóstica do método.^{74,75}

5.6 Correlação e concordância entre métodos e variáveis

O Rb-82 apresentou moderados coeficientes de concordância e de correlação intraclasse nas variáveis perfusionais e altas em algumas das variáveis de função ventricular, quando comparado com o MIBI, em todas as variáveis reprodutíveis entre os dois métodos. Isto era esperado devido aos níveis de ruído do método (SPECT) e as diferenças de estatística de contagem entre as metodologias.⁷⁶ O ^{99m}Tc-MIBI e Tl-201 são os radiotraçadores referendados e aceitos para estratificação de risco cardiovascular e detecção de DAC. Contudo, novas alternativas estão sendo buscadas frente ao uso desta tecnologia, tendo em vista crises anteriores na produção e fornecimento do Tecnécio, como também a possibilidade de informações adicionais não fornecida por esses métodos, devido a sua limitação, a análise semi-quantitativa, além dos valores dosimétricos elevados.^{6,14,77,78}

Em relação a concordância e comparação, devido ao número limitado da amostra, não houve diferença estatística no que se refere a correlação entre CFR e CATE, contudo houve sugestão sobre a relação inversa ou correlação negativa entre o grau de obstrução coronariana ao CATE e a CFR por território coronariano, inclusive com uma ligeira relação da concentração da população com menores valores de reserva de fluxo coronariano nos maiores graus de obstrução ao cateterismo nos gráficos. Houve ainda, quando realizadas as comparações entre essas variáveis, um comparabilidade da reserva coronariana por vaso em relação a aos graus de obstrução do CATE (50% e 70%) pelos territórios vasculares (DA, CD e CX). Apesar de não ter havido significância estatística, sugere-se nesta casuística que valores inferiores a 2,0 da reserva de fluxo miocárdico podem ser encontrados em pacientes com estenoses superiores a 50% por vaso no CATE, que estão relacionados a defeitos perfusionais/isquêmicos miocárdicos com repercussão clínica^{12,63,65,79} e que segmentos supridos por vasos estenóticos apresentam menor CFR que aqueles sem estenose.^{1,15}

A detecção de alterações da reserva coronariana, além de ser uma variável independente de prognóstico⁶³, acrescenta informações adicionais de avaliação funcional nas estenoses coronarianas. Através da medida não invasiva da CFR é permitida a definição da extensão da disfunção microvascular nas diversas miocardiopatias e pode fornecer indícios na identificação precoce de doença aterosclerótica em pacientes assintomáticos com fatores de risco coronariano como diabetes, hipertensão arterial, tabagismo e dislipidemia.^{42,80} Como também, o uso de imagens de perfusão não-invasivas por PET-CT pode ser um guia de otimização nas decisões médicas, quanto a proceder invasivamente ou por meio de terapia

medicamentosa ou ainda seguir as modificações na aterosclerose coronariana antes dos eventos clínicos.⁸¹

5.7 Queda da fração de ejeção entre repouso e estresse (FEVE de reserva) com número de vasos obstruídos no CATE e a CFR global

A queda da fração de ejeção entre o repouso e o estresse, a chamada fração de ejeção de reserva, pode trazer informação adicional quanto ao magnitude e risco do comprometimento miocárdico. Desta forma, a elevação desta fração de ejeção pode excluir a presença de doença coronariana triarterial ou tronco coronário esquerdo. Valores positivos maiores que 5% da fração de ejeção de reserva apresentam excelentes valores preditivos negativos para exclusão de DAC severa.^{47,82} Valores de FEVE no repouso, no estresse e de reserva são confirmadas como variáveis independentes de prognóstico em vários trabalhos.^{64,83,84} Este estudo, sugere que a FEVE de reserva no Rb-82, apresenta uma tendência de queda a medida em que aumentam o número de vasos obstruídos.

A FEVE de reserva quando avaliada em relação a CFR global normal ou alterada, apresentou um padrão de queda nos pacientes com CFR global reduzida, com diferença estatística significativa, em relação ao grupo com CFR global preservada. Desta forma, o grau de comprometimento na reserva vasodilatadora periférica está intimamente ligado ao comprometimento da reserva de vasodilatadora coronariana, visto que a resistência vascular após isquemia ou hiperemia pós-estresse é maior tanto no leito periférico quanto no coronariano em

pacientes com aterosclerose, fatores de risco coronariano e angina microvascular. Logo, podendo esta reserva vasodilatadora periférica prejudicada ser a razão subjacente de uma FEVE de reserva baixa.⁸²

5.8 Limitações

As limitações serão divididas em duas partes, observações quanto ao método e sobre o estudo em si. No que se refere ao método, os principais pontos limitantes são custo-efetividade, não disponibilidade de equipamento cardiodedicado, produção limitada de geradores de Estrôncio-82/Rubídio-82, equipamentos PET-CT disponíveis, limitação do uso do estresse físico, não alinhamento do PET a CT^{85,86}, baixa taxa de extração de primeira passagem e proeminente captação não-linear miocárdica do Rb-82 com o aumento do fluxo sanguíneo (resultando numa menor resolução relativa de contraste frente aos outros radionuclídeos emissores de pósitron, sem contudo reduzir a acurácia do radiotraçador).^{12,65,87}

Este trabalho apresentou uma amostragem pequena, o que limitou algumas validações estatísticas do estudo. Algumas perdas de parâmetros adequados no começo das aquisições, devido a curva de aprendizado inicial. O grau de estenose foi realizado por análise visual de especialistas por meio de CATE (indisponibilidade de dados de análise coronária quantitativa - QCA e reserva de fluxo fracionada - FFR). Sendo este considerado o padrão de referência para as análises de

performance diagnóstica, apesar de não ser o método ideal em virtude da sua própria limitação intrínseca (relação estenose vs isquemia), pois a anatomia coronariana não reflete com precisão o significado fisiopatológico das lesões, a isquemia. O significado da estenose depende de uma complexa relação entre pressão coronariana, comprimento e forma da lesão, número e tamanho das artérias ramificadas e sua relação com a lesão das coronárias, mais bem avaliados pelos estudos perfusionais.⁸⁸

5.9 Perspectivas

O desenvolvimento de novas estratégias de abordagem das doenças cardíacas envolvem prioritariamente o aperfeiçoamento das novas técnicas de imagens híbridas com SPECT-CT, PET-CT e PET-RM. A somatória da informação anatômica com a funcional tem papel fundamental no aprimoramento e eficácia das estratégias de terapêutica. Isto ocorre por meio da caracterização de eventos moleculares no tecido cardíaco e das vias de sinalização molecular cada vez mais específicas e precisas. Dentre as doenças cardíacas, a doença coronariana é a mais estudada devido à sua alta prevalência e morbi-mortalidade.

O acréscimo crucial à imagem cardiológica não-invasiva está relacionado à quantificação da CFR, variável fornecida pelo PET-CT com ⁸²Rb, que é considerada como um marcador de integridade da circulação coronariana epicárdica e de microcirculação.⁸⁹ A CFR com PET-CT é particularmente sensível para delinear a extensão da DAC, também para estimar a importância funcional da doença

epicárdica hemodinamicamente significativa e melhorar a estratificação de risco dos pacientes. A estimativa da quantificação do fluxo e a integração com avaliação perfusional relativa tradicional é relativamente simples, utilizando protocolos padronizados específicos e algoritmos de software altamente reprodutíveis que, consecutivamente facilitam a implementação do CFR na rotina clínica. Evidências convincentes na literatura sustentam que a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico com PET tem o poder de se tornar uma ferramenta de imagem confiável e não invasiva auxiliando no diagnóstico, tratamento e estratificação de risco de pacientes com DAC conhecida ou suspeita e outras condições não isquêmicas específicas.

Por último, mas não menos importante, grandes ensaios clínicos randomizados controlados que avaliam o efeito do tratamento são necessários para elucidar definitivamente o significado clínico da CFR no desfecho final em diferentes populações de pacientes.⁹⁰

Dentre os radiofármacos, utilizados atualmente com ⁸²Rb, ¹³N-amônia e ¹⁵O-H₂O,⁹¹ o mais promissor em fase 3 de estudo, é o ¹⁸F-Flurpiridaz, que por ser marcado por F-18, apresenta como vantagens a possibilidade de execução de estresse físico no estudo, alta resolução espacial da imagem e elevada taxa extração miocárdica, dentre outras.^{23,92} Para avaliação perfusional, outros radiotraçadores seguem em fase pré-clínica de estudo, principalmente com marcados com F-18, que apresentam alto potencial clínico, dentre eles Fluorodihydrorotenone (18F-FDHR), p-fluorobenzyl triphenyl phosphonium cation (18F-FBnTP) e 4-fluorophenyl triphenyl phosphonium ion (18F-F TPP).^{23,93} Para outras doença cardíacas, o emissores positrônicos despontam na avaliação do

sistema nervoso cardíaco, doenças inflamatórias, insuficiência cardíaca e monitoramento de terapêutica. Esses novos métodos, visam facilitar a detecção precoce das doenças e personalização/individualização do tratamento com melhor desfecho clínico e maior efetividade no cuidado do paciente.^{94,95}

Quanto ao Rb-82, há perspectivas de implementação de alguns aceleradores de alta energia (superior a 70 MeV) para que possam passar a produzir os geradores. Em Nantes (França), devido ao sucesso com os primeiros protótipos, empresas já estão aventando a possibilidade da produção de cíclotrons comerciais. Outras iniciativas são as possibilidades de aumento da produção de Estrôncio-82 e da vida útil dos geradores para 60 dias.⁹

Através desses estudos, com o primeiro grupo de pacientes no Brasil que foi avaliado com Rb-82, pretende-se estimular o uso da tecnologia no país, como mais uma ferramenta de avaliação do paciente com DAC.

6. Conclusão

O PET-CT com ^{82}Rb apresenta maior exatidão e acurácia diagnóstica na avaliação perfusional miocárdica em relação ao SPECT com MIBI, com valores superiores de sensibilidade e de especificidade (quando estratificado segundo valores de corte para SSS e SDS, neste último), inclusive com reclassificação dos grupos avaliados que passaram de defeito perfusional de pequena para moderada extensão.

As variáveis de perfusão miocárdica e de função ventricular esquerda entre o ^{82}Rb e o MIBI apresentaram moderado e alto grau de concordância entre os métodos, respectivamente. A FEVE estresse na população geral sugere valor mais alto no ^{82}Rb (aquisição do exame no pico do estresse).

Não houve diferença significativa entre correlação e comparação entre o CATE e CFR global, contudo haveria uma sugestão de que no grupo com CATE alterado a CFR global seria reduzida e que nos maiores graus de estenose coronariana ao CATE a CFR global decresceria.

A relação da FEVE reserva e da CFR global no ^{82}Rb foi significativa com queda da ΔFEVE no grupo com CFR global alterada. Não houve diferença destas variáveis no ^{82}Rb e no MIBI em relação ao número de vasos obstruídos ao CATE, entretanto existiria uma sugestão de queda da ΔFEVE no ^{82}Rb quanto maior fosse o número de vasos estenóticos ao CATE, que não foi observada ao MIBI.

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: _____
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____ **SEXO:** M F
DATA NASCIMENTO: ____/____/____
ENDEREÇO: _____
Nº: _____ **APTO:** _____
BAIRRO: _____ **CIDADE/ESTADO:** _____
CEP: _____ **TELEFONE DDD (____):** _____

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

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

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Dr. José Cláudio Meneghetti - CREMESP: 23639 - Cargo/Função: Diretor Medicina Nuclear e Cardiomolecular – InCor

3. PESQUISADORES EXECUTANTES:

- Dr. José Soares Junior - CREMESP: 44715 - Cargo/Função: Médico Chefe – Medicina Nuclear InCor
- Dra. Maria Clementina Pinto Giorgi - CREMESP: 40912 - Cargo/Função: Médico Assistente – Medicina Nuclear InCor
- Dra. Marisa Izaki - CREMESP: 57267 - Cargo/Função: Médico Assistente – Medicina Nuclear InCor
- Dr. Mateus Guimarães Fahel - CREMESP: 127856 - Cargo/Função: Médico Assistente – Radiologia InCor
- Dr. Roberto Nery Dantas Junior - CREMESP: 136514 - Cargo/Função: Pós-graduando do Setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular.
- Dr. Ismar Aguiar Marques Filho - CREMESP: 152781 - Cargo/Função: Pós-graduando do Setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular.
- Dr. Antonildes Nascimento Assunção Junior - CREMESP: 126809 - Cargo/Função: Pós-graduando do Setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular.

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

5. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

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

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

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

Em alguns casos, poderá ser necessário a complementação do seu exame com tomografia de coração. É um aparelho que emite pequena quantidade de radiação. Consiste de um tubo curto podendo estar junto do aparelho de PET (já descrito acima) ou em outra sala. Neste exame, será injetado na sua veia um contraste à base de iodo e vai ser tirado uma fotografia do seu coração durante a passagem deste contraste. Esta substância não é radioativa e vai ser eliminada do seu corpo através da urina e do intestino. Durante a injeção do contraste o(a) Sr(a) pode sentir um calor no corpo, vontade de urinar, que durará poucos segundos. Este exame vai durar no máximo meia hora. Raramente, alguns efeitos adversos podem acontecer por causa do contraste, dentre eles os mais comuns são as reações alérgicas (coceira no corpo, placas avermelhadas, coceira na garganta e falta de ar) e problemas nos rins. Vale lembrar que essas reações são muito raras e caso aconteçam você receberá atendimento médico no mesmo instante pela equipe do hospital.

Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. José Cláudio Meneghetti, que juntamente com os investigadores executantes poderão ser encontrados no endereço do INCOR. Telefones: 2661-5402 / 5091 / 5659 / 5355 / 5604. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel.: 2661-6442, Ramais: 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442, Ramal: 26 – EMAIL: cappelq@hcnet.usp.br. » garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na instituição.

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

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

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

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

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

Em alguns casos, poderá ser necessário a complementação do seu exame com tomografia de coração. É um aparelho que emite pequena quantidade de radiação. Consiste de um tubo curto podendo estar junto do aparelho de PET (já descrito acima) ou em outra sala. Neste exame, será injetado na sua veia um contraste à base de iodo e vai ser tirado uma fotografia do seu coração durante a passagem deste contraste. Esta substância não é radioativa e vai ser eliminada do seu corpo através da urina e do intestino. Durante a injeção do contraste o(a) Sr(a) pode sentir um calor no corpo, vontade de urinar, que durará poucos segundos. Este exame vai durar no máximo meia hora. Raramente, alguns efeitos adversos podem acontecer por causa do contraste, dentre eles os mais comuns são as reações alérgicas (coceira no corpo, placas avermelhadas, coceira na garganta e falta de ar) e problemas nos rins. Vale lembrar que essas reações são muito raras e caso aconteçam você receberá atendimento médico no mesmo instante pela equipe do hospital.

Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. José Cláudio Meneghetti, que juntamente com os investigadores executantes poderão ser encontrados no endereço do INCOR. Telefones: 2661-5402 / 5091 / 5659 / 5355 / 5604. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel.: 2661-6442, Ramais: 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442, Ramal: 26 – EMAIL: cappelq@hcfmusp.br. » garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na instituição.

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

8.Referências

- 1 Yoshinaga K, Katoh C, Manabe O, Klein R, Naya M, Sakakibara M *et al.* Incremental diagnostic value of regional myocardial blood flow quantification over relative perfusion imaging with generator-produced rubidium-82 PET. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2011; **75**: 2628–2634.
- 2 Nørgaard BL, Leipsic J, Gaur S, Seneviratne S, Ko BS, Ito H *et al.* Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 1145–1155.
- 3 Amorim BJ, Mesquita CT. Guideline for Rest and Stress Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Int J Cardiovasc Sci* 2016. doi:10.5935/2359-4802.20160035.
- 4 Knaapen P, de Haan S, Hoekstra OS, Halbmeijer R, Appelman YE, Groothuis JGJ *et al.* Cardiac PET-CT: advanced hybrid imaging for the detection of coronary artery disease. *Neth Heart J* 2010; **18**: 90–98.
- 5 Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S *et al.* ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2016; **23**: 1187–1226.
- 6 Ghotbi AA, Kjær A, Hasbak P. Review: comparison of PET rubidium-82 with conventional SPECT myocardial perfusion imaging. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; **34**: 163–170.
- 7 Nakazato R, Berman DS, Alexanderson E, Slomka P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med* 2013; **5**: 35–46.
- 8 Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS *et al.* Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. *J Nucl Med Technol* 2008; **36**: 155–161.
- 9 Chatal J-F, Rouzet F, Haddad F, Bourdeau C, Mathieu C, Le Guludec D. Story of Rubidium-82 and Advantages for Myocardial Perfusion PET Imaging. *Front Med* 2015; **2**. doi:10.3389/fmed.2015.00065.
- 10 Grover-McKay M, Ratib O, Schwaiger M, Wohlgelernter D, Araujo L, Nienaber C *et al.* Detection of coronary artery disease with positron emission tomography and rubidium 82. *Am Heart J* 1992; **123**: 646–652.
- 11 Tout D, Tonge CM, Muthu S, Arumugam P. Assessment of a protocol for routine simultaneous myocardial blood flow measurement and standard myocardial perfusion imaging with rubidium-82 on a high count rate positron emission tomography system. *Nucl Med Commun* 2012; **33**: 1202–1211.
- 12 Arumugam P, Tout D, Tonge C. Myocardial perfusion scintigraphy using rubidium-82 positron emission tomography. *Br Med Bull* 2013; **107**: 87–100.

-
- 13 Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1052–1058.
 - 14 McMahon SR, Kikut J, Pinckney RG, Keating FK. Feasibility of stress only rubidium-82 PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2013; **20**: 1069–1075.
 - 15 Hagemann CE, Ghotbi AA, Kjær A, Hasbak P. Quantitative myocardial blood flow with Rubidium-82 PET: a clinical perspective. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2015; **5**: 457–468.
 - 16 Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2010; **17**: 545–554.
 - 17 Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R *et al.* Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol* 2013; **62**: 1639–1653.
 - 18 Armstrong IS, Memmott MJ, Tonge CM, Arumugam P. The impact of prompt gamma compensation on myocardial blood flow measurements with rubidium-82 dynamic PET. *J Nucl Cardiol* 2016; : 1–10.
 - 19 von Scholten BJ, Hasbak P, Christensen TE, Ghotbi AA, Kjaer A, Rossing P *et al.* Cardiac (82)Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016; **59**: 371–378.
 - 20 Murthy VL, Lee BC, Sitek A, Naya M, Moody J, Polavarapu V *et al.* Comparison and prognostic validation of multiple methods of quantification of myocardial blood flow with 82Rb PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2014; **55**: 1952–1958.
 - 21 Giorgi MC, Meneghetti JC, Soares J, Izaki M, Falcão A, Imada R *et al.* Left ventricular function in response to dipyridamole stress: head-to-head comparison between 82Rubidium PET and 99mTc-sestamibi SPECT ECG-gated myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; : 1–10.
 - 22 Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA *et al.* Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; **38**: 201–212.
 - 23 Maddahi J, Packard RRS. Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions. *Semin Nucl Med* 2014; **44**: 333–343.
 - 24 Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 1828–1837.

-
- 25 Van Tosh A, Votaw JR, Reichek N, Palestro CJ, Nichols KJ. The relationship between ischemia-induced left ventricular dysfunction, coronary flow reserve, and coronary steal on regadenoson stress-gated ^{82}Rb PET myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2013; **20**: 1060–1068.
 - 26 Mehta R, Ward RP, Chandra S, Agarwal R, Williams KA, American College of Cardiology Foundation *et al.* Evaluation of the American College of Cardiology Foundation/American Society of Nuclear Cardiology appropriateness criteria for SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2008; **15**: 337–344.
 - 27 Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, Slomka P, Berman DS. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: an update. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2013; **20**: 1118–1143; quiz 1144–1146.
 - 28 Burrell S, MacDonald A. Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Technol* 2006; **34**: 193–211; quiz 212–214.
 - 29 Sunderland JJ, Pan X-B, Declerck J, Menda Y. Dependency of cardiac rubidium-82 imaging quantitative measures on age, gender, vascular territory, and software in a cardiovascular normal population. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2015; **22**: 72–84.
 - 30 Armstrong IS, Tonge CM, Arumugam P. Impact of point spread function modeling and time-of-flight on myocardial blood flow and myocardial flow reserve measurements for rubidium-82 cardiac PET. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2014; **21**: 467–474.
 - 31 Orton EJ, Al Harbi I, Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA, Glenn Wells R. Detection and severity classification of extracardiac interference in ^{82}Rb PET myocardial perfusion imaging. *Med Phys* 2014; **41**: 102501.
 - 32 Gibbons RJ, Chareonthaitawee P. Establishing the prognostic value of Rb-82 PET myocardial perfusion imaging: a step in the right direction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**: 855–857.
 - 33 Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging-From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol* 2010; **55**: 163–173.
 - 34 Yoshinaga K, Chow BJW, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L *et al.* What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1029–1039.
 - 35 Qayyum AA, Hasbak P, Larsson HBW, Christensen TE, Ghotbi AA, Mathiasen AB *et al.* Quantification of myocardial perfusion using cardiac magnetic resonance imaging correlates significantly to rubidium-82 positron emission tomography in patients with severe coronary artery disease: a preliminary study. *Eur J Radiol* 2014; **83**: 1120–1128.
 - 36 Nakazato R, Berman DS, Dey D, Le Meunier L, Hayes SW, Fermin JS *et al.* Automated quantitative Rb-82 3D PET/CT myocardial perfusion imaging: normal limits and correlation with invasive coronary angiography. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2012; **19**: 265–276.

-
- 37 Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK *et al.* 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.
 - 38 Rubeaux M, Xu Y, Germano G, Berman DS, Slomka PJ. Normal Databases for the Relative Quantification of Myocardial Perfusion. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2016; **9**. doi:10.1007/s12410-016-9385-x.
 - 39 Germano G, Berman DS. Quantitative single-photon emission computed tomography imaging. *Curr Cardiol Rep* 2005; **7**: 136–142.
 - 40 Padilha BG, Sabino D, Giorgi MC, Soares Jr. J, Izaki M, Meneghetti JC *et al.* Case Report: Multivessel Coronary Disease Assessment with SPECT 99mTc-Sestamibi and Rubidium-82 PET/CT. *Arq Bras Cardiol* 2017; **108**: 87–90.
 - 41 Czernin J, Müller P, Chan S, Brunken RC, Porenta G, Krivokapich J *et al.* Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993; **88**: 62–69.
 - 42 Renaud JM, DaSilva JN, Beanlands RSB, DeKemp RA. Characterizing the normal range of myocardial blood flow with ⁸²rubidium and ¹³N-ammonia PET imaging. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2013; **20**: 578–591.
 - 43 Tahari AK, Lee A, Rajaram M, Fukushima K, Lodge MA, Lee BC *et al.* Absolute myocardial flow quantification with (82)Rb PET/CT: comparison of different software packages and methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; **41**: 126–135.
 - 44 Meintjes M, Sathekge M, Makanjee CR, Dickson JC, Endozo R, Rheeder P *et al.* Comparison of rubidium-82 myocardial blood flow quantification with coronary calcium score for evaluation of coronary artery stenosis. *Nucl Med Commun* 2016; **37**: 197–206.
 - 45 Chow BJW, Dorbala S, Di Carli MF, Merhige ME, Williams BA, Veledar E *et al.* Prognostic value of PET myocardial perfusion imaging in obese patients. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; **7**: 278–287.
 - 46 Renaud JM, Mylonas I, McArdle B, Dowsley T, Yip K, Turcotte E *et al.* Clinical interpretation standards and quality assurance for the multicenter PET/CT trial rubidium-ARM1. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2014; **55**: 58–64.
 - 47 Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. *Semin Nucl Med* 2014; **44**: 344–357.
 - 48 Dunet V, Klein R, Allenbach G, Renaud J, deKemp RA, Prior JO. Myocardial blood flow quantification by Rb-82 cardiac PET/CT: A detailed reproducibility study between two semi-automatic analysis programs. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2016; **23**: 499–510.
 - 49 Prior JO, Allenbach G, Valenta I, Kosinski M, Burger C, Verdun FR *et al.* Quantification of myocardial blood flow with 82Rb positron emission tomography: clinical validation with 15O-water. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; **39**: 1037–1047.

-
- 50 Curillova Z, Yaman BF, Dorbala S, Kwong RY, Sitek A, El Fakhri G *et al.* Quantitative relationship between coronary calcium content and coronary flow reserve as assessed by integrated PET/CT imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; **36**: 1603–1610.
- 51 Joutsiniemi E, Saraste A, Pietilä M, Mäki M, Kajander S, Ukkonen H *et al.* Absolute flow or myocardial flow reserve for the detection of significant coronary artery disease? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; **15**: 659–665.
- 52 D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM *et al.* General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**: 743–753.
- 53 Kaster T, Mylonas I, Renaud JM, Wells GA, Beanlands RSB, deKemp RA. Accuracy of low-dose rubidium-82 myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease using 3D PET and normal database interpretation. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2012; **19**: 1135–1145.
- 54 Williams BA, Merhige ME. Comparing changes in severe versus mild perfusion defect size in patients who underwent serial rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2014; **114**: 1512–1517.
- 55 Abd alamir M, Goyfman M, Chaus A, Dabbous F, Tamura L, Sandfort V *et al.* The Correlation of Dyslipidemia with the Extent of Coronary Artery Disease in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Lipids* 2018; **2018**: 1–9.
- 56 Kasaoka S, Okuda F, Satoh A, Miura T, Kohno M, Fujii T *et al.* Effect of Coronary Risk Factors on Coronary Angiographic Morphology in Patients With Ischemic Heart Disease. *Jpn Circ J* 1997; **61**: 390–395.
- 57 Rohold A, Haastrup B, Larsen S, Hansen AB, Larsen ML, Haghfelt T. Dyslipidemia and Coronary Artery Disease. *Cardiology* 1996; **87**: 497–501.
- 58 Erhardt L. Cigarette smoking: An undertreated risk factor for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2009; **205**: 23–32.
- 59 Machac J. Cardiac positron emission tomography imaging. *Semin Nucl Med* 2005; **35**: 17–36.
- 60 Bavelaar-Croon CD, America YG, Atsma DE, Dibbets-Schneider P, Zwinderman AH, Stokkel MP *et al.* Comparison of left ventricular function at rest and post-stress in patients with myocardial infarction: Evaluation with gated SPECT. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2001; **8**: 10–18.
- 61 Ramakrishna G, Miller TD, Hodge DO, O’Connor MK, Gibbons RJ. Differences in left ventricular ejection fraction and volumes measured at rest and poststress by gated sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2006; **13**: 668–674.

-
- 62 Brown TLY, Merrill J, Volokh L, Bengel FM. Determinants of the response of left ventricular ejection fraction to vasodilator stress in electrocardiographically gated (82)rubidium myocardial perfusion PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; **35**: 336–342.
- 63 Farhad H, Dunet V, Bachelard K, Allenbach G, Kaufmann PA, Prior JO. Added prognostic value of myocardial blood flow quantitation in rubidium-82 positron emission tomography imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; **14**: 1203–1210.
- 64 Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E *et al*. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 176–184.
- 65 Schindler TH, Quercioli A, Valenta I, Ambrosio G, Wahl RL, Dilsizian V. Quantitative assessment of myocardial blood flow--clinical and research applications. *Semin Nucl Med* 2014; **44**: 274–293.
- 66 Nakazato R, Heo R, Leipsic J, Min JK. CFR and FFR assessment with PET and CTA: strengths and limitations. *Curr Cardiol Rep* 2014; **16**: 484.
- 67 Sogbein OO, Pelletier-Galarneau M, Schindler TH, Wei L, Wells RG, Ruddy TD. New SPECT and PET radiopharmaceuticals for imaging cardiovascular disease. *BioMed Res Int* 2014; **2014**: 942960.
- 68 Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a 82Rb PET/CT study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2007; **48**: 349–358.
- 69 Merhige ME, Breen WJ, Shelton V, Houston T, D'Arcy BJ, Perna AF. Impact of Myocardial Perfusion Imaging with PET and 82Rb on Downstream Invasive Procedure Utilization, Costs, and Outcomes in Coronary Disease Management. *J Nucl Med* 2007; **48**: 1069–1076.
- 70 Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR *et al*. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2006; **13**: 24–33.
- 71 Al Moudi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Biomed Imaging Interv J* 2011; **7**: e9.
- 72 Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E *et al*. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 1719–1728.
- 73 Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, Thomas D, Vangala D, Kwong RY *et al*. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**: 846–854.

-
- 74 Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, Knaapen P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017. doi:10.1007/s10554-017-1084-4.
- 75 Danad I, Raijmakers PG, Knaapen P. Diagnosing coronary artery disease with hybrid PET/CT: it takes two to tango. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2013; **20**: 874–890.
- 76 Wells RG, Soueidan K, Timmins R, Ruddy TD. Comparison of attenuation, dual-energy-window, and model-based scatter correction of low-count SPECT to 82Rb PET/CT quantified myocardial perfusion scores. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2013; **20**: 785–796.
- 77 Thomas GS, Maddahi J. The technetium shortage. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2010; **17**: 993–998.
- 78 Gould P. Medical isotope shortage reaches crisis level. *Nature* 2009; **460**: 312–313.
- 79 Heo R, Nakazato R, Kalra D, Min JK. Noninvasive imaging in coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 2014; **44**: 398–409.
- 80 Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J *et al*. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015; **131**: 19–27.
- 81 Gould KL. Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; **2**: 1009–1023.
- 82 Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a 82Rb PET/CT study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2007; **48**: 349–358.
- 83 Lertsburapa K, Ahlberg AW, Bateman TM, Katten D, Volker L, Cullom SJ *et al*. Independent and incremental prognostic value of left ventricular ejection fraction determined by stress gated rubidium 82 PET imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2008; **15**: 745–753.
- 84 Pen A, Yam Y, Chen L, Dorbala S, Di Carli MF, Merhige ME *et al*. Prognostic value of Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging in coronary artery bypass patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; **15**: 787–792.
- 85 Di Carli MF, Murthy VL. Cardiac PET/CT for the evaluation of known or suspected coronary artery disease. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2011; **31**: 1239–1254.
- 86 Travin MI. Pitfalls and Limitations of Radionuclide and Hybrid Cardiac Imaging. *Semin Nucl Med* 2015; **45**: 392–410.
- 87 Taqueti VR, Di Carli MF. Radionuclide myocardial perfusion imaging for the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease in the era of multimodality cardiovascular imaging. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; **57**: 644–653.

- 88 Siegrist PT, Husmann L, Knabenhans M, Gaemperli O, Valenta I, Hoefflinghaus T *et al.* ¹³N-ammonia myocardial perfusion imaging with a PET/CT scanner: impact on clinical decision making and cost-effectiveness. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; **35**: 889–895.
- 89 Zhang Z, Takarada S, Molloy S. Quantification of absolute coronary flow reserve and relative fractional flow reserve in a swine animal model using angiographic image data. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; **303**: H401-410.
- 90 Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; **7**: 206–218.
- 91 Al-Mallah MH, Sitek A, Moore SC, Di Carli M, Dorbala S. Assessment of myocardial perfusion and function with PET and PET/CT. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol* 2010; **17**: 498–513.
- 92 Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, Czernin J, Taillefer R, Udelson JE *et al.* Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 469–477.
- 93 Sarikaya I. Cardiac applications of PET. *Nucl Med Commun* 2015; **36**: 971–985.
- 94 Wollenweber T, Bengel FM. Cardiac molecular imaging. *Semin Nucl Med* 2014; **44**: 386–397.
- 95 Dilsizian V. Highlights from the Updated Joint ASNC/SNMMI PET Myocardial Perfusion and Metabolism Clinical Imaging Guidelines. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2016; **57**: 1327–1328.