

ROBERTO NERY DANTAS JÚNIOR

**Avaliação da perfusão miocárdica por *TC*
com 320 colunas de detectores e por *PET* com Rubídio
na investigação da doença arterial coronariana**

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

Programa de Radiologia

Orientador: Dr. José Rodrigues Parga Filho

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dantas Júnior, Roberto Nery

Avaliação da perfusão miocárdica por *TC* com 320 colunas de detectores e por *PET* com Rubídio na investigação da doença arterial coronariana / Roberto Nery Dantas Júnior -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: José Rodrigues Parga Filho.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Imagem de perfusão do miocárdio 3.Tomografia computadorizada multidetectores 4.Perfusão multifásica 5.Tomografia por emissão de pósitrons 6.Radioisótopos de rubídio

USP/FM/DBD-333/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Roberto e Gioconda, por toda a orientação, amor e dedicação na construção de minha educação.

Às minhas irmãs Isabelle e Rebecca, pelo amor e amizade transcendentais, companheirismo, confiança e torcida constantes.

Aos meus afilhados Frederico e Maria Olívia, e ao meu sobrinho Eduardo, por terem acrescentado novos significados e perspectivas.

À minha avó Marly (*in memoriam*), por não ter deixado faltar fé, união e exemplo de retidão em sua liderança da família, e cujo orgulho e amor foram-me infinitos. Sua falta hoje é imensurável...

AGRADECIMENTOS

A Deus, por não me deixar faltar foco, perseverança e fé nos momentos de atribulação.

Aos pacientes, objeto e objetivo central deste estudo que, humildemente, doaram e confiaram seu corpo, bem mais sagrado, e acreditaram, assim como eu, na possibilidade de avanço da ciência pela pesquisa.

Ao meu orientador Dr. José Rodrigues Parga Filho, por ter participado de forma ativa em minha formação e por toda confiança na minha capacidade de realização. Sua figura de mentor e amigo foram essenciais e me fortaleceram a todo instante.

Aos médicos assistentes do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor, Dr. Luís Francisco Rodrigues Ávila, Dr. Walter Ishikawa e Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pela orientação e transmissão de conhecimento ao longo da Residência e da Pós-Graduação.

Aos Doutores César Higa Nomura e José Cláudio Meneghetti, pela amizade e por terem viabilizado toda a infraestrutura e logística necessárias para realização desta pesquisa.

Aos meus colegas de residência Ricardo, Carlos, Fábio, Estevan, Roberta, Leonardo, Volney, Renata, Thaís, Simone, Scoppetta, Marcus, Ari, Ariane e Jacob, que se tornaram amigos para toda vida e foram apoio constante.

Agradeço a André Maurício de Souza Fernandes, que compartilhou seu tempo, experiência em pesquisa clínica e paciência em diversas fases deste projeto, e aos amigos Antonildes Assunção, Ismar Marques e Mateus Fahel, pela participação indispensável desde a fase de idealização.

À equipe da Comissão de Ensino e Pesquisa e Fundação Zerbini, em especial, Renata do Val e Rute Ribeiro, que colaboraram ativamente na seleção dos pacientes e coleta de dados.

Aos tecnólogos e biomédicos em Radiologia do InCor, representados por Priscila, Kátia, Edilene, Júlio, Bruno e Jacqueline, que participaram da realização dos exames de Tomografia mesmo antes do início de sua rotina diária de trabalho, sempre com profissionalismo, dedicação e simpatia.

À equipe de enfermagem do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor, em especial às enfermeiras Neuza Misumi, Cristina Shirahige, Helena e Michele, pela dedicação e parceria no preparo e cuidado dos pacientes.

Aos colaboradores do CDi do InCor, representados por Elma Alves, Sandra Scaramuzzo, Ivan Marchetti, Bruno Munin e Gilberto Xavier.

Aos médicos do Departamento de Medicina Nuclear do InCor, em especial, Dra. Maria Clementina Giorgi, Dr. José Soares e Dra. Marisa Izaki, ao biomédico Luís Tonello e ao físico Marco Oliveira, pela realização e interpretação dos exames de PET, além de gentilmente compartilharem de sua experiência na área.

Ao Departamento de Pós-Graduação do InRad, em especial, Lia de Melo Souza Neta, pela condução e orientação ao longo das etapas a serem percorridas.

Aos Institutos de Radiologia e de Cardiologia do HCFMUSP, pela oportunidade de ingresso no Curso de Pós-Graduação e realização deste Doutorado.

Aos demais familiares e amigos, em especial Eduardo Coutinho, Márcia Introcaso e Dusan Kostic, que participaram de forma direta ou indireta deste projeto, compreenderam os sacrifícios necessários e tornaram minha vida mais leve.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,
mas pensar o que ninguém ainda pensou
sobre aquilo que todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

Normalização Adotada

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

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

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

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

SUMÁRIO

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 A doença arterial coronariana	2
1.2 A TC do coração na investigação de DAC	4
1.2.1 A avaliação de perfusão miocárdica pela TC320	6
1.2.2 Redução de dose de radiação: reconstrução iterativa	7
1.2.3 A perfusão miocárdica dinâmica e multifásica	9
1.3 A tomografia por emissão de pósitrons e o uso do ^{82}Rb	10
1.3.1 O PET ^{82}Rb na avaliação de MPI	12
1.3.2 O valor prognóstico do PET ^{82}Rb na avaliação de MPI	14
1.4 Racional	16
2 OBJETIVOS	17
3 MÉTODOS	19
3.1 Seleção amostral	20
3.2 Ética	21
3.3 Planejamento e logística	22
3.4 Protocolo do estudo de perfusão miocárdica por PET ^{82}Rb	22
3.5 Análise das imagens do PET ^{82}Rb	24
3.6 Protocolo do estudo de perfusão miocárdica multifásica por tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores	27
3.6.1 Preparo	27
3.6.2 Escore de cálcio coronariano	28

3.6.3	Perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico.....	29
3.6.4	Perfusão miocárdica de repouso e angiotomografia de artérias coronárias	30
3.7	Análise das imagens de tomografia computadorizada	32
3.7.1	Escore de cálcio coronariano.....	33
3.7.2	Perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico e em repouso.....	34
3.7.3	Angiotomografia das artérias coronárias	37
3.7.4	Avaliação da qualidade de imagem	38
3.8	Análise estatística	38
4	RESULTADOS	40
4.1	Características da população	41
4.2	Aquisição, dose de radiação e qualidade da imagem da TC320	43
4.3	Escore de cálcio e angiotomografia de artérias coronárias.....	45
4.4	Concordância da avaliação de perfusão miocárdica por paciente.....	46
4.5	Concordância da avaliação de perfusão miocárdica por segmento.....	49
4.6	Concordância da avaliação de perfusão miocárdica por território coronariano	53
4.7	Exemplos de casos com concordância e discordância da MPI entre a TC320 e o PET ⁸² Rb na população estudada	54
5	DISCUSSÃO	56
6	CONCLUSÕES	65
7	FOMENTO	67
8	ANEXO.....	69
9	REFERÊNCIAS.....	74

LISTAS

Abreviaturas

AIDR-3D	redução de dose iterativa adaptativa 3D
ATC	angiotomografia de artérias coronárias
CATE	cineangiocoronariografia invasiva
CD	artéria coronária direita
Cx	artéria coronária circunflexa
DA	artéria coronária descendente anterior
DAC	doença arterial coronariana
DLP	<i>dose length product</i> (medida de dose de radiação ionizante)
EC	escore de cálcio coronariano
FBP	<i>filtered back projection</i> (algoritmo de reconstrução de imagem)
FDG	glicose marcada com Flúor-18 radioativo
FFR	reserva de fluxo fracionada
FOV	campo de visão
IMC	índice de massa corpórea
MPI	imagem de perfusão miocárdica
PET	tomografia por emissão de pósitrons
PET ⁸² Rb	tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82
PME	perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico
PMR	perfusão miocárdica de repouso
RFC	reserva de fluxo coronariano
RI	reconstrução iterativa
RM	ressonância magnética cardiovascular
RR	intervalo entre duas ondas R consecutivas no eletrocardiograma

SDS	soma da diferença dos escores perfusionais (<i>Summed Difference Score</i>)
SPECT	cintilografia de perfusão miocárdica
SRS	soma dos escores perfusionais no repouso (<i>Summed Rest Score</i>)
SSS	soma dos escores perfusionais no estresse (<i>Summed Stress Score</i>)
TC	tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores
TCDF	tomografia computadorizada com dupla fonte de Raios X
TC64	tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores
TC320	tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores
%MI	percentual de miocárdio isquêmico

Símbolos

bpm	batimento por minuto
cm	centímetro
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kV	quilovolt
MBq/kg	megaBequerel por quilograma
mA	miliampère
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/kg	miligrama por quilograma
mm	milímetro
ml/min	mililitro por minuto
ml/s	mililitro por segundo
ms	milisegundo
mSv	miliSievert
¹³ N-NH ₃	amônia marcada com nitrogênio radioativo
¹⁵ O-H ₂ O	água marcada com oxigênio radioativo
⁸² Rb	Rubídio - 82
s	segundo
⁸² Sr	Estrôncio - 82
UH	unidade Hounsfield
>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual que
≤	menor ou igual que
=	igual a

Siglas

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InCor	Instituto do Coração
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

Figuras

Figura 1 -	Protocolo de aquisição de imagens do PET ⁸² Rb.....	23
Figura 2 -	Perfusão miocárdica qualitativa por PET ⁸² Rb.....	25
Figura 3 -	Segmentação miocárdica em 17 segmentos e em três territórios coronarianos	26
Figura 4 -	Protocolo de aquisição de imagens da TC320	28
Figura 5 -	Quantificação do escore de cálcio coronariano por TC	33
Figura 6 -	Perfusão miocárdica multifásica na TC320.....	35
Figura 7 -	Perfusão miocárdica de repouso na TC320.....	36
Figura 8 -	Angiotomografia de artérias coronárias	37
Figura 9 -	Fluxograma com dinâmica de seleção e inclusão dos pacientes no estudo	41
Figura 10 -	Correlação entre o PET ⁸² Rb e a TC320 em relação ao SSS e ao escore de <i>Diamond-Forrester</i> (A e B), e ao percentual de miocárdio isquêmico (C e D).....	47
Figura 11 -	Concordância entre o PET ⁸² Rb e a TC320 com relação ao SSS (A) e ao SDS (B), na avaliação por paciente.....	48
Figura 12 -	Distribuição dos defeitos perfusionais em cada segmento, no repouso e no estresse farmacológico, durante o PET ⁸² Rb e a TC320	50
Figura 13 -	Distribuição dos segmentos positivos para defeitos perfusionais, no repouso e no estresse farmacológico, durante o PET ⁸² Rb e a TC320	51
Figura 14 -	Exemplo de concordância entre os métodos	54
Figura 15 -	Exemplo de discordância entre os métodos	55

Tabelas

Tabela 1 -	Dados demográficos, prevalência de fatores de risco para DAC e presença de sintomas na população.....	42
Tabela 2 -	Dados referentes ao protocolo de perfusão miocárdica sob estresse na TC320.....	44
Tabela 3 -	Dados referentes à avaliação anatômica das artérias coronárias na ATC	46
Tabela 4 -	Concordância entre TC320 e PET ⁸² Rb, no estresse e no repouso, quanto a presença e gravidade dos defeitos perfusionais, considerando-se a análise por segmento	52
Tabela 5 -	Concordância entre TC320 e o PET ⁸² Rb dos 44 indivíduos, quando considerados os escores SSS e SDS dos territórios coronarianos de DA, Cx e CD.....	53

RESUMO

Dantas Junior RN. *Avaliação da perfusão miocárdica por TC com 320 colunas de detectores e por PET com Rubídio na investigação da doença arterial coronariana* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Na investigação não invasiva da doença arterial coronariana (DAC), destacam-se a tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores (TC320) e a tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82 (PET⁸²Rb), por suas elevadas acurácias. A avaliação por imagem da perfusão miocárdica (MPI) por TC é predominantemente estática, em razão das limitações associadas à radiação ionizante. Avanços tecnológicos, como a reconstrução iterativa, permitiram o desenvolvimento de novos protocolos de aquisição multifásica, com baixa exposição à radiação. **Objetivos:** Avaliar a concordância entre TC320 multifásica e PET⁸²Rb na avaliação de MPI (visual e semiquantitativa), em repouso e sob estresse farmacológico, em pacientes de risco intermediário para DAC significativa. Como objetivo secundário, avaliar o protocolo da perfusão multifásica na TC320 quanto à segurança, qualidade de imagem e dose de radiação. **Métodos:** Entre junho e outubro de 2013, foram incluídos, consecutivamente, 45 pacientes com suspeita de DAC significativa referidos para PET⁸²Rb sob estresse com dipiridamol no Departamento de Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP, realizando, posteriormente, a TC320 multifásica volumétrica (cinco fases sob estresse), em um intervalo de até 30 dias. Um paciente foi excluído por descontinuar o protocolo. Os 44 indivíduos tiveram seus escores perfusionais (SSS e SDS) e percentual de miocárdio isquêmico (%MI) calculados para comparação. A análise estatística foi realizada com o programa R. **Resultados:** A idade média foi 63 anos e o sexo feminino (64%) predominou. A hipertensão foi o principal fator de risco presente (91%), e angina foi o sintoma mais frequente (48%). Uma forte correlação entre os métodos para o SSS ($r=0,76$, $p<0,001$) e moderada para %MI ($r=0,64$, $p<0,001$) foram encontradas. Houve alta concordância na identificação de $SSS\geq 4$ (Kappa 0,77, IC 95% 0,55-0,98, $p<0,001$) e moderada para $SDS\geq 2$ (Kappa 0,51, IC 95% 0,23-0,80, $p<0,001$). Na avaliação por segmento, a concordância foi elevada para identificação de déficits no estresse e no repouso (Kappa 0,75 e 0,82, respectivamente), sendo moderada para sua gravidade (Kappa 0,58 e 0,65, respectivamente). O protocolo multifásico foi diagnóstico, seguro, e com baixa dose de radiação total (9,28 mSv). Oito pacientes apresentaram sintomas, todos considerados leves. **Conclusão:** Houve concordância significativa entre MPI por TC320 e por PET⁸²Rb na avaliação da DAC significativa em pacientes de risco intermediário. O protocolo de perfusão multifásica por TC320 mostrou-se seguro, diagnóstico e com baixa dose de radiação.

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

ABSTRACT

Dantas Junior RN. *Myocardial perfusion in patients with suspected coronary artery disease: comparison between 320-MDCT and Rubidium-82 PET* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Coronary artery disease (CAD) assessment evolves towards high accuracy non-invasive techniques, such as 320-row MDCT (320-CT) and Rubidium-82 PET ($^{82}\text{RbPET}$). The latter is well established for myocardial perfusion imaging (MPI) and quantitative measurements, while widespread clinical use of 320CT multiphase MPI has been hampered due to high radiation exposure. However, recent technology advances such as the development of iterative reconstruction algorithms made possible the research of new multiphase MPI protocols, with relatively low radiation burden. **Objectives:** The primary aim was to evaluate the agreement between $^{82}\text{RbPET}$ MPI and contrast-enhanced 320-CT MPI using a multiphase first pass protocol during dipyridamole stress, in patients with suspected CAD. The secondary aim was to determine feasibility, image quality and radiation exposure of this new multiphase volumetric CT protocol. **Methods:** From June to October 2013 forty five patients referred for MPI evaluation were prospectively enrolled and underwent dipyridamole stress $^{82}\text{RbPET}$ and multiphase 320-CT MPI protocol (five consecutive volumetric acquisitions during stress, and a single rest phase) within 30 days. One patient was excluded for discontinuing the protocol. Perfusional scores (SSS and SDS) and percent myocardium ischemic (%MI) for both methods were calculated for comparison, and statistical analyses were performed using the software R. **Results:** Mean age was 63 years old, and females were 64% of the sample. Hypertension was present in 91%, and chest pain was the predominant symptom in 48%. A strong correlation between methods regarding SSS was evidenced ($r=0.76$, $p<0.001$), and moderate for %MI ($r=0.64$, $p<0.001$). There was a high agreement for recognizing $\text{SSS}\geq 4$ (Kappa 0.77, 95% CI 0.55-0.98, $p<0.001$) and moderate for detecting $\text{SDS}\geq 2$ (Kappa 0.51, 95% CI 0.23-0.80, $p<0.001$). In a per-segment analysis, agreement was high for the presence of perfusion defects during both stress and rest (Kappa 0.75 and 0.82, respectively) and was moderate for impairment severity (Kappa 0.58 and 0.65, respectively). The 320-CT protocol was safe, diagnostic and with low radiation burden (9.3 ± 2.4 mSv). Eight patients referred symptoms during the CT protocol, but those were mild and transient. **Conclusions:** There was a significant agreement between dipyridamole stress 320-CT MPI and $^{82}\text{RbPET}$ MPI in the evaluation of suspected CAD patients of intermediate risk. The multiphase 320-CT MPI protocol was feasible, diagnostic and with relatively low radiation exposure.

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

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 A doença arterial coronariana

A doença arterial coronariana (DAC) permanece com prevalência e incidência elevadas em todo o mundo, apesar do declínio na mortalidade apresentado nos últimos anos em países desenvolvidos graças à ampla implementação das prevenções primária e secundária ¹. A DAC é responsável por alta morbimortalidade e um grande impacto econômico e social, justificando o interesse pelo desenvolvimento e avanço de métodos diagnósticos, preferencialmente não invasivos ².

A informação anatômica a respeito das artérias coronárias, assim como a carga isquêmica envolvida, são fatores prognósticos importantes independentes em pacientes com DAC estável ³. Esses dados anatômicos e funcionais em conjunto são frequentemente utilizados para estratificação de risco do indivíduo avaliado, auxiliando na tomada de decisão pelo cardiologista clínico ⁴. A isquemia miocárdica é um dos marcadores mais importantes da presença de aterosclerose coronariana significativa, seja ela sintomática ou subclínica, e seu diagnóstico por meio de métodos de imagem de perfusão miocárdica (MPI) persiste como uma das principais formas de avaliação da presença de coronariopatia significativa ³, permitindo o rastreamento de indivíduos de alto risco para eventos cardiovasculares, como o infarto agudo do miocárdio e a morte súbita, guiando intervenções ⁵.

A cineangiocoronariografia invasiva (CATE) é considerada o método anatômico padrão-ouro para identificação de DAC, dispondo da avaliação da Reserva de Fluxo Fracionado (FFR) para identificação de lesões limitantes ao fluxo coronariano ⁴. Mas, por se tratarem de métodos invasivos, seu uso pode trazer alguns riscos aos pacientes e, por esse motivo, não se apresentam na primeira linha na estratificação de pacientes com suspeita de DAC significativa. Na tentativa de reduzir esses riscos e o número de procedimentos desnecessários, recorre-se com frequência aos métodos não invasivos funcionais. Pacientes de risco intermediário com resultados positivos em testes funcionais têm maior chance de ter doença significativa no CATE quando comparados com aqueles pacientes que não foram testados de modo funcional e foram encaminhados eletivamente ao laboratório de hemodinâmica, com base apenas na presença de sintomatologia compatível ⁶.

Dentre os diversos métodos não invasivos disponíveis para realização de pesquisa de isquemia, citam-se o teste ergométrico, a cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT), o ecocardiograma, a ressonância magnética cardiovascular (RM), a tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores (TC) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), todos sob estresse, seja ele físico ou farmacológico ⁴. Os métodos nucleares destacam-se entre os supracitados, sobretudo em razão de seu uso difundido (no caso do SPECT) e da capacidade de gerar informações úteis para definição de prognóstico ^{7,8}. O PET com Rubídio-82 (PET⁸²Rb) é modalidade bem estabelecida com elevada acurácia na avaliação de MPI e, apesar dos avanços

nas imagens de SPECT, apresenta superioridade na detecção de DAC significativa⁹.

Em razão dos avanços tecnológicos recentes e sua crescente disponibilidade nos centros diagnósticos, a TC cardiovascular vem se destacando como método de alta complexidade e importância ascendente na investigação de DAC, permitindo avaliação anatômica e seu impacto funcional simultaneamente em um único estudo¹⁰.

1.2 A TC do coração na investigação de DAC

Além de possuir valor prognóstico importante e ter significado independente na estratificação de risco de pacientes assintomáticos por meio do Escore de Cálcio coronariano (EC), a TC tem como principal destaque a angiotomografia de artérias coronárias (ATC), com a identificação, classificação de composição e graduação de lesões coronarianas ateroscleróticas que possam determinar estenoses funcionalmente significativas¹¹. Sua acurácia significativa, com elevada sensibilidade e valor preditivo negativo próximo a 100%, já foi demonstrada previamente¹². Nas duas últimas décadas a TC vem se estabelecendo como uma excelente alternativa ao CATE diagnóstico, auxiliando no manejo terapêutico de pacientes portadores de DAC em diferentes cenários¹¹. Estudos mais recentes vêm evidenciando que seu papel, entretanto, não se restringe à avaliação puramente anatômica e que o impacto funcional das

estenoses coronarianas, ou seja, se determinam ou não isquemia miocárdica, também pode ser avaliado por esse método ¹³.

A avaliação da perfusão miocárdica, capaz de identificar isquemia e infarto, foi estudada inicialmente pela TC com 64 colunas de detectores (TC64), geração de aparelhos mais antiga, porém amplamente difundida nos centros diagnósticos. Sua acurácia na identificação de estenoses superiores a 50% é modesta frente ao CATE (sensibilidade de 85% e especificidade de 90%, com valor preditivo negativo de 83% e positivo de 91%), com dose de radiação efetiva elevada (próxima dos 15 mSv) ¹⁴.

Além de seu desempenho anatômico, quando considerada para avaliação perfusional miocárdica qualitativa ou semiquantitativa, a TC64 encontra como principais desvantagens as doses elevadas de radiação e a presença exacerbada de artefatos, o que limita sua acurácia, embora seja tecnicamente factível ¹⁵. George et al., utilizando estresse farmacológico com adenosina e em comparação com SPECT, demonstraram valor adicional da MPI frente à informação anatômica isolada pela TC64 ¹³. Outro estudo relevante sobre o tema, conduzido por Bettencourt et al., também confirmou o valor incremental da perfusão, correlacionando a MPI pela TC64 com a perfusão sob estresse por RM, demonstrando acurácia semelhante entre os métodos e não inferioridade da TC64 ¹⁶.

Aparelhos mais modernos e com ainda melhor resolução temporal e espacial, como a TC com 320 colunas de detectores (TC320) e a TC com dupla fonte de raios X (TCDF) têm demonstrado resultados mais acurados e com acentuada redução da dose de radiação ¹⁷.

1.2.1 A avaliação de perfusão miocárdica pela TC320

A TC320 pertence a uma geração mais nova de aparelhos e permite uma área de cobertura de até 16 cm durante a aquisição de imagens (a maior da atualidade), com resolução temporal de 175 ms. A TC320 possibilita realizar uma aquisição completa da área cardíaca em apenas um batimento, resultando em um bloco tridimensional de imagens adquiridas no mesmo espaço de tempo (aquisição volumétrica com uniformidade temporal). Adquire-se uma imagem com maior resolução espacial (320 x 0,5 mm), menor ocorrência de artefatos de desalinhamento e menor dose de radiação quando comparada com equipamentos de gerações anteriores. A aquisição volumétrica de alta resolução é particularmente vantajosa no estudo de perfusão miocárdica, que exige velocidade na captura da primeira passagem do contraste iodado pelo miocárdio e identificação de pequenos déficits subendocárdicos ¹⁷.

Alguns estudos iniciais investigaram a acurácia da TC320 na avaliação da MPI frente ao SPECT, mostrando ser factível e representativa. Estudando 50 pacientes com suspeita de DAC sob estresse com adenosina, George et al. demonstraram que a TC320 é um método acurado de detecção de isquemia, com sensibilidade de 100%, especificidade de 81%, valor preditivo negativo de 100% e valor preditivo positivo de 50% ¹⁸. Resultados favoráveis ao método com acurácia superior a 90% foram encontrados por Ko et al., estudando 40 pacientes submetidos a TC320 e FFR pelo CATE, atual padrão-ouro na avaliação invasiva de isquemia ¹⁹.

Os estudos perfusionais sob estresse farmacológico por TC vinham sendo realizados de forma estática, ou seja, em pontos fixos bem definidos da passagem do contraste (um bloco de imagem referente ao pico do estresse farmacológico e um outro referente às imagens de repouso). A dose efetiva de radiação era o principal limitante do avanço dessa técnica para uma aquisição multifásica, pois seriam necessárias doses muito elevadas para a realização de exames compostos por múltiplos blocos de imagem representativos da passagem do contraste iodado pelo miocárdio ao longo do tempo. Aparelhos de nova geração começam a ultrapassar essa limitação, sobretudo após o uso de um novo algoritmo de reconstrução de imagem e redução de dose efetiva, a Reconstrução Iterativa (RI) ²⁰.

1.2.2 Redução de dose de radiação: reconstrução iterativa

A RI é um novo método de reconstrução computadorizada de imagens que se tornou disponível para uso clínico a partir de 2008 e vem substituindo de forma progressiva o método-padrão mais utilizado nos tomógrafos de todo o mundo: o *filtered back projection* (FBP), um algoritmo computadorizado de baixa complexidade que tem como desvantagem principal o elevado nível de ruído de imagem, este último sendo otimizado apenas ao custo de aumento da exposição à radiação ²¹.

A adoção progressiva da RI pelos fabricantes dos aparelhos se justifica pela sua capacidade de reduzir o ruído da imagem sem comprometer sua

capacidade diagnóstica, com o benefício adicional de reduzir de forma expressiva a dose de radiação ionizante administrada por permitir a utilização de correntes de tubo reduzidas ²¹.

A excelente qualidade de imagem no estudo das placas e estenoses coronarianas nas angiotomografias que utilizam a técnica de RI já está bem estabelecida na literatura, com elevada acurácia ²⁰, inclusive em pacientes com alto índice de massa corpórea (IMC) ²². Estudos de perfusão miocárdica com estresse farmacológico também já foram realizados com essa nova técnica, com resultados satisfatórios ²³.

Diversos algoritmos de RI tornaram-se disponíveis, sendo de importância para esse estudo a Redução de Dose Iterativa Adaptativa (AIDR-3D). Este algoritmo permite a redução de até 75% da dose de radiação quando comparado com o FBP, com menos artefatos e resolução aprimorada em razão do menor grau de ruído ²⁴. O método consiste na reconstrução de imagem a partir dos dados brutos (*raw data*), visando à redução de ruído por meio de dois processos consecutivos: modelamento e supressão do ruído dos fótons e do detector eletrônico, seguidos por detecção e ajuste de bordas para melhor resolução (*sharppening*) ²⁴. Estudo prévio utilizando o AIDR-3D em comparação com o FBP demonstrou imagem de qualidade superior e dose de radiação reduzida quando aplicado em 942 pacientes submetidos à ATC ²⁵.

Assim, esse novo algoritmo de reconstrução de imagem oferece resolução espacial aprimorada com doses de radiação bem inferiores, abrindo campo com segurança para novas aplicações e novos campos de pesquisa, como a perfusão miocárdica multifásica.

1.2.3 A perfusão miocárdica dinâmica e multifásica

A perfusão miocárdica dinâmica vem sendo avaliada experimentalmente de forma adequada por tomografia computadorizada e se mostrou factível²⁶. Diferentemente do que ocorre nos protocolos de perfusão estática, avaliam-se múltiplos pontos ou curva da passagem do contraste pelo miocárdio, de forma semelhante ao protocolo usado na RM, reduzindo as chances dos artefatos não serem percebidos e ocasionarem falsos-positivos na identificação do déficit perfusional²⁷.

Há evidências robustas na literatura acerca do desempenho desse tipo de protocolo quando se consideram os tomógrafos de dupla fonte de Raios X (TCDF) com 128 e 256 colunas de detectores, que são aparelhos modernos de alta resolução temporal e que fazem aquisições de forma espiral com baixa dose de radiação, permitindo avaliação qualitativa e quantitativa. Realizados em repouso e sob estresse farmacológico, os estudos de perfusão dinâmica exibem boa concordância e melhora da acurácia da ATC na identificação de lesões limitantes ao fluxo e seus respectivos déficits perfusionais em relação ao SPECT, à RM e ao FFR²⁸⁻³¹, sem valor aditivo significativo à dose efetiva de radiação quando comparados a estudos de protocolos estáticos³⁰.

Por outro lado, a técnica de perfusão dinâmica utilizada para TCDF não é a mesma aplicável para a TC320, que realiza aquisições volumétricas e necessita de múltiplas aquisições consecutivas para esse fim (aquisição multifásica). São escassos os estudos de protocolos multifásicos nesse tipo de tomógrafo em razão das altas doses de radiação que seriam necessárias no

passado. Assim, não há padronização na literatura sobre como os realizar, tanto em relação à MPI como à aquisição de dados quantitativos. Embora seu uso persista experimental, limitado e incipiente, apresenta-se como foco interessante de pesquisa na atualidade e seu desempenho frente ao PET⁸²Rb ainda não foi avaliado^{32,33}.

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

O PET é um excelente método diagnóstico não invasivo utilizado na cardiologia com a principal finalidade de avaliação de viabilidade miocárdica antes de procedimentos de revascularização cirúrgica ou percutânea, como implante de *stents* ou cirurgia de *bypass*³⁴. Ainda de disponibilidade limitada, está bem estabelecido para o diagnóstico de DAC significativa, como ferramenta prognóstica e de estratificação de risco³⁵. Sua maior presença em centros médicos vem ocorrendo de forma lenta, sobretudo pelos custos envolvidos com implantação e manutenção e pelo baixo conhecimento da comunidade cardiológica quanto à sua acurácia diagnóstica³⁶.

Na avaliação de viabilidade miocárdica, utiliza-se como principal traçador a glicose marcada com Flúor-18 radioativo (FDG), que estuda a captação da glicose pelos tecidos³⁷. Entretanto, embora o FDG demonstre bem o metabolismo miocárdico, não está entre os principais marcadores utilizados para avaliação da perfusão miocárdica e identificação de isquemia, além de

necessitar de um acelerador de partículas para sua produção (ciclotron). Para esse fim, outros radiofármacos vêm assumindo papel central.

O primeiro deles é a amônia marcada ($^{13}\text{N-NH}_3$), que demonstra elevado poder prognóstico na avaliação de MPI de pacientes com DAC suspeita ³⁸. Apresenta elevada taxa de extração sanguínea e curta meia-vida (aproximadamente 10 minutos) devido ao seu rápido decaimento radioativo, o que faz com que seja necessário um ciclotron presente no local de uso, aumentando de forma substancial o custo de utilização ³⁹. Assim, uma alternativa para utilização de compostos de curta meia-vida e ainda obter redução dos custos é o uso de geradores de radiofármacos (e não ciclotrons) no próprio centro de medicina nuclear ⁴⁰. O gerador de Estrôncio (^{82}Sr) / Rubídio (^{82}Rb) tem se destacado para esse fim.

O ^{82}Sr é um composto que apresenta meia-vida aproximada de 25 dias, produzindo após seu decaimento o ^{82}Rb , que é um radiofármaco análogo ao potássio que apresenta meia-vida de 76 segundos. A utilização de geradores $^{82}\text{Sr} / ^{82}\text{Rb}$ para obtenção de imagens de PET apresenta a vantagem de não necessitar de um acelerador de partículas no local do exame, tornando-o uma alternativa financeiramente vantajosa, com duração aproximada de 28 dias ⁴⁰. Além de menor custo, esse tipo de material apresenta destaque pela sua acurácia na detecção de isquemia e avaliação quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico, em protocolos de aproximadamente 30 minutos com uso de estresse farmacológico ⁴¹.

1.3.1 O PET⁸²Rb na avaliação de MPI

Com o PET⁸²Rb é possível a análise perfusional miocárdica com grande confiabilidade, superando o SPECT (método mais difundido na atualidade para estudo de MPI) em acurácia ⁴². Em metanálise recente que estudou mais de três mil indivíduos com suspeita de DAC, após a análise de 23 estudos de acurácia que tinham o CATE como método de referência, a avaliação da MPI sob estresse farmacológico por meio do PET⁸²Rb alcançou sensibilidade de 90% e especificidade de 88%, superando o SPECT em acurácia (que obteve 85% e 85%, respectivamente, $p < 0,001$), sendo então o PET, atualmente, o método não invasivo de melhor desempenho para essa finalidade ⁹. Outro estudo com desenho semelhante conduzido por Nandalur et al. alcançou valor ainda mais alto de sensibilidade, sendo 92% em sua amostra, que tinha o ⁸²Rb como traçador predominante ³⁶. Aparelhos híbridos, associando o PET à TC em um mesmo equipamento, aparentam acurácia ainda mais elevada devido à melhor correção de atenuação proporcionada pela tomografia ^{40,43}.

Outras vantagens do uso do PET⁸²Rb em relação ao SPECT podem ser destacadas. Além de melhor acurácia em razão, sobretudo, de sua melhor resolução espacial e correção de atenuação eficiente ⁹, há menor exposição à radiação ionizante (tanto ao paciente como aos profissionais de saúde), podendo alcançar doses inferiores a 4,0 mSv para o protocolo completo ⁴⁴. A menor duração do exame (protocolos de menos de 30 minutos) possibilita maior produtividade dos centros diagnósticos, tendo impacto econômico e comprovada custo-efetividade, apesar de ter valor absoluto por exame mais elevado ⁴⁵.

Adicionalmente, reduz o número de CATEs diagnósticos desnecessários indicados por falsos-positivos gerados pelo SPECT^{45,46}.

O PET tem desempenho peculiar em pacientes obesos e multiarteriais (com estenose coronariana presente em mais de um vaso ou território), populações de importância clínica extrema que se apresentam como um desafio diagnóstico na prática clínica.

A obesidade é um problema de saúde pública mundial, com prevalência ascendente no mundo desenvolvido e nas economias emergentes, e representa um fator de risco de impacto importante no desenvolvimento e progressão de coronariopatia, justificando o interesse por métodos diagnósticos adequados às suas particularidades. Sampson et al.⁴³, estudando 102 pacientes dos quais 78% tinham sobrepeso ou obesidade (IMC $31 \pm 8 \text{ kg/m}^2$), observaram sensibilidade de 93% do PET no diagnóstico de DAC significativa, o que demonstra grande valor do método na estratificação de risco dessa população.

Assim como ocorre no SPECT, a MPI pelo PET apresenta limitações quanto à identificação de defeitos perfusionais em pacientes multiarteriais, especialmente os triarteriais, em razão do padrão perfusional “balanceado” que podem apresentar, gerando estudos falsos-negativos⁴³. Uma vantagem do PET é a capacidade de avaliar a função contrátil segmentar do ventrículo esquerdo e sua fração de ejeção tanto no repouso como no pico do estresse (e não após o estresse, como ocorre no SPECT), uma vez que se sabe que em pacientes triarteriais, mesmo sem aparente déficit perfusional, há queda da fração de ejeção no pico hiperêmico⁴⁷.

1.3.2 O valor prognóstico do PET⁸²Rb na avaliação de MPI

O valor prognóstico da MPI por PET⁸²Rb é significativo e também já está estabelecido, estando apontado como preditor independente relacionado à taxa de óbito e eventos cardiovasculares³⁵. Assim, quando o estudo perfusional por PET é normal, a chance de eventos cardiovasculares de um dado indivíduo é tão baixa quanto 0,4% ao ano^{35,48}. O cálculo de escores perfusionais classicamente realizado na avaliação de MPI para estratificação de risco por SPECT⁴⁹, como o *Summed Stress Score* (SSS), o *Summed Rest Score* (SRS) e o *Summed Difference Score* (SDS) também é realizada pelo PET, com impacto prognóstico^{8,50}.

Na literatura, o SSS se apresenta como um dos mais fortes preditores independentes de eventos cardiovasculares. Na avaliação de 378 pacientes conduzida por Yoshinaga et al., após regressão univariada e multivariada, o SSS \geq 4 mostrou-se forte preditor de eventos como óbito e infarto miocárdico não fatal, mesmo em população de baixo risco³⁵.

Tais escores podem ainda sofrer normalização para expressar o percentual de miocárdio afetado, medida de mais fácil interpretação clínica⁸. Déficits perfusionais mais extensos ou em múltiplos territórios configuram-se como um maior risco⁵¹. Para cada 10% de aumento na quantidade de miocárdio isquêmico (%MI), medida derivada do SDS, estima-se um aumento de 34% na mortalidade por causas cardiovasculares, sendo esse também fator prognóstico independente⁵⁰.

Uma vantagem do método é a possibilidade de avaliação quantitativa da reserva de fluxo coronariano (RFC), com impacto prognóstico. Uma RFC < 2,0 está associada a um aumento no risco de óbito por todas as causas da ordem de 3,3 vezes ⁵². Também identificado como preditor independente de risco na doença triarterial grave em estudo prévio ⁵³, houve queda da RFC em 88% dos pacientes triarteriais dessa amostra ($p < 0,001$). A queda de 0,5 unidade de RFC se relacionou com um risco duas vezes maior de DAC triarterial significativa ($p = 0,015$) nesse estudo. Apesar de factível, o uso difundido da avaliação quantitativa ainda é limitado.

O ACC e a AHA classificam em suas diretrizes como Classe I o uso da MPI por PET para o diagnóstico de DAC ou estratificação de risco em pacientes de risco intermediário a alto, sobretudo após SPECT duvidoso, e como Classe IIa como exame inicial naqueles que não podem se exercitar ou que possuem bloqueio de ramo esquerdo ⁵⁴.

Assim, diante do exposto, esse método merece desempenhar papel de destaque na rotina de investigação de DAC. Apesar de seu elevado valor prognóstico, apresenta baixa disponibilidade no cenário clínico, justificando o desenvolvimento de outros métodos não invasivos que possam alcançar esses resultados e realizar a estratificação com poder semelhante.

1.4 Racional

Existe uma escassez de dados na literatura comparando a concordância da TC com o PET⁸²Rb na avaliação funcional de DAC, e não existem dados a esse respeito quando se considera a TC com 320 colunas de detectores utilizando um protocolo multifásico de aquisição de imagens. Apesar de a TC320 estar em uso clínico em nosso serviço, pela primeira vez houve disponibilidade do gerador ⁸²Sr/⁸²Rb para utilização na avaliação de MPI. Assim, o presente estudo se propõe a, pela primeira vez na literatura, avaliar a concordância entre a TC320 multifásica e o PET⁸²Rb na identificação de defeitos de perfusão miocárdica, de forma qualitativa e semiquantitativa.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo primário avaliar o grau de concordância entre os achados dos exames de TC320 e PET⁸²Rb na avaliação qualitativa e semiquantitativa da perfusão miocárdica, em repouso e sob estresse farmacológico com dipiridamol, em pacientes com suspeita clínica de DAC significativa.

O objetivo secundário do estudo é a aplicação do protocolo multifásico de perfusão miocárdica na TC320 em primeira passagem do contraste iodado sob estresse farmacológico, avaliando-se a qualidade de imagem, presença de artefatos e exposição à radiação ionizante.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Seleção amostral

Este é um estudo de corte transversal que incluiu uma amostra de conveniência composta por pacientes consecutivos acima de 35 anos submetidos ao exame de PET⁸²Rb com estresse farmacológico no Departamento de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP), selecionados para posterior realização da TC320 multifásica também sob estresse. Todos os participantes foram encaminhados via ambulatorial no período entre junho e outubro de 2013. A solicitação da avaliação funcional foi feita em todos os casos pelos médicos assistentes dos pacientes, guiados pela indicação clínica, de forma independente.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Portadores de DAC conhecida (revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea, infarto miocárdico prévio documentado); pacientes em síndrome coronariana aguda ou insuficiência cardíaca descompensada (NYHA > II); portadores de dispositivos cardíacos implantáveis ou próteses valvares; portadores de arritmias (fibrilação e *flutter* atriais, especialmente); pacientes transplantados; gestantes; obesidade importante (IMC > 40 kg/m²);
- b) Contraindicação ao uso de contraste iodado: pacientes com creatinina sérica acima de 1,5 mg/dl em indivíduos não dialíticos (ou *Clearance* de creatinina

abaixo de 60 ml/min pela fórmula de Cockcroft e Gault), histórico reacional prévio;

- c) Contraindicação aos betabloqueadores ou dipiridamol: portadores de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crônica em uso de broncodilatadores, bloqueios atrioventriculares de alto grau, bradicardia (< 50 bpm), estenose aórtica importante;
- d) Contraindicação aos nitratos: uso crônico de inibidores da 5-fosfodiesterase.

3.2 Ética

Este estudo foi conduzido de acordo com a última revisão da Declaração de Helsinque e foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP, em assembleia realizada no dia 21 de junho de 2013, sob Protocolo de número 0030/11.

Todos os pacientes participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo), redigido de acordo com as recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

3.3 Planejamento e logística

Os indivíduos elegíveis tiveram agendados de forma consecutiva seus exames de avaliação de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico, sendo realizado inicialmente o PET⁸²Rb com dipiridamol, e dentro de um intervalo de no máximo 30 dias, o exame de TC320.

O preparo para ambos os exames incluiu jejum de quatro horas, a adoção de dieta livre de xantinas por 24 horas e o não uso de inibidores da 5-fosfodiesterase nas últimas 24 horas. Betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio só foram suspensos antes da TC320 quando também o foram no preparo para o exame de PET, realizado previamente (orientação de suspensão três dias antes do exame).

3.4 Protocolo do estudo de perfusão miocárdica por PET⁸²Rb

Os pacientes realizaram o PET⁸²Rb sob estresse farmacológico executado em protocolo de um único dia (Figura 1), em um Tomógrafo por Emissão de Pósitrons híbrido (PET/TC) (*Gemini-TOF 64 slice, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA*). A porção TC do aparelho foi usada exclusivamente para as etapas de correção de atenuação.

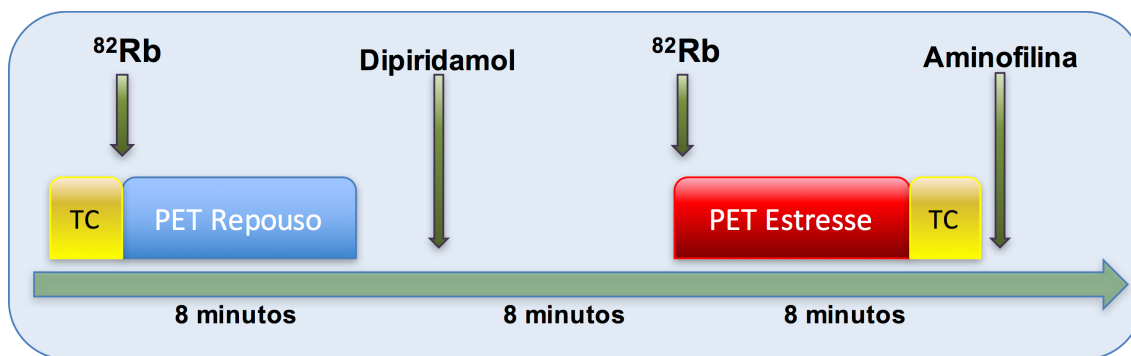


Figura 1 Protocolo de aquisição de imagens do PET⁸²Rb

PET: tomografia por emissão de pósitrons; ⁸²Rb: Rubídio-82; TC: tomografia computadorizada com múltiplas colunas de detectores.

A primeira etapa se constituiu na aquisição de imagens de perfusão miocárdica em repouso por meio da injeção de ⁸²Rb (*Jubilant DraxImage*) na dose de 10 MBq/kg por 60 segundos, em curva de platô, seguida por aquisição de imagens por oito minutos.

A segunda etapa foi realizada sob estresse farmacológico com dipiridamol na dose de 0,56 mg/kg (Persantin 10 mg – dipiridamol, *Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Germany*) por quatro minutos. No pico do estresse farmacológico, injetou-se novamente o ⁸²Rb na dose de 10 MBq/kg para aquisição das imagens de perfusão miocárdica no estresse. Posteriormente, reverteu-se o estresse farmacológico utilizando 240 mg de aminofilina (Aminofilina, Universidade de São Paulo, Brasil).

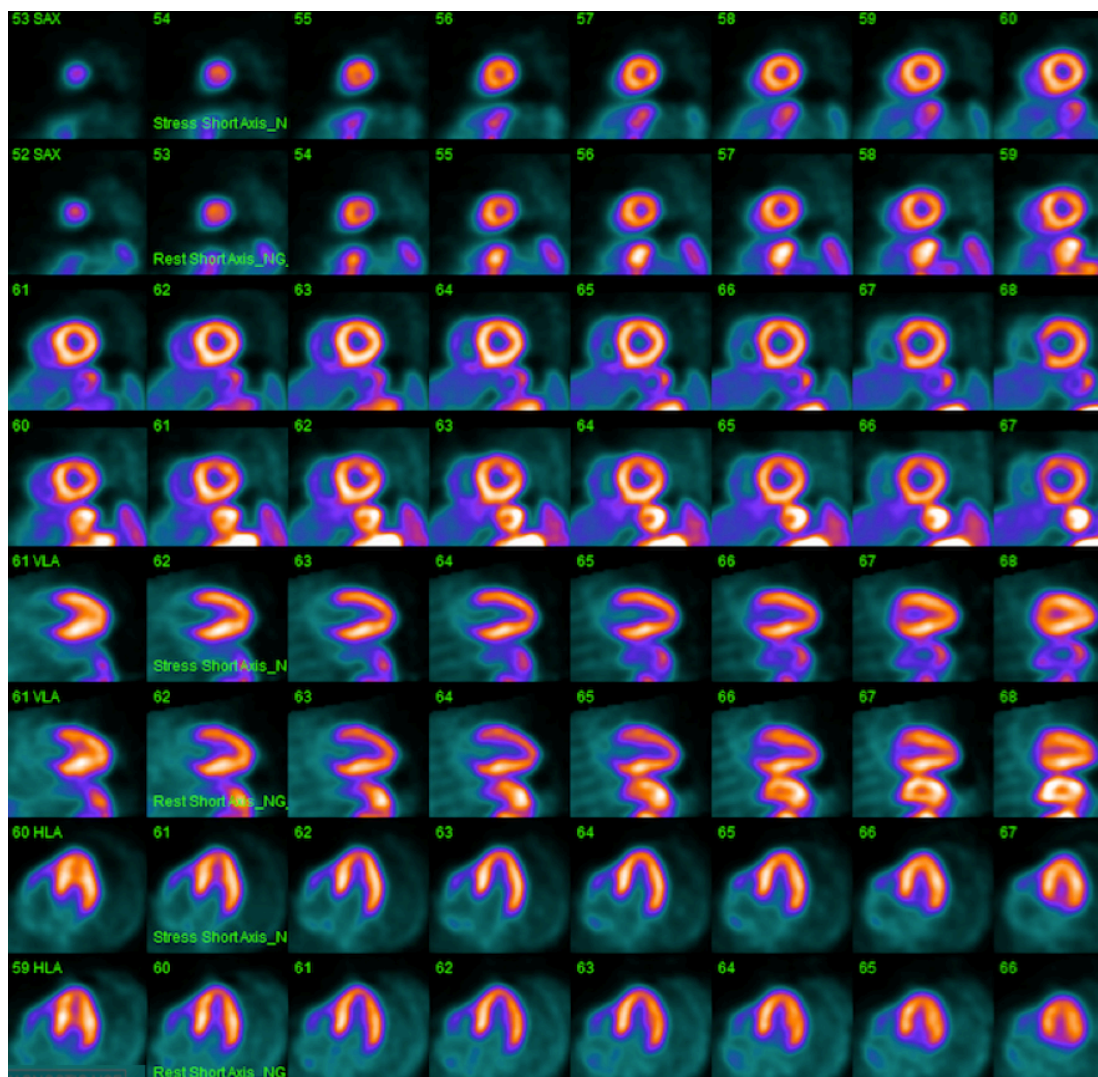
Antes da primeira etapa e após a segunda, foram realizadas duas tomografias computadorizadas em baixa dose (120kV; 115 mAs; *pitch* 0,435) utilizadas para correção de atenuação das imagens do PET, sob apneia expiratória.

Eletrocardiograma contínuo e monitorização intermitente da pressão arterial foram realizados durante o protocolo. Dados da literatura descrevem para o protocolo completo do PET⁸²Rb uma dose média de radiação estimada em 3,0 mSv⁴⁴.

3.5 Análise das imagens do PET⁸²Rb

Inicialmente as imagens foram submetidas a processo de fusão, alinhamento e reconstrução por tecnólogo experiente (experiência superior a 15 anos) por meio visual e com auxílio de algoritmo tridimensional (3D-RAMLA), a fim de permitir sua avaliação posterior (Figura 2).

Após reorientação em eixo curto e eixos vertical e horizontal longos, dois médicos com ampla experiência em Medicina Nuclear (experiência superior a 20 anos), sem conhecimento dos dados clínicos ou de outros exames, avaliaram individualmente as imagens perfusionais de forma visual e semiquantitativa quanto à presença e gravidade de defeitos perfusionais miocárdicos. Caso houvesse discordância entre eles, a divergência era resolvida por consenso, sendo este, então, utilizado para análise.



Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor – HCFMUSP.

Figura 2 - Perfusão miocárdica qualitativa por PET⁸²Rb

Apresentação por meio de reformatação em eixo curto e eixos longos, em estresse e em repouso, em paciente sem alteração perfusional.

Para a análise das imagens, o ventrículo esquerdo teve o miocárdio dividido, desde a base até o ápice, em 17 segmentos, construindo um mapa polar conforme padronizado pela AHA (Figura 3)^{54,55}. A segmentação miocárdica e sua correspondência aos territórios coronarianos respeitaram a seguinte distribuição: território da DA: segmentos 1, 2, 7, 8, 13 e 14; território da Cx:

segmentos 5, 6, 11, 12 e 16; território da CD: segmentos 3, 4, 9, 10 e 15. O ápex cardíaco (segmento 17) e os dados quantitativos, hemodinâmicos e de motilidade ventricular não foram incorporados à análise.

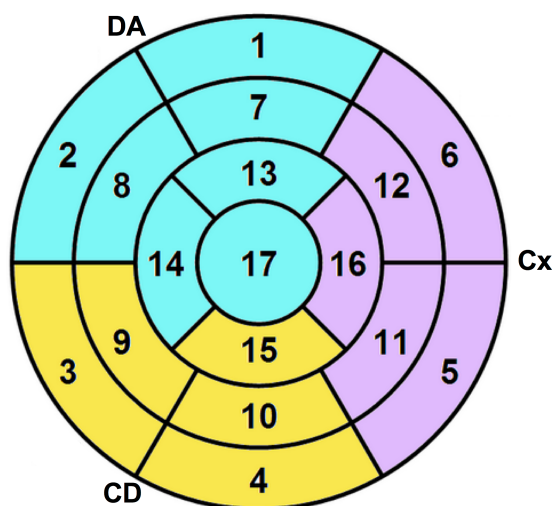


Figura 3 - Segmentação miocárdica em 17 segmentos e em três territórios coronarianos⁵⁴

CD: artéria coronária direita, território em amarelo; Cx: artéria coronária circunflexa, território em róseo; DA: artéria coronária descendente anterior, território em azul.

Cada um dos segmentos teve sua perfusão classificada visualmente por meio de um escore de 5 pontos, da seguinte forma: 0 – ausência de defeito perfusional/miocárdio normal; 1 – redução discreta da captação; 2 – moderada redução de captação; 3 – captação reduzida de forma acentuada; 4 – ausência de captação. Esta pontuação permitiu a obtenção dos escores perfusionais para cada paciente ou território coronariano.

Escores de perfusão miocárdica no estresse (SSS), no repouso (SRS), e a diferença entre eles (SDS= SSS-SRS) foram então calculados. Os valores de $SSS \geq 4$ e $SDS \geq 2$ foram considerados como escores perfusionais alterados³⁵. O percentual de miocárdio isquêmico (%MI) foi calculado pela seguinte fórmula, como recomendado⁸: $SDS \times 100 / 4 \times 16$.

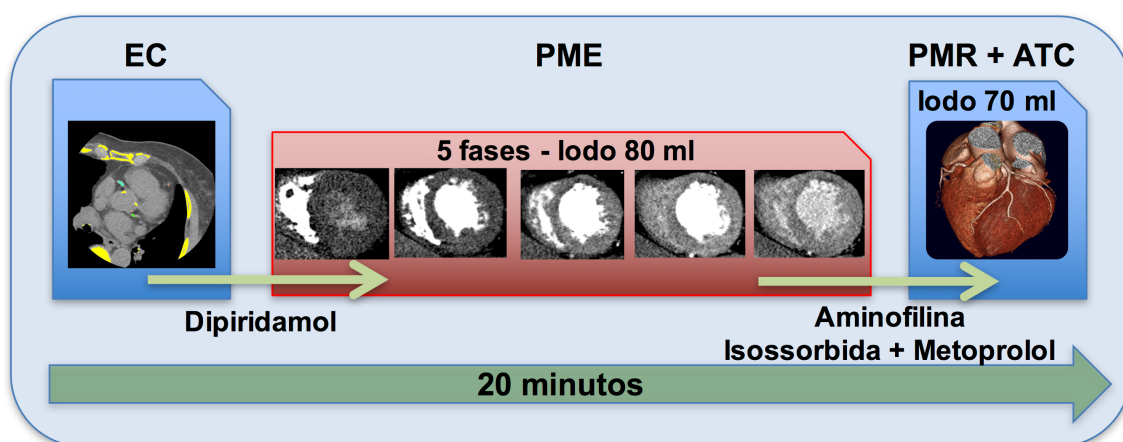
3.6 Protocolo do estudo de perfusão miocárdica multifásica por tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores

3.6.1 Preparo

Um acesso endovenoso periférico em veia antecubital direita foi puncionado para a administração de contraste e medicações, sendo de calibre 18 *French* em todos os pacientes. O peso e a altura de cada indivíduo foram obtidos antes do procedimento de imagem para cálculo do IMC e determinação dos parâmetros de escaneamento. A frequência e o ritmo cardíacos foram aferidos no preparo e monitorizados continuamente durante todo o exame, enquanto a pressão arterial foi monitorizada de forma intermitente. Checou-se o jejum de quatro horas e mais uma vez o histórico de contraindicações ao exame.

O protocolo foi otimizado para realização em no máximo 20 minutos, em tomógrafo com 320 colunas de detectores (*Aquilion ONE, Toshiba Medical System, Otawara, Japão*), iniciado pelo escore de cálcio coronariano (EC), seguido pela perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico com

dipiridamol (PME), reversão do estresse farmacológico, e finalizado com a perfusão miocárdica de repouso (PMR) e ATC, conforme esquema exposto na Figura 4. Após o término da última fase, todos os pacientes foram observados por 30 minutos na sala de recuperação para identificação de eventual intercorrência ou efeito adverso ao contraste iodado ou das medicações utilizadas.



Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor–HCFMUSP.

Figura 4 - Protocolo de aquisição de imagens da TC320

ATC: angiogramia de artérias coronárias; EC: escore de cálcio coronariano; PME: perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico; PMR: perfusão miocárdica de repouso.

3.6.2 Escore de cálcio coronariano

Protocolo de aquisição prospectiva em apneia inspiratória, sob monitorização eletrocardiográfica e sem uso de contraste iodado. O campo de visão (FOV) em todos os casos foi de 120 mm, com extensão craniocaudal entre a carina e o ápex cardíaco. A voltagem do tubo foi de 120 kV, enquanto sua corrente variou entre 450 e 700 mA, de acordo com o IMC do paciente. O padrão

de colimação do aparelho foi 320 x 0,5 mm e a velocidade de rotação de 0,35 s. Cortes sequenciais e sem espaçamento de 3,0 mm foram obtidos, que é o método padrão na prática clínica, conforme descrito previamente⁵⁶.

3.6.3 Perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico

Imediatamente após a realização do escore cálcio realizou-se a PME, utilizando o dipiridamol (Persantin® 10 mg – dipiridamol, *Boehringer-Ingelheim, Ingelheim, Germany*) na dose de 0,56 mg/kg em infusão lenta e controlada por quatro minutos. Dois minutos após o término da administração do dipiridamol, iniciava-se a infusão do contraste endovenoso.

Para todos os casos, foram utilizados 80 ml de contraste iodado endovenoso (Ultravist® 370 - iopromida 769 mg/ml, *Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany*) administrados através de um injetor automatizado a uma velocidade de 5,0 ml/s, seguidos de 30 ml solução fisiológica a 0,9%.

No oitavo segundo de infusão do contraste se deu o início da aquisição multifásica das imagens, que incluiu cinco blocos em diástole (75% do intervalo RR no eletrocardiograma), com intervalo de quatro segundos entre eles, em apneia inspiratória com duração de 16 segundos. Cada um dos cinco blocos foi adquirido em batimento cardíaco único, de forma prospectiva.

Na tentativa de reduzir a exposição média do paciente à radiação ionizante nesta etapa, um menor FOV de 100 mm foi utilizado em todos os casos, empregando as imagens do EC para programar seu posicionamento, reduzindo também a extensão craniocaudal, tendo como alvo exclusivo o miocárdio do

ventrículo esquerdo. A voltagem do tubo foi de 100 kV para cada um dos blocos, enquanto sua corrente variou de acordo com o IMC do paciente.

Após término da aquisição do quinto bloco de imagens da PME, foi realizada a reversão dos efeitos do dipiridamol através da infusão endovenosa de aminofilina (Aminofilina, Universidade de São Paulo, Brasil), na dose de 240 mg por dois minutos.

3.6.4 Perfusão miocárdica de repouso e angiotomografia de artérias coronárias

Revertido o estresse farmacológico e avaliadas a pressão arterial sistêmica e a frequência cardíaca, foi administrado tartarato de metoprolol endovenoso até a dose máxima de 20 mg (Seloken[®], AstraZeneca, São Paulo, Brasil), salvo se houvesse contraindicação, para os pacientes com frequência cardíaca maior que 65 bpm, com intuito de reduzir a ocorrência de artefatos de movimento significativos. Foi feita ainda dose de 2,5 mg de dinitrato de isossorbida sublingual (Isordil[®], Sigma Pharma, São Paulo, Brasil), exceto quando contraindicado, para alcançar vasodilatação coronariana.

Para o estudo de PMR/ATC, utilizou-se 70 ml de contraste iodado endovenoso infundidos através de um injetor automatizado a uma velocidade de 5,0 ml/s, assim como no estudo de PME. Os parâmetros de escaneamento incluíram voltagem e corrente do tubo de acordo com o IMC individual. O FOV variou entre 100 e 120 mm, a depender de cada caso, assim como variou a extensão craniocaudal, com intuito de incluir não apenas o miocárdio do

ventrículo esquerdo, mas também a árvore coronariana e possibilitar, assim, a realização da ATC.

Nessa etapa do protocolo, o alvo de aquisição volumétrica foi a fase diastólica entre 70% e 80% do intervalo RR, realizada em apneia inspiratória e em um único batimento, adquirindo um bloco isolado de imagens. Foi utilizado o monitoramento contínuo de chegada de contraste (*real time bolus tracking*) e ajustada uma região de interesse (ROI) na aorta descendente com limiar de atenuação de 220 unidades Hounsfield (UH).

Em relação à dose de radiação, apesar das múltiplas fases de aquisição (EC + PME + PMR/ATC), o protocolo foi ajustado para a menor dose possível (alvo de exposição média à radiação ionizante menor que 10 mSv) por meio do uso de modulação de dose de radiação, de reconstrução iterativa (AIDR-3D) e com menor área irradiada possível.

Finalizado o protocolo de aquisição das imagens, os pacientes seguiram em observação clínica por um período de 30 minutos, com avaliação dos sinais vitais e vigilância quanto a possíveis sinais e sintomas de reações alérgicas ou outro possível efeito adverso, sendo liberados do laboratório de tomografia após terem recebidos as recomendações finais necessárias.

3.7 Análise das imagens de tomografia computadorizada

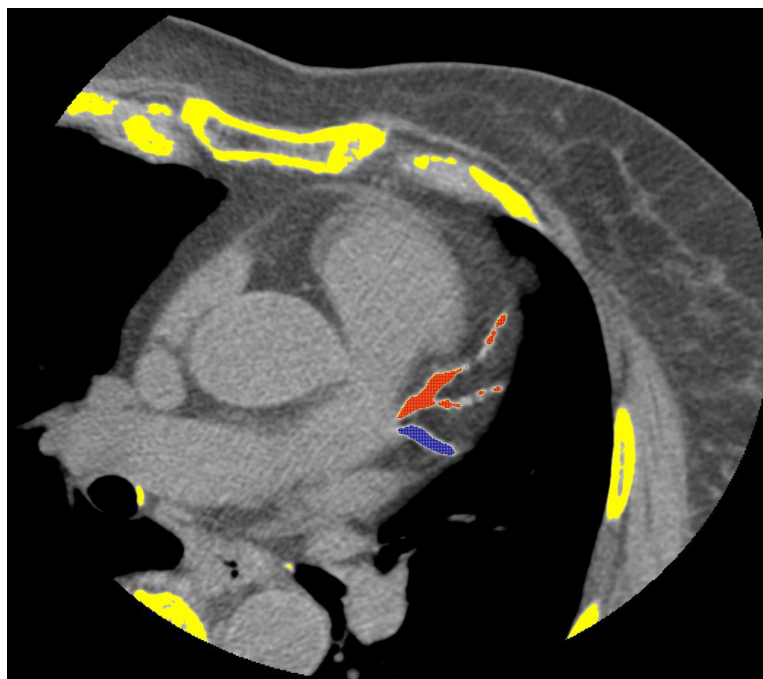
As imagens foram analisadas de forma integral por meio de uma estação de trabalho dedicada (*Vitreax FX 2.0, Vital Images, Minnetonka, MN, EUA*), por dois observadores experientes em tomografia computadorizada cardiovascular (mais de 10 e 5 anos de experiência), de forma independente e em tempos distintos, para garantir a reprodutibilidade dos dados. Nos casos de discordância entre os observadores, o resultado final foi definido por consenso. Os dados resultantes das análises foram disponibilizados para avaliação da concordância interobservador. Em nenhum momento da avaliação das imagens houve conhecimento dos dados clínicos ou referentes a outros exames, sejam eles laboratoriais ou de imagem, por parte dos observadores.

Os blocos de imagem referentes à EC, PME e PMR/ATC foram avaliados nessa ordem, em momentos diversos, de forma aleatória, sem correspondência entre a ordem da lista de pacientes em cada grupo de imagens.

A conversão de DLP (medida de dose de radiação fornecida pelo aparelho após a conclusão do exame por TC) para mSv para cálculo de dose efetiva de radiação utilizou o fator 0,014, conforme recomendações prévias na literatura⁵⁷.

3.7.1 Escore de cálcio coronariano

De forma semiautomática, o *software* da estação de trabalho detecta e apresenta por meio de sinal colorido as regiões coronarianas que contenham atenuação igual ou superior a 130 UH e área de, pelo menos, três pixels adjacentes (no mínimo 1 mm²) correspondentes às áreas preenchidas por cálcio (Figura 5). Estas regiões são selecionadas individualmente de forma manual, sendo informado a quais regiões pertencem (DA, Cx ou CD) e atribuído um escore, que resulta do produto da área da calcificação pela sua densidade. Depois de somados os escores de cada uma dessas regiões, obtém-se o EC total de Agatston daquele determinado paciente ⁵⁶.



Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor – HCFMUSP.

Figura 5 - Quantificação do escore de cálcio coronariano por TC

Em vermelho identificam-se placas calcificadas em território da artéria coronária descendente anterior. Em azul, placa calcificada em território da artéria coronária circunflexa.

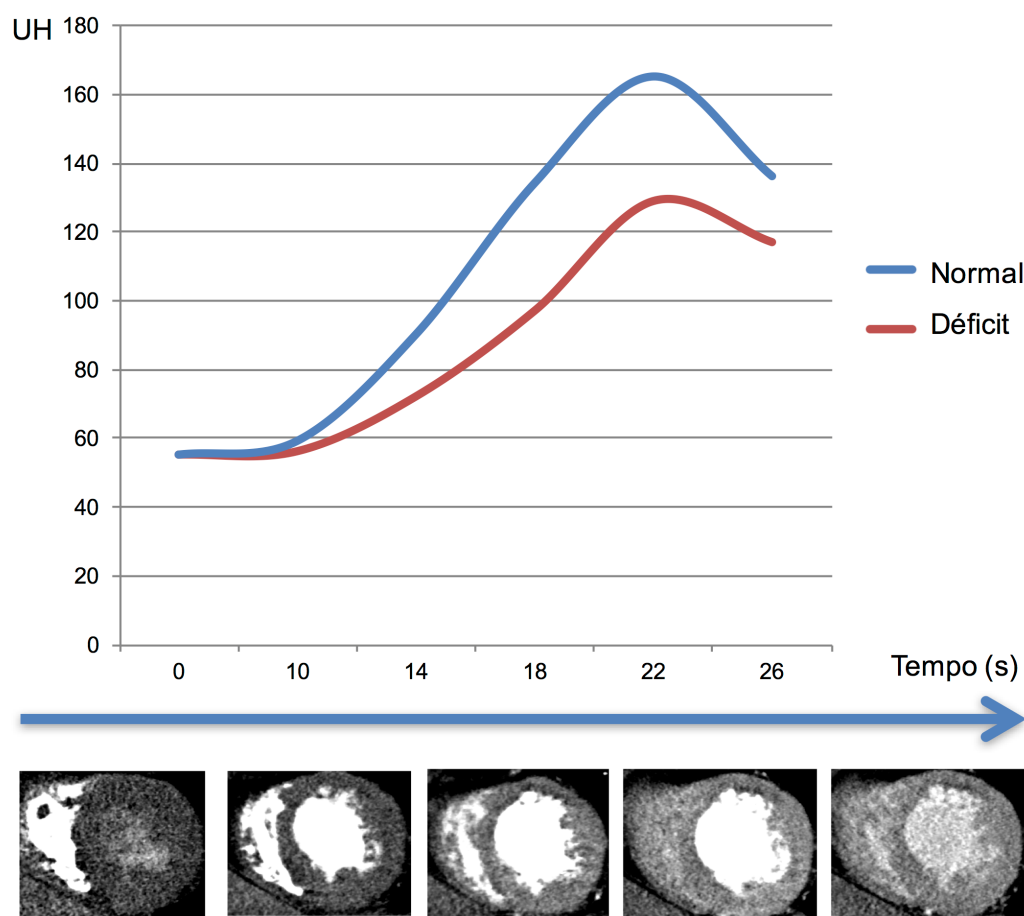
3.7.2 Perfusão miocárdica multifásica sob estresse farmacológico e em repouso

A PME foi avaliada de forma visual qualitativa e semiquantitativa, sendo consideradas positivas as áreas miocárdicas hipoatenuantes presentes no mesmo segmento em duas ou mais fases consecutivas dentre as cinco fases disponíveis da passagem do contraste iodado, e que obedeciam ao padrão de lesão isquêmica (do sentido endocárdio-epicárdio, respeitando os territórios coronarianos). As áreas suspeitas presentes em apenas uma fase e/ou que não obedeciam ao padrão isquêmico foram avaliadas quanto a serem possíveis artefatos de imagem.

O mapa polar em eixo curto recomendado pela AHA foi utilizado como referência, de forma semelhante ao realizado na análise das imagens do PET⁸²Rb, respeitando a correspondência dos segmentos miocárdicos com os territórios de DA, Cx e CD. Do mesmo modo, foram desconsiderados os achados referentes ao segmento 17 (ápex), em razão de sua espessura. Os escores perfusionais (SSS, SRS, SDS e %MI) também foram calculados para permitir a comparação com o PET⁸²Rb, e a pontuação de cada segmento se deu da seguinte forma: 0 – ausência de defeito perfusional/miocárdio normal; 1 – defeito subendocárdico inferior a 25% da espessura do segmento (discreto); 2 – acometimento de até 50% da espessura do segmento (moderado); 3 – defeito perfusional entre 50% e 99% da espessura (acentuado) e 4 – ausência de perfusão miocárdica. Além do eixo curto, foram também consideradas as imagens em duas, três e quatro câmaras. Os ajustes de imagem utilizados para

avaliação foram espessura de oito milímetros, na técnica de média de valores dos *pixels* (*Average*), com janela e nível de visualização (*window/level*) de 350/150, de acordo com o sugerido na literatura⁵⁸.

O esquema exposto na Figura 6 ilustra a passagem do contraste iodado pelo miocárdio, com gráfico exibindo as curvas de atenuação miocárdica (em UH) para um segmento sadio e um segmento com suposto defeito perfusional.



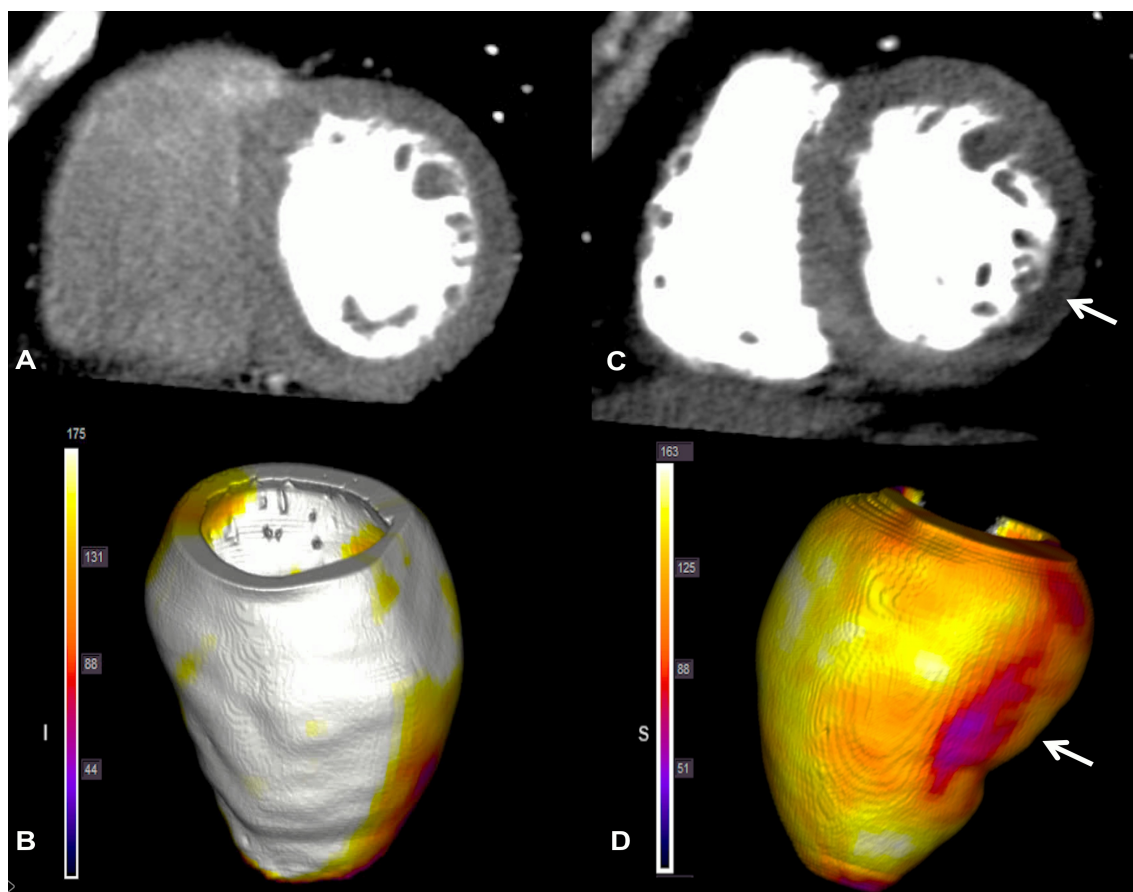
Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor – HCFMUSP.

Figura 6 - Perfusão miocárdica multifásica na TC320

Imagem referente ao caso de número 32. Na porção inferior se observa a passagem do contraste iodado pelas câmaras cardíacas ao longo do tempo, exibidas na porção média do eixo curto ventricular. Na porção superior, o gráfico demonstra curva de atenuação da passagem do contraste no tempo em dois segmentos: em azul, o miocárdio remoto sadio (Segmento 10) e, em vermelho, o segmento com defeito perfusional (Segmento 7).

s: segundos; UH: unidades Hounsfield.

A PMR foi avaliada seguindo os mesmos parâmetros e critérios utilizados na avaliação da PME, exceto pelo fato de constar de fase única em razão da aquisição não multifásica das imagens, realizadas no pico da primeira passagem do contraste. Reconstruções em 70%, 75% e 80% do intervalo RR (ou em valores intermediários, quando necessário) foram realizadas em todos os casos, para facilitar a detecção dos defeitos perfusionais, assim como de ocasionais artefatos (Figura 7).



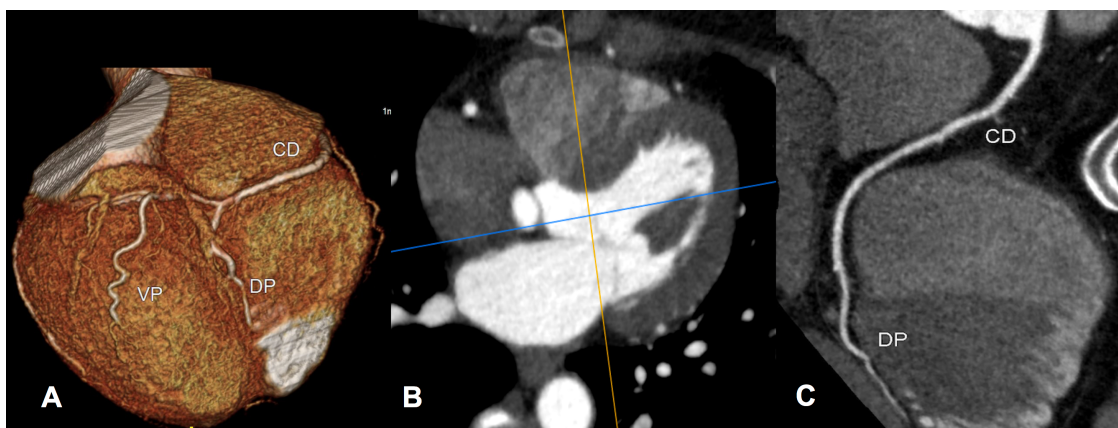
Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor – HCFMUSP.

Figura 7 - Perfusão miocárdica de repouso na TC320

A e B: Perfusão miocárdica normal; C e D: Presença de defeito de perfusão miocárdica (setas) no segmento inferolateral médio (segmento 11). Imagens superiores representadas em eixo curto; imagens inferiores representam reconstruções tridimensionais coloridas em mapa de UH. Imagens de pacientes distintos.

3.7.3 Angiotomografia das artérias coronárias

As avaliações das artérias coronárias e a perfusão de repouso foram realizadas no mesmo volume de imagens. Em todos os casos foram feitas avaliações da árvore coronariana em reformatação tridimensional, multiplanar e curva (*vessel probe*), com quantificação do grau de estenose e composição predominante da placa, quando presente (não calcificada, calcificada ou mista) (Figura 8). As estenoses foram graduadas como ausentes, mínimas (inferiores a 25%), discretas (de 25% a 49% de redução luminal), moderadas (de 50% a 69% de redução luminal), importantes (estenoses de 70% a 99%) e oclusivas (100%)⁵⁹, sendo então classificadas como limitantes ao fluxo (estenose \geq 50%) e não limitantes ao fluxo ($<$ 50%).



Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor – HCFMUSP.

Figura 8 - Angiotomografia das artérias coronárias

Reformatações tridimensional (A), multiplanar em quatro câmaras (B) e curva (C), sendo esta última da artéria coronária direita, que apresenta irregularidades parietais em terços médio e distal.

CD: coronária direita; DP: artéria descendente posterior; VP: artéria ventricular posterior.

3.7.4 Avaliação da qualidade de imagem

A qualidade de imagem disponível para avaliação perfusional para cada um dos seis blocos foi pontuada conforme recomendação prévia da literatura: 1, excelente (elevada qualidade diagnóstica, sem artefatos que interfiram em sua interpretação; 2, boa (qualidade diagnóstica suficiente, com artefatos mínimos que não interfiram em sua interpretação); 3, regular (qualidade diagnóstica ainda suficiente, mas com artefatos que limitam algumas porções do estudo); e 4, insatisfatória (imagem fortemente limitada, tornando o bloco de interpretação impossibilitada)⁶⁰.

A avaliação anatômica da árvore coronariana nos blocos de perfusão de repouso foi também classificada quanto a sua qualidade de imagem, de forma análoga, como excelente, boa, regular ou insatisfatória.

3.8 Análise estatística

Os dados estão apresentados em média \pm desvio-padrão para variáveis contínuas, e números absolutos e porcentagem (frequência) para variáveis categóricas. A avaliação quanto à normalidade das variáveis foi realizada por meio da avaliação visual dos gráficos QQ e checadas pelo teste de Shapiro-Wilk.

A avaliação da concordância foi realizada pelo cálculo do percentual de concordância entre exames, com respectivo intervalo de confiança de 95%, conforme proposto por Agresti e Coull⁶¹. A variabilidade interobservador da

avaliação dos defeitos perfusionais por TC320 foi medida pelo método *Kappa*⁶², assim como a concordância entre TC320 e PET⁸²Rb na detecção e graduação de alterações na perfusão miocárdica no estresse e no repouso. Medidas de SSS e %MI foram correlacionadas pelo coeficiente de Spearman, e a análise de Bland-Altman foi realizada para determinação de desvios-padrão e média de diferenças (viés).

A homogeneidade marginal foi avaliada pelo teste de McNemar para exames com somente dois possíveis resultados e pelo teste de Stuart-Maxwell para exames com mais de dois possíveis resultados^{63,64}.

Todas as hipóteses testadas são bicaudais e o nível de significância estatística considerado foi igual a 5%. Os cálculos foram realizados com auxílio do programa R, versão 3.4.1 (*R Core Team, R Foundation, Vienna, Austria, 2015*).

Dados quantitativos ou hemodinâmicos provenientes dos exames de PET⁸²Rb, assim como os dados de EC e de anatomia coronariana fornecidos pela TC320, não foram incorporados às avaliações de correlação ou concordância de MPI entre os métodos.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características da População

De um universo amostral de 499 pacientes consecutivos que realizaram exame de PET⁸²Rb sob estresse no período entre junho e outubro de 2013 no Departamento de Medicina Nuclear do InCor-HCFMUSP, foram selecionados 45 pacientes para inclusão no estudo e realização de TC320 multifásica. Apenas um paciente foi excluído, por ter abandonado o protocolo antes da realização de um dos exames, resultando assim em um total final de 44 indivíduos (Figura 9).

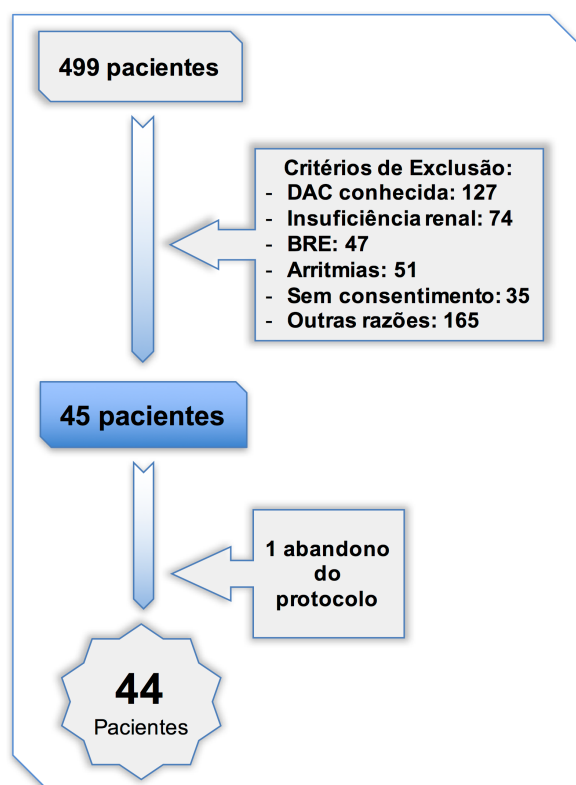


Figura 9 - Fluxograma com dinâmica de seleção e inclusão dos pacientes no estudo

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; DAC: doença arterial coronariana.

Os dados demográficos estão listados na Tabela 1, assim como a prevalência dos fatores de risco para DAC e seus sintomas mais frequentes. Houve predominância do sexo feminino (64%), com média de idade de 63 anos. A hipertensão arterial sistêmica foi o fator de risco mais prevalente, presente em 91%, seguido pela dislipidemia (77%) e pelo *diabetes mellitus* (43%).

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

Variáveis	Pacientes (n=44)
Idade (anos)*	63 ± 10
Sexo Feminino, n (%)	28 (64)
Raça branca, n (%)	28 (64)
IMC (kg/m ²)*	27 ± 3
Creatinina (mg/dL)*	1,04 ± 0,42
Fatores de Risco para DAC	
Hipertensão, n (%)	40 (91)
<i>Diabetes mellitus</i> tipo II, n (%)	19 (43)
Obesidade, n (%)	10 (23)
Tabagismo ativo, n (%)	6 (14)
Ex-tabagista, n (%)	19 (43)
História familiar positiva para DAC precoce, n (%)	12 (27)
Dislipidemia	77,27 (34)
Colesterol Total (mg/dL)*	177 ± 41
Colesterol LDL(mg/dL)*	100 ± 34
Colesterol HDL(mg/dL)*	47 ± 17
Triglicérides (mg/dL) †	117 (42 - 318)
Escore de <i>Diamond-Forrester</i> , %	38 ± 25
Sintomas	
Dor Torácica, n (%)	21 (48)
Dispneia, n (%)	10 (23)
Palpitações, n (%)	2 (4)
Assintomáticos, n (%)	11 (25)

* Média ± Desvio padrão. † Mediana (mínimo-máximo).

DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade.

A maioria da população encontra-se na faixa de risco intermediário para o risco pré-teste de apresentar DAC significativa e ocorrência de eventos cardiovasculares (média de 38%), de acordo com o Escore de *Diamond-Forrester*. A dor torácica foi o sintoma mais frequente, presente em 21 dos pacientes (48%), e 11 pacientes eram assintomáticos (25%).

4.2 Aquisição, dose de radiação e qualidade da imagem da TC320

Os dados referentes à aquisição das imagens por TC320 e à dose de radiação efetiva estão expostos na Tabela 2. O protocolo multifásico completo teve duração média de 22 ± 2 minutos, e em todos pacientes a dose de contraste iodado utilizada foi a mesma (150 ml), assim como a dose de nitrato sublingual (2,5 mg). Por outro lado, a dose de metoprolol intravenoso variou na amostra (17 ± 6 mg).

Tabela 2 - Dados referentes ao protocolo de perfusão miocárdica sob estresse na TC320

	Valores
Dados de Aquisição	
Duração do protocolo (minutos)*	22 ± 2
Metoprolol endovenoso (mg)*	17 ± 6
Isossorbida sublingual (mg)	2,5
Contraste iodado (ml)	150
Intercorrências, n(%)	8 (18)
Dose de radiação efetiva (mSv)	
Dose Total*	9,3 ± 2,4
Escore de Cálcio*	1,4 ± 0,4
Perfusão sob estresse*	5,1 ± 0,5
Perfusão em repouso*	2,8 ± 2,2

* Média ± Desvio padrão.

A dose média efetiva de radiação ionizante foi $9,3 \pm 2,4$ mSv para o protocolo completo, dentro do previsto no desenho do estudo. A fase de PME foi responsável pela maior exposição, em um total médio de $5,1 \pm 0,5$, enquanto o escore de cálcio ofertou a menor radiação média ($1,4 \pm 0,4$).

Oito pacientes apresentaram sinais ou sintomas adversos durante a execução do protocolo, como cefaleia em dois pacientes (possivelmente associada ao uso do nitrato sublingual) e reações leves ao contraste iodado em seis indivíduos (hiperemia cutânea leve focal, prurido e náuseas). Não houve episódio algum de extravasamento de contraste, arritmia, hipotensão grave ou bradicardia sintomática.

Com relação à avaliação da MPI, a grande maioria dos blocos de imagem foi considerada de qualidade diagnóstica boa ou excelente (97%). Apenas cinco

pacientes apresentaram pelo menos um dos blocos da PME com qualidade reduzida (3% do total). Artefatos de imagem tiveram sua identificação facilitada, uma vez que defeitos perfusionais necessitavam estar presentes, ao menos, em dois blocos consecutivos para serem considerados como verdadeiros. Houve concordância interobservador substancial na detecção de alterações de perfusão usando a TC320 (Kappa 0,8, $p = 0,001$).

Considerando a ATC, em três pacientes (7%) houve limitação de avaliação luminal decorrente de artefatos de movimento ocasionados por frequência cardíaca elevada, prejudicando nos três casos a avaliação do terço médio da coronária direita. Dos 44 exames, 36 (82%) foram classificados como ótimos ou bons, e apenas dois como insatisfatórios.

4.3 Escore de Cálcio e Angiotomografia de Artérias Coronárias

A mediana dos Escores de Cálcio (EC) foi de 32,4, sendo zero o valor mínimo e 2967,3 o valor máximo. Dos 44 pacientes, oito apresentaram EC igual a zero; 19 pacientes apresentaram EC de 1 a 100; dez pacientes apresentaram EC de 100 a 400; três pacientes apresentaram EC de 400 a 1000 e quatro pacientes tiveram EC maiores que 1000.

A avaliação da anatomia coronariana quanto à presença de estenoses resultou num total de oito pacientes (18,18%) sem lesões coronarianas, e 36 pacientes com algum grau de obstrução. Desses, 24 indivíduos (67%) apresentaram uma ou mais placas que foram classificadas como significativas

(estenose superior a 50%) em pelo menos um território (Tabela 3). Pontes miocárdicas estiveram presentes em sete pacientes (16%), e em um paciente foi evidenciada uma coronária com origem anômala (Cx com origem a partir da CD), sem lesões obstrutivas ou compressão extrínseca em seu trajeto. Não houve estenose significativa no tronco da coronária esquerda em nenhum dos indivíduos.

Tabela 3 - Dados referentes à avaliação anatômica das artérias coronárias na ATC

Avaliação Anatômica	Pacientes, n (%)
Ausência de estenoses coronarianas	8 (18)
Estenose < 50%	12 (27)
Estenose ≥ 50%	24 (54)
Um território	8 (18)
Dois territórios	9 (20)
Três territórios	7 (16)
Ponte Miocárdica (DA)	7 (16)
Origem Anômala (Cx)	1 (2)

Cx: artéria coronária circunflexa; DA: artéria coronária descendente anterior.

4.4 Concordância da avaliação de perfusão miocárdica por paciente

Não foram identificados defeitos perfusionais na fase de estresse (SSS=0) em 26 (59%) pacientes, em ambos os métodos. De forma análoga, 31 (70%) pacientes tiveram seu SDS igual a zero na MPI por PET⁸²Rb, e 29 (66%) por TC320 (p=NS). Entre os pacientes com presença de defeitos perfusionais, as médias do SSS e do SDS não apresentaram diferença estatística significativa

(SSS de $7,8 \pm 7,4$ na TC320 vs. $8 \pm 7,9$ no PET⁸²Rb, $p=0,88$; SDS na TC320 $5,8 \pm 4,9$ vs. $7,4 \pm 6,1$ no PET⁸²Rb, $p = 0,34$).

A Figura 10 demonstra a correlação entre o PET⁸²Rb e a TC320 na análise por paciente, com relação ao SSS e %MI, além de exibir a distribuição do escore de *Diamond-Forrester* da amostra. A correlação encontrada com relação ao SSS foi elevada ($r=0,76$, $p<0,001$), sendo moderada para a %MI ($r=0,64$, $p<0,001$), e em ambas a avaliação por Bland-Altman demonstrou baixas diferenças médias (viés).

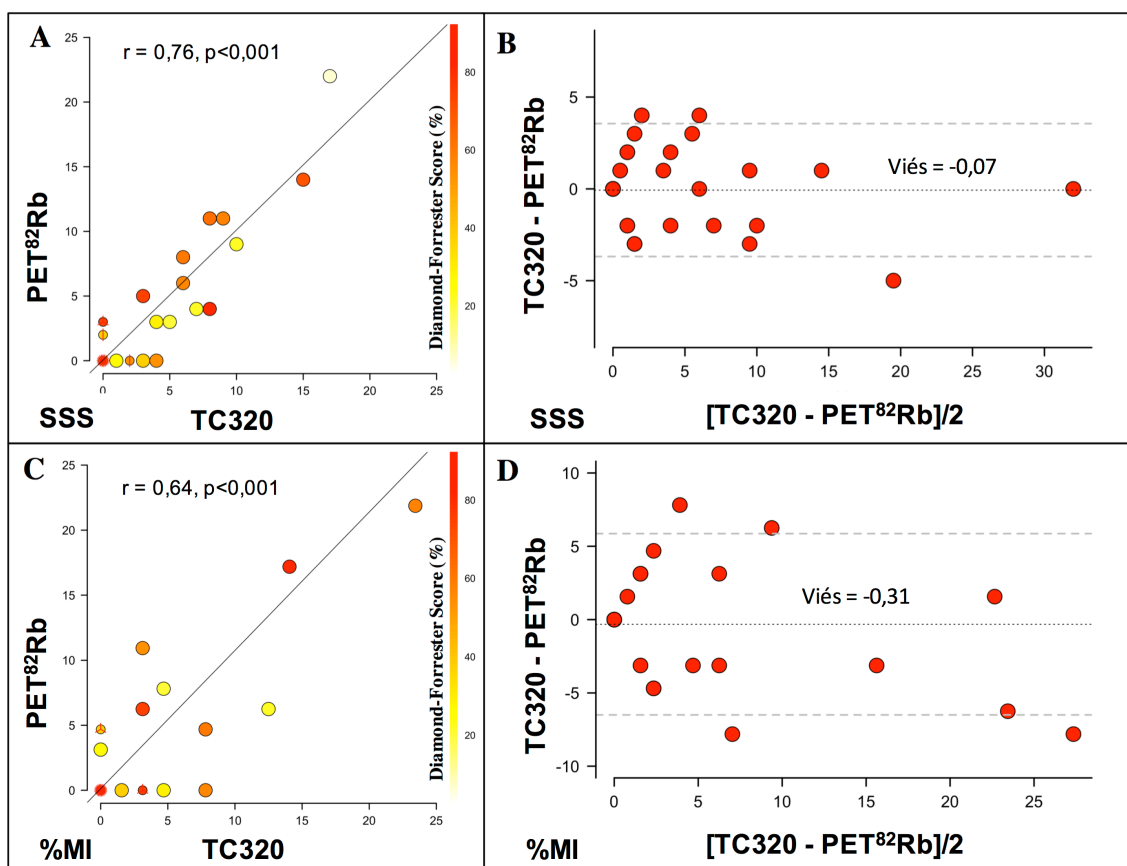


Figura 10 - Correlação entre PET⁸²Rb e TC320 em relação ao SSS e ao escore de *Diamond-Forrester* (A e B), e ao percentual de miocárdio isquêmico (C e D)

TC320: tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores; PET⁸²Rb: tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82; SSS: *summed stress score*; %MI: percentual de miocárdio isquêmico.

Houve elevada concordância entre os métodos na identificação de SSS alterado ($SSS \geq 4$), com Kappa de 0,77 (IC 95% 0,55-0,98, $p < 0,001$). Na detecção de $SDS \geq 2$, evidenciou-se concordância moderada, com Kappa de 0,51 (IC 95% 0,23-0,80, $p < 0,001$) (Figura 11).

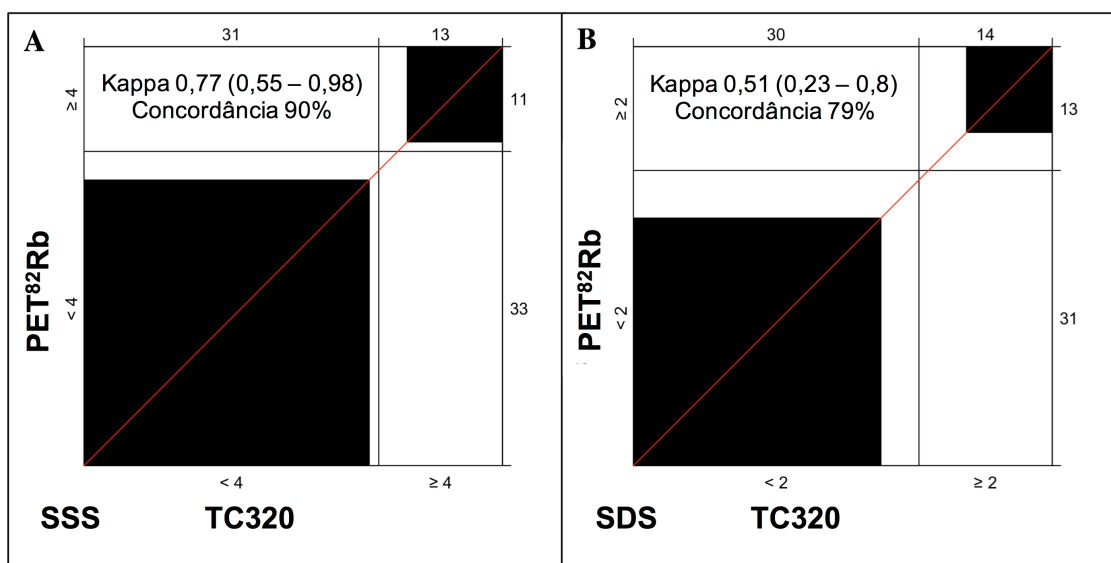


Figura 11 - Concordância entre PET⁸²Rb e TC320 com relação ao SSS (A) e ao SDS (B), na avaliação por paciente

PET⁸²Rb: tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82; SDS: *summed difference score*; SSS: *summed stress score*; TC320: tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores.

Alguns casos de discordância foram identificados durante as análises. Cinco dos pacientes que apresentavam baixa probabilidade pré-teste tiveram sua TC320 sem defeitos perfusionais, enquanto o PET⁸²Rb foi discretamente positivo. Nesses casos, a avaliação anatômica (por ATC ou CATE) não demonstrou haver estenoses coronarianas significativas. Por outro lado, quatro outros pacientes (com probabilidade pré-teste intermediária) tiveram PET⁸²Rb normal, enquanto a TC320 demonstrou alterações de perfusão. Três desses

pacientes tinham estenose significativa em suas ATCs (dois deles com padrão triarterial ao CATE), enquanto num deles a ATC foi normal. Como a realização de CATE ficou a critério do cardiologista clínico responsável por cada paciente, esse dado não esteve disponível para avaliação em toda a amostra.

4.5 Concordância da avaliação de perfusão miocárdica por segmento

Um total de 704 segmentos miocárdicos estiveram disponíveis para avaliação de concordância e homogeneidade marginal entre PET⁸²Rb e TC320. A distribuição dos defeitos perfusionais em cada segmento, no estresse e no repouso, para cada um dos métodos está exposta na Figura 12.

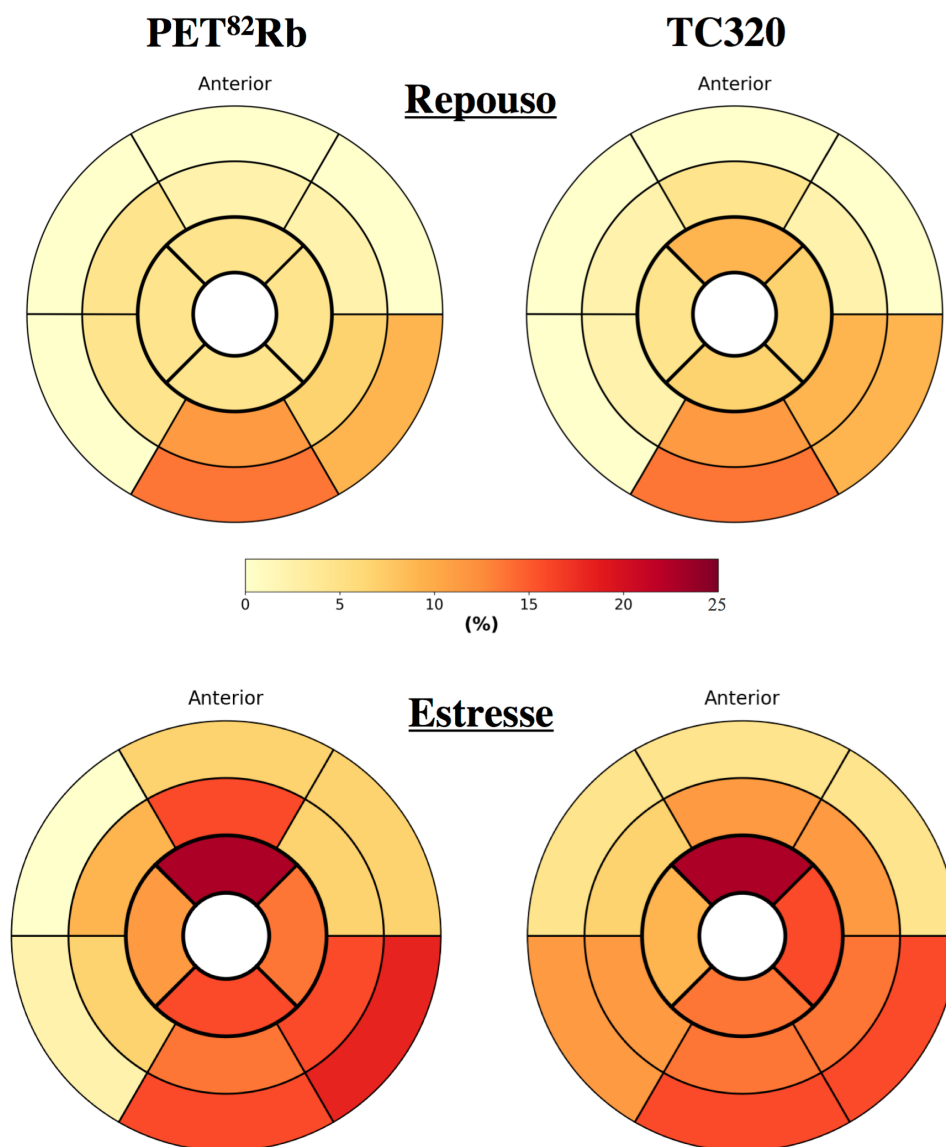


Figura 12 - Distribuição dos defeitos perfusionais em cada segmento, no repouso e no estresse farmacológico, durante o PET⁸²Rb e a TC320

Mapas polares onde cores representam o percentual de segmentos com defeito perfusional, dentro o número total daquele determinado segmento na população.

PET⁸²Rb: tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82; TC320: tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores.

Dos 704 segmentos, 80 apresentaram defeito perfusional no PET⁸²Rb sob estresse, sendo 82 segmentos na TC320. Em relação à perfusão de repouso, foram considerados positivos 32 segmentos no PET⁸²Rb, sendo 36 segmentos positivos na TC320. Não houve diferença estatística significativa entre os métodos (Figura 13).

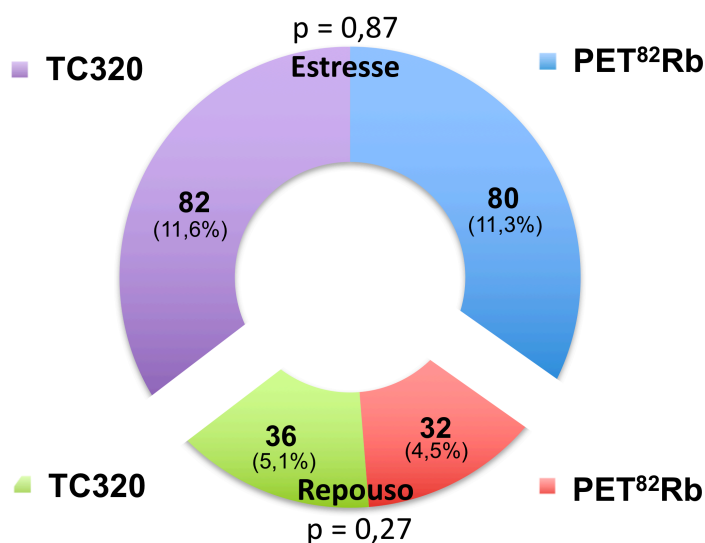


Figura 13 - Distribuição dos segmentos positivos para defeitos perfusionais, no repouso e no estresse farmacológico, durante o PET⁸²Rb e a TC320

PET⁸²Rb: tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82; TC320: tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores.

Relativo à presença de defeitos perfusionais no PET, o segmento mais afetado foi o 13 durante o estresse (22,7% dos indivíduos), e o quatro no repouso (13,6%). Apenas no segmento dois não houve defeito perfusional em nenhum dos pacientes, quando consideramos os exames de estresse. Já nas imagens de repouso estiveram livres de déficits os segmentos 1, 2, 3 e 6, em todos os casos. Esse mesmo comportamento foi encontrado nos exames de TC320.

Na avaliação dessa amostra, tanto quanto a presença de defeito perfusional quanto a sua gravidade, foram encontrados valores de concordância superiores a 90%. Valores altos de Kappa (0,75 no estresse e 0,81 no repouso) demonstraram boa concordância para presença de defeitos perfusionais (Tabela 4). Em relação à gravidade dos defeitos, os valores de Kappa demonstraram concordância moderada.

Tabela 4 - Concordância entre TC320 e PET⁸²Rb, no estresse e no repouso, quanto a presença e gravidade dos defeitos perfusionais, considerando-se a análise por segmento

	Concordância (IC 95%) Estresse			Concordância (IC 95%) Repouso		
	Kappa	p	Kappa	p		
Presença	94,9 (93 - 96,3)	0,75	< 0,001	98,3 (97 - 99,1)	0,82	< 0,001
Gravidade	91,1 (88,7 - 93)	0,58	< 0,001	96,7 (95,1 - 97,8)	0,65	< 0,001

IC: Intervalo de confiança.

Quando os segmentos positivos para déficits perfusionais e os negativos foram agrupados isoladamente para avaliação de concordância, durante o estresse se observou concordância entre os métodos de 64% (53,8 - 72,45) para os segmentos positivos e de 94% (92,3 - 95,94) para os negativos. No repouso, a concordância para os positivos foi de 70% (54,47 - 82,03), enquanto atingiu 98% (96,89 - 99,02) para os segmentos sem alterações perfusionais.

4.6 Concordância da avaliação de perfusão miocárdica por território coronariano

Avaliando-se a presença de defeitos perfusionais por território arterial (DA, Cx e CD) nos 44 pacientes, observa-se que no PET⁸²Rb houve alteração em 10 pacientes (23%) em território de DA, em nove no território de CD (20%) e em 11 indivíduos em território de Cx (25%). A TC320 identificou defeitos perfusionais em oito pacientes (18%) em território de DA, em 11 no território de CD (25%) e em 11 indivíduos em território de Cx (25%). Na Tabela 5 estão expostos os valores de concordância por território entre os métodos, considerando os escores SSS e SDS. A mais alta concordância observada esteve presente no território da DA (Kappa de 0,73 para SSS \geq 4 e 0,62 para SDS \geq 2, ambos com $p < 0.001$).

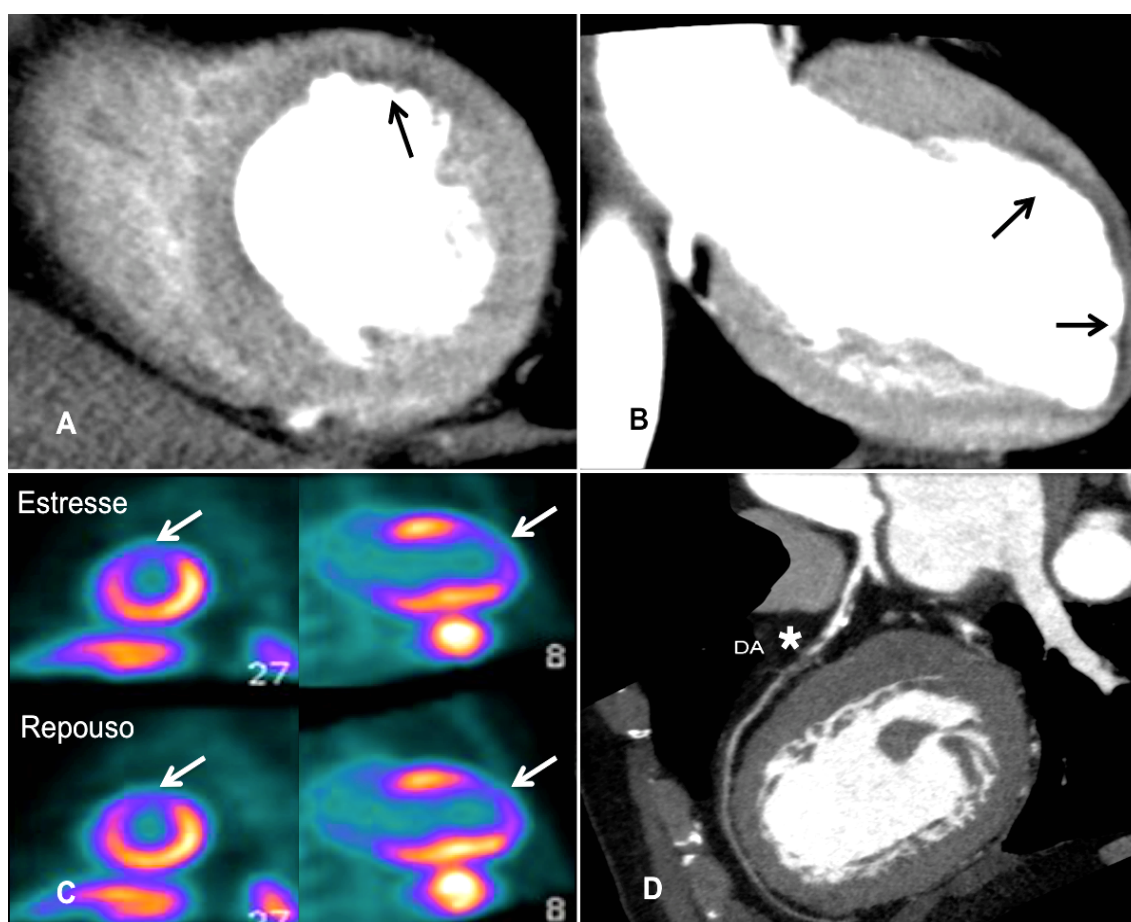
Tabela 5 - Concordância entre TC320 e PET⁸²Rb dos 44 indivíduos, quando considerados os escores SSS e SDS dos territórios coronarianos de DA, Cx e CD

		TC320					
		DA		Cx		CD	
SSS		< 4	\geq 4	< 4	\geq 4	< 4	\geq 4
PET ⁸² Rb	< 4	39	1	37	1	37	1
	\geq 4	1	3	2	4	2	4
	Kappa	0,73 ($p < 0,001$)		0,68 ($p < 0,001$)		0,68 ($p < 0,001$)	
	Concordância	95%		93%		93%	
SDS		< 2	\geq 2	< 2	\geq 2	< 2	\geq 2
PET ⁸² Rb	< 2	36	3	34	2	36	1
	\geq 2	1	4	3	5	3	4
	Kappa	0,62 ($p < 0,001$)		0,60 ($p < 0,001$)		0,62 ($p < 0,001$)	
	Concordância	91%		89%		91%	

CD: artéria coronária direita; Cx: artéria coronária circunflexa; DA: artéria coronária descendente anterior; PET⁸²Rb: tomografia por emissão de pósitrons com Rubídio-82; SDS: *summed difference score*; SSS: *summed stress score*; TC320: tomografia computadorizada com 320 colunas de detectores.

4.7 Exemplos de casos com concordância e discordância da MPI entre a TC320 e o PET⁸²Rb na população estudada

A concordância entre os métodos não se deu em todos os casos. Um exemplo de total concordância entre os exames na identificação dos defeitos perfusionais pôde ser evidenciado no indivíduo 32 (Figura 14), onde foi demonstrado um infarto do miocárdio prévio.



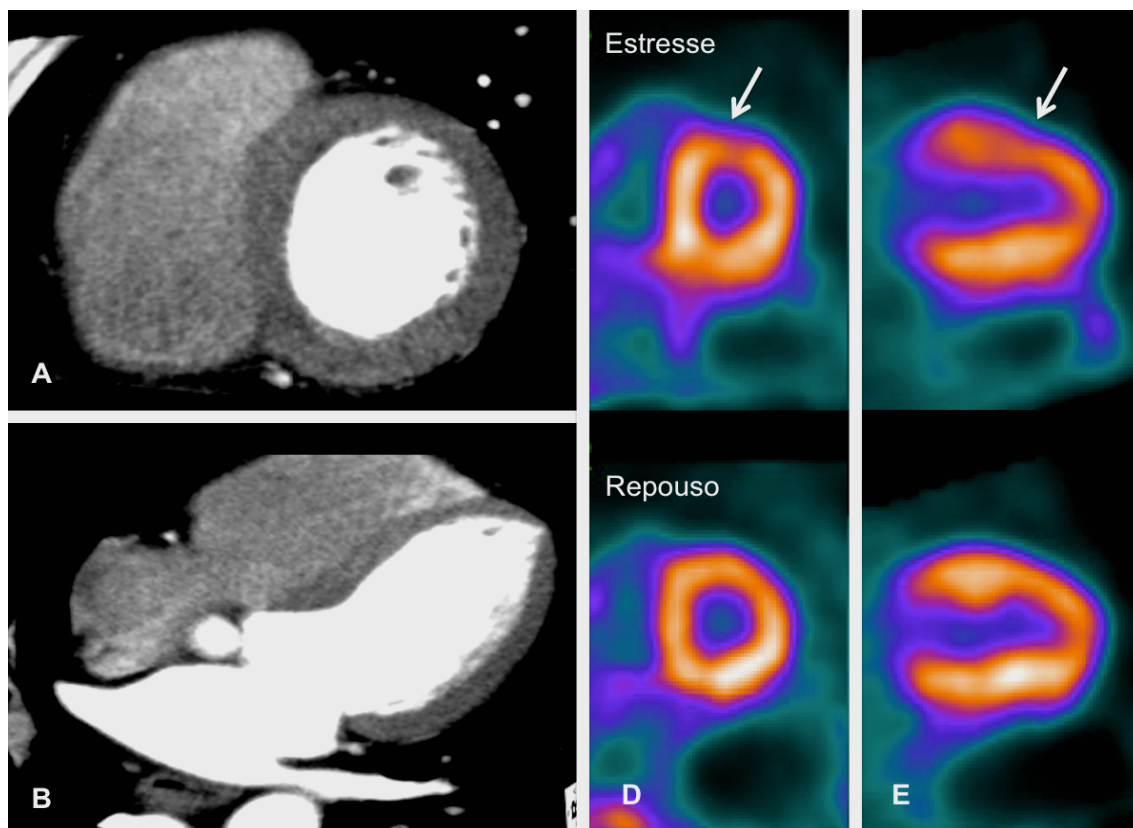
Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor – HCFMUSP.

Figura 14 - Exemplo de concordância entre os métodos

A TC320 (A, eixo curto e B, duas câmaras, ambas sob estresse farmacológico) e o PET⁸²Rb (C) identificam infarto miocárdico no segmento anterior medioapical (Segmentos 7 e 13). Defeitos perfusionais identificados pelas setas nas imagens. A ATC (D) da artéria descendente anterior (DA) demonstra oclusão arterial no terço médio (*), com enchimento do leito distal por prováveis colaterais.

DA: artéria coronária descendente anterior.

Entretanto, foram encontrados casos com discordância, como pôde ser visto no indivíduo 34 (Figura 15), que não apresentava DAC significativa na ATC.



Fonte: Acervo do Departamento de Imagem Cardiovascular do InCor - HCFMUSP.

Figura 15 - Exemplo de discordância entre os métodos

Não se observa defeito perfusional nas imagens por TC320 (A, eixo curto e B, quatro câmaras, ambas sob estresse farmacológico). Reformatação curva da DA (C), artéria responsável pela perfusão desse território, demonstra apenas pequena placa calcificada excêntrica em seu terço proximal (*), sem redução luminal significativa. Imagens de PET⁸²Rb (D, eixo curto, E, eixo vertical) sugestivas de defeito perfusional discreto no segmento anterior mediobasal (segmentos 1 e 7, setas), com reversão no repouso, sugerindo assim presença de isquemia miocárdica.

DA: artéria coronária descendente anterior.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No melhor de nosso conhecimento, este é o primeiro e maior estudo na literatura comparando diretamente dados de perfusão miocárdica entre a TC320 e o PET⁸²Rb, em uma população com suspeita de DAC significativa de risco intermediário, utilizando um protocolo de aquisição multifásica volumétrica na TC320, sob estresse farmacológico com dipiridamol. No presente estudo houve uma concordância relevante entre os métodos na identificação de defeitos perfusionais, tanto sob estresse como em repouso, na análise por paciente, por segmento e por território coronariano.

Considerando a avaliação por paciente, houve forte concordância entre os métodos no reconhecimento de SSS ≥ 4 (índice mais utilizado na literatura), sendo moderada na identificação de SDS ≥ 2 . A correlação entre os métodos também foi expressiva na avaliação de SSS e %MI, com baixo viés. Estes escores de perfusão miocárdica têm valor prognóstico definido na literatura, com associação de forma linear com ocorrência de óbito e eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio ^{49,50}. Assim, esse grau de concordância abre novas perspectivas para a TC320, que demonstra potencial de se estabelecer como alternativa para esse tipo de estratificação, com possível aplicação clínica.

A análise por segmento também traz dados que merecem consideração frente a seu possível impacto prognóstico. Houve elevada concordância entre a TC320 e o PET⁸²Rb na identificação de defeitos perfusionais no estresse e no repouso nessa avaliação, com observação relevante de que essa concordância

foi mais elevada naqueles segmentos sem alteração perfusional, quando avaliados isoladamente. Esse achado é de grande impacto quando se considera o valor prognóstico do PET⁸²Rb frente a pacientes com estudo normal de perfusão, que confere uma taxa anual inferior a 1% de morte por causas cardiovasculares^{35,65}. A possível extrapolação para a TC320 desse importante potencial de excluir déficits perfusionais, conferindo bom prognóstico aos pacientes de risco baixo a intermediário para DAC, é um dado de extrema relevância clínica.

Apesar da boa concordância entre os dois métodos no atual estudo para identificação de defeitos perfusionais na análise por segmento, esta concordância foi apenas moderada quando considerada em relação a sua gravidade, avaliada de forma visual semiquantitativa. Esta concordância inferior em relação à gravidade talvez possa ser explicada pela diferença de resolução espacial entre os métodos e sua capacidade de detectar pequenas diferenças na transmuralidade do déficit perfusional, sendo superior na avaliação de MPI por TC320 que por PET⁸²Rb⁶⁶. O reduzido número de pacientes para esse tipo de avaliação também permanece como hipótese para o desempenho inferior.

O território da DA obteve a mais alta concordância na detecção de defeitos perfusionais significativos, sobretudo em relação ao SSS ≥ 4 . A menor concordância para o território da artéria circunflexa pode ser justificada pelo fato de esse território (parede lateral do ventrículo esquerdo) apresentar menores valores de UH em relação às outras paredes quando sua perfusão é estudada pela TC320, mesmo em pacientes normais e sem lesões em artérias epicárdicas, o que pode gerar falsos-positivos em alguns casos^{67,68}.

Até o momento, apenas dois outros estudos na literatura executaram protocolos para comparação da TC320 com o PET, corroborando nossos achados e também encontrando boa correlação entre os mesmos. Entretanto, seus resultados devem ser avaliados com cautela na comparação com os do presente estudo em razão de diferenças metodológicas significativas. O primeiro deles, publicado em 2014 por Kikuchi et al.⁶⁹, aplicou em 20 pacientes um algoritmo matemático experimental próprio de quantificação perfusional pela TC320 para determinação da RFC, não realizando avaliação perfusional qualitativa nem protocolo multifásico. Além disso, não utilizou o ^{82}Rb como radiofármaco no PET, mas sim a $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$, que apresenta fração de extração sanguínea distinta e bem mais alta que o ^{82}Rb ⁴⁰.

O segundo estudo em questão foi publicado em 2017 por Qayyum et al.⁶⁶, que estudou 18 pacientes com DAC estabelecida (população de alto risco documentada por angiografia invasiva, com estenoses coronarianas $\geq 70\%$) quanto ao desempenho da avaliação perfusional quantitativa no PET ^{82}Rb em comparação com a TC320, em repouso e sob estresse com adenosina. Entretanto, assim como no primeiro estudo citado, nesse caso também foi utilizado o protocolo estático de aquisição pela TC, com método de quantificação distinto, além de ter comparado os métodos apenas em relação aos dados quantitativos e não de MPI.

Um método sugerido na literatura para avaliação e quantificação perfusional em TC (em aquisições estáticas) é a Razão de Perfusão Transmural, que mede a densidade de atenuação relativa entre as porções miocárdicas. Mas, em estudo recente, o método visual de avaliação perfusional se mostrou com

sensibilidade e valor incremental superiores ¹⁹. Frente ao exposto, fica claro que não há padronização da avaliação perfusional quantitativa pela TC320, motivo pelo qual não foi realizada em nosso estudo, apesar da avaliação multifásica da passagem do contraste na fase de estresse farmacológico.

A disfunção endotelial presente em pacientes portadores de múltiplos fatores de risco cardiovascular para o desenvolvimento de coronariopatia, como a maioria dos participantes de nossa amostra, pode levar a um comprometimento da capacidade de vasodilatação da extensa rede microvascular coronariana, podendo se manifestar como anormalidade perfusional, mesmo sem que exista limitação ao fluxo nas artérias epicárdicas ⁷⁰. Como em nossas análises para ambos os métodos foram considerados apenas os dados perfusionais, sendo cada paciente o controle para ele mesmo, esse fato não parece ter contribuído de forma negativa nas avaliações de concordância.

Apesar dos poucos estudos disponíveis na literatura não terem definido a acurácia da TC320 frente ao PET⁸²Rb, dois estudos mais recentes de impacto avaliaram sua acurácia frente ao SPECT e ao CATE na avaliação da MPI, merecendo destaque nesse momento. O primeiro deles foi conduzido por Cury et al. que, na intenção de representar um panorama de prática clínica real, utilizaram aparelhos de TC com diferentes números de colunas de detectores (64, 128, 256 ou 320) e demonstraram não inferioridade e elevada concordância em relação ao SPECT na avaliação da MPI sob estresse farmacológico ⁷¹. O segundo estudo que merece destaque é o CORE 320, o maior estudo a esse respeito até o momento avaliando a acurácia diagnóstica da MPI pela TC320

versus SPECT e CATE no diagnóstico de DAC obstrutiva (redução luminal coronariana superior a 50%). Foi relatada superioridade da perfusão por TC320 em relação ao SPECT, com valor incremental à acurácia da ATC isolada ⁷². Vale ressaltar que esses estudos utilizaram a técnica estática e não multifásica por TC em sua metodologia.

Assim, a TC320 já apresenta sua acurácia bem estabelecida na literatura para esse tipo de aplicação, com superioridade ao SPECT documentada. Pode ser que a adição do protocolo multifásico de aquisição venha a acrescentar em desempenho em estudos futuros com a TC320, já que em nossa amostra encontramos boa concordância frente ao PET⁸²Rb, método também superior ao SPECT em resolução e acurácia.

A ocorrência de artefatos de movimento na TC é questão importante na avaliação de defeitos perfusionais de forma visual. A técnica multifásica tem a vantagem de conseguir identificar com maior facilidade artefatos de imagem, assim como diminui expressivamente as chances de não realizar a aquisição na “janela ideal” do pico hiperêmico, como pode ocorrer na aquisição estática ^{33,73}. Como artefatos são mais frequentes em fases de estresse farmacológico (onde o paciente se encontra com frequência cardíaca mais elevada), optamos por realizar aquisição multifásica apenas na fase de estresse, e talvez isso explique os valores de Kappa menores encontrados quando comparados aos de repouso neste estudo. Alguns outros aspectos técnicos merecem consideração nesse momento. A fase de estresse farmacológico foi priorizada neste estudo, sendo realizada antes da fase de repouso para que não houvesse contaminação da mesma pelo contraste de uma possível fase anterior, e para que não houvesse

interferência do uso de betabloqueador sob a dinâmica da passagem de contraste, que pode ter o efeito de diminuir as diferenças entre o miocárdio isquêmico e não isquêmico, apesar de esse ser um risco apenas teórico ⁷⁴.

O protocolo completo incluindo a PME multifásica sob estresse na TC320 mostrou-se seguro, factível e confiável quanto a sua capacidade diagnóstica. O tempo médio em sala foi de 22 minutos, e não houve intercorrência de gravidade significativa em nenhum dos casos, nem em relação ao contraste iodado, nem em relação às drogas intravenosas ou sublinguais aplicadas. No geral, a qualidade de imagem dos blocos adquiridos foi satisfatória e os artefatos foram facilmente identificados pelos examinadores.

A utilização da TC para fins diagnósticos traz sempre a dose de radiação efetiva como preocupação, o que se torna ainda mais relevante no uso de uma aquisição multifásica. Apesar de número reduzido de estudos na literatura, a exposição à radiação ionizante varia entre 7,2 e 14,9 mSv para protocolos estáticos de MPI por TC320 ⁷⁵. Experiência local recente alcançou média de 9,3 mSv em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo submetidos a protocolo estático de MPI por TC320 com dipiridamol ⁷⁶. O presente estudo observou que o protocolo completo por TC320 (EC, PME multifásica e PMR) é factível e resultou em uma dose total média de 9,28 mSv, o que esteve de acordo com o proposto na metodologia (inferior a 10 mSv) e com estudos recentes de perfusão miocárdica por TC, como o realizado por Ko et al. ¹⁹ e com o CORE320 ⁷², com doses médias de 9,2 e 9,32 mSv respectivamente, em protocolos de MPI estática e sem usar reconstrução iterativa.

Quando consideramos isoladamente a fase de PME, encontramos média de radiação de $5,1 \pm 0,52$ mSv, semelhante à do CORE320 ($5,09 \pm 1,41$ mSv), apesar das divergências metodológicas⁷². Em subestudo do CORE320 que avaliou exclusivamente as estimativas de radiação, a dose de radiação da TC foi significativamente inferior à dose média ofertada pelo SPECT e pelo CATE, que foram, respectivamente, de 10,48 mSv e 11,63 mSv ($p < 0,0001$)⁷⁵.

Dessa forma, doses excessivas de radiação não são mais limitantes na execução de protocolos multifásicos com aquisição volumétrica, como é o caso da TC320, obtendo-se exames apropriados, de baixa radiação e satisfatório potencial diagnóstico. Um protocolo ajustado para menores doses, como o realizado neste estudo, deve ser realizado, sempre que possível, com aquisição prospectiva, área irradiada reduzida, modulação de dose com voltagem e corrente de tubo ajustados pelo IMC, uso de RI e conduzido por profissionais experientes.

Algumas limitações deste estudo devem ser apontadas. O tamanho limitado da amostra, por se tratar de uma amostra de conveniência em um único centro, pode ter reduzido o poder de avaliação estatística, e a grande prevalência de fatores de risco para DAC pode representar um viés de seleção. Mesmo assim, a classificação de risco intermediário foi predominante.

Alguns valores de Kappa demonstraram concordância apenas moderada mesmo na presença de avaliação de concordância superior a 90%, representando um paradoxo, que não os invalida, mas que provavelmente poderá ser explicado pela baixa taxa de estenoses limitantes ao fluxo da amostra e sua repercussão funcional⁷⁷.

A avaliação dos defeitos perfusionais pela TC320 e pelo PET foi realizada de forma visual semiquantitativa, o que pode gerar erros dependentes do observador. Além disso, ambos os métodos estão sujeitos à ocorrência de artefatos, o que apesar de todos os cuidados durante sua interpretação, podem ter simulado déficits perfusionais e gerado falsos-positivos.

Outra limitação é a não realização de CATE com FFR, atual padrão-ouro de avaliação de isquemia, por motivos econômicos. Os exames invasivos foram realizados em pequeno número de pacientes da amostra e não foram incluídos nas análises, ficando essa solicitação a critério do médico clínico assistente. A baixa prevalência de defeitos perfusionais na população, como é o esperado em populações de risco baixo a intermediário com DAC estável ⁷⁸, e o alto valor preditivo negativo da CTA serviram como auxílio nas decisões clínicas subsequentes, resolvendo a maioria das discordâncias.

Outros estudos que possam superar estas limitações são necessários para que seja feita alguma generalização ou validação externa dos resultados.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

A TC320 apresenta boa concordância com o PET⁸²Rb em relação à identificação de defeitos perfusionais, utilizando um protocolo de aquisição multifásica volumétrica em repouso e sob estresse farmacológico com dipiridamol, em uma população de risco intermediário para DAC significativa, especialmente naqueles indivíduos com estudos normais de perfusão.

O protocolo de aquisição multifásica para avaliação perfusional pela TC320 é factível, seguro e com níveis de radiação efetiva dentro da faixa aceitável para o método.

FOMENTO

7 FOMENTO

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

ANEXO

8 ANEXO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

OU RESPONSÁVEL LEGAL

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

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

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

SUBESTUDO: Perfusão miocárdica dinâmica comparativa entre PET com Rubídio e Tomografia Computadorizada com 320 colunas de detectores.

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Dr. José Cláudio Meneghetti Cremesp: 23639

Cargo/Função: Diretor Medicina Nuclear e Cardiomolecular - InCor

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 Júnior Cremesp: 136514

Cargo/Função: Pós-graduando do setor de imagem cardiovascular.

Dr. Ismar Aguiar Marques Filho Cremesp: 152781

Cargo/Função: Pós-graduando do setor de imagem cardiovascular.

Dr. Antonildes Nascimento A. Junior Cremesp: 126809

Cargo/Função: Pós-graduando do setor de imagem cardiovascular.

UNIDADE DO HCFMUSP: INCOR

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4.DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

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, É semelhante aos demais aparelhos com um tubo largo onde fica o paciente para adquirir as imagens. O Sr. (a) não sentirá nada além do incômodo de ficar imóvel por alguns minutos. Se lhe der angústia podemos interromper o exame.

O exame, assim como solicitaram a você é feito após uma injeção na veia em aparelho chamado PET onde seu peito será examinado e que produz uma fotografia do seu coração avaliando a chegada de sangue e a função cardíaca. O material que será injetado, assim como o exame que pediram a você é radioativo, porém em quantidade menor de radiação do que o outro exame que estamos substituindo. O risco para você é mínimo. A droga que será usada para simular seu coração em exercício é um vasodilatador que no seu caso foi avaliado e não tem problema em ser administrado. Mesmo assim, muitos pacientes relatam 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 são mais comuns as reações alérgicas (coceira no corpo, placas avermelhadas e coceira na garganta, e falta de ar) e problemas nos rins. Vale lembrar que essas reações são muito raras e caso aconteçam você receberá atendimento médico no mesmo instante pela equipe do hospital.

Garantia de acesso: Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. José Cláudio Meneghetti, que juntamente com os investigadores executantes poderão ser encontrados no endereço do INCOR. Telefones: 2661-5402 / 5091 / 5659 / 5355 / 5604. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o comitê de ética em pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Tel.: 2661-6442, Ramais: 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442, Ramal:

26 – EMAIL: cappesq@hcnet.usp.br. » garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na instituição.

Eu discuti com o Dr. Meneghetti e/ou pesquisadores executantes descritos neste termo sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal.

Data:

Assinatura da testemunha.

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

Data:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo.

Data:

REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129(14):1483-92.
2. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. *Circulation*. 1993;88(6):2548-55.
3. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-300.
4. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014;44(4):320-9.
5. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
6. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-95.

7. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Friedman JD, Hachamovitch R, Berman DS. Comparison of long-term mortality risk following normal exercise vs adenosine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(6):999-1008.
8. Dorbala S, Di Carli MF. Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. *Semin Nucl Med.* 2014;44(5):344-57.
9. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1828-37.
10. van Rosendael AR, Dimitriu-Leen AC, de Graaf MA, van Zwet EW, Jukema JW, Bax JJ, et al. Impact of computed tomography myocardial perfusion following computed tomography coronary angiography on downstream referral for invasive coronary angiography, revascularization and, outcome at 12 months. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017, May 29.
11. Chow BJ, Abraham A, Wells GA, Chen L, Ruddy TD, Yam Y, et al. Diagnostic accuracy and impact of computed tomographic coronary angiography on utilization of invasive coronary angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):16-23.
12. Arbab-Zadeh A, Hoe J. Quantification of coronary arterial stenoses by multidetector CT angiography in comparison with conventional angiography methods, caveats, and implications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(2): 191-202.
13. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2(3):174-82.

14. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
15. Nakauchi Y, Iwanaga Y, Ikuta S, Kudo M, Kobuke K, Murakami T, et al. Quantitative myocardial perfusion analysis using multi-row detector CT in acute myocardial infarction. *Heart*. 2012;98(7):566-72.
16. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Pires-Morais G, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance and multidetector computed tomography stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1099-107.
17. Hsiao EM, Rybicki FJ, Steigner M. CT coronary angiography: 256-slice and 320-detector row scanners. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(1):68-75.
18. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, et al. Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):333-40.
19. Ko BS, Cameron JD, Leung M, Meredith IT, Leong DP, Antonis PR, et al. Combined CT coronary angiography and stress myocardial perfusion imaging for hemodynamically significant stenoses in patients with suspected coronary artery disease: a comparison with fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1097-111.
20. Yin WH, Lu B, Li N, Han L, Hou ZH, Wu RZ, et al. Iterative reconstruction to preserve image quality and diagnostic accuracy at reduced radiation dose in coronary CT angiography: an intraindividual comparison. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1239-49.

-
21. Naoum C, Blanke P, Leipsic J. Iterative reconstruction in cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(4):255-63.
22. Gebhard C, Fuchs TA, Fiechter M, Stehli J, Stähli BE, Gaemperli O, et al. Image quality of low-dose CCTA in obese patients: impact of high-definition computed tomography and adaptive statistical iterative reconstruction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(7):1565-74.
23. Bhave NM, Mor-Avi V, Kachenoura N, Freed BH, Vannier M, Dill K, et al. Analysis of myocardial perfusion from vasodilator stress computed tomography: does improvement in image quality by iterative reconstruction lead to improved diagnostic accuracy? *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014; 8(3):238-45.
24. Irwan R, Nakanishi S, Blum A. AIDR 3D - Reduces dose and simultaneously improves image quality - white paper. Toshiba Medical Systems. 2011. Disponível em: <https://www.toshiba-medical.eu/eu/wp-content/uploads/sites/2/2014/10/AIDR-3D-white-paper1.pdf>.
25. Williams MC, Weir NW, Mirsadraee S, Millar F, Baird A, Minns F, et al. Iterative reconstruction and individualized automatic tube current selection reduce radiation dose while maintaining image quality in 320-multidetector computed tomography coronary angiography. *Clin Radiol*. 2013;68(11):e570-7.
26. Ho KT, Chua KC, Klotz E, Panknin C. Stress and rest dynamic myocardial perfusion imaging by evaluation of complete time-attenuation curves with dual-source CT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(8):811-20.
27. Weininger M, Schoepf UJ, Ramachandra A, Fink C, Rowe GW, Costello P, et al. Adenosine-stress dynamic real-time myocardial perfusion CT and adenosine-stress first-pass dual-energy myocardial perfusion CT for the assessment of acute chest pain: initial results. *Eur J Radiol*. 2012; 81(12):3703-10.

28. Bamberg F, Becker A, Schwarz F, Marcus RP, Greif M, von Ziegler F, et al. Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology*. 2011;260(3):689-98.
29. Bastarrika G, Ramos-Duran L, Rosenblum MA, Kang DK, Rowe GW, Schoepf UJ. Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Invest Radiol*. 2010;45(6):306-13.
30. Wang Y, Qin L, Shi X, Zeng Y, Jing H, Schoepf UJ, et al. Adenosine-stress dynamic myocardial perfusion imaging with second-generation dual-source CT: comparison with conventional catheter coronary angiography and SPECT nuclear myocardial perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 198(3):521-9.
31. Bamberg F, Marcus RP, Becker A, Hildebrandt K, Bauner K, Schwarz F, et al. Dynamic myocardial CT perfusion imaging for evaluation of myocardial ischemia as determined by MR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(3):267-77.
32. Ziemer BP, Hubbard L, Lipinski J, Molloy S. Dynamic CT perfusion measurement in a cardiac phantom. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(7): 1451-9.
33. Danad I, Szymonifka J, Schulman-Marcus J, Min JK. Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):836-44.
34. Sarikaya I. Cardiac applications of PET. *Nucl Med Commun*. 2015; 36(10):971-85.

35. Yoshinaga K, Chow BJ, Williams K, Chen L, deKemp RA, Garrard L, et al. What is the prognostic value of myocardial perfusion imaging using rubidium-82 positron emission tomography? *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5): 1029-39.
36. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Reddy P, Carlos RC. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol*. 2008; 15(4):444-51.
37. Al Moudi M, Sun ZH. Diagnostic value of (18)F-FDG PET in the assessment of myocardial viability in coronary artery disease: A comparative study with (99m)Tc SPECT and echocardiography. *J Geriatr Cardiol*. 2014; 11(3):229-36.
38. Fiechter M, Gebhard C, Ghadri JR, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, et al. Myocardial perfusion imaging with 13N-ammonia PET is a strong predictor for outcome. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):1023-6.
39. El Fakhri G, Kardan A, Sitek A, Dorbala S, Abi-Hatem N, Lahoud Y, et al. Reproducibility and accuracy of quantitative myocardial blood flow assessment with (82)Rb PET: comparison with (13)N-ammonia PET. *J Nucl Med*. 2009;50(7):1062-71.
40. Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(4): 555-70.
41. Yoshinaga K, Klein R, Tamaki N. Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging-From basic aspects to clinical applications. *J Cardiol*. 2010;55(2):163-73.
42. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC. Clinical myocardial perfusion PET/CT. *J Nucl Med*. 2007;48(5):783-93.

43. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1052-8.
44. Senthamizchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgouros G. Radiation dosimetry of ⁸²Rb in humans under pharmacologic stress. *J Nucl Med.* 2011;52(3):485-91.
45. Merhige ME, Breen WJ, Shelton V, Houston T, D'Arcy BJ, Perna AF. Impact of myocardial perfusion imaging with PET and (⁸²)Rb on downstream invasive procedure utilization, costs, and outcomes in coronary disease management. *J Nucl Med.* 2007;48(7):1069-76.
46. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation.* 1995;91(1):54-65.
47. 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.* 2007;48(3):349-58.
48. Chen A, Wang H, Fan B, Xu Y, Chen W, Dai N. Prognostic value of normal positron emission tomography myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Br J Radiol.* 2017;90(1074):20160702.

49. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography is clinically effective and cost effective in risk stratification of patients with a high likelihood of coronary artery disease (CAD) but no known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):200-8.
50. 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(2):176-84.
51. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900-7.
52. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2012;126(15):1858-68.
53. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJ, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol.* 2012;19(4):670-80.
54. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(7):1318-33.

55. 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(4):539-42.
56. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.
57. Halliburton SS, Abbara S, Chen MY, Gentry R, Mahesh M, Raff GL, et al. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(4):198-224.
58. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Júnior JS, et al. Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):310-5.
59. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, Cury R, Earls JP, Mancini GJ, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014; 8(5):342-58.
60. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M, et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197(4):829-37.
61. Agresti A, Coull BA. Approximate is better than "exact" for interval estimation of binomial proportions. *The American Statistician*. 1998;52(2), 119-126.

62. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*. 1960;20(1):37-46.
63. McNemar Q. Note on the sampling error of the difference between correlated proportions percentages. *Psychometrika*. 1947;12(2):153-7.
64. Stuart A. A test for homogeneity of the marginal distributions in a 2-way classification. *Biometrika*. 1955;42(3-4):412-6.
65. Marwick TH, Shan K, Patel S, Go RT, Lauer MS. Incremental value of rubidium-82 positron emission tomography for prognostic assessment of known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1997;80(7):865-70.
66. Qayyum AA, Kühl JT, Kjaer A, Hasbak P, Kofoed KF, Kastrup J. Semi-quantitative myocardial perfusion measured by computed tomography in patients with refractory angina: a head-to-head comparison with quantitative rubidium-82 positron emission tomography as reference. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2017;37(5):481-8.
67. Crossett MP, Schneider-Kolsky M, Troupis J. Normal perfusion of the left ventricular myocardium using 320 MDCT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(6):406-11.
68. Kühl JT, Linde JJ, Fuchs A, Kristensen TS, Kelbæk H, George RT, et al. Patterns of myocardial perfusion in humans evaluated with contrast-enhanced 320 multidetector computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012;28(7):1739-47.
69. Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Sasaki T, et al. Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET. *Eur Radiol*. 2014; 24(7):1547-56.

70. Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(1):3-11.
71. Cury RC, Kitt TM, Feaheny K, Blankstein R, Ghoshhajra BB, Budoff MJ, et al. A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2015;9(2):103-12.e1-2.
72. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1120-30.
73. Bischoff B, Bamberg F, Marcus R, Schwarz F, Becker HC, Becker A, et al. Optimal timing for first-pass stress CT myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(2):435-42.
74. Koepfli P, Wyss CA, Namdar M, Klainguti M, von Schulthess GK, Lüscher TF, et al. Beta-adrenergic blockade and myocardial perfusion in coronary artery disease: differential effects in stenotic versus remote myocardial segments. *J Nucl Med*. 2004;45(10):1626-31.
75. Rybicki FJ, Mather RT, Kumamaru KK, Brinker J, Chen MY, Cox C, et al. Comprehensive assessment of radiation dose estimates for the CORE320 study. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(1):W27-36.
76. Cabeda EV, Falcão AM, Soares J, Rochitte CE, Nomura CH, Ávila LF, et al. Dipyridamole stress myocardial perfusion by computed tomography in patients with left bundle branch block. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(6):614-24.
77. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(6):543-9.

78. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017; 135(24):2320-32.