

THIAGO NUNES PEREIRA LEITE

**Quantificação da carga isquêmica em pacientes com
doença coronária avançada sintomática: comparação
entre a perfusão miocárdica avaliada por ressonância
magnética cardíaca e por cintilografia miocárdica**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Leite, Thiago Nunes Pereira

Quantificação da carga isquêmica em pacientes com
doença coronária avançada sintomática : comparação
entre a perfusão miocárdica avaliada por ressonância
magnética cardíaca e por cintilografia miocárdica /
Thiago Nunes Pereira Leite. -- São Paulo, 2018.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luís Henrique Wolff Gowdak.

Descritores: 1.Doença das coronárias 2.Isquemia
3.Espectroscopia de ressonância magnética
4.Cintilografia 5.Estatísticas não paramétricas
6.Angina estável

USP/FM/DBD-196/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

DEDICATÓRIA

Às mulheres da minha vida e razão da minha existência:
Larissa, Isabela e Beatriz.

Aos meus amados pais: **Raimundo e Constança**,
alicerces e eternos incentivadores.

Aos meus queridos irmãos: **Igor e Renato**, amigos e
companheiros para todas as horas.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A **Deus**: pelo dom da vida, por minha saúde e por ter me permitido chegar à essa grandiosa conquista.

À minha amada esposa, **Larissa Nunes**, por todo amor e cumplicidade durante todos esses anos, pelo apoio incondicional a todas as minhas decisões, por ser minha maior incentivadora e por ter me dado os melhores presentes da minha vida: nossas filhas. Amo você!

Às minhas filhas **Isabela e Beatriz**, por terem me ensinado o significado mais puro do amor incondicional. Vocês me fazem querer ser um homem melhor a cada dia. Tudo por vocês e para vocês.

Ao meu orientador e amigo, **Prof. Dr Luis Henrique Wolff Gowdak**, profissional admirável, entusiasta e grande incentivador. Obrigado pela oportunidade oferecida e por compartilhar seus conhecimentos durante esses anos.

Ao meu pai, **Raimundo Leite**, por todos os ensinamentos, pelo exemplo de retidão e honestidade na formação do meu caráter, e pelo apoio e incentivo constantes.

À minha mãe, **Constança Nunes**, pelo amor incondicional e por toda a dedicação despendidos a mim e às minhas filhas.

Aos meus irmãos **Igor e Renato**, eternos amigos, pelo incentivo, companheirismo e orgulho mútuo.

Às minhas cunhadas **Lorena e Cláudia**, por toda a torcida e felicidade com minhas conquistas.

Aos amigos do “Piauí Liso”, por todos esses anos de amizade verdadeira e apoio. Vocês são irmãos que a vida me deu.

Ao amigo **Antonildes**, companheiro de residência médica, pela generosidade de compartilhar seu conhecimento e experiência em pesquisa clínica e por toda a ajuda na análise dos dados deste trabalho.

Aos amigos do Núcleo de Pesquisa em Angina Refratária (NEPAR), **Luciana Dourado**, **Nilson Poppi** e **Eduardo Adam**, pela parceria, discussões produtivas e pela valiosa contribuição na minha formação acadêmica.

À comissão de Pós-Graduação do departamento de Cardiologia, por ter aceito e acreditado neste projeto.

A todos os mestres, amigos, parceiros e colaboradores das instituições que contribuíram para a minha formação: Universidade Federal do Piauí, Hospital Santa Marcelina, e ao querido Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (InCor FMUSP).

Aos pacientes e familiares que tive contato durante toda a minha formação, em especial, aos que participaram deste trabalho: minha eterna gratidão e respeito.

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.....	xii
Lista de símbolos	xiii
Lista de tabelas.....	xiv
Lista de figuras.....	xv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 Objetivo primário	8
2.2 Objetivos secundários.....	8
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	9
3.1 Seleção dos pacientes	10
3.2 Critérios de inclusão	11
3.3 Critérios de exclusão	11
3.4 Cintilografia de perfusão miocárdica.....	12
3.5 Ressonância magnética cardíaca	13
3.6 Cineangiocoronariografia.....	14
3.7 Interpretação das imagens	15
3.8 Análise estatística	17
4 RESULTADOS.....	19
4.1 População do estudo	20
4.2 Análise da perfusão miocárdica.....	23
4.3 Correlação e concordância entre CPM e RMC para os defeitos de perfusão miocárdica	25
4.4 Correlação e concordância entre a CPM e a RMC por território coronariano.....	32
4.5 Correlação entre a quantificação do infarto e a quantificação de isquemia	37
5 DISCUSSÃO	38
5.1 Limitações	42
6 CONCLUSÕES	44
7 REFERÊNCIAS	46

LISTAS

ABREVIATURAS

AAS	ácido acetilsalicílico
ACD	artéria coronária direita
ACX	artéria circunflexa
ADA	artéria descendente anterior
ATC	angioplastia transluminal percutânea
BRA	bloqueador do receptor de angiotensina
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CPM	cintilografia de perfusão miocárdica
CRM	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	doença arterial coronária
ECG	eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFR	fractional flow reserve (reserva fracionada de fluxo)
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAM	infarto agudo do miocárdio
ICP	intervenção coronária percutânea
IECA	inibidor da enzima conversora de angiotensina
InCor	Instituto do Coração
LGE	<i>left enhancement gadolinium</i>
MIBI	cintilografia miocárdica com tecnécio sestamibi
MiHeart	ensaio clínico de terapia celular em doença cardíaca isquêmica grave
RMC	ressonância magnética cardíaca
SDS	<i>summed difference score</i>
SRS	<i>summed rest score</i>
SSS	<i>summed stress score</i>
T	tesla

SÍMBOLOS

%	porcentagem
% Mio	percentual do miocárdio total
<	menor
=	igual
>	maior
±	mais ou menos
≤	menor ou igual
≥	maior ou igual
bpm	batimentos por minuto
k	kappa
Kev	mil elétrons-volt
kg	kilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kHz	quilo-hertz
mCi	milicuries
mg	miligramas
min	minuto
ml	mililitros
mm	milímetros
mmol	milimol
ms	milissegundos
n	tamanho da amostra
p	valor-p
r	coeficiente de correlação

TABELAS

Tabela 1 -	Escore de previsibilidade de isquemia	17
Tabela 2 -	Características clínicas da população do estudo	22
Tabela 3 -	Correlação entre a CPM e a RMC quanto à perfusão miocárdica, baseada na análise por território coronariano.....	32
Tabela 4 -	Concordância entre a CPM e a RMC quanto à perfusão miocárdica baseada na análise por território coronariano	33

FIGURAS

Figura 1 -	Perfusão miocárdica pela CPM e RMC	24
Figura 2 -	Correlação entre a CPM e a RMC em relação ao percentual de miocárdio global com defeito no estresse	25
Figura 3 -	Correlação entre a CPM e a RMC em relação ao percentual de miocárdio global isquêmico	26
Figura 4 -	Correlação entre a CPM e a RMC em relação ao percentual de miocárdio global com defeito fixo	27
Figura 5 -	Classificação da extensão dos defeitos perfusionais fixos pela CPM e RMC	29
Figura 6 -	Classificação da extensão dos defeitos perfusionais no estresse pela CPM e RMC.....	30
Figura 7 -	Classificação da extensão da isquemia pela CPM e RMC	31
Figura 8 -	Correlação entre o percentual de miocárdio isquêmico pela CPM e pela RMC no território da ADA de acordo com a classificação do score de previsibilidade de isquemia	34
Figura 9 -	Correlação entre o percentual de miocárdio isquêmico pela CPM e pela RMC no território da ACX de acordo com a classificação do score de previsibilidade de isquemia	35
Figura 10 -	Correlação entre o percentual de miocárdio isquêmico pela CPM e pela RMC no território de ACD de acordo com a classificação do score de previsibilidade de isquemia	36
Figura 11 -	Isquemia miocárdica detectada pela CPM e RMC de acordo com a extensão do realce tardio	37

RESUMO

Leite TNP. *Quantificação da carga isquêmica em pacientes com doença coronária avançada sintomática: comparação entre a perfusão miocárdica avaliada por ressonância magnética cardíaca e por cintilografia miocárdica* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A quantificação da isquemia miocárdica é um dado de grande auxílio na tomada de decisões clínicas ou intervencionistas no tratamento da doença arterial coronária (DAC) avançada. Dentre os métodos disponíveis para esta finalidade, se destacam a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) e a ressonância magnética cardíaca (RMC), que além de fornecerem informações quanto à alteração de motilidade entre o estresse e o repouso, são capazes de analisar a perfusão miocárdica. Neste estudo, investigamos a correlação e a concordância entre esses dois métodos em pacientes com DAC sintomática e avançada. **Métodos e Resultados:** Cinquenta e três pacientes com DAC avançada (padrão obstrutivo triarterial) não elegíveis para revascularização completa devido à extensão e caráter difuso das lesões foram submetidos à RMC e à CPM. A maioria (57%) apresentava sintomas limitantes (angina CCS 3 ou 4). Na quantificação da carga isquêmica, o percentual de miocárdio isquêmico total (%Mio_{isquêmico}) foi significativamente maior na RMC do que na CPM (25,3±13,7% vs. 20,5±13,5%, respectivamente; P = 0,02). A RMC identificou baixa carga isquêmica em apenas 15% dos pacientes, enquanto pela CPM 53% dos pacientes foram assim classificados. Foram encontradas correlações fracas entre os métodos para o %Mio_{fixo}, no %Mio_{estresse} e %Mio_{isquêmico} (coeficiente de Spearman variando de 0,06 a 0,54), assim como uma fraca concordância (kappa de 0,11 e bias lavado de 9,3 para %Mio_{isquêmico}). De um total de 159 territórios coronarianos, 18 (11%) apresentaram grandes discordâncias (%Mio_{isquêmico} pela CPM <10% e > 20% pela RMC) em regiões do ventrículo esquerdo com alta probabilidade pré-teste de possuírem isquemia importante (miocárdio viável em território irrigado por artéria coronária ocluída cronicamente). **Conclusão:** A quantificação da carga isquêmica estresse-induzida avaliada pela CPM e pela RMC possui fraca correlação e concordância em pacientes com DAC avançada e complexa, com a RMC demonstrando uma maior carga isquêmica do ventrículo esquerdo, principalmente nas regiões com infarto prévio.

Descritores: doença das coronárias; isquemia; espectroscopia de ressonância magnética; cintilografia; estatísticas não paramétricas; angina estável



ABSTRACT

Leite TNP. *Ischemic burden in advanced coronary artery disease: comparison between myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: The quantification of myocardial ischemia is a key element in the decision-making process in patients with advanced coronary artery disease (CAD). Single-photon emission computed tomography (SPECT) and cardiovascular magnetic resonance (CMR) are non-invasive tools for myocardial perfusion assessment. We investigated the correlation and agreement between these two methods in patients with symptomatic and complex CAD. **Methods and Results:** Fifty-three patients with advanced CAD (multivessel obstructive disease) not eligible for complete revascularization due the extension and diffuseness of the disease underwent both CMR and SPECT. The majority (57%) presented limiting symptoms (angina CCS 3 or 4). The quantification of the ischemic burden revealed that the mean percentage of total ischemic myocardium (%Myo_{ischemic}) was significantly higher as assessed by CMR compared with by SPECT (25.3±13.7% vs. 20.5±13.5%, respectively; P = 0.02). There were no significant correlations between CMR and SPECT regarding %Myo_{stress} (r = 0.23, p = 0.09), fixed (r = 0.20, p = 0.14), or ischemic (r = 0.11, p = 0.44). While SPECT classified 28 patients (53%) as having low ischemic burden (%Myo_{ischemic} < 10%), CMR classified only 8 patients (15%) in this category. Poor correlations between the two methods were found for %Myo_{stress}, %Myo_{ischemic}, and %Myo_{fixed} (Spearman's rho ranging from 0.06 to 0.54), depicting also slight agreement (kappa of 0.11 and bias as high as 9.3% for %Myo_{ischemic}). On a per-segment-based analysis, 18 coronary territories (11%) of the total 159, presented highly disagreements (%Myo_{ischemic} by SPECT < 10% and > 20% by CMR) in LV regions likely to have severe ischemia (viable myocardium supplied by chronically occluded vessels). **Conclusion:** The quantification of inducible myocardial ischemia by SPECT and CMR disagrees in patients with advanced and complex CAD, with CMR displaying greater left ventricular ischemic burden, particularly in patients with a previous myocardial infarction.

Descriptors: coronary artery disease; ischemia; magnetic resonance spectroscopy; radionuclide imaging; statistics, nonparametric; stable angina

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Diversas apresentações clínicas podem estar associadas à doença arterial coronária (DAC), incluindo desde indivíduos assintomáticos com doença estável, aqueles com angina sintomática com diferentes graus de limitação funcional, até aqueles com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis e morte súbita. Habitualmente, o tratamento de pacientes com doença coronária estável deve contemplar o controle ótimo de sintomas e/ou a redução do risco de eventos incluindo morte ou infarto agudo do miocárdio (IAM).

Em pacientes com angina limitante e não responsiva ao tratamento medicamentoso, a indicação de procedimentos de revascularização para alívio sintomático é indiscutível, desde que tecnicamente exequível e que conte com a anuência do paciente. Assim, as diretrizes mais recentes de manuseio do paciente com angina estável recomendam a revascularização do miocárdio em pacientes com sintomas limitantes a despeito de terapia médica otimizada na presença de qualquer estenose coronária superior a 50%^{1,2}.

Por outro lado, muitos pacientes com angina estável, mesmo na presença de padrão obstrutivo grave, podem se apresentar clinicamente assintomáticos ou referirem angina não limitante. Para esses pacientes, procedimentos de revascularização miocárdica são indicados para melhorar o prognóstico, ao invés de controle sintomático. Apesar das diretrizes

reconhecerem que determinados padrões obstrutivos coronários complexos como os que envolvem o tronco de coronária esquerda com estenose > 50% ou doença de 2 ou 3 vasos com estenose > 50% associado à disfunção ventricular esquerda (FEVE <40%) per se, determinarem indicação de revascularização miocárdica, a documentação de isquemia miocárdica por método funcional pode não apenas reforçar tal indicação, mas pode ser usada como critério isolado para a indicação de revascularização devido à sua importância prognóstica, particularmente quando são observadas características de alto risco, tais como anormalidades de perfusão induzidas pelo estresse superiores a 10% de miocárdio do ventrículo esquerdo, ou escores de motilidade segmentares indicando múltiplos territórios vasculares acometidos³. Além disso, e novamente de acordo com as diretrizes, o teste funcional deve ser realizado em pacientes com doença cardíaca isquêmica estável conhecida para avaliação de risco em pessoas com eletrocardiograma não interpretável (presença de bloqueio de ramo esquerdo, por exemplo), nos indivíduos incapazes de realizar uma prova de esforço, ou ainda naqueles que estão sendo considerados para revascularização na presença de estenose coronária conhecida, porém de significado fisiológico duvidoso³.

Embora as definições de quais pacientes devem ser encaminhados para procedimentos de revascularização miocárdica para mudança de prognóstico parecem bem estabelecidas, em pacientes com DAC estável, avançada e complexa ou naqueles com alto risco cirúrgico por comorbidades associadas, a decisão de se encaminhar o paciente a procedimento de

revascularização pode ser desafiadora. Devido ao caráter extenso e difuso da doença, no primeiro cenário, muitas vezes na presença de oclusão total crônica ou leito distal de fino calibre, a revascularização pode ser incompleta ⁴, ou mesmo contraindicada, se julgado que o alto risco do procedimento suplanta o questionável benefício da revascularização, após discussão entre os membros do *Heart Team* e com o próprio paciente. No processo de tomada de decisão, a escolha entre intervenção coronária percutânea (ICP) e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) em pacientes com DAC multiarterial pode ser influenciada, dentre muitos fatores, pela extensão e relevância da carga isquêmica avaliada por métodos funcionais não-invasivos de imagem ou invasivos. Além disso, e ainda tema controverso, a ausência de viabilidade miocárdica detectada por métodos de imagem pode levar a uma redefinição da estratégia terapêutica, direcionada agora para aqueles territórios viáveis e com isquemia miocárdica estresse-induzida documentada.

Com o aumento da expectativa de vida da população e os constantes avanços terapêuticos na doença coronária com redução da mortalidade observada nas síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis e agentes mais eficazes para a prevenção secundária, é crescente o número de pacientes portadores de DAC avançada sintomática, mesmo em uso de terapia medicamentosa otimizada. Tal grupo de pacientes representa um enorme desafio na prática clínica diária, seja pelo pior prognóstico ⁵, seja pelo imenso comprometimento da qualidade de vida imposto por sintomas anginosos limitantes. A decisão entre indicar terapia intervencionista

convencional (ICP ou CRM) ou alternativas (terapêuticas experimentais ou em desenvolvimento), em oposição a se manter apenas o tratamento clínico medicamentoso pode representar um problema para o *Heart Team*, dada a falta de representatividade destes pacientes em estudos clínicos randomizados e controlados; aqui, a documentação da presença e quantificação da extensão da carga isquêmica miocárdica ^{1,6} podem reforçar (ou não) a indicação de procedimentos de revascularização.

A importância da avaliação funcional não invasiva associada a imagem, portanto, vai desde o auxílio à tomada de decisão em relação à revascularização de lesões angiográficas obstrutivas moderadas ⁷, à identificação de pacientes portadores de oclusões coronárias crônicas que se beneficiam da revascularização ⁸, até informações prognósticas, relacionada à carga isquêmica ⁵.

Dentre as opções de exames de imagem não invasivos para avaliação da perfusão miocárdica temos disponíveis a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), e a ressonância magnética cardíaca (RMC). A CPM foi introduzida na prática clínica no fim da década de 1980 e consiste na aquisição de fótons (raios-X) emitidos por radiofármacos pela rotação de cabeças de detectores ao redor do paciente em múltiplos planos do coração. As imagens de perfusão miocárdica são então reconstruídas usando princípios semelhantes aos da tomografia computadorizada. Consiste em uma técnica amplamente disponível e usada para avaliar a perfusão miocárdica em pacientes com suspeita de DAC ⁹. A RMC também é utilizada para avaliação e quantificação da perfusão miocárdica usando o efeito de

“primeira passagem” de um agente de contraste de gadolínio administrado por via intravenosa, após a administração de um vasodilatador (dipiridamol), com objetivo de detectar estenoses coronárias hemodinamicamente significativas ¹⁰.

Apesar da CPM ter sido nos últimos anos o método mais utilizado na prática clínica para a pesquisa e quantificação da carga isquêmica (importante fator prognóstico na doença coronária) ¹¹, a RMC também se estabeleceu nos últimos anos como um bom método funcional para esta finalidade ^{12, 13}; sua acurácia em estudos recentes se mostrou não inferior e até mesmo superior à da cintilografia ^{8, 12}.

Já se demonstrou na literatura as vantagens de cada um desses métodos e o grau de concordância de ambos na quantificação da isquemia miocárdica em pacientes com DAC suspeita ou conhecida, porém não para doença avançada ^{6, 14, 15, 16}. Em pacientes com DAC avançada, no entanto, há uma escassez de estudos comparando essas duas modalidades de imagem; além disso, estudos prévios demonstraram limitação da CPM no diagnóstico de isquemia miocárdica em pacientes com doença multiarterial, principalmente pela hipótese de haver o fenômeno da “isquemia balanceada” ^{12, 13, 17}.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

2.1.1 Investigar a correlação e concordância entre a CPM e a RMC na quantificação da perfusão miocárdica em pacientes com DAC estável avançada e sintomática.

2.2 Objetivos Secundários

2.2.1 Determinar a correlação e concordância entre a CPM e a RMC na quantificação da perfusão miocárdica por território coronariano, em pacientes com DAC avançada e sintomática, utilizando o escore de previsibilidade de isquemia proposto pelo autor.

2.2.2 Comparar o diagnóstico e quantificação da carga isquêmica pela CPM e pela RMC nos territórios miocárdicos com presença de infarto (realce tardio).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Seleção dos pacientes

Este estudo incluiu pacientes do ensaio clínico MiHeart (terapia celular em doença cardíaca isquêmica grave)¹⁸. Resumidamente, o MiHeart foi um ensaio multicêntrico projetado para testar a eficácia da terapia celular em pacientes com DAC avançada e que não eram elegíveis para revascularização coronária completa devido à grande extensão e ao caráter difuso da doença. Além da angina persistente, apesar da terapia medicamentosa otimizada, e a angiografia invasiva mostrando DAC multiarterial complexa, os outros critérios de inclusão eram: isquemia miocárdica documentada por pelo menos dois de três métodos funcionais: ecocardiografia de estresse, cintilografia miocárdica ou ressonância magnética cardíaca, na avaliação basal dos pacientes. O MiHeart foi financiado pelo Ministério da Saúde, no Brasil. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e o ensaio clínico foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional em cada centro participante. O ensaio incluiu um total de 143 pacientes, dos quais 69 foram da nossa instituição - InCor FMUSP. Destes 69 pacientes, selecionamos 55 por terem sido submetidos a ambos os testes que nos propusemos a analisar (CPM e RMC), no momento da inclusão no protocolo e dentro de um ano do seguimento. Para a análise final, dois pacientes tiveram que ser

excluídos da análise devido à má qualidade da imagem. No intervalo de tempo entre a realização dos exames, os pacientes permaneceram clinicamente estáveis, em terapia medicamentosa otimizada, e não houve piora funcional ou ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

3.2 Critérios de inclusão

Foram adotados os critérios originais de inclusão do ensaio clínico MiHeart brevemente resumidos da seguinte forma:

- Ter doença arterial coronária avançada e sintomática;
- Cineangiocoronariografia evidenciando lesões obstrutivas $\geq 70\%$ em pelo menos duas das três artérias coronárias epicárdicas principais, em vasos > 2 mm;
- Angina CCS ≥ 1 ;
- Ser elegível para a realização da CPM e da RMC; e
- Realizar os exames com intervalo máximo entre eles de um ano.

3.3 Critérios de exclusão

À semelhança dos critérios de inclusão, também adotaram-se os critérios de exclusão originais do ensaio clínico MiHeart, brevemente resumidos abaixo:

- Impossibilidade de realizar um dos métodos funcionais: CPM ou RMC;

- Intervalo entre os métodos > 1 ano;
- Qualidade ruim das imagens adquiridas por um ou ambos os métodos; e
- Deterioração clínica ou eventos coronários agudos entre a realização dos exames.

3.4 Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM)

Para a análise da perfusão miocárdica, um protocolo de gated-SPECT com tecnécio-99m sestamibi foi empregado. Os estudos de repouso utilizaram doses de 20 a 25 mCi de tecnécio-99m sestamibi, com a aquisição SPECT se iniciando 60 minutos após a injeção. As imagens foram adquiridas em uma gama câmera Adac- Vertex plus MCD/AC de 02 cabeças com fotopico de energia de 140 keV, com 20% de janela.

Os estudos de estresse empregaram 20 a 25 mCi de tecnécio-99m sestamibi injetados por via venosa. O dipiridamol foi injetado na dose de 0,56 mg/kg/min durante 04 minutos e a dose foi injetada no pico de ação da droga no 8º minuto. As imagens SPECT de estresse foram iniciadas após 30 a 45 minutos após a dose do radiofármaco e as imagens de repouso 60 min após a dose. A aquisição foi realizada empregando o fotopico de energia em 140 KeV, com 20% de janela, uma matriz de 64X64, e os colimadores de baixa energia e alta-rotação. As imagens foram adquiridas no modo gated SPECT para análise simultânea da perfusão miocárdica e da função ventricular.

As imagens foram reconstruídas usando software padrão Guido Germano em um sistema SUN especialmente desenhado para este tipo de câmera. As imagens gated SPECT foram analisadas usando o software QGS, que foi previamente validado contra várias técnicas quantitativas de derivação da fração de ejeção. O Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP padronizou este software com 200 pacientes normais quanto à perfusão e a função ventricular (espessamento/motilidade miocárdica e fração de ejeção) na forma qualitativa e quantitativa.

3.5 Ressonância Magnética Cardíaca

A ressonância foi realizada em um sistema de 1,5 T MR (GE CV / i System, GE Medical Systems, Wakesha, WI, EUA) usando uma bobina de disposição em fase de 8 elementos. As imagens de perfusão miocárdica do eixo curto do ventrículo esquerdo de primeira passagem foram obtidas 2 minutos após a injeção de dipiridamol (0,56 mg/kg durante 4 min). Quando a aquisição de imagens dinâmicas começou, 0,05 mmol/kg de material de contraste baseado em gadolínio (gadodiamida, OminiscanTM, Amersham Health, Princeton, NJ, EUA) foi injetado a uma taxa de 5 ml/s seguido por um bolus de 20 ml de solução salina usando uma bomba injetora. Aminofilina intravenosa foi injetada imediatamente após a sequência de perfusão do estresse. As imagens de estresse e de repouso foram adquiridas com uma sequência EPI de rápido gradiente (tempo de repetição 6,7 ms; tempo de eco 1,4 ms; ângulo de folga 25°; largura de banda \pm 125 kHz; 128x128 matri;

FOVread 340x360 mm; espessura da fatia 10 milímetros). As imagens de realce tardio do gadolínio (LGE) foram adquiridas de 10 a 15 minutos após um bolus intravenoso de 0,2 mmol/kg de contraste baseado em gadolínio, com uma sequência de eco de gradiente preparada de forma inversa. Os defeitos de perfusão miocárdica pela ressonância foram determinados cegamente em relação à cintilografia, usando o software cvi42 (Circle Cardiovascular Imaging Inc. Calgary, Canadá).

3.6 Cineangiocoronariografia

Todos os pacientes foram submetidos à angiografia coronária invasiva com múltiplas projeções oblíquas. O procedimento foi realizado da seguinte forma: punção da artéria femoral ou radial; introdução dos cateteres de Judkin tipo coronária direita, esquerda e cateter angiográfico sucessivamente, por técnica percutânea; realização de injeções seletivas de contraste na artéria coronária direita e esquerda em várias projeções assim como injeção em raiz de aorta e artéria torácica interna naqueles pacientes com cirurgia de revascularização prévia, para análise de pontes e do enxerto arterial. De acordo com a classificação da American Heart Association, de 17 segmentos, para a árvore coronariana ¹⁹, foram analisados vasos com diâmetro $\geq 2,0$ mm e o grau de obstrução foi avaliado visualmente por dois cardiologistas experientes e definido como o percentual de redução do diâmetro luminal. No caso de múltiplas lesões em um determinado território, a pior lesão foi escolhida para classificar o território coronário. Nos pacientes

com cirurgia de revascularização prévia, foi considerado a lesão obstrutiva mais importante (território nativo ou enxerto).

3.7 Interpretação das Imagens

A interpretação visual das imagens de perfusão do ventrículo esquerdo foi realizada utilizando o modelo padrão da American Heart Association de 16 segmentos para ambos os métodos²⁰, sendo o segmento 17 retirado da análise por não ter sido realizado perfusão em eixo longo na RMC. Para os defeitos de perfusão na cintilografia, cada segmento foi quantificado no repouso e no estresse usando um sistema de pontuação de 0 a 5 pontos: 0 = normal, 1 = hipocaptação discreta, 2 = hipocaptação moderada, 3 = hipocaptação importante e 4 = ausência de captação. Para a ressonância, a perfusão em cada segmento foi classificada em uma escala de 0 a 4 pontos com base na transmuralidade do defeito de perfusão: 0 = normal ou artefato (0% -25%), 1 = leve (25% -49%), 2 = moderado (50% - 74%) e 3 = defeito grave (75-100%). As pontuações do Summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) e summed difference score (SDS) foram calculadas somando as pontuações individuais dos 16 segmentos do VE para a cintilografia e para a ressonância. Para permitir a comparação entre os resultados dos dois métodos, esses índices foram convertidos em percentagem do miocárdio com defeito perfusional (%Mio)¹⁵, no estresse (%Mio_{estresse}), isquêmico (%Mio_{isquêmico}), e no repouso (%Mio_{fixo}) da seguinte forma:

$$\%Mio_{\text{estresse}}: \text{CPM} = 100 \times \text{SSS}/64; \text{RMC} = 100 \times \text{SSS}/48 \quad (1)$$

$$\%Mio_{\text{fixo}}: \text{CPM} = 100 \times \text{SRS}/64; \text{RMC} = 100 \times \text{SRS}/48 \quad (2)$$

$$\%Mio_{\text{isquêmico}}: \text{CPM} = 100 \times \text{SDS}/64; \text{RMC} = 100 \times \text{SDS}/48 \quad (3)$$

Na análise por território coronariano, o %Mio envolvido foi calculado como mencionado acima, mas levando em consideração a pontuação máxima possível para cada território coronariano (ADA - segmentos 1, 2, 7, 8, 13 e 14, ACX – segmentos 5, 6, 11, 12 e 16, ACD – segmentos 3, 4, 9, 10 e 15). As imagens de eixo curto do realce tardio também foram avaliadas qualitativamente para cada segmento, e o território vascular foi classificado como normal (ausência de realce tardio), viável ($\leq 50\%$ de área de miocárdio com realce tardio) e miocárdio não viável ($> 50\%$ de área de miocárdio com realce tardio). Um sistema de pontuação para cada território coronário foi então construído para identificar regiões com maior e menor probabilidade de ter isquemia, o qual denominamos de escore de previsibilidade da isquemia (Tabela 1), que agrupa informações anatômicas (grau de obstrução de coronária epicárdica) e de viabilidade do território (presença e quantificação de realce tardio), de forma que quanto maior for o escore, maior será a chance daquele território apresentar isquemia.

Tabela 1 - Escore de previsibilidade de isquemia

ESCORE	DEFINIÇÃO
0	Estenose <70% ou território não viável (realce > 50%)
1	Estenose 70 - 89% e ausência de realce tardio ou miocárdio viável (realce < 50%)
2	Estenose 90-99% e ausência de realce tardio ou miocárdio viável (Realce < 50%)
3	Coronária ocluída e miocárdio viável (realce < 50%)
4	Coronária ocluída e ausência de realce tardio

3.8 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas como frequências (percentagens). As variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste de Wilcoxon emparelhado ou o teste t pareado quando mais apropriado. A correlação entre os índices de %Mio na RNM e no SPECT foi avaliada pela correlação de Spearman e a concordância entre os métodos foi analisada utilizando Bland-Altman²¹. O %Mio envolvido também foi categorizado como discreto ($\leq 10\%$), moderado (11-20%) e extenso ($> 20\%$)¹⁴, e a concordância entre os dois métodos foi avaliada visualmente pelo gráfico de concordância de Bangdiwala²² e determinado quantitativamente usando o kappa ponderado em quadrantes. Nós também testamos um coeficiente de concordância proposto pela Gwet (AC1), que foi demonstrado ser mais resistente ao paradoxo que o kappa de Cohen²³. Todas as análises

estatísticas foram realizadas com a versão R 3.4.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria) e um valor $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 População do estudo

Cinquenta e três pacientes com DAC avançada e sintomática foram submetidos à realização de cintilografia miocárdica e ressonância magnética cardíaca antes de serem submetidos à cirurgia de revascularização incompleta, conforme previsto no estudo MiHeart. A Tabela 2 apresenta as características clínicas da população estudada. Nota-se que os pacientes incluídos não apresentam perfil de risco distinto daquele observado em pacientes com DAC estável, habitualmente encontrados na prática clínica. Houve predomínio do sexo masculino (79%) com idade média próxima de 60 anos; múltiplos fatores de risco cardiovascular estavam presentes com destaque, em ordem de prevalência, para a hipertensão arterial (93%) e dislipidemia (77%), seguidos de tabagismo (45%) e diabetes mellitus (43%). Procedimentos de revascularização miocárdica prévia incluíram o tratamento cirúrgico em 31% dos pacientes e percutâneo em 19%. Clinicamente, 94% dos pacientes apresentavam angina desencadeada pelo menos aos esforços moderados, sendo que 57% apresentavam angina limitante (CCS III ou IV), a despeito de terapia medicamentosa otimizada, destacando-se o uso na totalidade dos pacientes de antiagregantes plaquetários e estatinas, e, para controle sintomático, 89% em uso de β -bloqueadores.

Todos os pacientes incluídos apresentavam padrão obstrutivo triarterial com importante envolvimento do ramo descendente anterior (estenose $\geq 90\%$). Interessante notar que, não obstante o padrão obstrutivo triarterial em pacientes com DAC difusa, a função ventricular esquerda manteve-se preservada com fração de ejeção do ventrículo esquerdo média de $54 \pm 13\%$ e com pequena área de fibrose ($5,4 \pm 4,5\%$).

Tabela 2 - Características clínicas da população do estudo

Variável	
Idade (anos)	59±8
Sexo masculino (n, %)	42 (79)
IMC (kg/m ²)	27±4
Hipertensão arterial (n, %)	49 (93)
Dislipidemia (n, %)	41 (77)
Tabagismo (n, %)	25 (45)
Diabetes (n, %)	23 (43)
ICP prévia (n, %)	10 (19)
CRM prévia (n, %)	16 (31)
Classe funcional de angina (CCS) (n, %)	
I	3 (6)
II	20 (38)
III	26 (50)
IV	3 (6)
Medicações (n, %)	
Ácido acetilsalicílico	53 (100)
Estatinas	53 (100)
Inibidores da ECA ou antagonistas dos receptores de angiotensina	45 (87)
β-bloqueadores	37 (89)
Bloqueadores dos canais de cálcio	17 (33)
Nitratos de ação prolongada	26 (48)
Estenose coronária ≥90% (n, %)	
Ramo descendente anterior	53 (100)
Ramo circunflexo	34 (64)
Artéria coronária direita	44 (83)
Fração de ejeção do VE (%)	54±13
Área de infarto (%)	5,4±4,5

4.2 Análise da perfusão miocárdica

A Figura 1 mostra os defeitos de perfusão miocárdica encontrados durante o estresse e em repouso, e o correspondente % de miocárdio em risco (isquêmico) determinados pela CPM (barras laranjas) e pela RMC (barras verdes). Inicialmente, nota-se que, de maneira geral, foram encontrados valores médios elevados ($> 20\%$) de $\%Mio_{estresse}$ em ambos os métodos; no entanto, os valores de $\%Mio_{estresse}$ avaliados pela RMC foram significativamente maiores do que os encontrados pela CPM ($25,3\pm 13,7\%$ vs. $20,5\pm 13,5\%$, respectivamente; $P = 0,02$). Por outro lado, os valores de $\%Mio_{fixo}$ foram significativamente menores na RMC do que na CPM ($5,0\pm 5,9\%$ vs. $9,5\pm 10,9\%$, respectivamente; $P = 0,001$). Devido à combinação de maiores valores de $\%Mio_{estresse}$ com menores valores de $\%Mio_{fixo}$, maiores valores de $\%Mio_{isquêmico}$ foram encontrados na RMC em comparação à CPM ($20,2\pm 11,5\%$ vs. $10,9\pm 9,4\%$, respectivamente; $P < 0,001$).

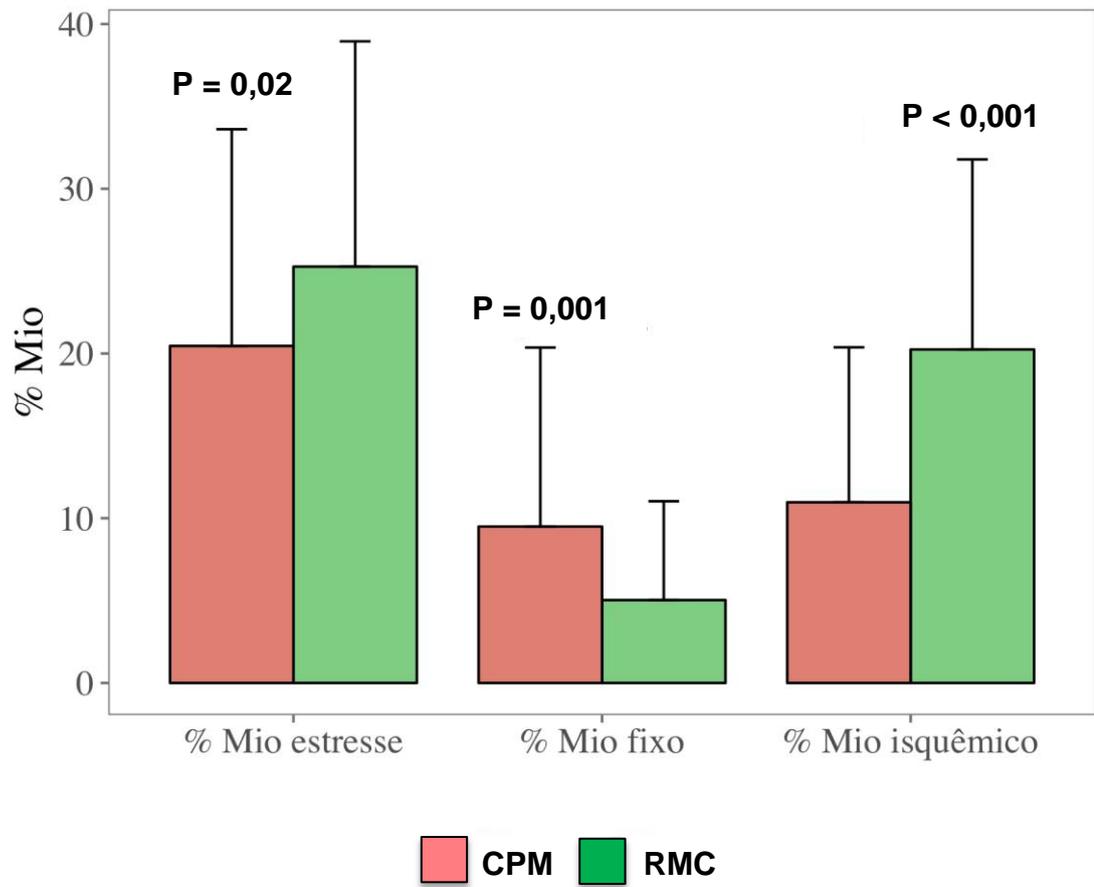
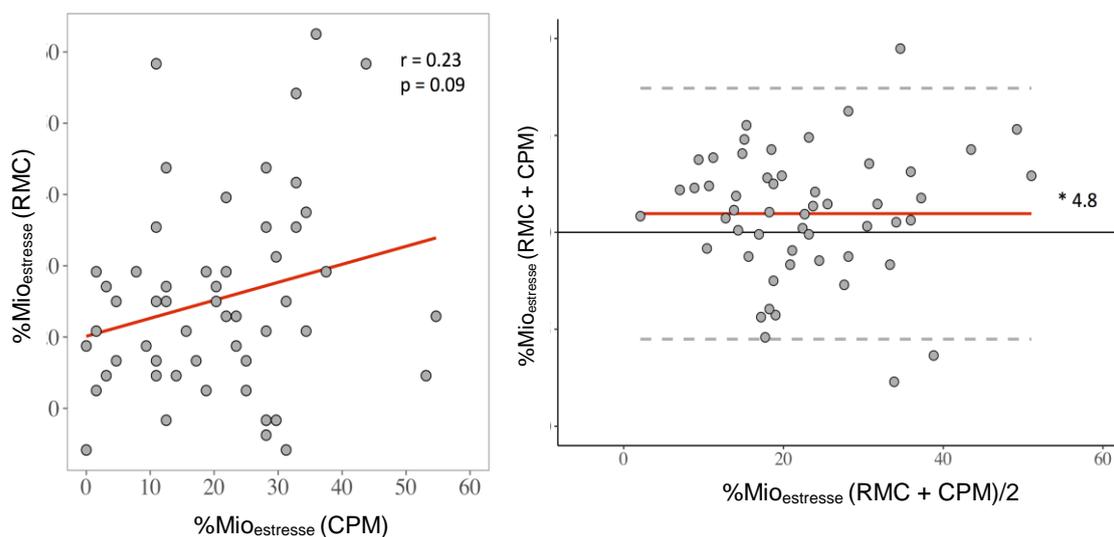


Figura 1 - Perfusão miocárdica pela CPM e RMC

4.3 Correlação e concordância entre CPM e RMC para os defeitos de perfusão miocárdica

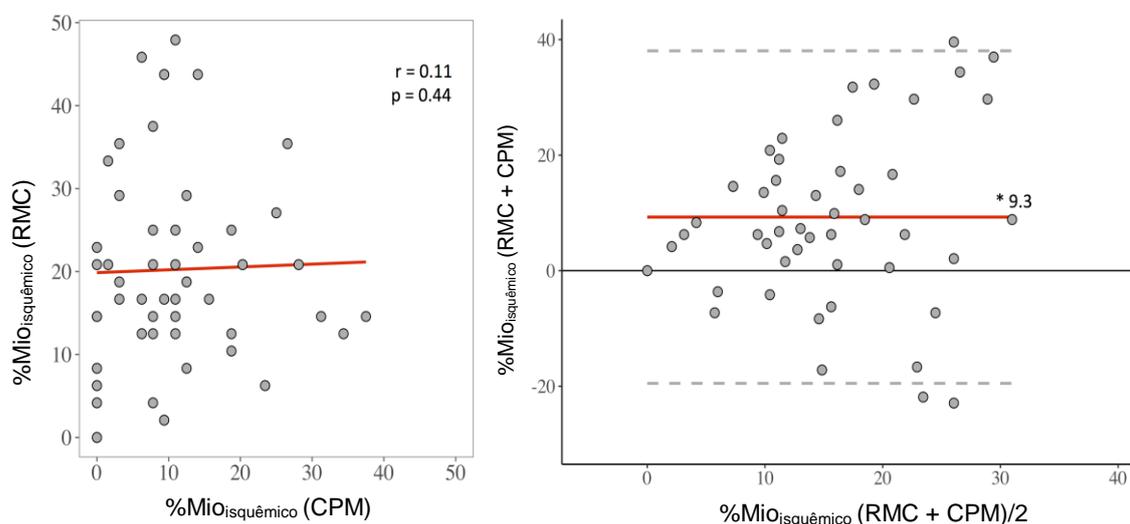
A análise de correlação do $\%Mio_{estresse}$ entre os métodos demonstrou haver uma fraca correlação entre eles ($r = 0,23$; $P = 0,09$), sendo esta progressivamente pior à medida que aumenta o defeito perfusional por um dos dois exames ($> 20\%$), com tendência a maiores valores de $\%Mio_{estresse}$ para a RMC. Analisando-se o gráfico de Bland-Altman, observamos que além da correlação entre os métodos ser fraca, a concordância também o é, com um viés estatisticamente significativo (bias 4,8) e com amplos limites de concordância entre eles. Percebemos ainda que o viés parece ser maior para valores de $\%Mio_{estresse}$ acima de 20% (Figura 2).



Gráficos de dispersão e de correlação de Bland-Altman correspondente demonstrando a correlação entre a perfusão miocárdica pela CPM e pela RMC. * valor médio das diferenças (bias)

Figura 2 - Correlação entre a CPM e a RMC em relação ao percentual de miocárdio global com defeito no estresse

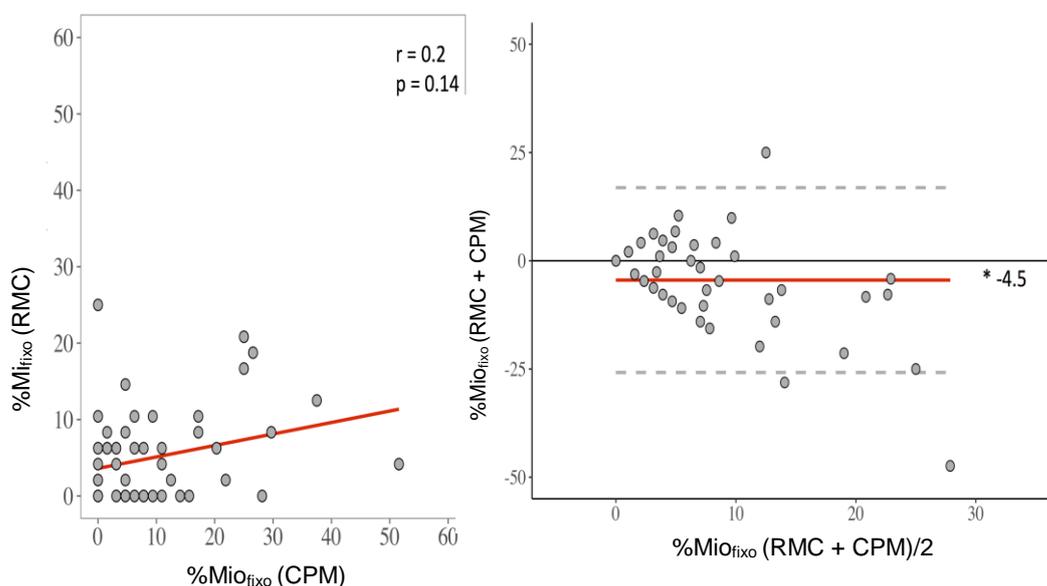
De forma semelhante ao $\%Mio_{estresse}$, a correlação observada no $\%Mio_{isquêmico}$ entre a RMC e a CPM também foi baixa ($r = 0,11$; $P = 0,44$). Também podemos observar que com cargas isquêmicas mais baixas ($< 20\%$), é melhor o grau de correlação entre os métodos, já que temos elevado número de pacientes com $\%Mio_{isquêmico} > 20\%$ na RMC e $< 20\%$ na CPM (19 pacientes ou 36%) e pequeno número de pacientes com $\%Mio_{isquêmico} > 20\%$ na CPM e $< 20\%$ na RMC (4 pacientes ou 7%). Analisando-se o gráfico de Bland-Altman, nota-se ainda uma fraca concordância entre os métodos, com um viés estatisticamente significativo (9,3) e amplos limites de concordância. Percebe-se também que o viés parece ser maior para valores de médias de $\%Mio_{isquêmico}$ entre os métodos maiores que 20% (Figura 3).



Gráficos de dispersão e de correlação de Bland-Altman correspondente demonstrando a correlação entre a perfusão miocárdica pela CPM e pela RMC. * valor médio das diferenças (bias)

Figura 3 - Correlação entre a CPM e a RMC em relação ao percentual de miocárdio global isquêmico

O $\%Mio_{fixo}$ também não apresentou boa correlação entre os métodos ($r = 0,20$; $P = 0,14$). Observa-se uma melhor correlação com defeitos $< 10\%$ em ambos os métodos, aumentando a dispersão quando $> 20\%$. No gráfico de Bland Altman, observa-se que a média dos defeitos de perfusão encontrada foi de -4.5 , com limites de concordância também amplos, apesar de menores do que o $\%Mio_{estresse}$ e o $\%Mio_{isquêmico}$ (Figura 4).



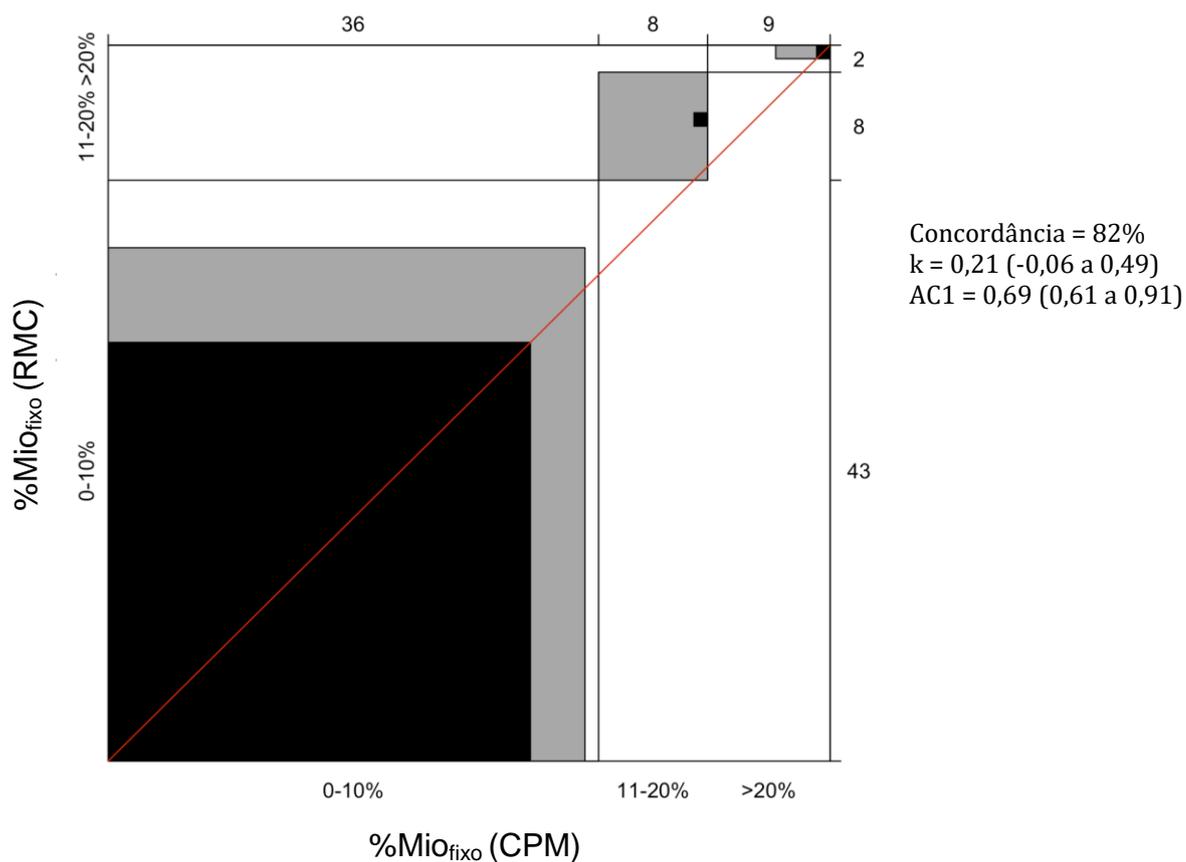
Gráficos de dispersão e de correlação de Bland-Altman correspondente demonstrando a correlação entre a perfusão miocárdica pela CPM e pela RMC. * valor médio das diferenças (viés).

Figura 4 - Correlação entre a CPM e a RMC em relação ao percentual de miocárdio global com defeito fixo

O percentual de miocárdio acometido em repouso, no estresse e o isquêmico foi categorizado em três faixas de acordo com a gravidade do defeito perfusional por cada um dos métodos. A análise de concordância foi feita utilizando-se o Kappa ponderado, por haver mais de duas categorias. Conforme explicitado nas figuras 5, 6 e 7, em cada uma delas existe uma área representada pela cor branca que corresponde à área de discordância total entre as categorias de defeitos perfusionais pelos métodos, ou seja, um método detecta isquemia de grande extensão (>20%) e o outro não detecta isquemia ou detecta isquemia de pequena extensão (< 10%); uma área representada pela cor cinza que representa discordância parcial: um método detecta isquemia de grande extensão (>20%) e o outro isquemia de moderada extensão (entre 10-20%), ou um detecta pequena extensão (<10%) e o outro moderada (10-20%); e por fim, uma área representada pela cor preta, que representa concordância total entre os métodos, ou seja, ambos detectam isquemia na mesma categoria (extensão) do defeito de perfusão.

Dessa forma, podemos constatar que a RMC classifica mais pacientes com %Mio_{isquêmico} de grande extensão do que a CPM. Se analisarmos a faixa de pacientes com > 20% de Mio_{isquêmico} na RMC, teremos uma representação predominante de área na cor branca. Numericamente, seriam 24 pacientes com isquemia nesta faixa pela RMC versus apenas 9 pacientes com a mesma carga isquêmica na CPM. Por outro lado, se analisarmos o extremo oposto, ou seja pacientes sem isquemia detectada ou com cargas isquêmicas baixas (<10%), dos 28

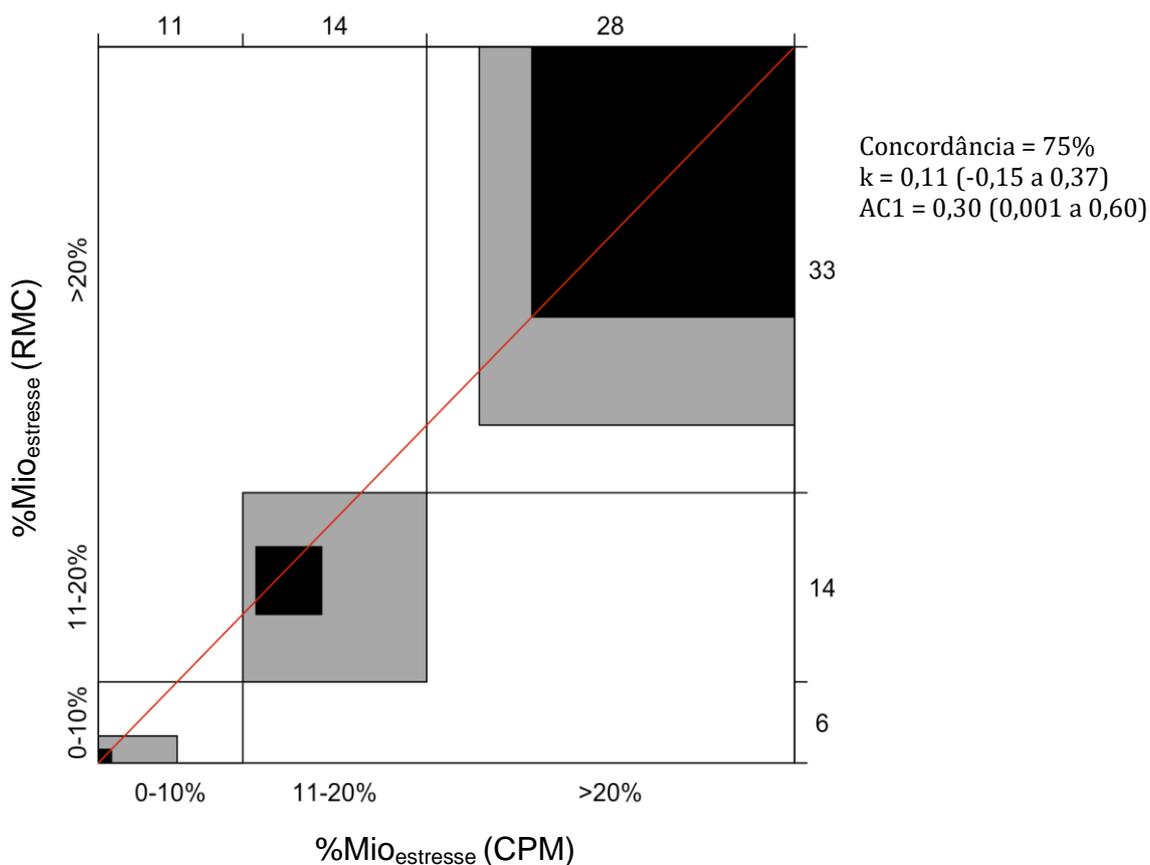
pacientes classificados dessa forma pela CPM teremos apenas 6 deles com a mesma quantificação de isquemia pela RMC (Figura 7).



Fixo RMC	CPM		
	0-10	11-20	>20
0-10	31	7	5
11-20	4	1	3
>20	1	0	1

Gráfico de concordância (kappa ponderado) com o percentual de concordância, valor do kappa e tabela de contingência correspondente.

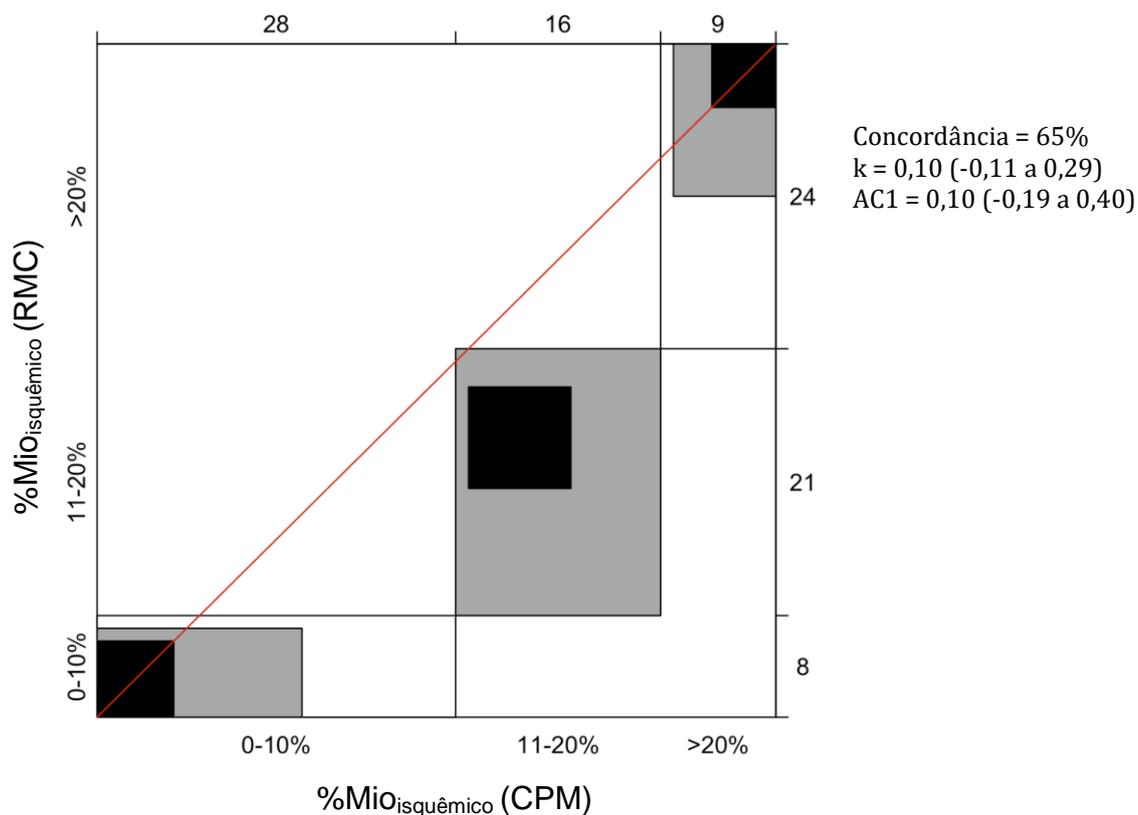
Figura 5 - Classificação da extensão dos defeitos perfusionais fixos pela CPM e RMC



Estresse	CPM		
	0-10	11-20	>20
RMC			
0-10	1	1	4
11-20	5	5	4
>20	5	8	20

Gráfico de concordância (kappa ponderado) com o percentual de concordância, valor do kappa e tabela de contingência correspondente.

Figura 6 - Classificação da extensão dos defeitos perfusionais no estresse pela CPM e RMC



Isquêmico	CPM		
	0-10	11-20	>20
RMC			
0-10	6	1	1
11-20	10	8	3
>20	12	7	5

Gráfico de concordância (kappa ponderado) com o percentual de concordância, valor do kappa e tabela de contingência correspondente

Figura 7 - Classificação da extensão da isquemia pela CPM e RMC

4.4 Correlação e concordância entre a CPM e RMC por território coronariano

Na análise realizada por território, levando-se em conta o escore proposto de previsibilidade de isquemia pelo autor, com exceção do %Mio_{fixo} e % Mio_{isquêmico} no território da artéria coronária direita, houve correlação significativa entre os dois métodos (coeficiente de Spearman variando de 0,29 a 0,54) (Tabela 3).

Já na análise de concordância, observou-se que a maior discordância entre a RNM e a CPM foi encontrada no território da artéria coronária direita (média do defeito de perfusão [bias] varando de -50,2 para o %Mio_{fixo} a 62,9 para o %Mio_{isquêmico}) (Tabela 4).

Tabela 3 - Correlação entre a CPM e a RMC quanto à perfusão miocárdica baseada na análise por território coronariano

	DA	CX	ACD
%Mio _{estresse}	0,44 (P < 0,001)	0,54 (P < 0,001)	0,33 (P = 0,03)
%Mio _{fixo}	0,41 (P = 0,002)	0,34 (P = 0,01)	0,06 (P = 0,66)
%Mio _{isquêmico}	0,29 (P = 0,03)	0,37 (P = 0,006)	0,18 (P = 0,19)

DA = ramo descendente anterior; CX = ramo circunflexo; ACD = artéria coronária direita

Tabela 4 - Concordância entre a CPM e a RMC quanto à perfusão miocárdica baseada na análise por território coronariano

	DA	CX	ACD
%Mio_{estresse}	3,4 (-32.7 a 39.6)	0,6 (-38.6 a 39.8)	10,7 (-38.9 to 60.3)
%Mio_{fixo}	-2.1 (-23.7 a 19.5)	-2.5 (-23.2 to 18.1)	-9.2 (-50.2 to 31.7)
%Mio_{isquêmico}	5.7 (-22.9 a 34.2)	3.1 (-35.5 to 42.1)	19.9 (-23.1 to 62.9)

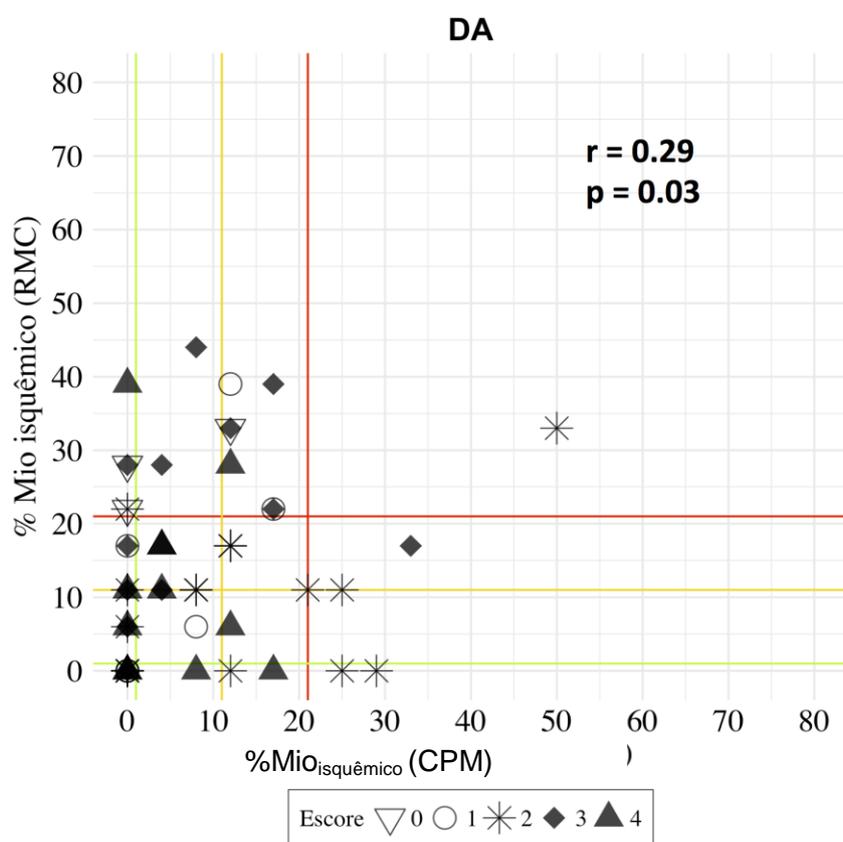
DA = ramo descendente anterior; CX = ramo circunflexo; ACD = artéria coronária direita

Como pode ser visto nas Figuras 8, 9 e 10, poucas análises de perfusão por território coronariano foram classificadas na mesma categoria de % Mio_{isquêmico} pelos dois métodos, especialmente no território da DA, onde apenas 1 ponto foi classificado como tendo alta carga isquêmica por ambos os métodos (% Mio_{isquêmico} > 20%). Ainda nesse território e analisando o % Mio_{isquêmico}, chama atenção a discordância entre os métodos para carga isquêmica alta (> 20%): enquanto a CPM classifica apenas 5 territórios (9%) nesta categoria, a RMC classifica 14 (26%). (Figura 8)

Mas a maior discordância observada foi observada no território da ACD; analisando-se o %Mio_{isquêmico}, enquanto a CPM classifica 7 territórios (13%) com alta carga isquêmica (> 20%), a RMC classifica 33 (62%). Nos territórios da ADA e ACD houve poucos casos nos quais a CPM classificou o %Mio_{isquêmico} > 20%. (Figura 10). O único território em que houve

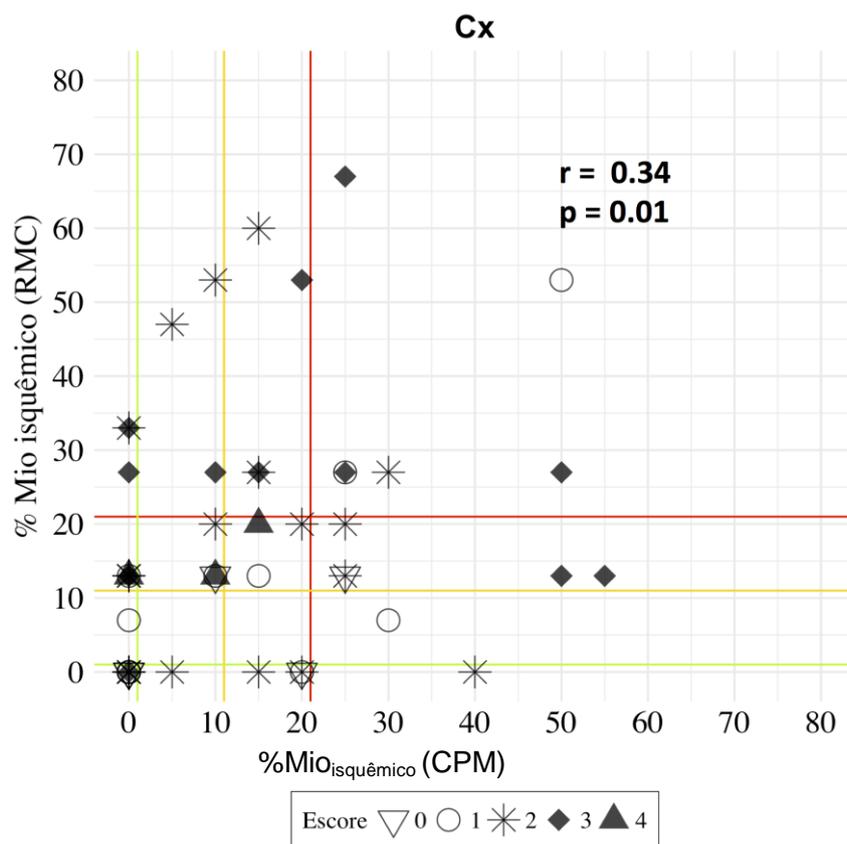
concordância moderada, com significância estatística foi o da CX com $r = 0,34$ ($P = 0,01$). (Figura 9)

Do total de 159 territórios coronarianos, 18 (11%) apresentaram elevada discordância ($\%Mio_{isquêmico}$ pela CPM $<10\%$ e $> 20\%$ pela RMC) nos territórios com alta previsibilidade de isquemia (pontuação no escore ≥ 3).



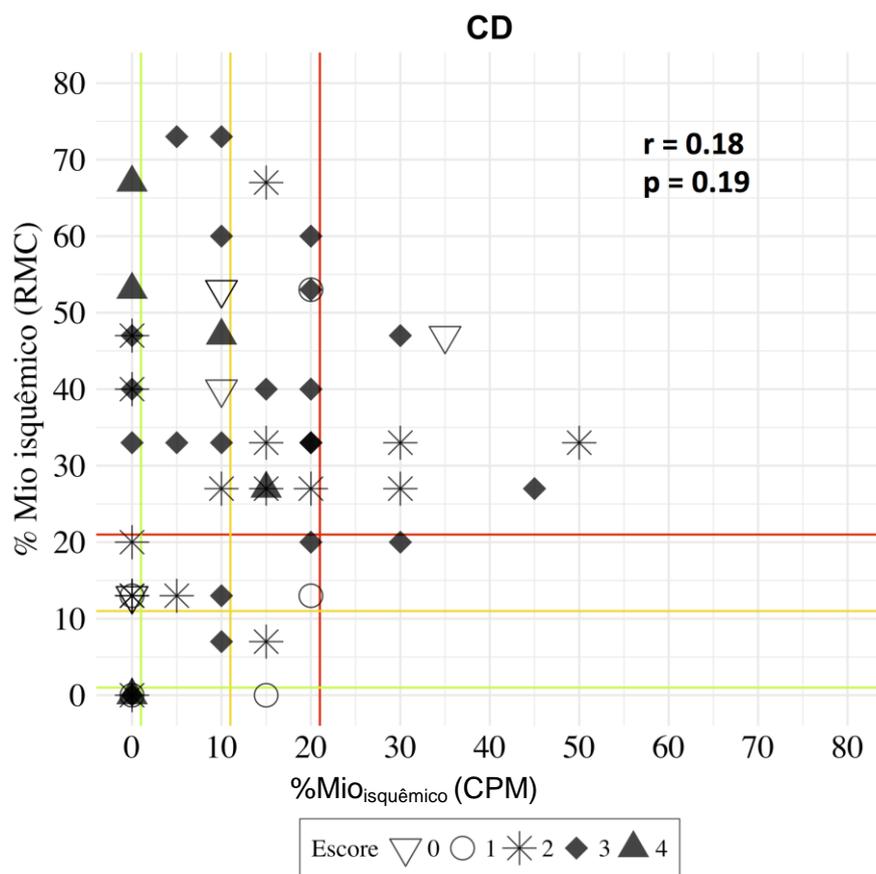
Linhas verde, amarela e vermelha demonstram o valor de corte para os defeitos de perfusão de 1%, 11% e 21% respectivamente.

Figura 8 - Correlação entre o $\%Mio_{isquêmico}$ pela CPM e pela RMC no território da DA de acordo com a classificação do escore de previsibilidade de isquemia



Linhas verde, amarela e vermelha demonstram o valor de corte para os defeitos de perfusão de 1%, 11% e 21% respectivamente.

Figura 9 - Correlação entre o %Mio_{isquêmico} pela CPM e pela RMC no território da CX de acordo com a classificação do escore de previsibilidade de isquemia

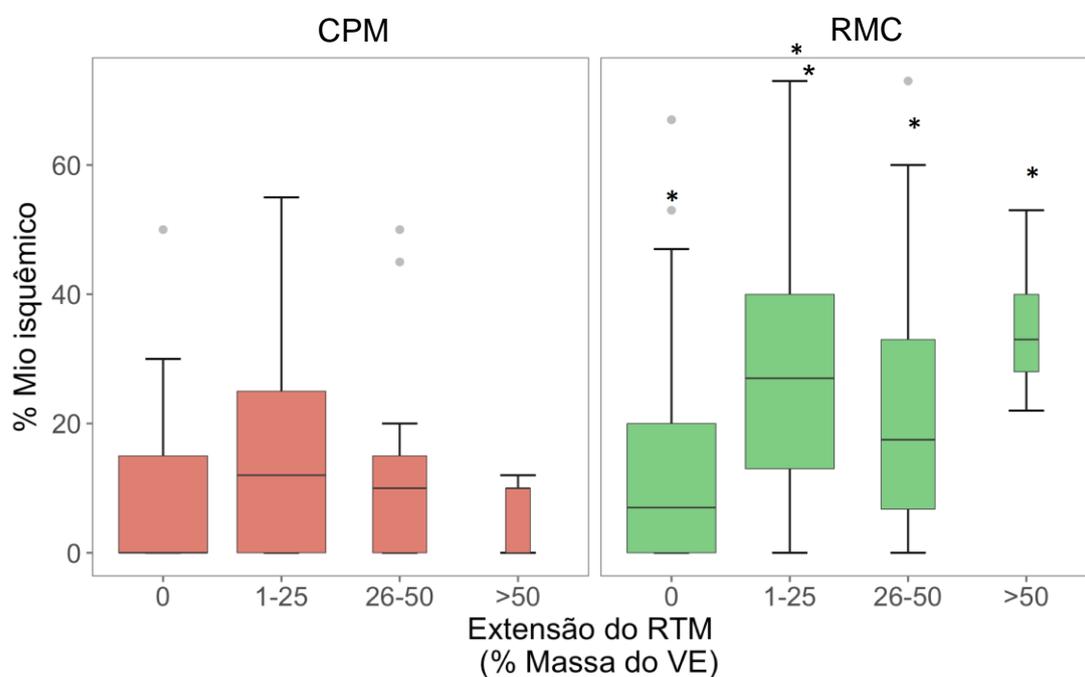


Linhas verde, amarela e vermelha demonstram o valor de corte para os defeitos de perfusão de 1%, 11% e 21% respectivamente.

Figura 10 - Correlação entre o %Mio_{isquêmico} pela CPM e pela RMC no território da CD de acordo com a classificação do escore de previsibilidade de isquemia.

4.5 Correlação entre quantificação de infarto (realce tardio) e a quantificação de isquemia

Quando analisamos as áreas com realce tardio (infarto), observou-se que, comparado à RMC o %Mio_{isquêmico} pela CPM também foi significativamente menor em todas as faixas de realce estudadas, com maior diferença nas áreas com maior percentual de fibrose (Figura 11).



* P < 0,05 pelo teste de Wilcoxon. RTM = realce tardio miocárdico

Figura 11 - Isquemia miocárdica detectada pela CPM e pela RMC de acordo com a extensão do realce tardio

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos uma fraca concordância entre a CPM e a RMC quanto à análise de perfusão miocárdica em pacientes com DAC avançada sintomática. De maneira geral, a RMC detectou doença mais extensa e grave do que a CPM, sendo esta última mais propensa a classificar o defeito de perfusão como fixo (irreversível). Em relação à análise por território, a correlação e a concordância entre os métodos também foram modestas, com a RMC identificando maiores anormalidades de perfusão em regiões do ventrículo esquerdo com maior probabilidade de possuírem isquemia mais grave, baseado no escore de previsibilidade de isquemia aqui proposto.

Um estudo retrospectivo realizado por Chung e colaboradores em pacientes com DAC triarterial angiograficamente documentada demonstrou previamente que a CPM detectou defeitos de perfusão nos três territórios em apenas 11,5% dos pacientes, enquanto a RNM detectou em mais da metade dos pacientes (57,7%)²⁴. Isso está em acordo com o principal achado do nosso estudo, no qual isquemia miocárdica de moderada a grande extensão ($\%Mio_{isquêmico} > 10\%$) foi encontrada em 85% dos pacientes avaliados pela RNM, e em apenas 47% quando avaliada pela CPM. Devemos ressaltar, ainda, que em nosso estudo os pacientes tinham DAC compreendida como mais complexa: além do padrão obstrutivo triarterial, tinham doença difusa, com vasos de pequeno calibre, tornando-os inadequados para procedimento

de revascularização completa; além disso eram muito sintomáticos em sua maioria, apesar da terapia medicamentosa otimizada. A implicação clínica desse achado é muito relevante uma vez que, se um paciente for considerado não ideal para ser submetido a um procedimento de revascularização completa e a avaliação não invasiva revelar apenas isquemia de pequena extensão ($\%Mio_{\text{isquêmico}} < 10\%$), o *Heart Team* pode decidir apenas por otimizar ainda mais o tratamento medicamentoso para melhor controle dos sintomas²⁵ e não prosseguir com a cirurgia, uma vez que não haveria impacto prognóstico com o procedimento invasivo²⁶. Por outro lado, pacientes com doença coronária difusa e carga isquêmica de moderada a grande extensão ($\%Mio_{\text{isquêmico}} > 10\%$) mesmo com sintomas leves podem ser encaminhados para um procedimento de revascularização incompleto para melhorar o prognóstico diante de taxas aceitáveis de oclusão do enxerto²⁷. Assim, a correta quantificação da isquemia miocárdica pode ser determinante na definição de qual estratégia terapêutica será indicada.

Outro importante achado do nosso estudo foi a notável discordância entre os métodos nas regiões miocárdicas com alta previsibilidade de apresentar isquemia estresse-induzida (identificadas pelos escores 3 e 4), com a RMC fornecendo uma melhor quantificação de defeitos perfusionais do que a CPM na população aqui estudada. De fato, estudos anteriores que utilizaram reserva fracionada de fluxo (FFR) revelaram que essas regiões do ventrículo esquerdo viáveis e irrigadas por vasos cronicamente ocluídos são zonas isquêmicas persistentes²⁸. Podemos especular sobre possíveis

explicações para esta discrepância entre a CPM e a RMC: em primeiro lugar, a CPM detectou maiores anormalidades de perfusão fixas do que a RMC, particularmente nas regiões miocárdicas com presença de realce tardio. Devido à alta resolução espacial, a RMC pode detectar padrões de perfusão complexos, assim como identificar melhor a isquemia peri-infarto, que por sua vez prevê eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardíaca isquêmica grave ^{29, 30}. Em segundo lugar, os artefatos de atenuação de tecido na CPM, principalmente localizados na parede inferior e anterior, em homens e mulheres respectivamente, bem como a interferência sub-diafragmática excessiva adjacente ao coração também podem explicar a menor extensão da isquemia detectada nos territórios da ACD e ADA ^{31, 32}. Por fim, nossa população é mais propensa a ter anormalidades de perfusão subendocárdica difusa, que é a característica encontrada no fenômeno da "isquemia balanceada". Na CPM, esse efeito tem sido responsabilizado por resultados de exame falso negativos, ou por subestimação da extensão da doença, e poderia explicar, em parte, a elevada discordância observada entre os métodos ^{17, 33, 34}.

Há uma discussão atual em voga em sobre quais são os melhores marcadores prognósticos que justificam indicar revascularização do miocárdio em pacientes com doença coronária estável, especialmente naqueles com sintomas não limitantes ou isquemia miocárdica de pequena extensão ³⁵. Para aumentar ainda mais a discussão sobre essa questão, o estudo ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches), que encontra-se na fase final de

follow-up e com inclusão de pacientes já finalizada está sendo realizado para determinar a melhor abordagem no tratamento de pacientes com isquemia de moderada a grande extensão e com sintomas que podem ser controlados com tratamento medicamentoso ³⁶. Vale ressaltar que o ISCHEMIA incluiu pacientes com isquemia de moderada a grande extensão quantificadas por RNM, SPECT e ecocardiograma com estresse, baseando-se em uma publicação prévia que pesquisou uma equivalência de quantificação de carga isquêmica entre os métodos ³⁷; chamamos a atenção para o fato de que, baseados em nossos resultados, se houver pacientes com perfil semelhante ao da população por nós estudada, esta equivalência pode não ser fidedigna.

Outro achado relevante do nosso estudo foi que, curiosamente, apesar dos nossos pacientes apresentarem uma carga isquêmica média considerável tanto pela RMC (> 20%) quanto pela CPM (>10%), a função sistólica do ventrículo esquerdo estava preservada, além de apresentarem pequenas áreas de infarto. Conforme demonstrado por diversas evidências, estes dois fatores são variáveis importantes implicadas na ocorrência dos principais e mais graves desfechos cardiovasculares ^{38, 39}.

5.1 Limitações

O pequeno tamanho amostral, ainda que adequado para a análise proposta neste estudo, não nos permitiu explorar completamente as diferenças entre a RNM e a CPM nos pacientes com DAC avançada e

difusa, programados para uma revascularização do miocárdio incompleta. Além disso, por não ter havido previsão protocolar do uso de avaliação funcional invasiva (como a determinação do fluxo fracionado de reserva do miocárdio – FFR) considerado o padrão-ouro na avaliação fisiológica de estenoses coronárias, o desempenho diagnóstico de ambos os métodos foi explorado baseando-se no escore de previsibilidade de isquemia proposto pelo autor e ainda não submetido à validação externa.



CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em pacientes com DAC estável multiarterial avançada, complexa e sintomática, candidatos à cirurgia de revascularização miocárdica incompleta:

1. Há uma fraca correlação e concordância entre a cintilografia e a ressonância magnética em relação a detecção e quantificação da carga isquêmica miocárdica global do ventrículo esquerdo, sendo este último capaz de identificar maior carga isquêmica nesse perfil de pacientes.

2. Quando analisada a quantificação da perfusão miocárdica por território coronariano, também observa-se notável discordância entre os métodos, especialmente nas regiões miocárdicas com alta previsibilidade de apresentarem isquemia estresse-induzida, identificadas pelo score proposto, com a RMC também fornecendo uma melhor quantificação de defeitos perfusionais do que a CPM.

3. Nos territórios miocárdicos com presença de infarto prévio há uma diferença significativa na quantificação da carga isquêmica entre os métodos, independente da quantificação de realce tardio encontrado, com a ressonância identificando maior carga isquêmica que a cintilografia especialmente nos territórios com maior percentual de área infartada.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, *et al.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
2. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, *et al.* Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2) Supl. 2:1-45
3. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, *et al.* 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929-49.
4. Zimarino M, Curzen N, Cicchitti V, De Caterina R. The adequacy of myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1748-57.
5. Ahmadi A, Stone GW, Leipsic J, Shaw LJ, Vilines TC, Kern MJ, *et al.* Prognostic determinants of coronary atherosclerosis in stable ischemic heart disease: anatomy, physiology, or morphology? *Circ Res.* 2016;119(2):317-29.

6. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, *et al.* ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(17): 2212-41.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003.
8. Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C, Locca D, Petryka J, O'Hanlon R, *et al.* CMR Guidance for recanalization of coronary chronic total occlusion. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016.9(5):547-56.
9. Notghi A, Low CS. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *Br J Radiol.* 2011;84 Spec N. 3:S229-36.
10. Florian A, Jurcut R, Ginghina C, Bogaert J. Cardiac magnetic resonance imaging in ischemic heart disease a clinical review. *J Med Life.* 2011;4(4):330-45.
11. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Giney TE, Newell JB, Strauss HW, *et al.* Prognostic value of exercise Thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(4): 994-1001.
12. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, *et al.* Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet.* 2012;379(9814):453-60.

13. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1343-53.
14. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, *et al*. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:639-47.
15. 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):2900-6.
16. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, *et al*. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary Artery Disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 2013;34(10):775-81.
17. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, Watson DD, Gimple LW, Sarembock IJ, *et al*. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(7): 896-902.

18. Tura BR, Martino HF, Gowdak LH, dos Santos RR, Dohmann HF, Krieger JE, *et al.* Multicenter randomized trial of cell therapy in cardiopathies – MiHeart Study. *Trials*. 2007;8:2.
19. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, *et al.* A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51(4 Suppl):5-40.
20. 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.
21. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986; 1(8476):307-10.
22. Bangdiwala SI, Shankar V. The agreement chart. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:97.
23. Wongpakaran N, Wongpakaran T, Wedding D, Gwet KL. A comparison of Cohen's Kappa and Gwet's AC1 when calculating inter-rater reliability coefficients: a study conducted with personality disorder samples. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:61.
24. Chung SY, Lee KY, Chun EJ, Lee WW, Park EK, Chang HJ, *et al.* Comparison of stress perfusion MRI and SPECT for detection of myocardial ischemia in patients with angiographically proven three-vessel coronary artery disease. *Am J Roentgenol*. 2010;195(2):356-62.

25. Dourado LOC, Poppi NT, Adam EL, Leite TN, Pereira Ada C, Krieger JE, *et al.* The effectiveness of intensive medical treatment in patients initially diagnosed with refractory angina. *Int J Cardiol.* 2015;186:29-31.
26. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR, *et al.* Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J.* 2013;34(34):2683-8.
27. Dourado L, Bittencourt MS, Pereira AC, Poppi NT, Dallan LA, Krieger JE, *et al.* Coronary artery bypass surgery in diffuse advanced coronary artery disease: 1-year clinical and angiographic results. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 March 29.
28. Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, Werner GS, Uretsky BF. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;83(1):9-16.
29. Tsukiji M, Nguyen P, Narayan G, Hellinger J, Chan F, Herfkens R, *et al.* Peri-infarct ischemia determined by cardiovascular magnetic resonance evaluation of myocardial viability and stress perfusion predicts future cardiovascular events in patients with severe ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(6):773-9.
30. Saeed M, Lund G, Wendland MF, Bremerich J, Weinmann H, Higgins CB. Magnetic resonance characterization of the peri-infarction zone of reperfused myocardial infarction with necrosis-specific and extracellular nonspecific contrast media. *Circulation.* 2001;103(6):871-6.
31. Thompson R. The problem of radiotracer abdominal activity in myocardial perfusion imaging studies. *J Nucl Cardiol.* 2008;15:159-61.

32. Corbett JR, Kritzman JN, Ficaró EP. Attenuation correction for single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6(1):32-40.
33. Foley JRJ, Kidambi A, Biglands JD, Maredia N, Dickinson CJ, Plein S, *et al.* A comparison of cardiovascular magnetic resonance and single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging in left main stem or equivalent coronary artery disease: a CE-MARC substudy. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19(1):84.
34. Reyes E. Detection of left main stem and three-vessel coronary artery disease by myocardial perfusion SPECT imaging. *EuroIntervention.* 2010;6 Suppl G, G72-8.
35. Mielniczuk LM, Toth GG, Xie JX, De Bruyne B, Shaw LJ, Beanlands RS. Can functional testing for ischemia and viability guide revascularization? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(3):354-64.
36. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB Jr, Harrington RA, *et al.* Medical therapy with versus without revascularization in stable patients with moderate and severe ischemia: The Case for Community Equipoise. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):81-99.
37. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, *et al.* Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):593-604.
38. Henkel DM, Glockner J, Miller WL. Association of myocardial fibrosis, B-type natriuretic peptide, and cardiac magnetic resonance parameters of remodeling in chronic ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):390-4.

39. Heydari B, Kwong RY. Cardiac magnetic resonance imaging for ischemic heart disease: update on diagnosis and prognosis. *Top Magn Reson Imaging*. 2014;23(1):21-31.