

TIAGO AUGUSTO MAGALHÃES

**Angiografia coronariana e perfusão miocárdica de estresse
por tomografia computadorizada de 64 colunas de detectores
na avaliação luminal intra-stent**

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. Carlos Eduardo Rochitte

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Magalhães, Tiago Augusto

Angiografia coronariana e perfusão miocárdica de estresse por tomografia
computadorizada de 64 colunas de detectores na avaliação luminal intra-stent
/ Tiago Augusto Magalhães. -- São Paulo, 2011.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Rochitte.

Descritores: 1.Stent 2.Imagem de perfusão do miocárdio 3.Angiografia
coronária 4.Tomografia computadorizada

USP/FM/DBD-350/11

“Pedras no caminho? Guardo todas.
Um dia vou fazer um castelo...”

Fernando Pessoa

“Se um homem não sabe a que porto se dirige,
nenhum vento lhe será favorável”.

Lucius Annaeus Seneca

Dedicatória

Aos meus pais, Hugo e Maria Aparecida, fonte inesgotável de caráter e exemplos de pessoas de bem, tenho em vocês a minha mais profunda admiração. Vocês são os meus alicerces e minha força para seguir adiante. Pai e mãe. Amo vocês.

À minha esposa, Maria Cristina, só o amor e o companheirismo são suficientes para superar os obstáculos que a vida nos impõe. Durante esse período, você foi paciente com minhas ausências e me fortaleceu diante das dificuldades. Por isso, quero que conte com meu amor e carinho para sempre. Muito obrigado por fazer parte da minha vida.

Aos meus irmãos, Hugo e Bruno, vocês são parte da minha história e foram essenciais na formação do meu caráter. Somente agora percebo que a convivência com vocês realmente me preparou para a vida.

Aos meus sogros, Irene e Pedro, e ao meu cunhado Pedrinho, a vida me deu a maravilhosa oportunidade de ter-lhes no meu caminho. Estejam certos de que tenho um carinho ímpar por vocês, por todo o apoio que fez a diferença na minha vida.

À minha madrinha, Tia Zezé, você me acompanha desde o início na minha caminhada. Por isso, as minhas conquistas são suas também.

Aos meus padrinhos, Sanderson e Maria Inez, a vocês recorri quando precisei de conselhos... e sempre fui atendido com o habitual carinho e cordialidade.

A toda minha família, que enfrentou a distância e a ausência para que todos os meus projetos fossem concretizados.

Ao Chico (in memoriam), que em sua breve existência demonstrou uma força vital capaz de contagiar todos ao seu redor. De você, meu amigo, restam as mais felizes lembranças.

Agradecimentos

Aos pacientes que gentilmente concordaram em participar deste estudo.

Aos meus queridos amigos, que compreenderam os meus períodos de ausência e me apoiaram.

Aos meus primos Eduardo e Candice, que se mantiveram sempre por perto, oferecendo apoio durante os períodos mais difíceis.

Aos Drs. José Rocha Faria Neto e Marcelo Zapparolli. Amigos, vocês bem sabem que deram o suporte inicial para toda essa empreitada. Agradeço-lhes imensamente por todo o apoio.

Aos amigos Ricardo Carneiro, Leandro Sponton, Evandro Naia, Erika Leme e Raquel Passos. Com vocês compreendi como é fundamental saber trabalhar em equipe. Muito obrigado pelo apoio nos momentos difíceis!

Aos Drs. Francisco Ávila e José Parga, que contribuíram de maneira fundamental na minha formação profissional.

Ao Dr. Roberto Caldeira Cury, pela imensa disposição em tornar viáveis as pretensões iniciais deste estudo.

À Lenira Cipriano, que se tornou uma pessoa fundamental neste projeto, ajudando em todas as etapas desta tese.

Ao InCor-HC/FMUSP, por oferecer as condições necessárias para o estudo.

A toda a equipe de biomédicos, técnicos de enfermagem, enfermeiros e auxiliares administrativos do InCor, bem como aos estagiários do setor de TC/RM cardíaca, pelo empenho na realização dos exames de tomografia.

Ao Hospital Cardiológico Costantini e a toda sua equipe de médicos e funcionários, no qual orgulhosamente obtive a formação em Cardiologia.

À FAPESP, pelo apoio que viabilizou a realização deste projeto.

À Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), que acreditou neste projeto e ofereceu suporte financeiro por doze meses.

Ao meu orientador, Dr. Carlos Eduardo Rochitte, que demonstrou que não é somente com conhecimento científico que se elabora uma tese. Aprendi com ele que é necessário bom senso, paciência, insistência, curiosidade e principalmente amor àquilo que se dedica. Dr. Rochitte, muito obrigado pelos ensinamentos e pela amizade que me ofereceu.

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

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

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

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

Sumário

Lista de abreviaturas
Lista de símbolos
Lista de siglas
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	A doença arterial coronariana e o uso de stents	2
1.2	O uso racional dos métodos complementares na avaliação da doença arterial coronariana na era dos stents	4
1.3	A tomografia de coronárias e o seu papel da avaliação da DAC obstrutiva em pacientes com stent	5
1.3.1	Avaliação da anatomia coronariana	5
1.3.2	Avaliação da perfusão miocárdica	9
1.4	Aspectos técnicos da aquisição da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada	11
2	OBJETIVOS	13
3	MÉTODOS	15
3.1	Casuística	16
3.2	Métodos	18
3.2.1	Protocolo de realização da Tomografia Computadorizada	18
3.2.2	Protocolo de realização da cinecoronariografia invasiva	21
3.3	Análise de dados	22
3.3.1	Análise da perfusão miocárdica pela TC	22
3.3.2	Análise da angiografia coronariana pela TC	24
3.3.3	Avaliação dos stents coronarianos	25
3.3.4	Análise do teste combinado ACTC + PMTC	28
3.3.5	Cinecoronariografia Invasiva (CATE)	31
3.4	Análise estatística	32
3.4.1	Tamanho da amostra	32
3.4.2	Análise estatística	33

4	RESULTADOS	35
4.1.	Características clínicas e demográficas da amostra	36
4.2.	Dados referentes ao protocolo de aquisição (ACTC e PMTC)	37
4.3.	Avaliação da acurácia diagnóstica da angiotomografia de coronárias, utilizando o cateterismo como referência	39
4.3.1	Avaliação por paciente	39
4.3.2	Avaliação por território	42
4.3.3	Avaliação luminal intra-stent	47
4.3.4	Variabilidade inter-observadores na avaliação de stents	48
4.3.5	Parâmetros relacionados à qualidade de avaliação dos stents	49
4.3.6	Reclassificação da análise intra-stent após avaliação perfusional	49
4.3.7	Valor adicional da perfusão miocárdica na avaliação reduções luminais significativas pela angiotomografia, tendo o cateterismo como referência	50
4.3.8	Análise da perfusão miocárdica associada a angiotomografia - avaliação incluindo-se os defeitos perfusionais fixos	58
4.3.9	Características dos defeitos de perfusão miocárdica observados pela tomografia computadorizada	60
4.3.10	Seguimento dos pacientes submetidos ao protocolo com relação a realização de procedimentos de revascularização	61
5	DISCUSSÃO	63
5.1	Características da associação da tomografia de coronárias associada à perfusão miocárdica sob estresse	65
5.2	Avaliação da perfusão miocárdica	66
5.3	Performance diagnóstica da avaliação de stents pela tomografia de coronárias	67
5.4	Avaliação conjunta da angiografia coronariana e perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada	69
5.5	Implicações clínicas	71
5.6	Limitações	72
6	CONCLUSÕES	74
7	ANEXOS	76
8	REFERÊNCIAS	81

Lista de Abreviaturas

ACP	–	angioplastia coronariana percutânea
ACTC	–	angiografia coronária por tomografia computadorizada
BAV	-	bloqueio atrioventricular
BPM	–	batimentos por minuto
CATE	–	cateterismo
CD	–	artéria coronária direita
CRM	–	cirurgia de revascularização miocárdica
CPR	–	reformatação curva multiplanar
Cx	–	artéria coronaria circunflexa
DA	–	artéria coronária descendente anterior
DAC	–	doença arterial coronariana
DLP	–	dose-length product
Dg	–	artéria coronária diagonal
DPOC	–	doença pulmonar obstrutiva crônica
ESP	–	especificidade
FA	-	fibrilação atrial
FC	–	frequência cardíaca
IAM	–	infarto agudo do miocárdio
IC	–	intervalo de confiança
IMC	–	índice de massa corpórea
L	–	nível (level)
MIP	–	projeção de intensidade máxima
MPR	–	reformatação multiplanar
PMTc	–	perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada
QCA	–	angiografia coronariana quantitativa
ROC	–	receiver operating characteristics (área sob a curva ROC)
SCA	–	síndrome coronariana aguda
SENS	–	sensibilidade
TC	–	tomografia computadorizada
TCLE	-	termo de consentimento livre e esclarecido

- TCMD – tomografía computadorizada de múltiples detectores
- VPN – valor predictivo negativo
- VPP – valor predictivo positivo
- W – “window”

Lista de Símbolos

Kg	–	quilograma
kV	–	kilovolt
Kg/m ²	–	quilograma por metro quadrado
mA	–	miliampère
min	–	minuto
mg	–	miligrama
mg/dl	–	miligrama por decilitro
ml	–	mililitro
ml/s	–	mililitro por segundo
mm	–	milímetro
mmHg	–	milímetro de mercúrio
ms	–	milissegundo
mSv	–	miliSievert
UH	–	unidades Hounsfield

Lista de Siglas

- ACC – American College of Cardiology
- AHA – American Heart Association
- CAPPesq – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
- FMUSP – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- InCor – Instituto do Coração
- USP – Universidade de São Paulo

Lista de Figuras

Figura 1.	Modelo representativo de artefatos gerados pela malha metálica de stents	7
Figura 2.	Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos no estudo	17
Figura 3.	Protocolo específico de aquisição pela tomografia computadorizada	20
Figura 4.	Segmentação miocárdica de 17 segmentos com as respectivas nomenclaturas, proposta pela <i>American Heart Association</i> , e com os respectivos territórios coronarianos das artérias descendente anterior (DA), circunflexa (Cx) e coronária direita (CD).....	23
Figura 5.	Gradação da qualidade de avaliação luminal de stents	27
Figura 6.	Dose média de radiação obtida nas fases de estresse, repouso e na totalidade do exame. As doses de radiação foram calculadas em mili-Sieverts (mSv), obtidas através do produto do DLP (Dose Length Product) por um coeficiente de conversão para exames de tórax ($k = 0,014\text{mSv}/[\text{mGy.cm}]$).....	39
Figura 7.	Análise por paciente, comparando-se a ACTC com o CATE. Também são demonstrados os resultados de perfusão miocárdica (PMTc) nestes pacientes	40
Figura 8.	Avaliação de stent com análise luminal inadequada	41
Figura 9.	Avaliação da ACTC e da associação ACTC + PMTC, em análise por paciente, tendo cateterismo como referência.....	42
Figura 10.	Análise por território, comparando a ACTC e a associação da ACTC + PMTC com o CATE, restrita aos segmentos relacionados ao implante prévio de stent coronariano	43
Figura 11.	Paciente com stents posicionados em território de artéria descendente anterior (DA e diagonal), com avaliação classificada como limitada e sinais de estenose significativa	44
Figura 12.	Análise comparativa dos segmentos com stent e avaliação prejudicada pela ACTC e após a reclassificação do grau	

de estenose com a análise da PMTC, utilizando-se o CATE como referência	50
Figura 13. Exemplos do uso da associação ACTC + PMTC para determinação da existência de estenose significativa em territórios relacionados a stents	52
Figura 14. Acurácia da ACTC isolada e da ACTC + PMTC no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ em territórios com stent, tendo o CATE como referência	54
Figura 15. Acurácia da ACTC e ACTC + PMTC no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ em territórios com stent e avaliação prejudicada, tendo o CATE como referência.....	55
Figura 16. Comparação da acurácia diagnóstica da ACTC isolada ou em combinação à análise de perfusão (ACTC + PMTC). A. Avaliação considerando-se todos os segmentos; B. Análise considerando-se somente os segmentos relacionados a stents; C. Análise considerando-se somente os territórios relacionados a stent com avaliação prejudicada.....	57
Figura 17. Acurácia da ACTC isolada e ACTC+PMTC no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ em territórios com stents, não se excluindo os defeitos perfusionais fixos.	59
Figura 18. Acurácia da ACTC e ACTC+PMTC no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ em territórios com stents com avaliação prejudicada, não se excluindo os defeitos perfusionais fixos	59
Figura 19. Distribuição dos defeitos perfusionais identificados pela tomografia (PMTC) envolvendo todos os territórios coronarianos.	60
Figura 20. Distribuição dos defeitos perfusionais reversíveis ou parcialmente reversíveis observados pela tomografia, considerando-se o grau de obstrução luminal estimado pelo CATE.....	61

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Protocolos e parâmetros de aquisição utilizados na tomografia.	18
Tabela 2.	Modelo de interpretação da análise combinada de acordo com a avaliação luminal intra-stent	31
Tabela 3.	Características clínicas e demográficas da amostra	36
Tabela 4.	Parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo de aquisição	38
Tabela 5.	Correlação entre a ACTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se todos os territórios	45
Tabela 6.	Correlação entre a ACTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se os territórios relacionados a stents.....	45
Tabela 7.	Correlação entre a ACTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, nos territórios relacionados à presença de stents com avaliação prejudicada.....	46
Tabela 8.	Distribuição dos territórios com stents e qualidade de avaliação luminal	47
Tabela 9.	Número total de stents e sua distribuição nos segmentos coronarianos.....	48
Tabela 10.	Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se todos os territórios.....	53
Tabela 11.	Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se somente os territórios relacionados a stents	53
Tabela 12.	Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se os territórios com stent e avaliação prejudicada	54
Tabela 13.	Acurácia da ACTC isoladamente ou em associação à PMTC, considerando-se todos os territórios, territórios com stent e territórios relacionados a stent com avaliação prejudicada, tendo o cateterismo (CATE) como	

	referência, excluindo-se os territórios com defeitos perfusionais fixos.....	56
Tabela 14.	Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se os territórios com stent e avaliação prejudicada, não se excluindo os defeitos perfusionais fixos	58
Tabela 15.	Pacientes submetidos a procedimentos de revascularização no seguimento	62

Resumo

Magalhães TA. *Angiografia coronariana e perfusão miocárdica de estresse por tomografia computadorizada de 64 colunas de detectores na avaliação luminal intra-stent* [tese]. São Paulo: Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 90p.

A angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) é um exame bem estabelecido no diagnóstico da doença arterial coronariana. Entretanto, segmentos coronarianos submetidos a implante de stent podem apresentar limitação na avaliação luminal. O objetivo deste estudo é avaliar o valor adicional da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada (PMTC) à avaliação anatômica isolada pela ACTC em portadores de stent, tendo o cateterismo (CATE) como referência. Quarenta e seis pacientes ($56,9 \pm 7,2$ anos, 28 homens) com indicação clínica de CATE em até 60 dias foram submetidos à avaliação combinada de ACTC e PMTC, por meio de tomógrafo de 64 detectores (Aquillion 64, Toshiba). A aquisição foi iniciada com a fase de estresse (PMTC) usando-se dipiridamol a $0,56 \text{ mg/kg/4min}$ e 60ml de contraste a 3ml/s, seguido de reversão com aminofilina 240mg e metoprolol (até 20mg). Em seguida, realizou-se a ACTC com 80-90ml de contraste a 5ml/s. Os dados da PMTC, da ACTC, e do CATE foram analisados por dois observadores independentes, sem informações clínicas dos pacientes. Primariamente analisou-se a ACTC, seguida da avaliação da PMTC. Concluída esta fase, os observadores tinham a possibilidade de reclassificar os segmentos coronarianos submetidos a stent cuja avaliação estivesse limitada ou inadequada por artefatos. A dose total média de radiação foi $15,83 \pm 4,93 \text{ mSv}$ e todos os exames foram adequados. Um total de 129 segmentos coronarianos foi avaliado na ACTC, bem como os respectivos territórios miocárdicos pela PMTC. Destes, 54 territórios (42%) eram relacionados à presença de stents, sendo 19 com stents de avaliação adequada e 23 com avaliação luminal limitada, porém possível, e 12 segmentos de avaliação inadequada (sem possibilidade de avaliação luminal). Os valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia para a ACTC isolada nos territórios com stents foram de, respectivamente: 85%, 76%, 85%, 76% e 81%, e com o uso combinado da ACTC + PMTC foram de, respectivamente 88%, 95%, 97%, 83% e 92% ($p=0,0314$). Nos territórios com stent e avaliação luminal prejudicada (limitada ou inadequada) os valores para análise da ACTC isolada foram de, respectivamente: 83%, 71%, 75%, 80% e 77% e após a análise da ACTC + PMTC foram de, respectivamente: 89%, 94%, 94%, 89% e 92% ($p = 0,0441$). A avaliação combinada da ACTC + PMTC permitiu melhorar a acurácia diagnóstica da avaliação de obstrução coronariana significativa em pacientes portadores de stents, comparativamente à avaliação isolada da ACTC.

Descritores: 1.Stents 2.Imagem de perfusão do miocárdio 3.Angiografia coronaria 4. Tomografia Computadorizada

Summary

Magalhães TA. *Coronary angiography and stress myocardial perfusion by 64-row computed tomography in evaluation of stents* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 90p.

Coronary computed tomography angiography (coronary CTA) is a well established examination in the diagnosis of coronary artery disease (CAD). However, the segments with prior coronary stent implantation may have limited luminal evaluation. The aim of this study is to assess the incremental value of myocardial computed tomography perfusion (myocardial CTP) to the anatomical assessment by coronary CTA alone in patients with stents, using catheterization (CAT) as a reference method. Forty-six patients (56.9 ± 7.2 years, 28 men) referred to CAT by clinical indication within 60 days, were evaluated with combined evaluation of coronary CTA and myocardial CTP through 64-detector CT scanner (Aquillion 64, Toshiba). The acquisition protocol began with the stress phase (myocardial CTP), using dipyridamole to 0.56 mg/kg/4min and 60ml of contrast (3ml/s), followed by a bolus of aminophylline 240 mg and metoprolol (up to 20mg). After, it was performed the coronary CTA with 80-90ml of contrast (5 ml/s). Data from the myocardial CTP, coronary CTA and CAT were analyzed by two independent observers, with no knowledge to clinical information. The observers reviewed the coronary CTA findings, and in a second time performed the evaluation of myocardial CTP. So, they had the possibility to "reclassify" segments with coronary stent that were considered with limited or inadequate assessment due to artifacts. Mean total dose of radiation was $15.83 \pm 4.93 \text{ mSv}$, and all examinations were interpretable. A total of 129 coronary segments were evaluated by coronary CTA, and also were their correspondent myocardial territories by myocardial CTP. Of these, 54 territories (42%) were related to the presence of stents, 19 stents with adequate evaluation, 23 with limited evaluation, but possible, and 12 with inadequate evaluation (no luminal assessment possible). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy for the coronary CTA in territories with stents were respectively: 85%, 76%, 85%, 76% and 81%, and the combined use of coronary CTA + Myocardial CTP were respectively 88%, 95%, 97%, 83% and 92% ($p=0.0314$). In territories with impaired luminal stent evaluation (limited or inadequate), the values for analysis of coronary CTA alone were: 83%, 71%, 75%, 80% and 77%, and after analysis of myocardial CTP were, respectively: 89%, 94%, 94%, 89% and 92% ($p = 0.0441$). The combined evaluation of the coronary CTA and myocardial CTP has improved the diagnostic accuracy of the evaluation of significant coronary obstruction in patients with stents, compared to the assessment of coronary CTA alone.

Descriptors: 1.Stents 2. Myocardial perfusion imaging 3. Coronary angiography 4. Computed tomography

1 INTRODUÇÃO

O diagnóstico não invasivo da estenose relacionada ao stent ainda é um desafio. Testes funcionais e anatômicos estão disponíveis, mas ambos apresentam limitações. Novas tecnologias têm sido desenvolvidas, entre elas a perfusão miocárdica de estresse por tomografia computadorizada associada à angiografia por tomografia coronária, que é foco desta tese.

1.1 A doença arterial coronariana e o uso de stents

A cardiologia deu um passo importante no tratamento da doença coronariana obstrutiva a partir do uso dos stents. Trata-se de estruturas metálicas expansíveis acopladas a um balão situado na ponta de um cateter, implantados no local da obstrução de forma percutânea. Esse dispositivo foi liberado para uso clínico no Brasil a partir de 1991 e revolucionou o tratamento da revascularização miocárdica percutânea. Dados da CENIC (Central Nacional de Intervenções Cardiovasculares) apontam que o registro recebeu notificação de uso de 213.625 stents em intervenções percutâneas no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2007¹. O uso desses dispositivos na prática clínica reduziu os índices de reestenose coronariana em cerca de 30%², comparada à angioplastia com balão.

Um levantamento nacional a respeito do uso de stents demonstrou que esses dispositivos são empregados em 95% do total das revascularizações percutâneas³. Ainda assim, no seguimento das lesões-alvo revascularizadas observa-se um índice de reestenose de 15%, podendo

chegar a 45%⁴, dependendo de fatores intrínsecos do paciente (ex. diabetes melitus, diâmetro luminal inferior a 2,5mm, extensão da lesão tratada e lesões em bifurcações) ou da técnica empregada no procedimento (ex. baixas pressões de insuflação do balão ou o não emprego do ultra-som intra-coronário).

Para superar o problema, a cardiologia intervencionista passou a contar com os stents farmacológicos, que são revestidos com um polímero associado a um princípio ativo de liberação local, capaz de atuar na proliferação intimal, diminuindo os índices de reestenose. Essa nova tecnologia ampliou ainda mais o uso dos stents no tratamento das obstruções coronarianas, com melhores resultados e diminuição da necessidade de novos procedimentos de revascularização. Dados de registro multicêntrico recente apontam para taxas de reestenose de 4,5% com o uso de stents farmacológicos em um seguimento de quatro anos⁵.

1.2 O uso racional dos métodos complementares na avaliação da doença arterial coronariana na era dos stents

A isquemia miocárdica é um marcador indireto da obstrução coronariana por ser uma via final do complexo mecanismo envolvido entre a oferta e a demanda energética do miocárdio. Por isso, reflete as alterações patológicas neste equilíbrio e, quando identificada, apresenta correlação com as obstruções das artérias epicárdicas. Portanto, o diagnóstico precoce da

isquemia miocárdica deve ser buscado ativamente, tendo em vista que as atuais evidências suportam a correlação entre sua extensão (mesmo que assintomática) com piora da mortalidade global e risco de infarto^{7,8}.

O resultado do emprego disseminado dos stents no tratamento percutâneo das lesões coronarianas foi o crescimento na utilização de exames diagnósticos não invasivos, assim denominados "testes funcionais". Esses exames têm por objetivo a identificação da isquemia miocárdica e incluem a ergometria em esteira ou bicicleta, o ecocardiograma e a cintilografia miocárdica associados a estresse físico ou farmacológico, e a ressonância magnética com estresse farmacológico. Cada um deles apresenta uma performance diagnóstica específica, tendo o seu emprego individualizado dentro do contexto clínico mais adequado para cada paciente, bem como a sua disponibilidade local.

O seguimento dos pacientes portadores de stent, portanto, ficou sustentado por uma sequência lógica de avaliação que prioriza o escalonamento dos exames menos complexos e invasivos para os de maior complexidade, como o cateterismo cardíaco. Dessa maneira, objetiva-se evitar a realização de exames desnecessários, da mesma forma que se espera uma melhora na detecção de novas obstruções coronarianas ou indícios de reestenoses relacionadas ao stent.

Entretanto, os testes não invasivos apresentam limitações na avaliação de reestenose intra-stent, por avaliarem a repercussão do processo obstrutivo no miocárdio, e não a redução luminal propriamente dita. Além disso, sabe-se que a reestenose intra-stent pode cursar com

ausência de isquemia identificável nesses testes, gerando um número considerável de falsos-negativos⁹.

1.3 A tomografia de coronárias e o seu papel da avaliação da DAC obstrutiva em pacientes com stent

1.3.1 Avaliação da anatomia coronariana

Outra abordagem no estabelecimento do diagnóstico, gravidade e prognóstico da doença coronariana obstrutiva consiste na identificação direta das obstruções coronarianas. Até recentemente, a única modalidade capaz de oferecer tais informações era o cateterismo cardíaco, associado ou não a outras técnicas invasivas, como o ultrassom intracoronariano e a quantificação da reserva de fluxo fracional (*Fractional Flow Reserve – FFR*). Nos últimos anos, a cardiologia passou a contar com uma nova modalidade diagnóstica capaz de detectar a obstrução coronariana de maneira não invasiva: a angiotomografia de coronárias. Trata-se de uma tomografia de alta resolução, sincronizada ao eletrocardiograma, com cortes finos o suficiente (até 0,5 mm de espessura) que permite uma boa acurácia na avaliação de diâmetros luminiais tão pequenos como os observados nos vasos do coração.

A aceitação crescente desse método acabou sendo a consequência de sua boa acurácia e da facilidade e rapidez características do exame. Dados da literatura demonstram que a angiotomografia de coronárias é capaz de

identificar as obstruções coronarianas hemodinamicamente significativas (acima de 50%) com sensibilidade entre 82-99% e especificidade de 94-98%, o que confere uma excelente correlação com a cinecoronariografia invasiva¹⁰⁻¹⁶. Dessa forma, o emprego desse exame passou a ser extremamente útil dentro de determinados contextos clínicos, como na avaliação de pacientes com probabilidade intermediária de DAC e testes diagnósticos duvidosos e/ou conflitantes^{17,18}.

A tomografia de coronárias apresenta algumas limitações inerentes à tecnologia empregada na realização das imagens de determinadas estruturas, como os stents. A sua presença interfere de maneira variável na interpretação das obstruções coronarianas¹⁹⁻²², em decorrência de artefatos gerados a partir da incidência dos raios-X sobre a malha metálica (artefatos de volume parcial e endurecimento de feixe – Figura 1). Estes artefatos criam uma imagem “falsa” da malha do stent, que ocupa o espaço correspondente à luz do vaso e desta forma superestima o grau de obstrução luminal. O impacto dessas limitações depende de fatores como grau de calcificação associada, frequência cardíaca e características da malha do stent, entre outros.

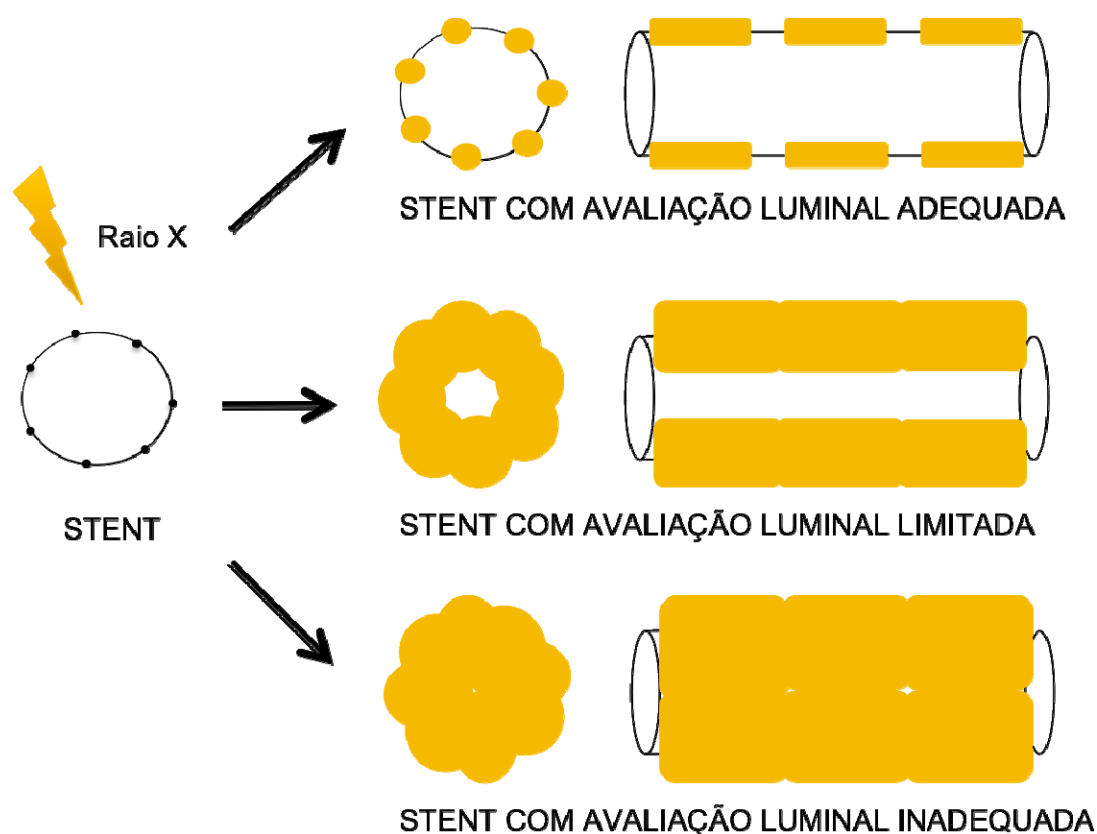


Figura 1 - Modelo representativo de artefatos gerados pela malha metálica de stents

Frente às limitações expostas tornou-se necessário o desenvolvimento de pós-processamento de imagens (algoritmos de reconstrução) dedicados para delinear as bordas dos stents de maneira mais precisa pela tomografia, os chamados “filtros duros”. Tais filtros permitiram uma atenuação nos efeitos do volume parcial e de endurecimento de feixe causados pela incidência dos raios-X nas malhas do stent²³. Além disso, dados de um estudo voltado para esse tema constataram que a aplicação de filtros “macios” (utilizados na rotina da tomografia de coronárias) na avaliação de stents levavam a uma estimativa de redução luminal da ordem de 37% em comparação ao segmento

coronariano não relacionado ao stent²⁴, devido à presença dos artefatos de endurecimento de feixe e de volume parcial, anteriormente mencionados. Por outro lado, quando os algoritmos de reconstrução próprios para stent foram utilizados, essa estimativa foi reduzida para 29%²⁴. Embora essa abordagem altere a relação contraste-ruído de maneira a tornar as imagens mais granuladas, a melhor forma de aplicação desses filtros na avaliação de stents é ponderar um equilíbrio entre a melhora da detecção das bordas do stent com a degradação excessiva das imagens pelo excesso de ruído.

Estudos experimentais^{25,26} in vitro demonstraram que o tipo de stent implantado tem influência na qualidade da avaliação luminal, devido a características individuais da malha de cada stent. Além disso, foi demonstrado que o diâmetro luminal tem impacto na qualidade da avaliação luminal intra-stent pela tomografia. Em estudo realizado por Gilard et al²⁷, observou-se que 81% dos stents com diâmetro superior a 3mm foram avaliáveis, enquanto apenas 51% daqueles com diâmetro inferior a 3mm permitiam avaliação luminal. Em metanálise conduzida por Hamon et al²⁸, foram apresentados dados que traduzem a limitação da angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC) na avaliação da reestenose intra-stent. De um total de 1.175 stents avaliados por meio de 15 estudos, 13% de todos os stents foram excluídos da análise em virtude de serem inavaliáveis. Dos stents que foram avaliados, obteve-se uma sensibilidade de 84% e uma especificidade de 91% para o diagnóstico de reestenose. Portanto, embora a ACTC seja um método considerado útil na

avaliação de stents, sua indicação para este fim não tem uma indicação definitiva^{17,18}.

1.3.2 Avaliação da perfusão miocárdica

Apesar dos avanços relacionados ao aumento do número de detectores e às suas características físicas, bem como melhorias por meio da utilização de filtros específicos para atenuar artefatos gerados pelo cálcio e pelas malhas dos stents, ainda existem muitas dificuldades a serem superadas. Uma abordagem recentemente descrita nesse contexto, validada por meio de estudos experimentais *in vivo* e *in vitro*²⁹⁻³¹, é a avaliação da perfusão miocárdica de estresse pela tomografia computadorizada, de forma complementar à avaliação coronariana.

Em mais recente estudo, realizado por Rocha-Filho et al²², a perfusão miocárdica pela tomografia após estresse farmacológico com o uso de adenosina foi avaliada conjuntamente com a informação anatômica fornecida pela tomografia de coronárias convencional. Dessa maneira, os autores utilizaram a informação da perfusão miocárdica sob estresse para reclassificar as obstruções coronarianas identificadas pela avaliação anatômica. Nos territórios onde houve limitação da avaliação luminal, essa abordagem foi decisiva na determinação da gravidade das obstruções. O resultado foi uma melhora na performance diagnóstica após a combinação dos dois métodos.

Paralelamente, em estudo desenvolvido por nosso grupo e conduzido por Cury et al³⁶, demonstrou-se que existe uma moderada concordância dos

resultados da perfusão sob estresse farmacológico com dipiridamol pela tomografia com 64 colunas de detectores e pela medicina nuclear, e que a avaliação combinada dessas duas técnicas foi superior à avaliação isolada da perfusão ou da anatomia coronariana, quando comparada com a coronariografia invasiva.

Com base nos resultados desses estudos, percebeu-se ser factível utilizar a técnica de perfusão miocárdica pela tomografia de forma complementar à da avaliação da anatomia coronariana isoladamente em situações de maior limitação diagnóstica, como no caso de portadores de stents. Embora ainda não validada para aplicação clínica, a perfusão miocárdica pela tomografia vem demonstrando resultados consistentes em modelos experimentais e em humanos^{22,29,30-32}. Com o auxílio dessa nova ferramenta diagnóstica, pretende-se criar um algoritmo para a utilização dessas duas técnicas não invasivas, baseado não somente na quantificação de obstrução anatômica, mas também na condição fisiopatológica resultante. O que torna a proposta mais atraente é a possibilidade de oferecer as informações anatômica e funcional das estenoses coronarianas em um único exame.

Apesar desses importantes desenvolvimentos citados previamente, a utilização combinada da ACTC e da perfusão miocárdica por TC (PMTTC) não foi ainda analisada de forma sistemática na literatura no grupo específico de pacientes com stents.

1.4 Aspectos técnicos da aquisição da perfusão miocárdica por tomografia computadorizada

Embora a avaliação da perfusão miocárdica venha se mostrando promissora na avaliação da isquemia em modelos experimentais e em humanos^{22,29,30-32,34-36}, trata-se de uma técnica nova e que, portanto, exige uma descrição de seus aspectos básicos para o seu entendimento.

O princípio fundamental no qual se apoia o diagnóstico de defeitos perfusionais também se aplica nos modelos desenvolvidos para a detecção de isquemia pela tomografia de múltiplos detectores - a hiperemia diferencial. Trata-se de um aumento do fluxo na microcirculação que ocorre de forma heterogênea, quando comparados territórios isentos de obstruções coronarianas àqueles com obstruções significativas. Nesse contexto, quando o miocárdio é submetido a um estímulo vasodilatador, como ocorre no estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina, existe uma incapacidade em se aumentar ainda mais a reserva de fluxo coronariano nos territórios com obstruções significativas, já que esses territórios encontram-se no limite de sua vasodilatação. O resultado é que o fluxo sanguíneo nessas condições é proporcionalmente maior nos territórios isentos de obstrução, o que gera uma heterogeneidade no fluxo miocárdico durante o estímulo vasodilatador. O objetivo da avaliação de perfusão miocárdica é, portanto, detectar a diferença de fluxo sanguíneo entre o miocárdio remoto e o isquêmico.

A tomografia de múltiplos detectores tem a capacidade de realizar essa avaliação de maneira muito consistente, por meio da perfusão miocárdica de primeira passagem. O exame consiste em realizar a imagem

de todo o miocárdio, com sincronização eletrocardiográfica e sob o efeito de estresse farmacológico vasodilatador (ex. adenosina ou dipiridamol), durante a chegada do contraste iodado no miocárdio ventricular esquerdo. Como a chegada do contraste iodado ao território relacionado à estenose ocorre segundos após ao miocárdio saudável, existe uma “janela de oportunidade” em que identifica-se uma diferença de contrastação entre o território hipoperfundido e o miocárdio remoto³⁵. O resultado é que imagens adquiridas de maneira muito precoce não apresentam contraste na microcirculação miocárdica, e imagens tardias perdem o tempo exato no qual existe essa diferença de contrastação entre os tecidos, e tanto o miocárdio hipoperfundido como o saudável já foram perfundidos de maneira semelhante.

Embasados em modelos prévios que avaliaram o tempo ideal entre a injeção periférica de contraste iodado e a janela ideal em que existe a máxima diferença de contrastação entre miocárdio hipoperfundido e o remoto^{32,35}, desenvolvemos um protocolo no qual iniciamos a aquisição das imagens miocárdicas de forma manual³⁶. Essa abordagem permitiu adequar o protocolo à fisiologia cardiovascular de cada paciente, visto que a perfusão miocárdica ocorre em tempos diferentes de acordo com inúmeras variáveis, como frequência cardíaca e função ventricular, entre outras.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do estudo foram:

1. Investigar a performance diagnóstica para avaliação da redução luminal intra-stent da angiografia coronariana associada a perfusão miocárdica de estresse por TC comparada a angiografia coronariana por tomografia isolada, tendo a angiografia coronariana invasiva como referência.
2. Investigar a frequência de stents com avaliação adequada, limitada e inadequada pela angiografia coronariana por TC e os fatores que podem contribuir para a qualidade da imagem, em uma amostra de pacientes da rotina clínica habitual.

3 MÉTODOS

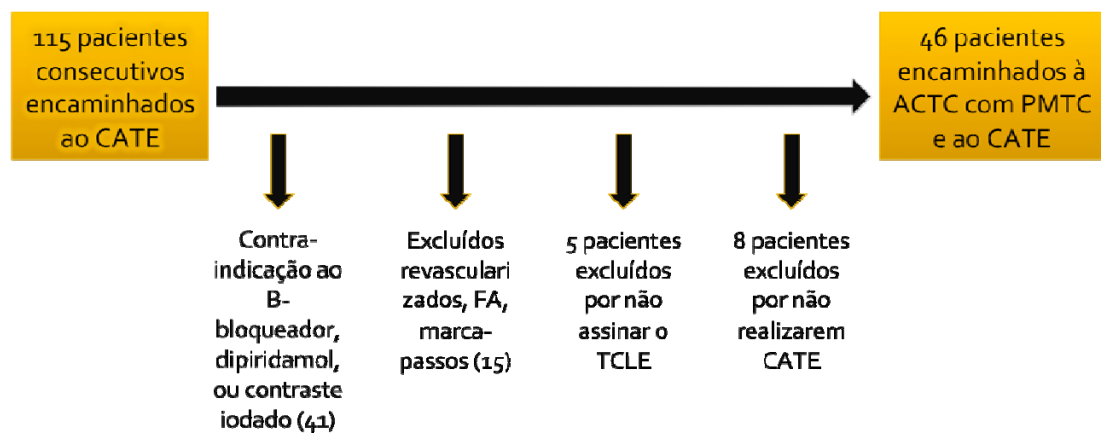
3.1 Casuística

Este é um estudo de coorte prospectivo que avaliou 46 pacientes maiores de 18 anos com história prévia de angioplastia percutânea com implante de stent e indicação clínica de coronariografia invasiva agendada em até 60 dias, que aceitaram assinar o termo de consentimento pós-informado para participar desta pesquisa. O estudo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPessq), em sessão de 21 de outubro de 2009, sob o número 1029/09.

A seleção para este estudo incluiu 115 pacientes não consecutivos da nossa instituição, recrutados por meio do ambulatório de coronariopatia crônica. Os resultados da TCMD (anatomia e perfusão) foram considerados dados de pesquisa e não foram divulgados ao clínico do paciente, exceto em caso de lesão crítica de tronco de coronária esquerda pela angiografia coronária por tomografia, o que não ocorreu neste estudo.

Foram excluídos do estudo pacientes com creatinina acima de 1,5 mg/dl ou com clearance de creatinina inferior a 60ml/min (calculado pelo método de Cockcroft-Gault), portadores de revascularização miocárdica cirúrgica, pacientes sabidamente alérgicos à contraste iodado ou com contraindicação ao uso de dipiridamol ou metoprolol (histórico de reações adversas a estas medicações, bradicardia profunda [FC < 40bpm], BAV de segundo grau tipo Mobitz II e de terceiro grau, asma ou DPOC) e qualquer

outro aspecto que o pesquisador tenha julgado limitante ao método. Figura 2 demonstra o fluxo de seleção dos pacientes.



FA – Fibrilação atrial; TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes incluídos no estudo

Quarenta e seis pacientes portadores de stent coronariano e com indicação clínica de CATE com programação não superior a 60 dias foram incluídos no estudo e submetidos a um protocolo específico de tomografia para avaliação da perfusão miocárdica de repouso e após estresse com dipiridamol (PMTC), e à avaliação da angiografia coronariana por tomografia computadorizada (ACTC). Em todos os pacientes a TC foi realizada antes do CATE. A referência para a avaliação luminal intra-stent neste projeto foi definida pelo CATE, utilizando a avaliação luminal intra-stent com técnica quantitativa (QCA), com valor de corte de 50% de redução do diâmetro luminal.

3.2 Métodos

3.2.1 Protocolo de realização da Tomografia Computadorizada

A avaliação da perfusão miocárdica de repouso e estresse pela tomografia, bem como a avaliação anatômica coronariana, foi realizada em 46 pacientes. A preparação desses pacientes para o exame incluiu o jejum de cafeína, xantinas ou derivados, nas 24 horas anteriores ao exame, bem como um jejum absoluto de quatro horas. Todos os exames foram realizados em um tomógrafo de 64 detectores (Toshiba Aquillion 64, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japão), por meio de um protocolo idealizado no setor de tomografia e ressonância cardiovascular do InCor e já publicado^{32,36}.

Tabela 1 - Protocolo e parâmetros de aquisição utilizados na tomografia
ACTC / mA – depende do sexo, pitch e peso do paciente³⁷. (CORE 64)

PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO E MEDICAÇÕES						
	Gating	Contraste	Medicações	Colimação	mA	KV
Estresse	Retrosp.	60ml (3ml/s)	Dipiridamol (0.56mg/kg/ 4min)	32 x 1.0mm	100	120
Repouso	Retrosp.	70-90ml (5ml/s)	Metoprolol (máx.20mg)	64 x 0.5mm	Mulheres 240 -270 Homens 300 - 400	120

KV – kiloVolt (tensão do tubo de raios-X); mA – miliAmpere (corrente do tubo de raios-X) -
Retrosp. – Retrospectivo;

Os valores da amperagem do tubo na aquisição de repouso (ACTC) utilizaram os parâmetros previamente publicados para o estudo CORE 64, e que utilizou o peso dos paciente, o sexo e o pitch (relação entre a velocidade da mesa e a rotação do gantry do tomógrafo) com parâmetros para a seleção³⁷. Conforme este protocolo, em homens com peso inferior a 60Kg a corrente de tubo escolhida foi de 300mA. Para homens com peso entre 60 e 79Kg, a corrente de tubo foi de 340mA (para pitch inferior a 0,225) ou 360mA (para pitch igual ou superior a 0,225). Nos homens com peso igual ou superior a 80Kg, a corrente de tubo escolhida foi de 360mA (para pitch inferior a 0,225) ou 400mA (para pitch igual ou superior a 0,225). No sexo feminino, a corrente de tubo escolhida foi baseada somente no pitch (240mA para pitch inferior a 0,225 e 270mA para pitch igual ou superior a 0,225).

O exame foi realizado em duas etapas: a perfusão de estresse foi realizada de maneira retrospectiva com os seguintes parâmetros: 100mA, 120kV, 32x1mm colimação, e 60ml de contraste iodado de 370 mg/ml (Iopamiron 370; Bracco Diagnostics Inc, Princeton, NJ) infundidos a 3 ml/s, após dois minutos do término da infusão de dipiridamol (0,56 mg/kg/4 minutos). Avaliação contínua do traçado eletrocardiográfico foi realizada durante todo o exame na derivação DII. Avaliação dos sinais vitais (frequência cardíaca e pressão arterial) foi realizada a cada minuto durante a infusão do dipiridamol, assim como foram monitorados nesse período eventuais sintomas do paciente.

Após iniciada a infusão de contraste iodado, o disparo para a aquisição das imagens foi realizada manualmente assim que a chegada do

contraste foi detectada de maneira visual no átrio esquerdo. Essa abordagem permitiu uma aquisição de maneira mais precoce que a habitualmente observada pela tomografia de coronárias tradicional, já que a possibilidade de extravasamento precoce do contraste iodado para o interstício do miocárdio poderia mascarar a avaliação de defeitos perfusionais. Imediatamente após o término da primeira aquisição, foi administrado 240mg de aminofilina (Aminofilina – USP) para reverter o efeito de vasodilatação do dipiridamol. Previamente à segunda aquisição, com intervalo de três minutos da administração da aminofilina, foram administrados até 20mg de metoprolol endovenoso, para controle de frequência cardíaca (se $FC > 65\text{bpm}$), com o objetivo de melhorar a qualidade da imagem para análise angiográfica das coronárias. Nessa segunda aquisição retrospectiva foram usados os seguintes parâmetros: 270-400mA (dependendo do sexo, peso ou pitch³⁷), 120 kV, 64x0,5 mm de colimação e infundido 80-90 ml de contraste iodado à 5 ml/s. A aquisição era iniciada após detecção automática do contraste na aorta descendente, ao ser alcançado o limiar de 180 UH. A Figura 3 mostra o protocolo específico de aquisição pela TCMD.

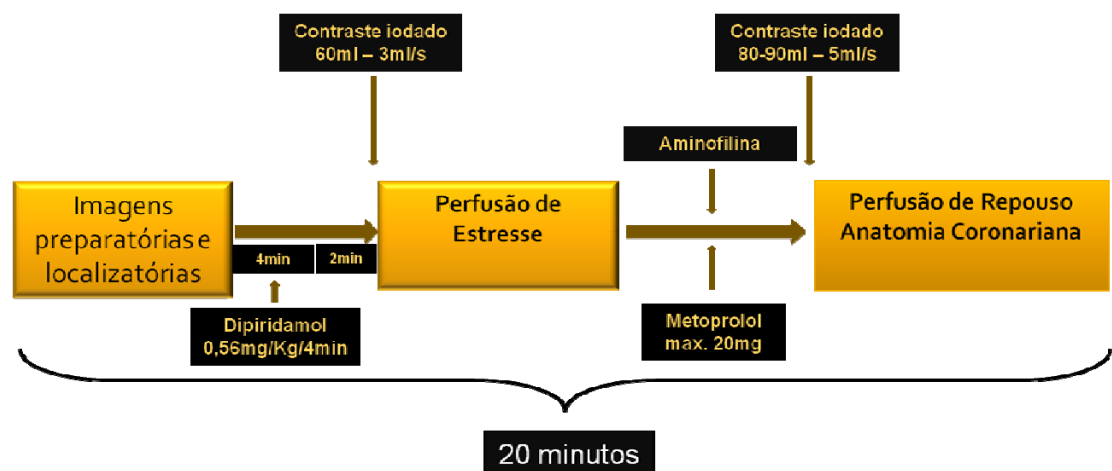


Figura 3 - Protocolo específico de aquisição pela tomografia computadorizada

O protocolo foi planejado para não exceder 20mSv de radiação total do exame de TC, utilizando para este cálculo o DLP (Dose-Length Product) multiplicado pelo coeficiente de 0,014^{38,39}.

3.2.2 Protocolo de realização da cinecoronariografia invasiva

A cinecoronariografia invasiva foi realizada de acordo com a rotina habitualmente seguida no serviço de hemodinâmica do InCor, com cuidado especial que permitisse adequada realização do QCA (duas projeções de 90 graus de cada coronária e do cateter). Foi realizada anestesia local (xilocaína 2%) na região inguinal direita, sem a necessidade de sedação do paciente. Foi utilizado introdutor com 6F ou 7F, conforme julgamento clínico do médico operador. Após a obtenção do acesso femoral e a canulação seletiva da artéria coronária, foram feitas injeções manuais de contraste iodado (aproximadamente 5-15 ml em cada injeção). Foi administrado nitrato intracoronariano (mononitrato de issosorbida 10-20 mg ou nitroglicerina 100-200 µg) antes da primeira imagem do sistema arterial coronariano esquerdo e direito, com o objetivo de padronizar o estado vasomotor coronariano e minimizar quaisquer alterações potenciais induzidas pelo cateter. Foram obtidos os cinecoronariogramas basais com a identificação adequada dos três ramos principais (artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita), bem como seus ramos secundários, em incidências multiplanares ortogonais para não haver sobreposição de ramos. Todos os registros foram arquivados no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in*

Medicine) para a realização posterior do QCA (Quantitative Coronary Angiography).

3.3 Análise de dados

3.3.1 Análise da perfusão miocárdica pela TC

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

Os dados da perfusão miocárdica pela tomografia foram analisados utilizando-se o modelo de 17 segmentos da ACC/AHA⁴⁰, na identificação dos defeitos perfusionais de repouso e estresse. Para a comparação dos dados perfusionais (PMTTC) e dos dados anatômicos (ACTC e CATE), condensamos os dados da avaliação por segmento em territórios, de acordo com as recomendações da ACC/AHA⁴⁰.

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

As imagens reformatadas foram usadas para melhorar a resolução de contraste na visualização e análise da perfusão miocárdica, bem como Janela (W) e nível (L) em torno de 350 W e 150 L. A análise da perfusão miocárdica foi realizada na fase diastólica e, em caso de dúvida sobre

artefatos, os observadores podiam utilizar a fase sistólica. Defeitos perfusionais foram definidos de forma qualitativa (presença ou ausência) com hipotenuação visualmente bem definida em relação aos territórios miocárdicos adjacentes. Defeitos perfusionais verdadeiros foram definidos como presença de hipotenuação subendocárdica, com o mínimo de 25 % de extensão da transmuralidade do território em questão, relacionada a uma artéria coronária específica, para diferenciar dos artefatos de endurecimento de feixe da tomografia.

Os territórios coronarianos e respectivos segmentos foram registrados conforme a variação anatômica encontrada na angiotomografia de coronária (Figura 4)⁴⁰. Nos pacientes com dominância esquerda, os segmentos infero-lateral médio e basal eram atribuídos à artéria circunflexa e, nos casos de dominância direita, esses segmentos eram atribuídos à artéria coronária direita.

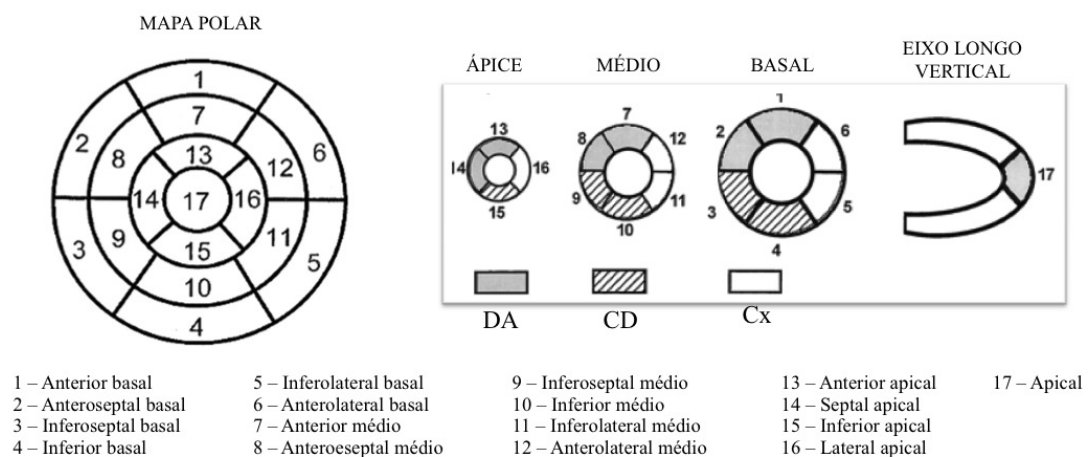


Figura 4 - Segmentação miocárdica de 17 segmentos com as respectivas nomenclaturas, proposta pela *American Heart Association*⁴⁰, e com os respectivos territórios coronarianos das artérias descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e circunflexa (Cx)

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

A avaliação da PMTC foi feita na aquisição de repouso e de estresse com dipiridamol e na interpretação considerou-se como presença de déficit perfusional reversível a hipoperfusão miocárdica presente no estresse e reduzido ou ausente no repouso, isto é, defeitos transitórios. A ausência de defeitos perfusionais em ambas as aquisições, estresse e repouso, foi considerado como ausência de estenose coronária significativa naquele território. Os defeitos fixos (presentes e semelhantes no estresse e repouso) foram excluídos da avaliação por não fornecerem informações interpretáveis sobre a perviedade do vaso relacionado. Entretanto, foi realizada uma sub-análise considerando-se os defeitos perfusionais fixos como ausência de estenose significativa no segmento coronariano relacionado, apenas para efeitos de interpretação na análise combinada da ACTC + PMTC.

3.3.2 Análise da angiografia coronariana pela TC

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

Para a análise das artérias coronarianas dos pacientes incluídos neste estudo, utilizamos duas abordagens: 1) bidimensional manual, que se

baseia quase que exclusivamente na investigação das imagens reformatadas, conforme a orientação manual do observador, nos diversos planos em 2D por meio dos seguintes recursos: *reformatação multiplanar (MPR)*, projeção máxima de intensidade (*MIP*) e *reformatação multiplanar curva (CPR)*; 2) tridimensional automática modificada, baseada na avaliação, mediante a aplicação do chamado “*vessel probe* automático”, que foi previamente descrita pelo nosso grupo⁴¹.

Os dados e imagens obtidos para análise da angiografia pela TC foram avaliados por dois médicos especialistas com, no mínimo, dois anos de treinamento específico em angiotomografia coronariana. O grau de estenose coronariana foi graduado por meio de análise visual e semiquantitativa, como ausência de redução luminal significativa (0-49%) e com redução luminal significativa ($\geq 50\%$). Calcificações importantes que inviabilizaram a avaliação luminal foram consideradas como positivas para doença arterial coronariana obstrutiva (estenose importante).

3.3.3 Avaliação dos stents coronarianos

Para a avaliação dos stents coronarianos foram inicialmente realizadas reconstruções com algoritmos de reconstrução (“kernels”) próprios para tal fim (assim chamados de filtros “duros”, como previamente descrito). Esses filtros têm por objetivo melhorar a relação contraste-ruído das imagens, de maneira a permitir uma melhor distinção entre o meio de contraste no interior do lúmen do stent e a atenuação causada pelo metal em sua estrutura. Neste estudo foram utilizados filtros com Kernels FC43 e

FC05 (sendo este último um filtro mais “duro”, que possibilitou uma melhor avaliação intra-stent). Foram também utilizadas janelas e níveis específicos (janela do Blooming) para melhor avaliação da luz intra-stent (1600 W / 900L).

Em um segundo passo, a avaliação do grau de estenose intra-stent consistiu da aplicação das mesmas ferramentas previamente descritas na avaliação das angiografias obtidas pela tomografia (*MPR, MIP e CPR*). Uma vez terminado esse processo, o investigador definiu dois parâmetros relacionados à avaliação do stent: 1) Qualidade da análise luminal e 2) grau de obstrução intra-stent.

A qualidade de análise luminal refere-se ao grau de visualização do lumem do stent e da contrastação em seu interior, bem como a presença de artefatos de movimento. Trata-se de uma análise subjetiva, na qual se definiu três níveis de qualidade (Figura 5): 1) Avaliação adequada: o stent avaliado apresenta malhas com poucos artefatos de blooming, mínimos artefatos de movimento e diâmetro luminal satisfatório em toda sua extensão, que conjuntamente permitem visualizar a coluna de contraste no interior do stent de forma segura e possibilitam estimar a perviedade do stent de forma satisfatória; 2) Avaliação limitada – o stent em análise não preenche todas as características acima, de forma que a sua avaliação foi sub-ótima. Isso significa que a imagem apresentou diminuição de sua qualidade em pelo menos um dos artefatos previamente descritos, levando a limitação da avaliação luminal intra-stent, porém sem impedi-la; 3) Avaliação inadequada – o stent avaliado apresenta artefatos que inviabilizam a

visualização da coluna de contraste em algum ponto de sua extensão, e, dessa forma, não permitem inferir a respeito de estenose intra-stent. Para fins de análise, qualquer stent classificado como “limitado” ou “inadequado” na avaliação luminal foi denominado como avaliação “prejudicada”.

O grau de obstrução intra-stent foi realizado da mesma maneira que na avaliação dos outros segmentos coronarianos sem stent, com parâmetro de redução luminal igual ou superior a 50% definindo redução luminal significativa. Nos stents classificados como avaliação “inadequada”, considerou-se tal segmento como relacionado à doença arterial coronariana obstrutiva significativa (estenose maior ou igual a 50%). No caso de paciente com mais de um stent no mesmo território, foi considerado aquele com maior grau de redução luminal e com a pior classificação para avaliação luminal.

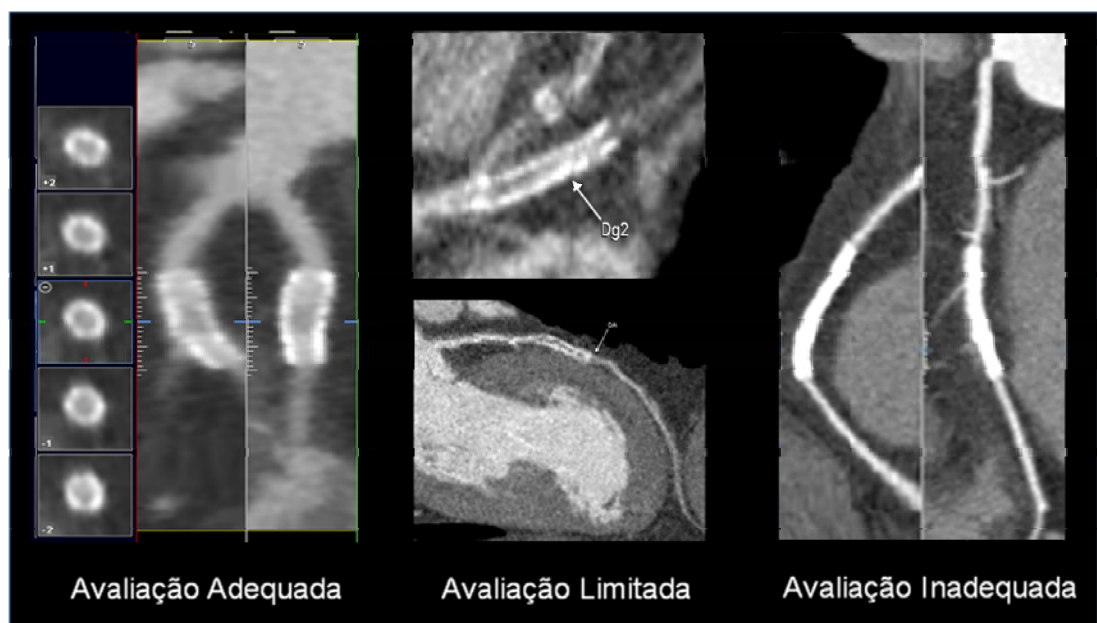


Figura 5 - Graduação da qualidade de avaliação luminal de stents

3.3.4 Análise do teste combinado ACTC + PMTC

Na análise do valor agregado da perfusão miocárdica e da angiografia coronária pela tomografia, os observadores seguiram um algoritmo previamente validado em estudo prévio²², que abordou os seguintes passos:

- 1) Avaliação da anatomia coronariana por TC (ACTC) e estimativa de obstrução luminal: os observadores avaliaram as imagens classificando, em primeiro lugar, o grau de estenose coronariana na ACTC, como descrito previamente (até 49% de obstrução luminal e igual ou acima de 50%);
- 2) Avaliação da perfusão miocárdica pela tomografia (PMTC): os observadores avaliaram as imagens perfusionais, verificando a existência dos defeitos perfusionais transitórios;
- 3) Reclassificação do grau de estenose coronariana: os observadores utilizaram a informação obtida por meio da perfusão miocárdica de repouso e estresse e tiveram a oportunidade de reclassificar as estenoses coronarianas encontradas, especialmente nos casos em que existia prejuízo da avaliação luminal. Para tal fim, estabeleceu-se a correlação anatômica entre o território em questão com o vaso a ele relacionado. Dessa forma, os observadores puderam utilizar o valor adicional da perfusão miocárdica de estresse, sobretudo nos territórios com stents com avaliação limitada ou inadequada, podendo inferir se o território miocárdico suprido por determinado

stent apresentava defeito perfusional transitório e, portanto, com provável estenose.

Para a definição de positividade da análise combinada (ACTC + PMTC), desenvolvemos um modelo dependente da qualidade da avaliação luminal intra-stent (Tabela 2):

- 1) Stents de avaliação luminal adequada: o critério dominante para análise combinada foi o anatômico (ACTC). Isto é, na presença de estenose significativa, o território relacionado era considerado positivo, e na ausência de estenose, como negativo, independentemente do resultado da perfusão miocárdica;
- 2) Stents de avaliação luminal limitada: na concordância entre os dois métodos foi confirmado o resultado destes como resultado final combinado. Na discordância entre os métodos, o resultado positivo (independentemente do método) foi considerado como dominante, e assim o resultado final combinado foi considerado positivo. Neste contexto descrevemos abaixo a lógica utilizada:
 - a. ACTC (+) e PMTC (-): considerando que a anatomia pelo CATE foi definida como o padrão-ouro, e existe a possibilidade de estenose significativa (>50%) não causar redução de fluxo miocárdico identificável pela PMTC, a análise combinada foi considerada positiva;
 - b. ACTC (-) e PMTC (+): frente à limitação da avaliação luminal, a presença de defeito perfusional inequívoco foi considerada

definidora da presença de estenose coronariana significativa no território;

- 3) Stents de avaliação luminal inadequada: o critério dominante para a análise combinada foi o da perfusão miocárdica (PMTc), pelo fato de ser essa a única informação interpretável no território analisado. Conforme mencionado anteriormente, na avaliação da ACTC isolada os stents de avaliação inadequada foram considerados positivos.

Na avaliação dos segmentos coronarianos não relacionados a stents os critérios para definição do resultado final combinado (ACTC + PMTC) foram os mesmos descritos acima. Isto é, nos segmentos de avaliação luminal adequada ou prejudicada por outros motivos (calcificação excessiva, artefatos de movimento), foram utilizados os mesmo critérios descritos para os segmentos com stents.

A análise de dados foi realizada por território (conforme as explicações acima) e por paciente - neste caso, no mínimo um território positivo tornava o paciente positivo.

Tabela 2 – Modelo de interpretação da análise combinada de acordo com a avaliação luminal intra-stent

Avaliação luminal Intra-stent	ACTC	PMTC	Análise Combinada
Adequada	+	+	+
		-	+
	-	+	-
		-	-
Limitada	+	+	+
		-	+
	-	+	+
		-	-
Inadequada	+	+	+
		-	-

ACTC - angiografia coronária por tomografia computadorizada; PMTC - perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada

3.3.5 Cinecoronariografia Invasiva (CATE)

Um observador experiente na técnica de QCA e que não participou da análise da TCMD, também de forma cega e independente, analisou todas as cinecoronariografias invasivas aplicando a técnica da QCA (Coronary Analysis Angiographic System - CASS II, *Pie Medical Imaging BV*™, Maastricht, The Netherlands). Esse sistema permite a quantificação de estenoses por meio da detecção automática dos contornos coronarianos. A calibração foi realizada utilizando-se o diâmetro externo do cateter angiográfico. Posteriormente foram determinados os diâmetros coronarianos de referência (diâmetro interpolado dos segmentos do mesmo vaso que se

encontravam livres de doença na porção angiograficamente normal, obtidos a 10mm das bordas proximal e distal da lesão) e o diâmetro luminal mínimo (diâmetro da luz arterial no ponto de maior estenose visual na projeção com o maior grau de obstrução) das lesões avaliadas. Assim, o diâmetro de cada estenose visualmente tida como pelo menos $\geq 30\%$ foi objetivamente designado em valores percentuais, sendo determinado em duas direções ortogonais. O percentual de redução luminal foi quantificado por meio da diferença entre o diâmetro de referência e o diâmetro luminal mínimo, dividido pelo diâmetro de referência.

Todas as lesões com diâmetro de referência $\geq 1,5$ mm foram incluídas na análise comparativa deste estudo. O observador considerou estenose coronária $\geq 50\%$ como hemodinamicamente significativa.

3.4 Análise estatística

3.4.1 Tamanho da amostra

Para cálculo do tamanho amostra do estudo, admitindo-se que a PMTC melhore acurácia da ACTC no diagnóstico de estenoses intra-stent $\geq 50\%$, foi considerada a hipótese a ser rejeitada:

- $(H_0) \rightarrow$ acurácia da ACTC + PMTC = ACTC

Para avaliar a existência de superioridade da associação entre ACTC e PMTC, considerou-se a seguinte hipótese:

- $(H_1) \rightarrow \text{acurácia da ACTC} + \text{PMTC} > \text{ACTC}$

Para avaliar a concordância entre os métodos, a proporção hipotetizada foi de 90% e a postulada, de 70%, tendo em vista ensaios clínicos que avaliaram a limitação da avaliação de stents na literatura.

Baseado nessas hipóteses e utilizando um poder da amostra de 80% e $\alpha=0,05$, obtivemos um tamanho amostral de 58 segmentos coronarianos relacionados a stent. Como o segmento com stent foi tratado como unidade básica de análise, e o número de stents por paciente pode ser superior a um, poderiam ser necessários um menor número de pacientes para atingirmos o tamanho amostral calculado.

3.4.2 Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o software STATA versão 10.0. Variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas por meio de números absolutos e porcentagens. Na comparação de variáveis discretas, foi usado o teste de Chi quadrado ou o teste exato de Fisher, quando necessário. Teste de comparação de duas proporções foi usado para cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Para avaliação de concordância foi usado o teste Kappa, e para a avaliação de correlação entre variáveis foi

utilizado o coeficiente de Spearman. A área sob a curva ROC foi calculada e descrita com um intervalo de confiança de 95%.

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

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e demográficas da amostra

As características clínicas e demográficas dos 46 pacientes incluídos no estudo estão demonstradas na Tabela 3. A maior parte da amostra constituiu-se de indivíduos do sexo masculino (61%) e o principal fator de risco encontrado foi a hipertensão arterial (89%).

Tabela 3 - Características clínicas e demográficas da amostra

Características Demográficas	Idade (anos)	56,9 ± 7,2
	Gênero masculino	28 (61%)
	Sobrepeso (25 < IMC < 30Kg/m ²)	22 (48%)
	Obesidade (IMC > 30Kg/m ²)	7 (15%)
História clínica	Hipertensão arterial	41 (89%)
	Diabetes Melitus	9 (20%)
	Dislipidemia	31 (67%)
	Tabagismo	15 (33%)
	História familiar de DAC	14 (30%)
	Angina	37 (80%)
	Dispneia	9 (20%)
	História de SCA prévia	20 (43%)

DAC – doença arterial coronariana; IMC – índice de massa corpórea; SCA – síndrome coronariana aguda

Entre os sintomas que motivaram a solicitação clínica de cateterismo que possibilitou a inclusão do paciente no projeto, o mais frequente foi angina pectoris (80%). Os demais pacientes apresentavam dispneia como queixa preponderante e responderam pelos 20% restantes da amostra. Vinte pacientes (43%) faziam referência a história de síndrome coronariana aguda prévia. O tempo entre o último procedimento de implante de stent coronariano e a realização do exame foi de $30,7 \pm 26,1$ meses (mínimo de 3 meses e máximo 96 meses). O tempo médio entre a realização da tomografia de coronárias e o CATE foi de $25,8 \pm 19,4$ dias.

4.2 Dados referentes ao protocolo de aquisição (ACTC e PMTC)

A totalidade dos pacientes submetidos à TC não apresentou eventos adversos. Durante a infusão do dipiridamol, o principal sintoma referido pelos pacientes foi precordialgia (61%), que em todos os casos apresentou resolução após o uso de aminofilina. A tabela 4 demonstra os parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo de aquisição. A frequência cardíaca e a pressão arterial apresentaram as variações esperadas na fase de estresse com o uso do dipiridamol. Embora a maioria dos protocolos de angiotomografia de coronárias preconize frequências cardíacas inferiores a 65bpm no momento da aquisição, a avaliação da perfusão miocárdica é menos dependente do controle rigoroso da frequência cardíaca. Além disso, observou-se que no momento da aquisição de repouso (quando é realizada

a avaliação coronariana propriamente dita), a frequência cardíaca encontrava-se abaixo dos valores basais e aceitáveis para a realização do exame.

Tabela 4 - Parâmetros hemodinâmicos relacionados ao protocolo de aquisição

Parâmetros Hemodinâmicos	Basal	Estresse	Repouso
Frequência cardíaca (bpm)	64±9	80±11	61±7
Pressão arterial sistólica (mmHg)	131±18	125±17	130±17
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77±10	76±11	78±11

bpm – batimentos por minuto; mmHg – milímetros de mercúrio

A dose de radiação efetiva observada na avaliação completa (fases de estresse e repouso) está demonstrada na figura 6. A dose de radiação efetiva média do exame foi de $15,93 \pm 4,83$ mSv, tendo a fase de estresse uma dose média de $4,49 \pm 1,44$ mSv e a avaliação de repouso $11,48 \pm 5,45$ mSv.

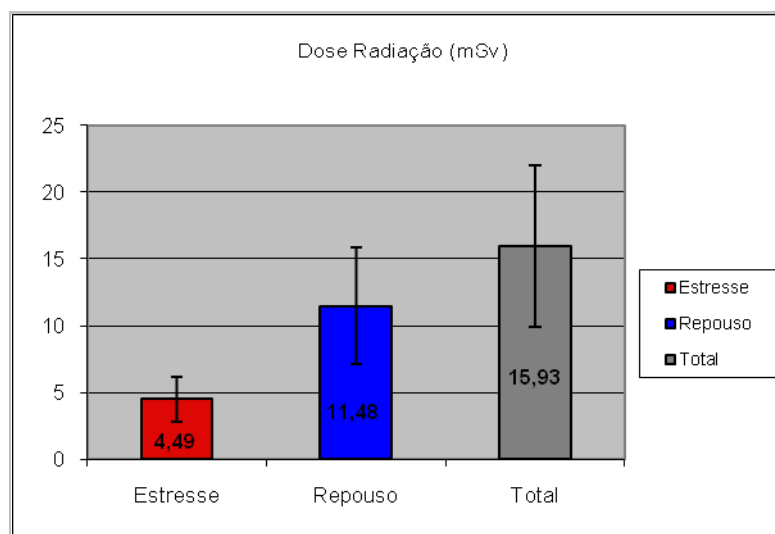


Figura 6 - Doses médias de radiação obtidas nas fases de estresse, repouso e na totalidade do exame. As doses de radiação foram calculadas em mili-Sieverts (mSv), obtidas por meio do produto do *DLP* (*Dose Length Product*) por um coeficiente de conversão para exames de tórax ($k = 0,014 \text{ mSv}/[\text{mGy cm}]$)^{38,39}

4.3 Avaliação da acurácia diagnóstica da angiotomografia de coronárias, utilizando o cateterismo como referência

4.3.1 Avaliação por paciente

Conforme detalhado na figura 7, dos 46 pacientes avaliados, 36 (78%) apresentaram redução luminal significativa em algum território coronariano por meio da avaliação pela angiotomografia de coronárias. Destes, apenas três (8%) não apresentaram redução luminal significativa no QCA.

De 36 pacientes com reduções significativas pela ACTC, 33 (92%) apresentaram reduções luminais significativas no cateterismo. Deste subgrupo, 25 (76%) apresentaram déficits reversíveis de perfusão, e o restante (oito pacientes, 24%) não apresentaram defeitos perfusionais. A figura 8 demonstra exemplo de paciente com redução luminal significativa em artéria descendente anterior, associada a defeito reversível de perfusão em parede anteroseptal.

No subgrupo de pacientes sem reduções luminais significativas pela ACTC (n = 10, 22%), dois pacientes (20%) apresentaram reduções significativas no CATE, embora nos dois casos não existiam defeitos reversíveis de perfusão. Nos oito pacientes restantes (80%), três (38%) apresentaram defeitos reversíveis de perfusão.

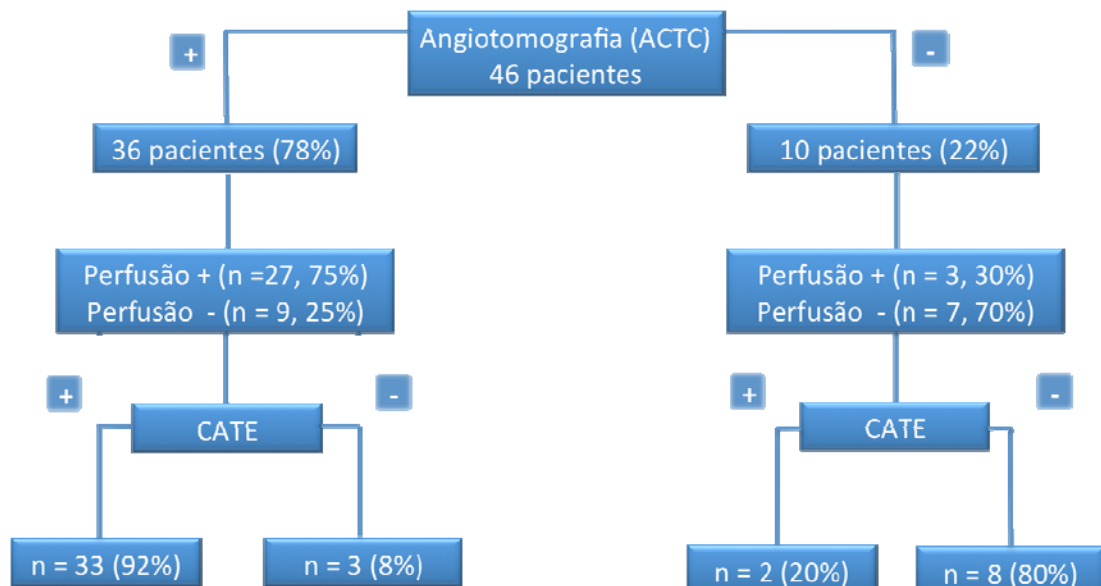


Figura 7 - Análise por paciente, comparando-se a ACTC com o CATE. Também são demonstrados os resultados de perfusão miocárdica (PMT) nesses pacientes

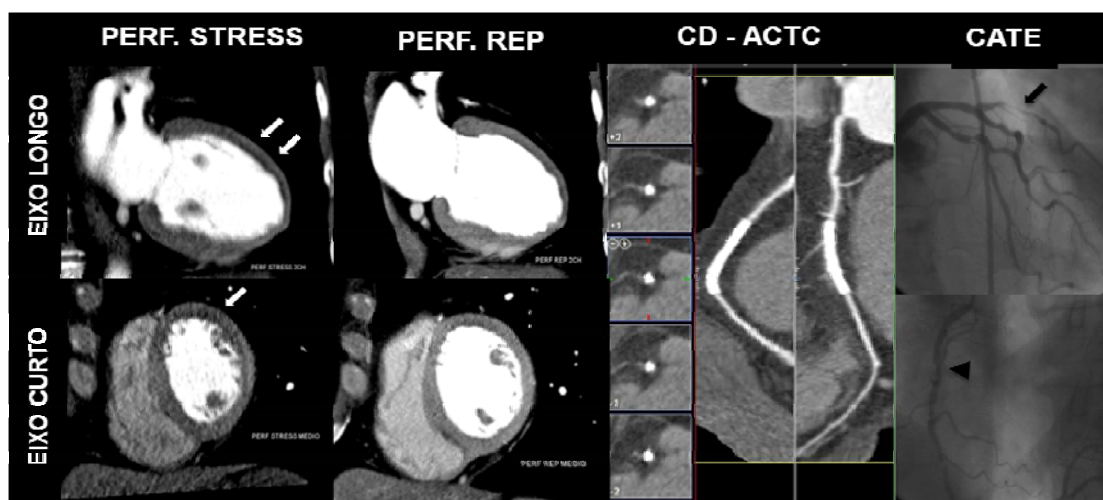


Figura 8 - Avaliação de stent com análise luminal inadequada. Nesta situação, a avaliação da ACTC isolada não pode excluir estenose significativa em coronária direita (CD) e o stent foi considerado como positivo. Entretanto, não se observou defeito perfusional ao estresse no território relacionado a este vaso e o segmento foi reclassificado como isento de obstrução significativa. Nota-se, porém, defeito reversível de perfusão em parede anterior (setas brancas), com estenose relacionada em DA observada pelo CATE (seta preta)

Na avaliação global, observou-se uma boa correlação entre a avaliação anatômica da ACTC e o CATE ($\kappa_w = 0,745$), com os seguintes valores diagnósticos: sensibilidade de 94% (IC 85,1% - 100%), especificidade de 73% (IC 39% - 94%), VPP de 92% (IC 78,1% - 98,3%), VPN 80% (IC 51,8% - 100%) e área sob a curva ROC calculada de 83% (IC 71,3% - 93,8%) (Figura 9). Adicionalmente, observa-se que a associação da ACTC e PMTC, em uma avaliação por paciente melhorou a acurácia diagnóstica, porém sem significância estatística.

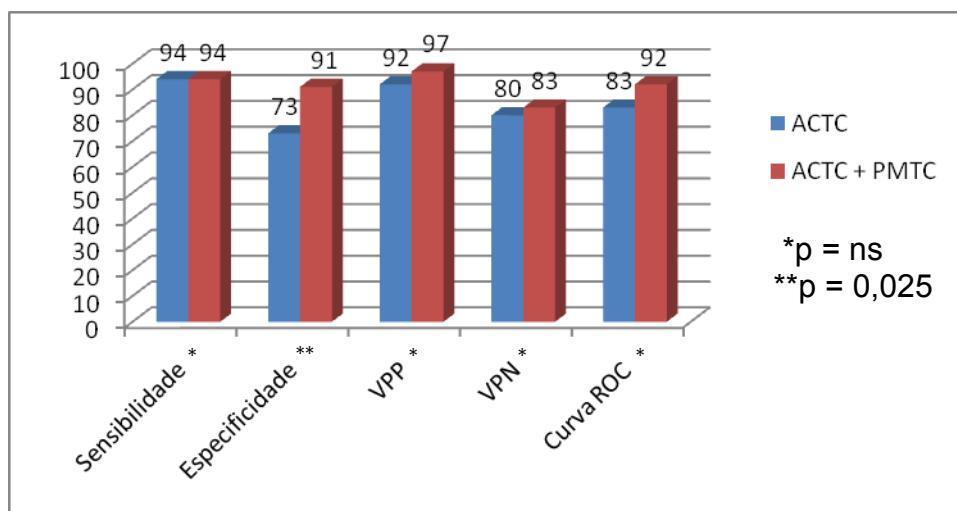


Figura 9 - Avaliação da ACTC e da associação ACTC + PMTC em análise por paciente, tendo o cateterismo como referência

4.3.2 Avaliação por território

Foram analisados 138 territórios coronarianos, correspondentes a 138 territórios miocárdicos (figura 10). Do total, 54 territórios coronarianos estavam relacionados a implante de stent (já excluídos 8 territórios relacionados a defeitos fixos de perfusão), sendo 19 segmentos com avaliação adequada e 35 segmentos com avaliação prejudicada (limitada ou inadequada). A avaliação dos stents adequados pela ACTC mostrou 13 territórios com reduções luminais significativas e houve concordância com o CATE em todos eles. No restante desses stents ($n = 6$), havia dois segmentos com reduções luminais significativas e em ambos a perfusão foi considerada negativa.

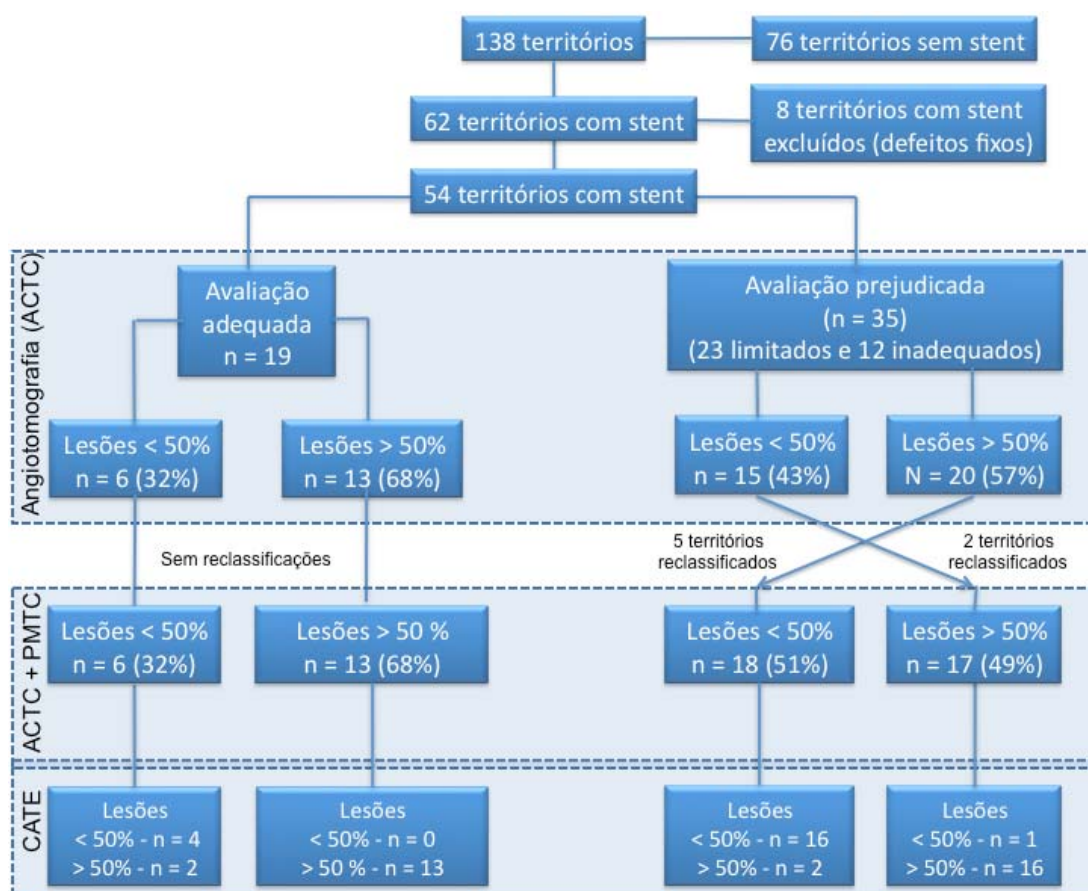


Figura 10 - Análise por território, comparando a ACTC e a associação da ACTC + PMTC com o CATE restrita aos segmentos relacionados a implante prévio de stent coronariano.

No grupo de stents com avaliação prejudicada, a ACTC apresentou um total de 20 segmentos associados a reduções luminiais significativas. Destes, cinco segmentos não apresentaram concordância com os resultados do CATE. Do restante dos stents com avaliação prejudicada, 15 (15/35, 43%) segmentos não apresentavam reduções luminiais significativas. Quando comparados ao CATE, neste subgrupo foram encontradas 3 reduções luminiais significativas. A figura 11 demonstra exemplo de stent com análise limitada, porém sugestivo de estenose significativa, com defeito

de perfusão em território relacionado, o que reforçou a hipótese de obstrução.

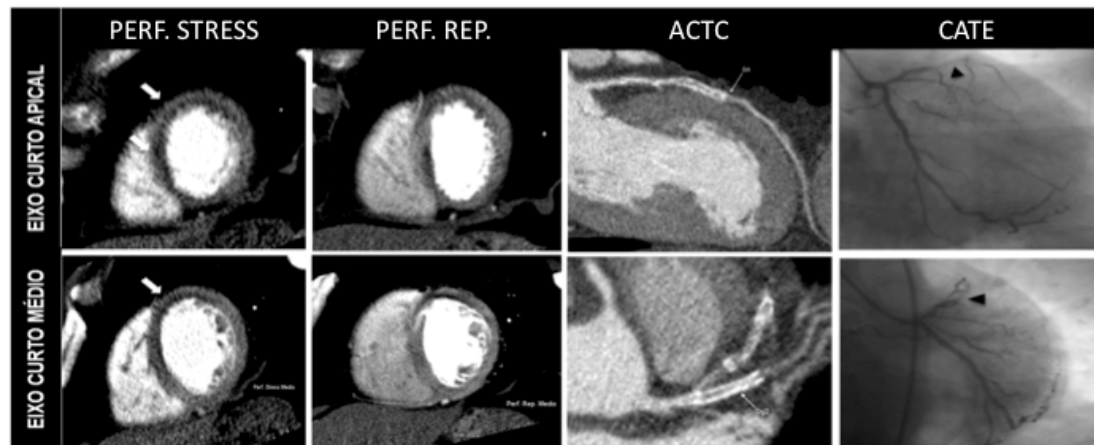


Figura 11 - Paciente com stents posicionados em território de artéria descendente anterior (DA e Diagonal) com avaliação classificada como limitada e sinais sugestivos de estenose significativa. Esses achados foram reforçados pela presença de déficit perfusional parcialmente reversível em território relacionado a este vaso (fibrose com componente de isquemia em porção ântero-septal médio-apical (setas brancas)). O CATE confirmou a presença de reestenose importante intra-stent (cabeças de seta)

A avaliação da acurácia diagnóstica quando envolvidos todos os segmentos é demonstrada nas tabelas 5 e 13. Os valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia foram de, respectivamente, 85% (IC 73,5% - 92,4%), 83% (IC 72,3% - 91,1%), 83% (IC 72,1% - 92,4%), 84% (IC 72,7% - 92,1%), e 84% (IC – 76,2% - 89,6%).

Tabela 5 - Correlação entre a ACTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se todos os territórios

		CATE		
		+	-	Total
ACTC	+	55	11	66
	-	10	53	63
Total		65	64	129

Sensibilidade: 55/65 - 85% (73,5 – 92,4%)
 Especificidade: 53/64 - 83% (72,3 – 91,1%)
 VPP: 55/66 - 83% (72,1 – 91,4%)
 VPN: 53/63 - 84% (72,7 – 92,1%)

Quando analisados somente os segmentos com stent, observamos os seguintes parâmetros de performance diagnóstica (tabelas 6 e 13): sensibilidade de 85% (IC 68,1% – 94,9%), especificidade de 76% (IC – 52,8% - 91,8%), VPP de 85% (IC 68,1% - 94,9%), VPN de 76% (IC 52,8% – 91,8%), e acurácia de 81% (IC 67,5% - 90%).

Tabela 6 - Correlação entre a ACTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se os territórios relacionados a stents

		CATE		
		+	-	Total
ACTC	+	28	5	33
	-	5	16	21
Total		33	21	54

Sensibilidade: 28/33 - 85% (68,1 – 94,9%)
 Especificidade: 16/21 - 76% (52,8 – 91,8%)
 VPP: 28/33 - 85% (68,1 – 94,9%)
 VPN: 16/21 - 76% (52,8 – 91,8%)

Finalmente, quando analisados os segmentos associados a stents com avaliação limitada ou inadequada (tabelas 7 e 13), encontrou-se os seguintes parâmetros: sensibilidade de 83% (IC 58,6% - 96,4%), especificidade de 71% (IC 44,0% - 89,7%), VPP de 75% (IC 50,9% - 91,3%), VPN de 80% (IC 51,9% - 95,7%), com área sob a curva ROC calculada de 77% (IC 59,7% - 89,4%).

Tabela 7 - Correlação entre a ACTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ nos territórios relacionados à presença de stents com avaliação prejudicada

		CATE		
		+	-	Total
ACTC	+	15	5	20
	-	3	12	15
Total		18	17	35

Sensibilidade: 15/18 - 83% (58,6 – 96,4%)
 Especificidade: 12/17 - 71% (44,0 – 89,7%)
 VPP: 15/20 - 75% (50,9 – 91,3%)
 VPN: 12/15 - 80% (51,9 – 95,7%)

Embora não tenha sido observada diferença estatística significativa entre a acurácia da avaliação dos segmentos com e sem stents, quando consideramos a avaliação da ACTC isoladamente, constatou-se uma diminuição da área sob a curva ROC na presença de stents, sobretudo quando a avaliação luminal é prejudicada (tabela 13).

4.3.3 Avaliação luminal intra-stent.

Em uma análise considerando-se isoladamente cada um dos stents, obteve-se os seguintes parâmetros: sensibilidade de 80% (IC 61,43% – 92,29%), especificidade de 77% (IC 46,19% – 94,96%), VPP de 89% (IC 70,84% - 97,65%), VPN de 63% (IC 35,43% – 84,80%) e acurácia de 79% (IC 63,3% - 89,5%, $p < 0,001$).

Dos 138 territórios avaliados, 62 territórios (45%) eram relacionados a implante prévio de stent. Destes, 41 territórios foram considerados limitados ou inadequados para avaliação (avaliação prejudicada). A distribuição dos stents nos territórios coronarianos está demonstrada nas tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Distribuição dos territórios com stents e qualidade de avaliação luminal

	<i>Total</i>	<i>Avaliação Adequada</i>	<i>Avaliação Limitada</i>	<i>Avaliação Inadequada</i>
DA	25 (40%)	10	11	4
Cx	17 (27%)	7	8	2
CD	20 (33%)	4	9	7
Subtotais	62 (100%)	21 (34%)	28 (45%)	13 (21%)

CD – artéria coronária direita; Cx – artéria coronária circunflexa; - DA – artéria descendente anterior.

Tabela 9 - Número total de stents e sua distribuição nos territórios coronarianos

Stents	<i>n</i>
Número total	69
DA	27
Cx	21
CD	21
N° de territórios com stent	62
N° de stents médio/pcte	1,5
N° máximo stents/pcte	4

CD – artéria coronária direita; Cx – artéria coronária circunflexa; - DA – artéria descendente anterior.

Conforme os resultados encontrados na distribuição e qualidade de avaliação dos stents coronarianos, observa-se uma ocorrência maior de stents com prejuízo na qualidade de avaliação luminal em coronária direita (80% dos stents neste segmento coronariano apresentavam avaliação prejudicada, ante 59% dos stents implantados em território de artéria descendente anterior e 60% dos stents implantados em território de artéria circunflexa, $p = ns$).

4.3.4 Variabilidade inter-observadores na avaliação dos stents

Observou-se boa correlação entre os observadores na quantificação das obstruções intra-stent, ($\kappa_w = 0,648$, $p < 0,001$). Da mesma maneira, na avaliação da qualidade dos stents houve uma boa correlação entre os observadores ($\kappa_w = 0,68$, $p < 0,001$).

4.3.5 Parâmetros relacionados à qualidade de avaliação dos stents

O diâmetro luminal dos stents (avaliado pelo QCA) não apresentou correlação com a qualidade de avaliação luminal nesta análise ($\rho = -0,02$, $p = ns$). Entretanto, observou-se moderada correlação negativa entre a frequência cardíaca no momento da aquisição e a qualidade de avaliação luminal intra-stent ($\rho = -0,30$, $p = 0,02$). Da mesma maneira, o IMC demonstrou moderada correlação negativa com a qualidade de avaliação dos stents atribuída pelos observadores ($\rho = -0,42$, $p < 0,001$).

4.3.6 Reclassificação da análise intra-stent após a avaliação perfusional

Dos 41 segmentos cujos stents apresentavam análise prejudicada, seis deles foram excluídos pela relação com defeito fixo de perfusão, e, portanto, 35 foram reavaliados após a avaliação combinada com a perfusão miocárdica. Desses 35 segmentos, sete foram reclassificados, sendo que em seis (86%) os resultados estavam de acordo com os achados do cateterismo. Isso se traduziu em uma melhora do índice de acertos relacionados à perviedade dos stents considerados prejudicados em sua avaliação luminal (Figura 12).

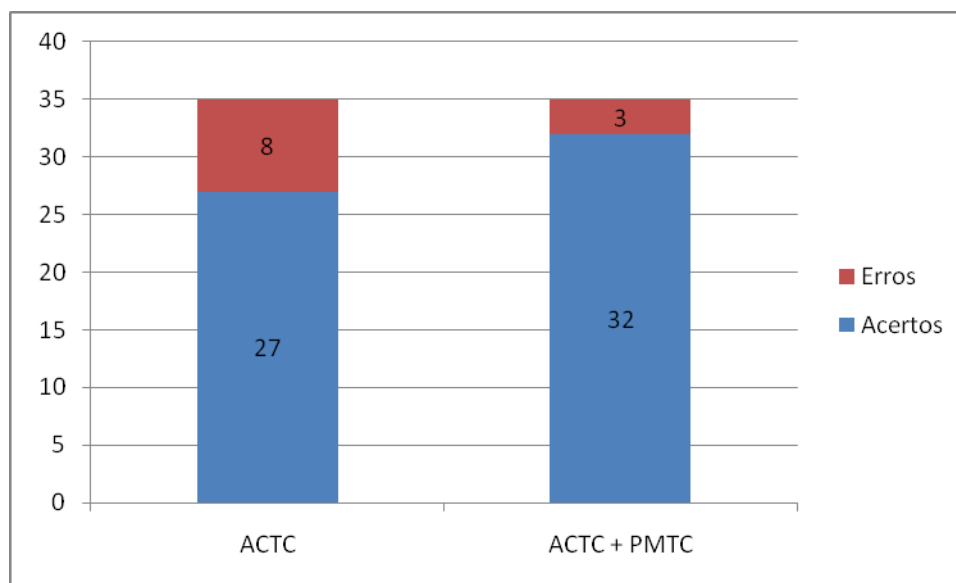


Figura 12 - Análise comparativa dos segmentos com stent e avaliação prejudicada pela ACTC, e após a reclassificação do grau de estenose com a análise da PMTC, utilizando-se o CATE como referência

4.3.7 Valor adicional da perfusão miocárdica na avaliação reduções luminais significativas pela angiotomografia, tendo o cateterismo como referência.

Com a reclassificação das reduções luminais observadas pela tomografia de coronárias, após a avaliação combinada da perfusão miocárdica, observou-se alguns segmentos com mudanças na avaliação final combinada, o que levou a classificação definitiva do segmento coronariano como “com” ou “sem” obstrução coronariana significativa (Figura 10). Nos territórios relacionados a stents com avaliação adequada, em que a ACTC isoladamente demonstrava 6 segmentos sem redução luminal significativa (6/19 - 32%) pela nossa definição da análise combinada, a avaliação conjunta com a perfusão não alterou a classificação dessas

lesões. Destes seis segmentos, dois apresentavam redução luminal significativa pelo CATE. Ainda relacionado aos territórios com stents de avaliação adequada, os 13 segmentos com reduções significativas observados pela ACTC mantiveram sua classificação após a análise conjunta da ACTC + PMTC.

No grupo de territórios relacionados a stents cuja avaliação era prejudicada, excluindo-se os territórios com defeitos fixos de perfusão (n = 35), em que a avaliação pela ACTC isolada demonstrava 15 segmentos sem lesões significativas (15/35 – 43%), estas passaram a 18 após a análise associada a perfusão (18/35 – 51%). Nesse subgrupo houve dois resultados discrepantes em relação ao CATE (2 segmentos com lesão superior a 50%). Paralelamente, dos 35 territórios analisados a ACTC evidenciou 20 reduções luminiais significativas (20/35 – 57%), com cinco discrepâncias em relação ao CATE. Estas passaram a ser 17 (17/35 – 49%) após a avaliação conjunta com a perfusão, com apenas 1 segmento avaliado incorretamente em relação ao CATE. A figura 13 demonstra exemplos de análises combinadas de ACTC associada a PMTC que reclassificaram lesões, ou que mantiveram os diagnósticos de obstruções determinados pela avaliação da ACTC isolada.

A utilização da ACTC associada à PMTC para a análise de todos os territórios coronarianos, dos territórios relacionados a stents e dos territórios relacionados a stents com avaliação prejudicada estão demonstrados, respectivamente, nas tabelas 10, 11 e 12 (tabelas 2 x 2). Na tabela 13

observam-se as comparações entre a ACTC isolada e a ACTC + PMTC no diagnóstico de estenoses significativas, tendo o CATE como referência.



Figura 13 – Exemplos do uso da combinação da ACTC + PMTC para determinação da existência de estenose significativa em territórios relacionados a stents. No primeiro caso, stents alocados em CD com avaliação inadequada e sem defeito de perfusão em território relacionado, com CATE comprovando ausência de redução luminal. Neste caso, o stent foi corretamente reclassificado. No segundo, stent em CD com avaliação limitada, porém com sinais sugestivos de reestenose

e com déficit reversível de perfusão em parede inferior (seta branca) e CATE demonstrando reestenose importante intra-stent. No terceiro caso, stent em DA com avaliação inadequada, (portanto considerado com estenose significativa), com achados de perfusão que corroboravam para este diagnóstico; o CATE demonstrou redução luminal significativa intra-stent.

Tabela 10 – Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se todos os territórios

		CATE		Total
		+	-	
ACTC+PMTC	+	57	5	62
	-	8	59	67
Total		65	64	129

Sensibilidade: 57/65 - 88% (77,8 – 94,7%)
 Especificidade: 59/64 - 92% (82,2 – 97,3%)
 VPP: 57/62 - 92% (82,7 – 97,4%)
 VPN: 59/67 - 88% (77,2 – 94,5%)

Tabela 11 – Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se somente os territórios relacionados a stents

		CATE		Total
		+	-	
ACTC+PMTC	+	29	1	30
	-	4	20	24
Total		33	21	54

Sensibilidade: 29/33 - 88% (71,8 – 96,6%)
 Especificidade: 20/21 - 95% (76,2 – 99,9%)
 VPP: 29/30 - 97% (82,8 – 99,9%)
 VPN: 20/24 - 83% (62,6 – 95,2%)

Tabela 12 - Correlação entre a ACTC + PMTC e o CATE no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$, considerando-se os territórios com stents e avaliação prejudicada

		CATE		
		+	-	Total
ACTC+PMTC	+	16	1	17
	-	2	16	18
Total		18	17	35

Sensibilidade: 16/18 - 89% (65,3 – 98,6%)

Especificidade: 16/17 - 94% (71,3 – 99,9%)

VPP: 16/17 - 94% (71,3 – 99,9%)

VPN: 16/18 - 89% (65,3 – 98,6%)

As figuras 14 e 15 demonstram a melhora da performance diagnóstica da ACTC + PMTC comparativamente à utilização da ACTC isoladamente, quando avaliados os territórios relacionados a stents de maneira geral, e nos territórios com stents com avaliação prejudicada.

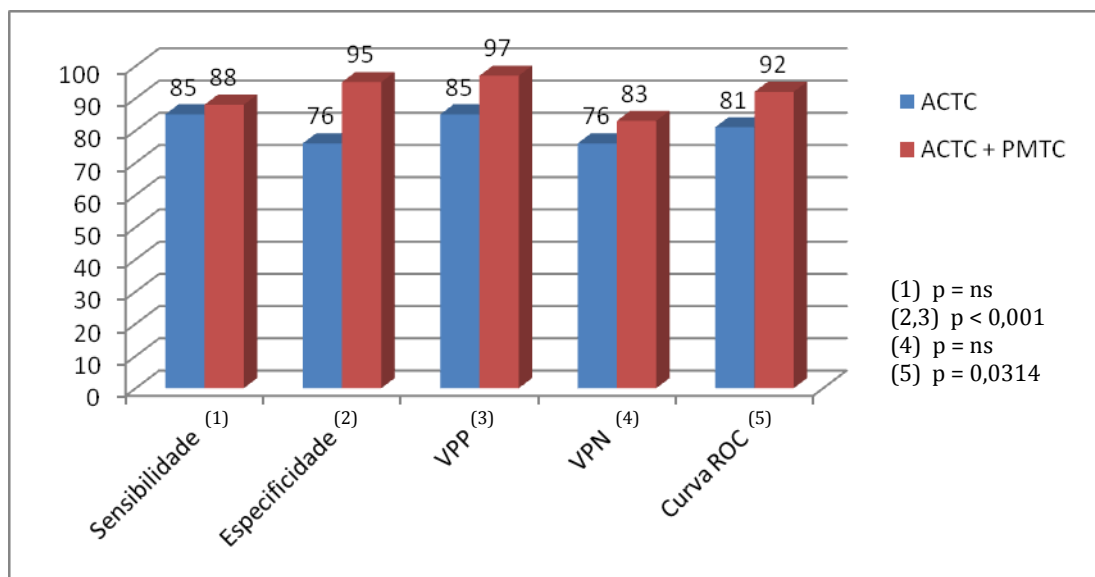


Figura 14 - Acurácia da ACTC isolada e ACTC+PMTC no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ em territórios com stents, tendo o CATE como referência

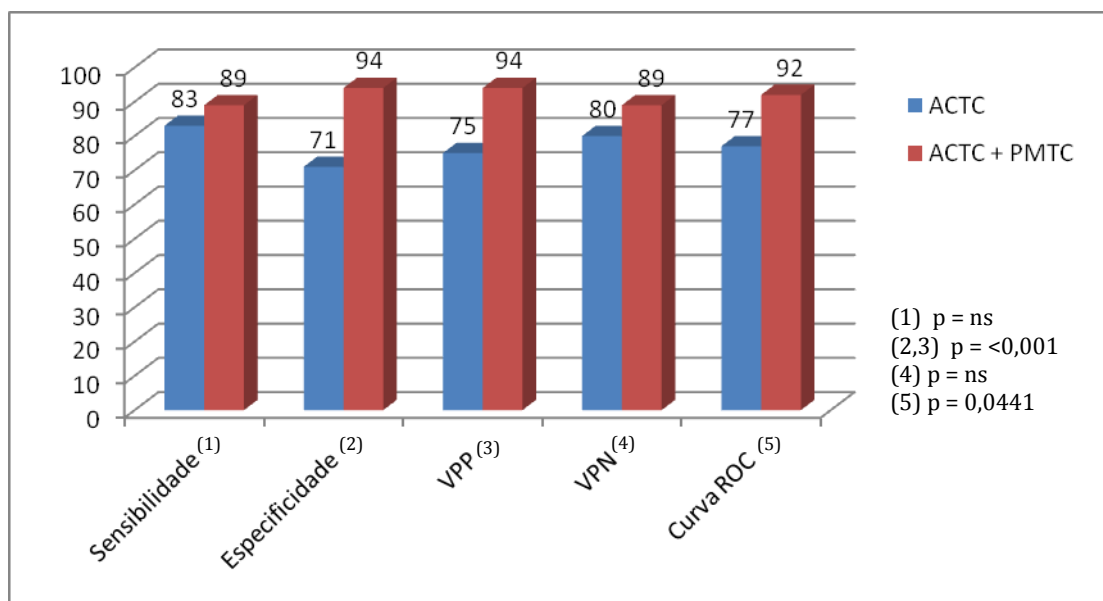


Figura 15 - Acurácia da ACTC e ACTC+PMTC no diagnóstico de estenoses $\geq 50\%$ em territórios com stents com avaliação prejudicada, tendo o CATE como referência

Na avaliação de todos os territórios e na avaliação dos territórios relacionados a stents (com e sem limitação de análise luminal), a avaliação luminal após o uso da PMTC melhorou a área sob a curva ($p < 0,05$). O resultado mais substancial foi observado na análise da área sob a curva quando comparados os stents com avaliação prejudicada (Figura 16).

Tabela 13 – Acurácia da ACTC isoladamente ou em associação à PMTC, considerando-se todos os territórios, territórios com stent, e territórios relacionados a stents com avaliação prejudicada, tendo o cateterismo (CATE) como referência, excluindo-se os territórios com defeitos perfusionais fixos (n = 9)

	<i>Todos os territórios (n = 129)</i>		<i>Territórios relacionados a stent (n = 54)</i>		<i>Territórios relacionados a stent com avaliação prejudicada (n = 35)</i>	
	ACTC	ACTC + PMTC	ACTC	ACTC + PMTC	ACTC	ACTC + PMTC
SENS	85% (73,5 – 92,4%)	88% (77,8 – 94,7%)	85% (68,1 – 94,9%)	88% (71,8 – 96,6%)	83% (58,6 – 96,4%)	89% (65,3 – 98,6%)
ESP	83% (72,3 – 91,1%)	92% (82,2 – 97,3%)	76% (52,8 – 91,8%)	95% (76,2 – 99,9%)	71% (44,0 – 89,7%)	94% (71,3 – 99,9%)
VPP	83% (72,1 – 91,4%)	92% (82,7 – 97,4%)	85% (68,1 – 94,9%)	97% (82,8 – 99,9%)	75% (50,9 – 91,3%)	94% (71,3 – 99,9%)
VPN	84% (72,7 – 92,1%)	88% (77,2 – 94,5%)	76% (52,8 – 91,8%)	83% (62,6 – 95,2%)	80% (51,9 – 95,7%)	89% (65,3 – 98,6%)
Curva ROC	0,84 (0,76 – 0,9)	0,90 (0,83 – 0,95)	0,81 (0,68 – 0,9)	0,92 (0,81 – 0,97)	0,77 (0,60 – 0,89)	0,92 (0,77 – 0,98)

ACTC - angiografia coronária por tomografia computadorizada; Curva ROC – acurácia medida pela área sob a curva (receiver operating characteristics) ESP – Especificidade; PMTC - perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada; SENS – Sensibilidade; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo;

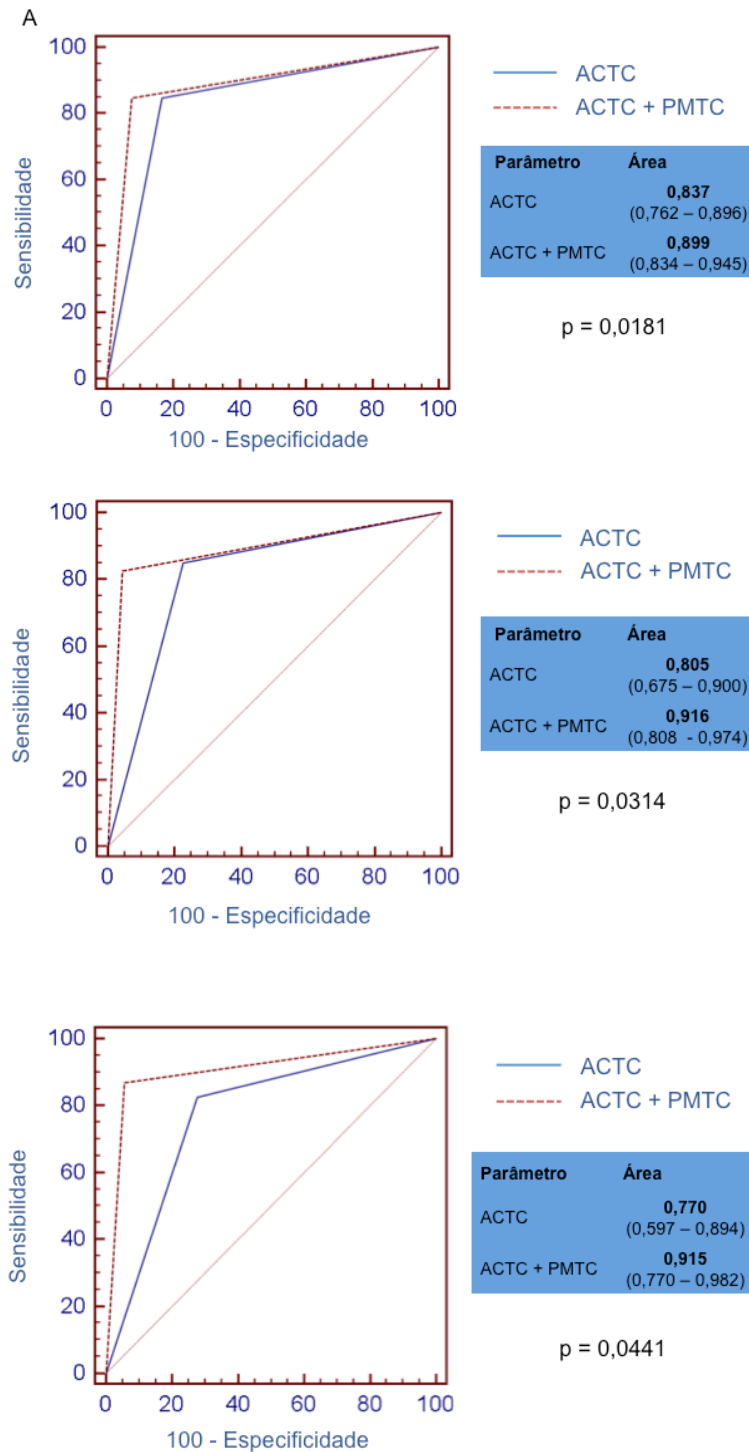


Figura 16 - Comparação entre a acurácia diagnóstica da ACTC isolada ou em combinação a análise de perfusão (ACTC + PMTC). **A.** Avaliação considerando-se todos os territórios; **B.** Análise considerando-se somente os territórios relacionados a stents; **C.** Análise considerando-se somente os territórios relacionados a stents com avaliação prejudicada.

4.3.8 Análise da perfusão miocárdica associada à angiotomografia – sub-análise incluindo-se os territórios com defeitos perfusionais fixos

Considerando-se a totalidade dos segmentos envolvidos ($n = 138$), foram obtidos os resultados apresentados na tabela 14. As figuras 17 e 18 apresentam a acurácia diagnóstica, considerando-se, respectivamente, territórios com stents e territórios com stents e avaliação prejudicada.

Tabela 14 – Acurácia da ACTC isoladamente ou em associação à PMTC, considerando-se todos os territórios, territórios com stent e territórios relacionados a stents com avaliação prejudicada, não se excluindo os defeitos perfusionais fixos

	<i>Todos os territórios (n = 138)</i>		<i>Territórios relacionados a stent (n = 62)</i>		<i>Territórios relacionados a stent com avaliação prejudicada (n = 41)</i>	
	ACTC	ACTC + PMTC	ACTC	ACTC + PMTC	ACTC	ACTC + PMTC
SENS	85% (74,3 – 92,1%)	88% (77,6 – 94,1%)	85% (70,2 – 94,3%)	83% (67,2 – 92,7%)	83% (61,2 – 95,1%)	87% (66,4 – 97,2%)
ESP	83% (72,1 – 91,4%)	92% (83,2 – 97,5%)	77% (54,6 – 92,2%)	95% (77,2 – 99,9%)	72% (46,5 – 90,3%)	94% (72,7 – 100%)
VPP	85% (74,3 – 92,1%)	93% (83,7 – 97,6%)	87% (72,6 – 95,7%)	97% (84,7 – 99,9%)	79% (57,9 – 92,3%)	95% (76,2 – 100%)
VPN	83% (72,1 – 91,4%)	87% (76,9 – 93,9%)	74% (51,6 – 89,8%)	75% (55,1 – 89,3%)	76% (50,1 – 93,2%)	85% (62,1 – 96,8%)
Curva ROC	0,84 (0,76 – 0,9)	0,90 (0,84 – 0,94)	0,81 (0,69 – 0,9)	0,90 (0,80 – 0,95)	0,77 (0,62 – 0,89)	0,91 (0,82 – 0,99)

ACTC - angiografia coronária por tomografia computadorizada; Curva ROC – acurácia medida pela área sob a curva (receiver operating characteristics) ESP – Especificidade; PMTC - perfusão miocárdica pela tomografia computadorizada; SENS – Sensibilidade; VPP – Valor Preditivo Positivo; VPN – Valor Preditivo Negativo;

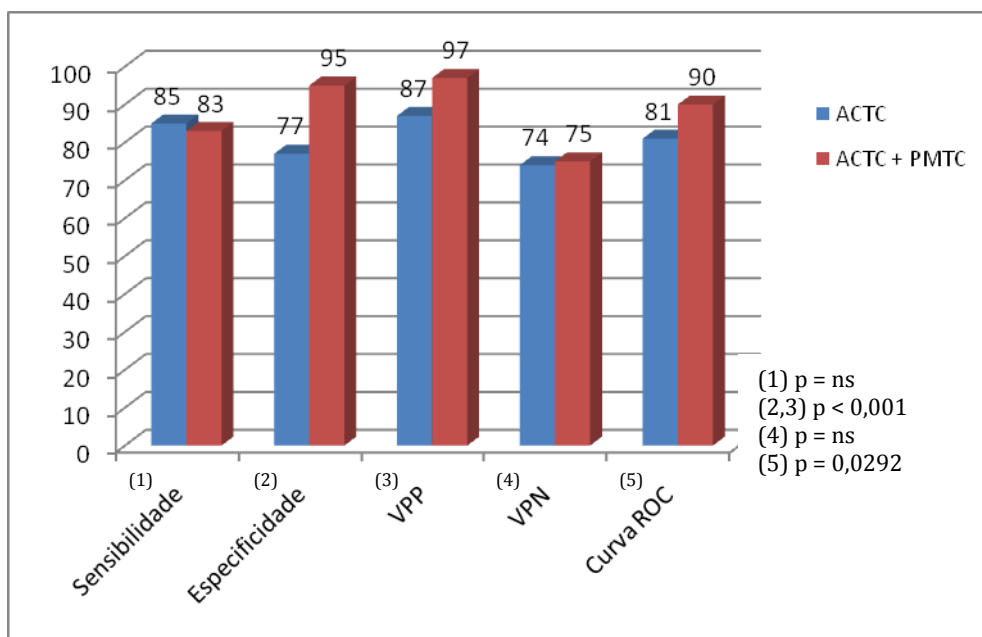


Figura 17 - Acurácia da ACTC isolada e ACTC+PMTC no diagnóstico de estenoses ≥50% em territórios com stents, não se excluindo os defeitos perfusionais fixos

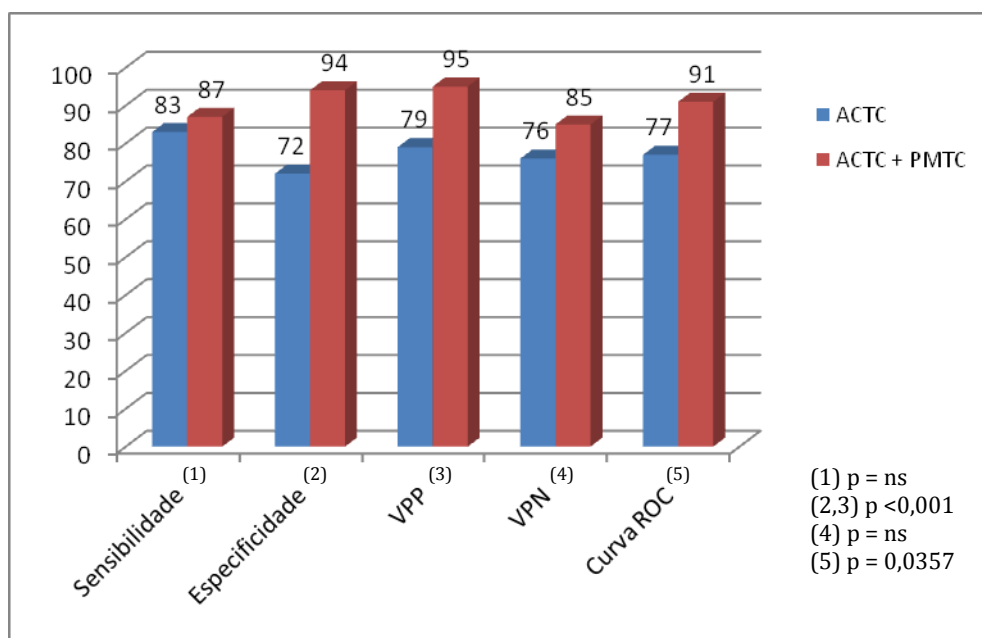


Figura 18 - Acurácia da ACTC e ACTC+PMTC no diagnóstico de estenoses ≥50% em territórios com stents com avaliação prejudicada, não se excluindo os defeitos perfusionais fixos

4.3.9 Características dos defeitos de perfusão miocárdica observados pela tomografia computadorizada

A distribuição da perfusão miocárdica nos 138 segmentos avaliados encontra-se demonstrada na figura 19. Do total, 9 (7%) apresentavam defeitos fixos de perfusão, 5 (4%) apresentavam defeito perfusional parcialmente reversível e 31 (22%) apresentavam defeitos totalmente reversíveis.

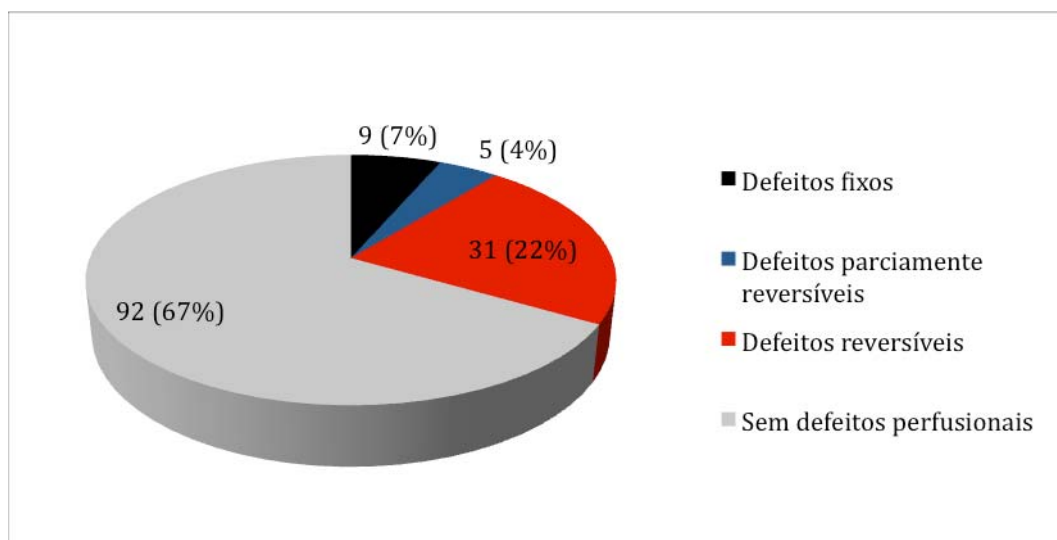


Figura 19 - Distribuição dos defeitos perfusionais identificados pela tomografia (PMTTC) envolvendo todos os territórios coronarianos

Em relação à distribuição dos defeitos perfusionais considerando-se o grau de obstrução luminal observado pelo QCA (figura 20), observa-se um aumento da ocorrência de defeitos perfusionais reversíveis ou parcialmente reversíveis nas obstruções intermediárias (entre 50 e 70%) e, principalmente, nas obstruções acima de 70%.

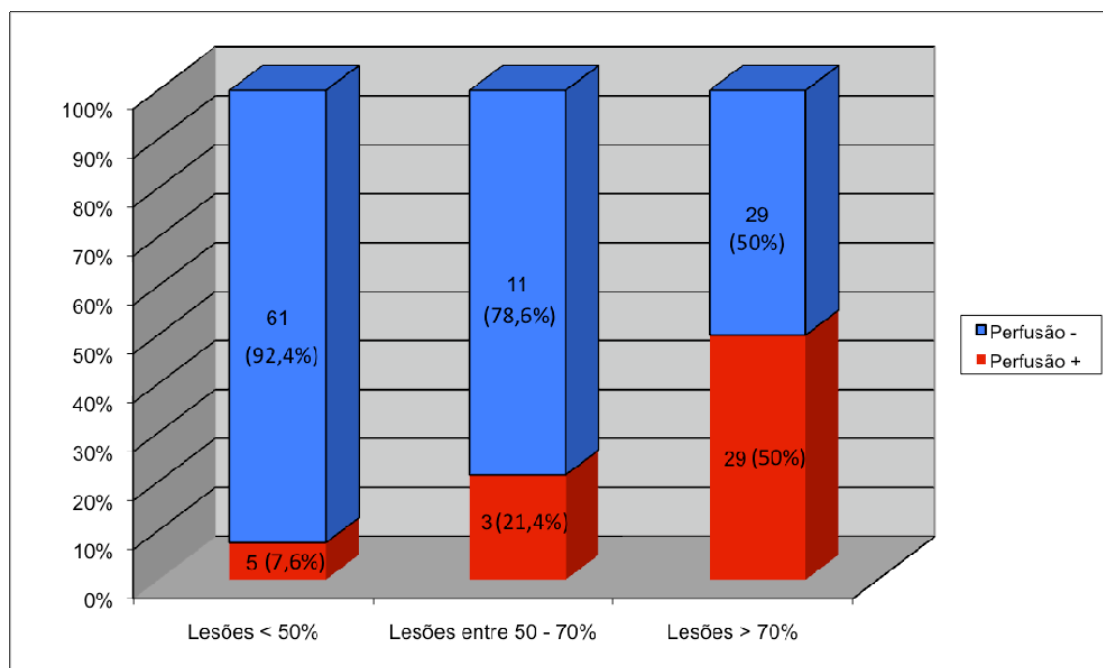


Figura 20 - Distribuição dos defeitos perfusionais reversíveis ou parcialmente reversíveis observados pela tomografia (perfusão +), considerando-se o grau de obstrução luminal estimado pelo CATE

4.3.10 Seguimento dos pacientes submetidos ao protocolo com relação à realização de procedimentos de revascularização

Do total de 46 pacientes submetidos ao protocolo, 12 foram submetidos a algum procedimento de revascularização, sendo cinco procedimentos de angioplastia coronariana percutânea e sete procedimentos de revascularização cirúrgica. O tempo médio entre a realização do exame e o procedimento de revascularização foi de $55,75 \pm 51,65$ dias.

Um total de 10 pacientes (10/46) foi negativo para identificação de DAC obstrutiva por meio da ACTC. Destes, dois pacientes apresentavam discordância em relação ao CATE (2/10). Um deles foi submetido a procedimento de revascularização miocárdica (enxerto de artéria mamária interna esquerda para artéria descendente anterior). O segundo caso foi seguido com tratamento clínico. Em nenhum destes pacientes foi identificado defeito perfusional através da PMTC.

Dos 36 pacientes (36/46) que apresentavam sinais de obstrução em pelo menos um território coronariano pela angiotomografia, 10 foram encaminhados à angioplastia ou a revascularização cirúrgica. A relação dos pacientes submetidos a algum procedimento no seguimento está demonstrada na tabela 15 (abaixo).

Tabela 15 – Pacientes submetidos a procedimentos de revascularização no seguimento

	Angiotomografia (Lesões > 50%)	Perfusão (def. reversíveis)	CATE (Lesões > 50%)	Conduta
Paciente 13	Ausente	Ausente	Lesão DA 60%	CRM
Paciente 18	Triarterial	Anterior	Triarterial	CRM
Paciente 20	DA e Cx	Anterior e lateral	DA e Cx	CRM
Paciente 24	DA	Anterior	DA	CRM
Paciente 25	DA	Anterior	DA	ACP
Paciente 26	Triarterial	Anterior	Triarterial	CRM
Paciente 29	Triarterial	Inferior	Triarterial	ACP
Paciente 34	Cx e CD	Inferior	CD	ACP
Paciente 36	Triarterial	Anterior e Inferior	Triarterial	CRM
Paciente 37	DA e CD	Ausente	DA e CD	CRM
Paciente 43	DA	Ausente	DA	ACP
Paciente 44	Triarterial	DA	Triarterial	ACP

ACP – Angioplastia Coronariana Percutânea; CATE – Cateterismo; CRM – Cirurgia de Revascularização Miocárdica; CD – artéria coronária direita; Cx – artéria coronária circunflexa; DA – artéria descendente anterior.

5 DISCUSSÃO

Os dados presentes neste estudo permitem demonstrar o valor adicional da perfusão miocárdica sob estresse com dipiridamol na identificação de doença coronariana obstrutiva nos pacientes portadores de stents. Por meio de um protocolo específico, obteve-se a informação anatômica a partir da angiotomografia de coronárias. Foi possível identificar os stents cuja avaliação era considerada prejudicada. Em seguida, utilizou-se a informação obtida pela perfusão de estresse em comparação à perfusão de repouso, de forma a auxiliar na reclassificação dos territórios com stents quando houvesse dúvida em relação ao grau de obstrução luminal.

Esse raciocínio foi utilizado de maneira original em estudo realizado por Rocha-Filho et al²², em que se utilizou a informação da perfusão miocárdica para auxiliar na estratificação das lesões de difícil avaliação pelo uso isolado da informação anatômica (stents, lesões intermediárias e associadas a calcificações importantes). Naquele trabalho, porém, não foi contemplado o uso dessa técnica com o fim específico da avaliação de reestenose intra-stent.

5.1 Características da associação da tomografia de coronárias à perfusão miocárdica sob estresse

A avaliação combinada da angiografia coronariana associada a avaliação de perfusão miocárdica com estresse farmacológico pela tomografia em um único exame é uma abordagem recente e em desenvolvimento. O protocolo utilizado na realização deste projeto foi validado em outro estudo de nosso grupo conduzido por Cury et al^{32,36}. Entre suas principais características, ressaltam-se a praticidade e o curto tempo de realização (20 minutos), baixa incidência de eventos adversos (nenhum caso de evento relacionado ao exame, em ambos os estudos) e com doses de radiação aceitáveis para um tomógrafo de 64 detectores sem dose de modulação ou aquisição prospectiva (dose efetiva total de $15.93 \pm 4.83\text{mSv}$).

O protocolo utilizado neste estudo foi desenvolvido de forma a permitir aplicação prática efetiva. Além além de ser concebido com uso de dipiridamol, um agente estressor de baixo custo e de perfil farmacológico conhecido e seguro, foi integralmente realizado em um tomógrafo de 64 detectores, atualmente considerado o padrão de mercado.

A performance diagnóstica da tomografia de coronárias neste estudo, na avaliação por território, obteve resultados satisfatórios e compatíveis com os descritos em estudos prévios^{21,22,27,28,32}. Cabe ressaltar que em nosso estudo os stents com avaliação inadequada foram considerados como associados a estenose significativa, em vez de excluí-los da análise. Esta

abordagem foi adotada para tornar evidente o real benefício da realização da perfusão miocárdica sob estresse, de maneira complementar ao estudo da anatomia coronariana, melhorando a capacidade diagnóstica de lesões obstrutivas nos pacientes portadores de stent na prática clínica.

5.2 Avaliação da perfusão miocárdica

A avaliação da perfusão miocárdica pela tomografia tem demonstrado resultados promissores na identificação de defeitos perfusionais^{22,29-32, 34-36, 44}. Entretanto, o seu uso na avaliação de lesões duvidosas, bem como o seu valor agregado em comparação à angiografia invasiva, restringe-se a estudos pontuais^{22,32}. O foco nesse aspecto possibilitou que a perfusão miocárdica pela tomografia pudesse se tornar o principal fator discriminador na avaliação de segmentos coronarianos de difícil análise.

Outro aspecto importante é que a avaliação com a perfusão miocárdica de forma adicional à avaliação anatômica pode ser útil não apenas na avaliação da reestenose intra-stent, mas também tem implicações diagnósticas e de manejo clínico. Dados de estudo recente⁸ apontam para a importância da extensão dos defeitos reversíveis de perfusão na indicação da terapia de revascularização percutânea, com influência direta no desfecho clínico desses pacientes⁸. Além disso, foi demonstrado que a avaliação da perfusão miocárdica fornece dados prognósticos que estão diretamente relacionados à extensão desses defeitos perfusionais, e que a presença de lesões anatomicamente

significativas, quando associadas a pequenas áreas de hipoperfusão, apresentam um bom prognóstico^{46,47}. Todas essas informações são fornecidas nesta abordagem pela tomografia, de forma a abrir uma nova perspectiva na investigação da doença arterial coronariana.

5.3 Performance diagnóstica da avaliação de stents pela tomografia de coronárias

Dados de literatura demonstram que a proporção de stents inavaliáveis pela tomografia de coronárias de 64 detectores é, em média, de 9 a 11% de todos os stents considerados (variação de 0 a 42%)^{42,43}. Em nosso estudo, 21% dos stents foram associados a avaliação luminal inadequada. Essa proporção elevada provavelmente esteve relacionada à realização de um protocolo que priorizou a redução da dose de radiação, uma vez que era realizada uma aquisição adicional para a fase de estresse. Apesar de existir um incremento na frequência cardíaca após o uso do dipiridamol, acreditamos que este aspecto não exerceu influência negativa na degradação das imagens dos stents, visto que após a reversão da ação do vasodilatador com aminofilina, bem como o uso do B-bloqueador, a frequência cardíaca manteve-se em valores aceitáveis para a realização de um bom exame no momento da aquisição.

Com base em estudos prévios^{20,21}, observou-se que existe uma perda da acurácia diagnóstica da tomografia de coronárias na avaliação de stents

quando aqueles considerados inavaliáveis eram desconsiderados da análise, e quando estes eram incluídos na análise (de 93% para 83%, respectivamente). Quando incluídos os stents inavaliáveis, a especificidade e o valor preditivo positivo apresentaram piora significativa, já que muitas vezes os stents considerados com estenose importante não apresentavam redução significativa de fato. Com base nesses dados, fica evidente a necessidade de uma ferramenta adicional na avaliação da reestenose intra-stent.

Classicamente, um fator limitante na avaliação luminal intra-stent é o seu diâmetro. Estudos anteriores^{25,26,28} apontam que os stents com diâmetros inferiores a 3mm apresentam limitação em sua avaliação, pela presença dos artefatos já descritos anteriormente. Os dados deste estudo não demonstraram essa correlação, provavelmente em razão do número reduzido de stents com diâmetro igual ou superior a 3mm (9 no total). Entretanto, observou-se que a frequência cardíaca no momento da aquisição exerceu influência negativa na avaliação luminal intra-stent, em decorrência da maior quantidade de artefatos de movimento. Essa associação negativa já foi demonstrada²⁴ e tornou-se claro que a redução da frequência cardíaca é uma passo importante na realização de um bom exame.

Dos fatores relacionados à degradação das imagens de stent testados neste estudo, o que apresentou maior correlação com a avaliação luminal foi o IMC dos pacientes examinados ($\rho = -0,42$). Como a atenuação dos feixes de raios-X pela caixa torácica de pacientes obesos

torna a imagem mais ruidosa, naturalmente esse fato também degradaria as imagens dos stents. Um fator agravante neste cenário é relacionado aos algoritmos de reconstrução utilizados para a avaliação de stents, que tendem a tornar as imagens ainda mais ruidosas. Como mais da metade dos pacientes desta amostra apresentavam IMC acima de 25 Kg/m^2 , esse fator contribuiu significativamente para uma grande quantidade de stents com avaliação luminal prejudicada.

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

Este estudo é pioneiro na avaliação conjunta da ACTC e PMTC especificamente para avaliação de pacientes com stents. Outro aspecto importante é que foram incluídos todos os territórios com stent, não sendo excluídos aqueles stents cuja avaliação luminal não era possível. A avaliação combinada melhorou a acurácia do diagnóstico da obstrução intra-stent em todos os parâmetros de análise. O resultado mais consistente foi encontrado no subgrupo dos stents considerados limitados ou inadequados para análise (a acurácia de 77% subiu para 92% quando avaliada pela área sob a curva ROC). Levando-se em consideração que 30% dos pacientes desta amostra apresentaram ao menos um segmento coronariano relacionado a stent com avaliação prejudicada (14/46), torna-se claro o benefício da avaliação adicional da perfusão miocárdica de estresse nos portadores de stent submetidos a angiotomografia de coronárias.

Outro aspecto relevante em nossa análise refere-se ao número de segmentos relacionados a stent que foram reclassificados de maneira correta após a leitura da perfusão miocárdica sob estresse. De 7 stents reclassificados, em apenas um caso a avaliação da perfusão reclassificou de maneira equivocada um stent de avaliação prejudicada, em comparação ao cateterismo. Em termos práticos, nos segmentos associados a stent em que existiu dúvida relacionada à sua perviedade, a avaliação da perfusão miocárdica sob estresse se mostrou confiável em predizer estenose significativa.

Embora a melhora na acurácia diagnóstica do método tenha sido mais consistente no grupo com stents de avaliação luminal prejudicada, ela foi também observada quando considerados todos os territórios de maneira geral, e também nos territórios relacionados a todos os stents. Tendo em vista que a associação da perfusão miocárdica também pode ser útil no contexto de segmentos não avaliáveis por outros motivos além da presença de stent (segmentos associados a artefatos de movimento ou calcificações excessivas), a avaliação da perfusão miocárdica sob estresse também pode agregar valor diagnóstico nestas situações e melhorar a acurácia diagnóstica do exame de maneira geral. Como o presente estudo não foi desenhado para avaliar essas características, não se pode concluir de forma assertiva sobre a influência da avaliação perfusional nesses cenários.

5.5 Implicações clínicas

A combinação de uma avaliação anatômica e funcional em um exame não invasivo e de rápida realização deve ser considerada uma ferramenta de grande potencial na tomada de decisão clínica. Especialmente no contexto de pacientes já sabidamente portadores de doença arterial coronariana e implante prévio de stents, a associação dos métodos anatômico e funcional pode trazer informações úteis ao cardiologista, como o grau de obstrução do stent e a identificação e quantificação de áreas associadas a déficits perfusionais.

Os dados apresentados neste estudo propõem a adição da perfusão miocárdica à avaliação anatômica em portadores de stent, de forma a melhorar a acurácia do método frente a uma limitação conhecida. Embora se reconheça que a implementação do uso dos stents farmacológicos na prática clínica tenha reduzido a ocorrência de reestenose intra-stent em apenas 4,5% dos casos⁵, deve-se destacar que muitos pacientes recebem essas endopróteses em vigência de síndromes coronarianas agudas, e, portanto, são submetidos a implante de stents convencionais. Dessa forma, valem para esses pacientes as altas taxas de reestenose descritas previamente. Em nossa análise, 43% dos pacientes faziam referência a quadro compatível com síndrome coronariana prévia no momento do implante de stent, o que representa uma quantidade significativa de stents com potencial de reestenose.

Na prática clínica, provavelmente o maior benefício desta técnica será para os pacientes que desenvolvem sintomas nos primeiros meses subsequentes ao implante de stents, quando o potencial de reestenose é considerável. Utilizando-se a avaliação anatômica e funcional neste cenário, espera-se um incremento na capacidade de detecção da reestenose intra-stent. Por outro lado, a realização da presente investigação para detecção de reestenose em pacientes assintomáticos e/ou portadores de stents com baixa probabilidade de reestenose (ex.: stents de grande calibre e farmacológicos), provavelmente será limitada do ponto de vista de custo-efetividade.

5.7 Limitações

O presente estudo está embasado em dados obtidos por meio da inclusão de pacientes de um único centro. Dessa maneira, torna-se importante a validação destes dados a partir de estudos multicêntricos. Adicionalmente, a amostra de 46 pacientes incluídos foi suficiente para obter significância estatística em uma análise restrita ao grupo de stents.

Por fim, o protocolo de avaliação foi desenvolvido com a utilização de um tomógrafo de 64 colunas de detectores, sem modulação de dose. Embora esse tipo de aparelho permita a realização de exames de qualidade satisfatória, atualmente existem equipamentos que permitem diminuir a dose de radiação na fase sistólica do ciclo cardíaco (modulação de dose), ou com o uso de imagens prospectiva, utilizando radiação apenas na fase diastólica.

Isto resulta em redução significativa da dose de radiação total do exame. Além disso, estão comercialmente disponíveis tomógrafos com maior número de detectores (320 cortes) ou com duas fontes de raios X, que possibilitam a realização de exames de qualidade superior e com menor dose de radiação.

6 CONCLUSÕES

A associação da angiografia coronariana com a perfusão miocárdica por tomografia computadorizada sob estresse com dipiridamol melhorou a acurácia diagnóstica na detecção de estenose significativa ($\geq 50\%$) em todos territórios coronarianos, sobretudo naqueles com stents de avaliação prejudicada, quando comparada a avaliação da angiografia coronariana por tomografia computadorizada isolada, utilizando a angiografia coronariana invasiva como referência.

O uso combinado da angiografia coronária e perfusão miocárdica por tomografia computadorizada é factível, seguro e prático de realizar, em pacientes com história prévia de implante de stents coronarianos.

A frequência de stents com avaliação luminal prejudicada na tomografia computadorizada foi de aproximadamente dois terços (66%) de todos os stents analisados. A incapacidade de se obter qualquer informação diagnóstica ocorreu em 21% dos stents e em 45% deles a avaliação luminal foi limitada.

Os parâmetros relacionados à qualidade da avaliação dos stents neste estudo foram a frequência cardíaca no momento da aquisição e o IMC $\geq 25\text{Kg/m}^2$ (coeficiente de correlação de -0,30 e -0,42, respectivamente). Embora o diâmetro do stent seja reconhecido como limitação à qualidade de sua avaliação, não foi observada a correlação dessa variável nesta amostra.

7 ANEXOS

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

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-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: DDD (.....)

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: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA “Valor Adicional da Perfusão Miocárdica pela Tomografia Computadorizada com 64 colunas de Detectores durante Estresse com Dipiridamol na Avaliação Angiotomográfica Intra-stent.”

PESQUISADOR : Tiago Augusto Magalhães

CARGO/FUNÇÃO: Médico estagiário do setor de Tomografia e Ressonância Cardiovascular do InCor-HC/FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 131986

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

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1 – Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. Pretendemos avaliar se a tomografia é capaz de diagnosticar se existe ou não entupimento (estenose) do stent (estrutura de metal utilizada para desobstruir as coronárias), usando uma técnica chamada de “perfusão miocárdica”, que mostra se o sangue está chegando ao músculo cardíaco de maneira adequada. O (A) senhor(a) estará participando de uma pesquisa e foi selecionado para participar do estudo porque já tem agendado um exame de cateterismo cardíaco a pedido do seu médico. O objetivo deste formulário é esclarecer as razões da pesquisa e explicar em detalhes tudo que será realizado durante o estudo. A sua participação neste estudo é voluntária e caso deseje desistir de participar, basta informar-nos a qualquer momento. Isto não trará nenhum problema para o seu acompanhamento.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

Para a realização do exame é necessário jejum de quaisquer substâncias que contenham cafeína (café, chás, refrigerantes, chocolate, chimarrão, etc.) nas 48 horas que antecedem a realização do exame. No dia do exame é necessário jejum absoluto de pelo menos 4 horas. Na ocasião do exame será realizada a punção de uma veia no braço para a infusão de contraste e medicamentos. Depois o (a) senhor(a) ficará deitado(a) numa maca que entrará dentro de um tubo aberto para fazer o exame. Durante todo o exame o (a) senhor(a) terá acompanhamento de um médico.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço e exames radiológicos;

Punção venosa: pegaremos uma veia do braço para a injeção de medicamentos e do contraste para o exame. Esse procedimento é realizado por pessoal treinado, com chances mínimas de complicações.

Tomografia: o procedimento terá duração total de aproximadamente 20 minutos. Neste período, o Senhor(a) precisará apenas ficar imóvel, enquanto o aparelho registra as imagens.

Contraste: o contraste é um líquido que injetamos na veia do paciente para melhorar ainda mais a imagem do coração feita pela tomografia, igual ao usado no cateterismo.

Outras medicações: será aplicada uma medicação (chamada dipiridamol) para “acelerar” o coração, e em seguida será usado o contraste para avaliar o coração. Após isto, o efeito do dipiridamol é revertido por meio da infusão de outro medicamento chamado aminofilina. Posteriormente, será utilizada uma medicação para deixar o ritmo do coração mais lento (chamada metoprolol) para avaliar as coronárias.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Punção venosa: apesar de muito incomum, são raramente descritas reações como dor local, formação de hematomas, vazamento do líquido infundido para a pele, sendo mais remota ainda a chance de infecção.

Tomografia: a tomografia é um exame que requer a utilização de raios X (radiação ionizante) e a dose empregada é de 15 - 18 mSV (unidade de radiação) semelhante a dose estimada para uma cintilografia com tálio (um “contraste” usado na cintilografia), portanto trata-se de uma dose de radiação segura.

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Contraste: é comum a ocorrência de ondas de calor e mal-estar durante injeção do contraste, mas esses sintomas duram somente alguns segundos. Reações alérgicas como vermelhidão na pele e coceiras ocorrem raramente e são passageiras. Piora da função renal é muito incomum e pode ocorrer sobretudo em quem tem problemas renais prévios. Reações como choque anafilático são extremamente improváveis (1 em 10.000 pessoas), que se não tratadas podem resultar em morte (1 em 100.000 pessoas). No caso de mesmo assim ocorrer alguma reação, haverá uma equipe médica treinada presente para fornecer o tratamento adequado.

Outras medicações: as medicações anteriormente descritas (metoprolol e dipiridamol) podem ocasionar durante o exame: queda dos batimentos cardíacos, queda da pressão, dor no peito passageira, dor de cabeça, tonturas e enjoos. Vale lembrar que esses efeitos são passageiros e que existem condutas bem definidas caso ocorram reações indesejadas. Esses medicamentos são usados rotineiramente em nosso serviço, com casos de reação praticamente inexistentes.

5 – Benefícios para o participante:

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

6 – Relação de procedimentos alternativos que podem ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar:

Atualmente, não existe nenhum exame que reúna a avaliação da anatomia das coronárias e a chegada de sangue ao músculo cardíaco (o que chamamos de perfusão miocárdica). Desta forma, a única maneira possível de se obter a mesma informação é realizar juntamente com o cateterismo cardíaco outro exame como a cintilografia ou a ressonância magnética.

7 – 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 **Carlos Eduardo Rochitte** que pode ser encontrado no endereço **Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44**, Telefone 3069-5587. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

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

09 – Direito de confidencialidade: as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

8 REFERÊNCIAS

1. Lopes MAC, Barros MAV, Oliveira IR, Martins HC, Paiva MS, Lima JAC, Maior GS, Paiva HDO, Mattos LA, Marin-Neto JA. Comparação do Perfil Epidemiológico, Clínico e dos Resultados das Intervenções Coronárias Percutâneas entre os Gêneros Masculino e Feminino, na População Brasileira: Dados do Registro CENIC. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2008 16 (4), 463-73.
2. Sousa AGMR, Mattos LA, Camos Neto CM, Carvalho, HG, Stella FP, Nunes. Intervenções percutâneas para revascularização do miocárdio no Brasil em 1996 e 1997 comparadas às do biênio 1992 – 1993. Relatório do registro CENIC (Centro Nacional de Intervenções Cardiovasculares). *Arq Bras Cardiol*. 1998; 70:423-30.
3. Cardoso CO, Quadros AS, Mattos LA, Gottschall CA, SarmentoLeite RE, Marin-Neto JA. Perfil de uso dos stents farmacológicos no Brasil: dados da Central Nacional de Intervenções percutâneas (CENIC). *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89:356-61.
4. Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and Mechanisms of In-Stent Restenosis: A Serial Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 1996; 94:1247-1254.
5. James SK, Stenestrand, U, Lindbäck J, Carlsson J, Scherstén F, Nilsson T, Wallentin L, Lagerqvist B. Long-Term Safety and Efficacy of Drug-Eluting versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 2009; 360(19): 1933-45.
6. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM, Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA, Antman EM, Smith SC, Alpert Jr JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP.

- ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1146-1154.
7. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998; 97:535–543.
 8. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE; COURAGE Investigators. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation*, 2008; 117: 1283 - 1291.
 9. Giedd KN, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention: the importance of restenosis, disease progression, and directed reintervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 328-336.
 10. Leber AW, Knez A, Von Ziegler F, Becker A, Nikolau K, Paul S, Wintersperger B, Reiser M, Becker CR, Steinbeck G, Boekstegers P. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative

-
- coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:147-54.
11. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J.* 2005; 26:1482-7.
 12. Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, Runza G, McFadden EP, Baks T, Serruys PW, Krestin GP, de Feyter PJ. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation.* 2005; 112: 2318-23.
 13. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:552-7.
 14. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008 18;52(21):1724-32.
 15. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008; 359(22): 2324-36.

16. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, Nieman K, van Werkhoven JM, Pundziute G, Weustink AC, de Vos AM, Pugliese F, Rensing B, Jukema JW, Bax JJ, Prokop M, Doevendans PA, Hunink MG, Krestin GP, de Feyter PJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 16;52(25):2135-44.
17. Rochite CE, Pinto IFM, Fernandes JL, Azevedo-Filho CF, Jatene A, Carvalho ACC, Ribeiro JP, Ramires JAF, Oliveira SA. Diretrizes SBC Ressonância e Tomografia Cardiovascular 2006. *Arq Bras Cardiol*. 87;3: e60-e100.
18. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JB, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010. Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1864 – 94.
19. Rixe J, Achenbach S, Ropers D, Baum U, Kuettner A, Ropers U, Bautz W, Daniel WG, Anders K. Assessment of coronary artery stent restenosis by 64-slice multi-detector computed tomography. *Eurheartj* 2006 27, 2567–2572.
20. Cademartiri F, Schuijf JD, Pugliese F, Mollet NR, Jukema JW, Maffei E, Kroft LJ, Palumbo A, Ardissino D, Serruys PW, Krestin GP, Van der Wall EE, deFeyter PJ, Bax JJ. Usefulness of 64-Slice Multislice Computed Tomography Coronary Angiography to Assess In-Stent Restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2204–10.
21. Ehara M, Kawai M, Surmely JF, Matsubara T, Terashima M, Tsuchikane E, Kinoshita Y, Ito T, Takeda Y, Nasu K, Tanaka N, Murata A, Fujita H, Sato K, Kodama A, Katoh O, Suzuki T. Diagnostic Accuracy of Coronary In-Stent Restenosis Using 64-Slice Computed

-
- Tomography: Comparison With Invasive Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 951–9.
22. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS, Ghoshhajra B, Hoffmann U, Feuchtner G, Mamuya WS, Brady TJ, Cury, RC. Incremental Value of Adenosine-induced Stress Myocardial Perfusion Imaging with Dual-Source CT at Cardiac CT Angiography. *Radiology* 2010; 254(2): 410-19.
 23. Seifarth H, Raupach R, Schaller S, Fallenberg EM, Flohr T, Heindel W, Fischbach R, Maintz D. Assessment of coronary artery stents using 16-slice MDCT angiography: evaluation of a dedicated reconstruction kernel and a noise reduction filter. *Eur Radiol* 2005; 15:721–726.
 24. Groen JM, Greuter MJW, van Ooijen PMA, Oudkerk M. A new approach to the assessment of lumen visibility of coronary artery stent at various heart rates using 64-slice MDCT. *Eur Radiol* (2007) 17: 1879–84.
 25. Mhnken AH, Muhlenbruch G, Seyfarth T, Flohr T, Stanzel S, Wildberger JE, Gunther RW, Kuettner A. 64-slice computed tomography assessment of coronary artery stents: a phantom study. *Acta Radiol* 2006; 47:36–42.
 26. Maintz D, Seifarth H, Raupach R, Flohr T, Rink M, Sommer T, Ozgun M, Heindel W, Fischbach R. 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents. *Eur Radiol* 2006; 16: 818 –826.
 27. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Le Gal G, Nonent M, Mansourati J, Blanc JJ, Boschat J. Assessment of coronary artery stents by 16 slice computed tomography. *Heart* 2006; 92: 58 –61.

28. Hamon M, Champ-Rigot L, Morello R, Riddell JW, Hamon M. Diagnostic accuracy of in-stent coronary restenosis detection with multislice spiral computed tomography: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2008; 18(2): 217-25.
29. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, Rocha-Filho JA, Okada DR, Sarwar A, Soni AV, Bezerra H, Ghoshhajra BB, Petranovic M, Loureiro R, Feuchtner G, Gewirtz H, Hoffmann U, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1072–1084.
30. George RT, Silva C, Cordeiro MA, DiPaula A, Thompson DR, McCarthy WF, Ichihara T, Lima JA, Lardo AC. Multidetector computed tomography myocardial perfusion imaging during adenosine stress. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:153–160.
31. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA. Adenosine stress 64 and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2:174–182.
32. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos, PA, Soares-Júnior J, Meneghetti JC, Cury RC, Rochitte CE. Dipyridamole Stress and Rest Myocardial Perfusion by 64-Detector Row Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2010; 106:310-315.
33. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp AF, Schoepf UJ, Baum U, Knez A, Klingenbeck-Regn K, Reiser MF. Cardiac imaging

by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT – initial experience. *Radiology* 2000; 217:564-71.

34. 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. *J Am Coll Cardiol Img* 2010; 3:811-20.
35. George RT, Jerosch-Herold M, Silva C, Kitagawa K, Bluemke DA, Lima JA, Lardo AC. Quantification of myocardial perfusion using 64-detector computed tomography. *Invest Radiol* 2007; 42:815-22.
36. Cury RC. Avaliação da perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol pela tomografia computadorizada com 64 colunas de detectores / Roberto Caldeira Cury. -- São Paulo, 2010. Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Radiologia. USP/FM/DBD-484/10.
37. Miller JM, Dewey M, Vavere AL, Rochitte CE, Niinuma H, Arbab-Zadeh A, Paul N, Hoe J, de Roos A, Yoshioka K, Lemos PA, Bush DE, Lardo AC, Texter J, Brinker J, Cox C, Cloude ME, Lima JA. Coronary CT angiography using 64 detector rows: methods and design of the multi-centre trial CORE-64. *Eur Radiol* 2009; 19:816-28.
38. Bongartz G, Golding SJ, Jurik AG, Leonardi M, van Meerten EvP, Rodriguez R, Schneider K, Calzado A, Geleijns J, Jessen KA, Panzer W, Shrimpton PCTG: European Guidelines for Multislice Computed Tomography. Funded by the European Commission. Contract number FIGM-CT2000-20078-CT-TIP 2004. Available from: <http://www.drs.dk/guidelines/ct/quality/index.htm>
39. McCollough C, Cody D, Edyvean S, Geise R, Gould B, Keat N, Huda W, Judy P, Kalender W, McNitt-Gray M, Morin R, Payne T, Stern S,

-
- Rothenberg L, Shrimpton P, Timmer J, Wilson C. The Measurement, Reporting, and Management of Radiation Dose in CT. Report of AAPM Task Group 23 of the Diagnostic Imaging Council CT Committee. American Association of Physicists in Medicine 2008: 1–28.
40. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105:539-42.
41. Cordeiro MA, Lardo AC, Brito MS, Rosario Neto MA, Siqueira MH, Parga JR, Avila LF, Ramires JA, Lima JA, Rochitte CE. CT angiography in highly calcified arteries: 2D manual vs. modified automated 3D approach to identify coronary stenoses. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22:507-16.
42. Carrabba N, Schuijf JD, Graaf FR, Parodi G, Maffei E, Valenti R, Palumbo A, Weustink AC, Mollet NR, Accetta G, Cademartiri F, Antoniucci D, Bax JJ. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography for the detection of in-stent restenosis: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2006; 17:470–8.
43. Sun Z, Almutairi AM. Diagnostic accuracy of 64 multislice CT angiography in the assessment of coronary in-stent restenosis: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010; 73: 266-73.
44. Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Shmilovich H, Smith T, Cheng VY, Thomson LEJ, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Slomka PJ, Berman DS. Comparison of the Extent and Severity of Myocardial Perfusion Defects Measured by CT Coronary Angiography and

- SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 2010; 3: 1010 - 1019.
45. Beller GA, Zaret BL. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000, 101:1465-78.
46. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 464-71.
47. Brown AK. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: State of art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996; 3:516-37
48. Hong C, Chrysant GS, Woodard PK, Bae KT. Coronary artery stent patency assessed with in-stent contrast enhancement measured at multi-detector row CT angiography: initial experience. *Radiology* 2004; 233:286 –91.