



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA  
INSTITUTO DO CORAÇÃO EDSON SAAD**

**LARISSA FRANCO DE ANDRADE**

**O VALOR PROGNÓSTICO E O USO CLÍNICO DA CINTILOGRAFIA DE  
PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS  
APÓS INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA**

RIO DE JANEIRO

2017

**LARISSA FRANCO DE ANDRADE**

**O VALOR PROGNÓSTICO E O USO CLÍNICO DA CINTILOGRAFIA DE  
PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS  
APÓS INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Título de Mestre em Medicina na Área de Concentração: Cardiologia.

Orientador:

Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima

Rio de Janeiro

2017

## FICHA CATALOGRÁFICA

**LARISSA FRANCO DE ANDRADE**

**O VALOR PROGNÓSTICO E O USO CLÍNICO DA CINTILOGRAFIA DE  
PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS  
APÓS INTERVENÇÃO CORONARIANA PERCUTÂNEA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e do Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do Título de Mestre em Medicina Área de Concentração: Cardiologia.

Aprovada por:

---

Presidente, Profa. Dra. Andrea Rocha De Lorenzo

---

Prof. Dr. Sérgio Salles Xavier

---

Prof. Dr. Cláudio Buarque Benchimol

Rio de Janeiro

2017

## DEDICATÓRIA

Aos meus avôs, **Adelino** e **Francisco** (*in memoriam*), pelas lembranças felizes que deixaram e às minhas avós, **Teresa** e **Zezé**, pelas suas orações que tem guiado meu caminho em todas as fases mais importantes da minha vida.

Aos meus pais, **Vicente** e **Manuela**, por serem meus maiores exemplos, pelo amor e dedicação incondicionais, por me trazerem calma e serenidade diante dos maiores desafios e por me incentivarem a lutar pelos meus sonhos, sempre.

Aos meus irmãos **Marcella** e **Paulo**, pela cumplicidade e amizade eternas, por compartilharem minhas alegrias e meus anseios, pela certeza de que nunca estarei sozinha, independente da distância.

Ao meu filho **Arthur**, meu amor maior, por me proporcionar tantas alegrias e realizações, por ser a força que me impulsiona todos os dias.

Ao meu sobrinho e afilhado **Pedro**, presente mais que especial que a vida me trouxe, por ser uma motivação para seguir em frente.

Ao meu noivo **Paolo**, grande companheiro, pelo carinho e apoio durante todas as etapas desse trabalho, por compartilhar sua sabedoria e incentivar meus projetos profissionais.

Ao meu cunhado **Jordano** e à minha cunhada **Nathália**, pela amizade durante todos esses anos.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Ronaldo de Souza Leão Lima**, pela oportunidade e por todos os ensinamentos ao longo da elaboração desta dissertação.

Aos membros da banca, **Andrea Rocha De Lorenzo, Cláudio Buarque Benchimol e Sérgio Salles Xavier**, pela disponibilidade e pela contribuição científica para concretização desse projeto.

Aos alunos **Caio Bartholo Damasceno Ferreira e Thalita Pavanelo Soares** pela dedicação e responsabilidade na coleta de dados.

Às amigas **Thais Ribeiro Peclat da Silva e Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza** pela participação neste projeto.

Aos queridos professores e médicos da cardiologia do HUCFF que muito contribuíram para minha formação como cardiologista e como pessoa.

## RESUMO

Andrade, Larissa Franco de. **Valor prognóstico e o uso clínico da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes assintomáticos após intervenção coronariana percutânea**. Dissertação de mestrado em Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

**Introdução:** O papel da realização de testes funcionais, incluindo a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), no seguimento de pacientes assintomáticos após intervenção coronariana percutânea (ICP) não está bem definido. A literatura atual baseada na opinião de especialistas não recomenda a avaliação funcional de rotina no período inferior a dois anos, sendo aceitável a sua realização nesse intervalo em subgrupos específicos.

**Objetivos:** Avaliar a associação entre os fatores clínicos e cintilográficos dos pacientes assintomáticos submetidos à CPM após ICP e a ocorrência de desfechos, estimar a prevalência de isquemia e seus preditores, avaliar as indicações e o momento de realização da CPM nesses pacientes; comparar as características dos pacientes que realizaram CPM no intervalo inferior e superior a dois anos após a ICP.

**Métodos:** Estudo observacional retrospectivo que avaliou pacientes que realizaram CPM de forma consecutiva entre 2008 e 2012 na Clínica de Diagnóstico por Imagem. O critério de inclusão foi ICP prévia. Foram excluídos pacientes sintomáticos e/ou já submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. A CPM foram realizadas no protocolo de dois dias, classificadas em normais e anormais e foram calculados os escores de perfusão, SSS, SRS e SDS. O seguimento foi realizado através de entrevistas telefônicas e consulta à base de dados do Sistema de Informação de Mortalidade do Rio de Janeiro. Os desfechos primários foram morte, morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal e a revascularização foi considerada desfecho secundário.

**Resultados:** 647 pacientes foram acompanhados por  $5,2 \pm 1,6$  anos, sendo 71,7% do sexo masculino e a média de idade  $66,1 \pm 10$  anos. A hipertensão arterial foi o

fator de risco mais frequente, seguido de dislipidemia e diabetes mellitus (DM). A mediana das datas das ICP prévias foi março de 2008 e o intervalo de entre a ICP e a CPM foi inferior a dois anos em 41,6% dos casos. A indicação de exame de controle foi a mais comum, independente do período. As CPM foram normais em 47% dos pacientes, anormais com isquemia em 30% e sem isquemia em 23%. IAM prévio e a revascularização incompleta como indicação da CPM estiveram associados de forma independente à presença de isquemia. As características dos pacientes que realizaram CPM no intervalo maior e menor que dois anos após a ICP foram semelhantes, com exceção da revascularização incompleta como indicação da CPM. Ocorreram 61 mortes, sendo 27 cardiovasculares, 19 IAM não-fatais e 139 revascularizações. A taxa anual de óbitos foi superior no grupo com perfusão anormal sem isquemia comparada aos grupos com isquemia e com perfusão normal (3,3% x 2% x 1,2%,  $p=0,021$ ). Idade >70 anos, IAM prévio, DM, a utilização de estresse farmacológico e SSS >4 foram considerados preditores independentes de óbito. A taxa anual de revascularização alcançou 10,3% no grupo com CPM anormal com isquemia e apenas 3,7% entre aqueles com CPM normal e 3% naqueles com CPM anormal sem isquemia ( $p<0,001$ ). Os preditores independentes de nova revascularização foram a revascularização incompleta como indicação da CPM, o intervalo entre a ICP e a CPM menor que dois anos e o SDS >2. O único fator associado de forma independente à mortalidade cardiovascular foi o SSS >4 e ao IAM não-fatal foi a presença de DM.

**Conclusão:** Em pacientes assintomáticos pós ICP, a CPM foi capaz de fornecer informações prognósticas sobre o risco de desenvolver eventos futuros. Aproximadamente 42% das CPM foram realizadas no período inferior a dois anos e a principal indicação foi exame de controle. Não foram observadas diferenças relevantes entre os pacientes que realizaram CPM no período inferior e superior a dois anos, sugerindo a necessidade de reavaliação desse critério.

**Palavras-chave:** Intervenção coronariana percutânea, Cintilografia de perfusão miocárdica, prognóstico, mortalidade.



## ABSTRACT

Andrade, Larissa Franco de. **Prognostic value and the clinical use of myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention.** Dissertação de mestrado em Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

**Introduction:** The role of cardiac stress testing, including myocardial perfusion scintigraphy (MPS), in the follow-up of asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention (PCI) is not well defined. Current literature based on the opinion of experts does not recommend routine functional evaluation within two years of PCI, being acceptable within this period only in specific subgroups.

**Objectives:** To evaluate the association between clinical and scintigraphic data of asymptomatic patients submitted to MPS after PCI and the occurrence of outcomes. Secondly, this study aims to estimate the prevalence and predictors of ischemia, to evaluate the indications and the moment of MPS in these patients and to compare the characteristics of the patients who performed MPS before and after two years of PCI.

**Methods:** Patients who underwent MPS between 2008 and 2012 after PCI were studied. Symptomatic patients and patients who had undergone previous coronary artery bypass grafting were excluded. MPS was performed with a two-day protocol and was classified as normal or abnormal. Perfusion scores (SSS, SRS and SDS) were calculated. Follow-up was done through telephone interviews and the Mortality Information System from the State of Rio de Janeiro. Death, cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction (MI) were considered hard cardiac events whereas revascularization was considered to be soft event.

**Results:** 647 patients were followed for  $5.2 \pm 1.6$  years, 71.7% were males and the mean age was  $66.1 \pm 10$  years. Hypertension was the most frequent risk factor, followed by dyslipidemia and diabetes mellitus (DM). Time between stent placement and MPS was less than two years in 41.6% of the cases. Routine stress testing was

the most common indication, independent of the period. MPS studies were normal in 47% of patients, abnormal with ischemia in 30% and without ischemia in 23%. Previous MI and incomplete revascularization as an indication for MPS were independently associated with the presence of ischemia. The characteristics of the patients who performed MPS before and after two years of the PCI were similar, except for incomplete revascularization as an indication of the MPS. There were 61 deaths, of which 27 were cardiovascular, 19 non-fatal MI and 139 revascularizations. Annual death rate was higher in the group with abnormal MPS without ischemia compared to the groups with MPS abnormal with ischemia and normal MPS. (3,3% vs 2% vs 1,2%,  $p=0,021$ ). Age $>70$  years, previous MI, DM, the use of pharmacological stress and SSS $>4$  were considered independent predictors of death. The annual rate of revascularization reached 10.3% in the group with abnormal MPS with ischemia and only 3.7% among those with normal MPS and 3% in those with abnormal MPS without ischemia ( $p<0,001$ ). The independent predictors of revascularization were incomplete revascularization as an indication for MPS, the interval between PCI and MCP less than two years, and SDS $> 2$ . The only factor independently associated with cardiovascular mortality was SSS $> 4$  and with non-fatal MI was the presence of DM.

**Conclusion:** In asymptomatic patients after PCI, MPS was able to provide prognostic information about the risk of developing future events. Approximately 42% of MPS were performed in less than two years and the main indication was routine stress testing. No relevant differences were observed between the patients who underwent MPS before and after two years of PCI, suggesting the need to reevaluate this recommendation.

**Key words:** Percutaneous coronary intervention, myocardial perfusion scintigraphy, prognosis, mortality.

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Implicações prognósticas das imagens de perfusão miocárdicas Braunwald 2015 .....	24
Figura 2 - Sobrevida livre de eventos após intervenção coronariana percutânea de acordo com a presença de isquemia e sintomas. Zellweger et al, 2003 .....	27
Figura 3 - Taxa de eventos em pacientes com isquemia sintomática, isquemia silenciosa e perfusão normal. Zellweger et al, 2014 .....	29
Figura 4 - Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos e os territórios coronarianos. ACC/AHA 2009 .....	41
Figura 5 - Fluxograma de seleção dos pacientes.....	43
Figura 6 - Seguimento da população.....	44
Figura 7- Histograma das datas das intervenções coronarianas prévias.....	47
Figura 8 - Histograma do intervalo entre a intervenção coronariana percutânea prévia e a cintilografia de perfusão miocárdica.....	47
Figura 9 - Indicações da cintilografia de perfusão miocárdica.....	48
Figura 10 - Resultados da perfusão da cintilografia de perfusão miocárdica	48
Figura 11 - Resultados da perfusão da cintilografia de perfusão miocárdica de acordo com presença de isquemia.....	49
Figure 12 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com resultado da perfusão normal x anormal.....	55
Figura 13 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com resultado da perfusão.....	55
Figura 14 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com faixas do escore somado de estresse.....	56
Figura 15 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de revascularização de acordo com perfusão.....	59
Figura 16 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de revascularização de acordo com faixas do escore somado de diferença.....	59

Figura 17 - Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com intervalo intervenção coronariana percutânea prévia - Cintilografia de perfusão miocárdica, menor ou maior que dois anos.....

## LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Características da população do estudo.....	45
Tabela 2: Características da população com e sem seguimento.....	46
Tabela 3: Características da população e presença de isquemia.....	50
Tabela 4: Preditores independentes de isquemia.....	51
Tabela 5: Desfechos morte e morte cardiovascular .....	51
Tabela 6: Desfechos Infarto agudo do miocárdio não-fatal e revascularização.....	51
Tabela 7: Características clínicas, cintilográficas e da intervenção coronariana percutânea prévia de acordo com mortalidade.....	53
Tabela 8: Preditores independentes de mortalidade.....	54
Tabela 9: Características clínicas, cintilográficas e da intervenção coronariana percutânea prévia de acordo com a revascularização.....	57
Tabela 10: Preditores independentes de revascularização.....	58
Tabela 11: Características dos pacientes com isquemia na perfusão de acordo com a desfecho revascularização.....	60
Tabela 12: Características clínicas, cintilográficas e da intervenção coronariana percutânea prévia de acordo com intervalo intervenção coronariana - cintilografia de perfusão miocárdica.....	61
Tabela 13: Características da população dos estudos.....	64
Tabela 14: Características dos estudos.....	65

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDPI	Clínica de Diagnóstico por Imagem
CID	Classificação Internacional de Doenças
CPM	Cintilografia de perfusão miocárdica
CRVM	Cirurgia de revascularização miocárdica
DAC	Doença arterial coronariana
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Doenças Cardiovasculares
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
FE	Fração de ejeção
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
ICP	Intervenção coronariana percutânea
RJ	Rio de Janeiro
SCA	Síndrome coronariana aguda
SDS	<i>Summed Difference Score</i> - Escore somado de diferença
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SRS	<i>Summed Rest Score</i> - Escore somado de repouso
SSS	<i>Summed Stress Score</i> - Escore somado de estresse
SUS	Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>

## SUMÁRIO

	Página
<b>1. Introdução.....</b>	16
<b>2. Revisão da Literatura</b>	
2.1 Evolução da intervenção coronariana percutânea.....	17
2.2 Eventos após intervenção coronariana percutânea e seus mecanismos.....	18
2.3 A Cintilografia de Perfusão Miocárdio	
2.3.1 O método.....	21
2.3.2 Aplicações clínicas gerais.....	23
2.4 Cintilografia de perfusão miocárdica após revascularização percutânea.....	24
2.5 Cintilografia de perfusão miocárdica após revascularização percutânea em pacientes sintomáticos.....	25
2.6 Cintilografia de perfusão miocárdica após revascularização percutânea em pacientes assintomáticos.....	26
2.7 Impacto da nova abordagem no tratamento da isquemia silenciosa.....	30
2.8 Recomendações atuais no seguimento de pacientes assintomáticos após revascularização percutânea.....	31
<b>3. Justificativa.....</b>	33
<b>4. Objetivos</b>	
3.1 Principal.....	34
3.2 Secundários.....	34
<b>5. Métodos</b>	
5.1 Modelo do estudo.....	35
5.2 População do estudo.....	35
5.3 Identificação dos pacientes. ....	35
5.4 Fonte de coleta de dados.....	35
5.5 Critérios de inclusão.....	35
5.6 Critérios de exclusão .....	35
5.7 Descrição do estudo	
5.7.1 Local.....	36
5.7.2 Identificação dos pacientes e coleta de dados.....	36
5.8 Desfechos.....	37
5.9 Cintilografia de perfusão miocárdica	
5.9.1 Protocolo.....	37
5.9.2 Teste Ergométrico.....	37
5.9.3 Estresse Farmacológico.....	39
5.9.4 Aquisição e reconstrução dos estudos de cintilografia miocárdica de perfusão .....	40
5.9.5 Interpretação dos estudos de cintilografia miocárdica de perfusão.....	40

5.10 Análise estatística.....	41
5.11 Aspectos éticos.....	42
<b>6. Resultados.....</b>	<b>43</b>
<b>7. Discussão.....</b>	<b>63</b>
<b>8. Limitações.....</b>	<b>72</b>
<b>9. Conclusões.....</b>	<b>73</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>74</b>
<b>11. Anexos</b>	
11.1 Anexo I: Questionário padronizado.....	81
11.2 Anexo II: Aprovações dos Comitês de Ética em Pesquisa.....	82



## 1 - INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DC) permanecem como a principal causa de morte em todo o mundo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que no ano de 2015 ocorreram 17,7 milhões de óbitos por DC. Desse total, 7,4 milhões foram atribuídos às doenças isquêmicas do coração.<sup>1</sup>

No Brasil, informações semelhantes fornecidas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontam as doenças do aparelho circulatório como líder entre as causas de mortalidade, responsáveis por quase 350 mil mortes em 2015, das quais aproximadamente 32% foram determinadas por doenças isquêmicas do coração.<sup>2</sup>

A prevalência da doença arterial coronariana (DAC) estimada pela *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) é de 6,3% entre adultos acima de 20 anos com maior predileção pelo sexo masculino e por faixas etárias mais elevadas, atingindo 30,6% dos homens acima de 80 anos. Já a prevalência da angina pectoris, principal manifestação clínica da DAC, é estimada em 8,7% dos homens, e em 6,2% das mulheres com idade entre 60 e 79 anos.<sup>3</sup>

Dessa forma, é de suma importância o reconhecimento das formas clínicas de apresentação e de evolução dessa patologia para aprimorar as suas técnicas diagnósticas e prognósticas e possibilitar a instituição do tratamento adequado.

Entre as opções de tratamento da DAC, a intervenção coronária percutânea (ICP) vem experimentando um importante avanço tecnológico nas últimas décadas, com consequente redução das principais complicações relacionadas, sendo atualmente o método de revascularização do miocárdio mais empregado em todos os cenários clínicos.<sup>4</sup> Segundo a *American Heart Association*, 954 mil angioplastias foram realizadas nos Estados Unidos em 2010.<sup>3</sup> No Brasil, o número de ICP também vem aumentando, passando de 36 mil em 2005 para mais de 66 mil procedimentos em 2015.<sup>5</sup>

No seguimento dos pacientes submetidos à ICP, os testes funcionais, incluindo a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), desempenham importante papel na investigação de sintomas recorrentes ou novos, na pesquisa de reestenose ou na detecção de novas lesões.<sup>6,7</sup> Entretanto, no acompanhamento de pacientes assintomáticos a sua aplicabilidade ainda não está bem estabelecida.

## **2 - REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1- Evolução da intervenção coronariana percutânea**

Em 1977, no início da cardiologia intervencionista, Gruentzig et al desenvolveram a angioplastia coronariana percutânea por balão, uma técnica que consistia na expansão do lúmen coronariano através do estiramento e da laceração da placa aterosclerótica e da parede vascular.<sup>8</sup>

A partir da sua utilização, foram descritas altas taxas de complicações agudas, como oclusão do vaso em 4-5% dos casos, e dissecções, que resultaram em aumento de desfechos como morte, infarto agudo do miocárdio (IAM), e em 5% dos pacientes a necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica (CRVM) de urgência, ainda na fase intra-hospitalar.<sup>9,10</sup> Além disso, foram observadas taxas de reestenose em torno de 30-35%, decorrentes da retração elástica e remodelamento negativo no segmento tratado.<sup>11</sup> Desse modo, a ICP por balão realizada de forma isolada tornou-se cada vez menos utilizada.

O advento dos stents coronarianos, no final da década de 80, revolucionou o tratamento percutâneo da DAC, com diminuição expressiva das complicações imediatas e tardias associadas à ICP com balão. Os stents são estruturas mecânicas que sustentam o interior da parede arterial e como resultado, proporcionaram redução na incidência de oclusão aguda do vaso e na necessidade de CRVM de urgência para menos de 1% dos casos. Adicionalmente, esses dispositivos previnem a constrição arterial, o que acarretou uma queda na ocorrência de reestenose por esse mecanismo.<sup>12</sup>

Em contrapartida, observou-se que a presença desta haste metálica acentua a resposta inflamatória intracoronária podendo causar a hiperproliferação neointimal, uma outra causa de reestenose, descrita em 20% dos pacientes tratados com stents convencionais. Além disso, houve a emergência de um novo fenômeno, a trombose de stent, presente em mais de 10%, associado à interrupção precoce da terapia antiplaquetária.

Com objetivo de solucionar tal questão, no início dos anos 2000, foram desenvolvidos os stents farmacológicos, compostos pela combinação de uma plataforma metálica com um fármaco antiproliferativo coberto por um polímero durável que controla a sua liberação. Estudos mostraram que a primeira geração desses dispositivos comparada aos stents convencionais provocou redução na taxa

de reestenose para taxas menores que 10%, porém sem interferência nos desfechos IAM e morte<sup>13,14</sup> às custas de um aumento na taxa de trombose tardia.<sup>15</sup>

Novas gerações de stents farmacológicos foram desenvolvidas à partir de plataformas mais finas e polímeros mais biocompatíveis conferindo às mesmas superioridade em relação às gerações anteriores no que diz respeito à eficácia e segurança, com redução de reestenose e trombose e, conseqüentemente, de desfechos como IAM e morte.<sup>16,17</sup> Desde então, o stent farmacológico de nova geração tem sido considerado o dispositivo padrão na ICP, inclusive na abordagem de lesões mais complexas.<sup>4</sup>

Uma nova técnica vem sendo estudada na última década: os stents bioabsorvíveis. O conceito consiste em fornecer um suporte vascular transitório que dificulte o remodelamento negativo da artéria e ao mesmo tempo cause inibição da excessiva proliferação da íntima, por um período de dois a três anos, sendo após reabsorvido. No Brasil e no mundo, as suas indicações ainda não foram estabelecidas devido à carência de evidências científicas robustas.<sup>4</sup>

## **2.2 - Eventos após intervenção coronariana percutânea e seus mecanismos**

Apesar dos avanços na técnica de revascularização percutânea e na maior ênfase atribuída à prevenção medicamentosa secundária, Giedd et al demonstraram que a taxa anual de eventos adversos (morte cardiovascular, IAM não-fatal e revascularização) encontrada no seguimento desses pacientes permanece maior que 5% e a taxa anual de eventos duros (morte cardiovascular e IAM não-fatal) maior que 2%.<sup>18,19</sup>

Os possíveis mecanismos responsáveis pela mortalidade e morbidade significativas após a ICP são a reestenose e a progressão da doença aterosclerótica. Esses processos podem ser parcialmente distinguidos pelo momento em que ocorrem.<sup>20</sup> A reestenose, geralmente se desenvolve nos primeiros 3 a 9 meses após procedimento e, conforme mencionado, tem incidência variável dependendo do procedimento realizado, sendo menos frequente após advento dos stents, em especial, dos stents farmacológicos. Por outro lado, a progressão da doença aterosclerótica está associada ao surgimento de eventos no período mais tardio, comumente, após o nono mês, e permanece com incidência constante à despeito das melhorias na técnica de abordagem percutânea.

Ruygrok et al em um estudo multicêntrico incluindo 2690 pacientes detectaram reestenose angiográfica em 30% dos submetidos à ICP por balão e em 16% dos tratados com stent convencional após 6 meses da intervenção, sendo essa assintomática em aproximadamente 50% nos dois grupos. Através da análise multivariada foram encontrados como preditores independentes de reestenose silenciosa o sexo masculino, o maior diâmetro e a menor gravidade da lesão no seguimento angiográfico, comparado às obstruções sintomáticas.<sup>21</sup>

Na avaliação de progressão de doença nos pacientes submetidos à ICP por balão, Glaser et al em um estudo multicêntrico retrospectivo com 3747 participantes observaram que a incidência de progressão de doença em lesões não abordadas com repercussão clínica e necessidade de nova revascularização foi de 6% no primeiro ano.<sup>22</sup> No seguimento mais tardio, Kober et al repetiram a coronariografia entre 2 e 8 anos após angioplastia por balão bem sucedida e observaram surgimento de lesões com estenose  $\geq 50\%$  em segmentos não tratados, a uma taxa de 7% por ano, em sintomáticos e assintomáticos. Além disso, detectaram lesões obstrutivas em 45% dos pacientes assintomáticos após dois anos da angioplastia.<sup>23</sup>

De forma semelhante, no acompanhamento do tratamento com stent convencional, Cutlip et al demonstraram que a evolução clínica de 1228 pacientes após um ano foi determinada pela alta taxa de eventos, morte, IAM não-fatal, revascularização, internação hospitalar por síndrome coronariana aguda (SCA) e insuficiência cardíaca (IC), relacionados à progressão de doença em segmentos não abordados comparada a taxa de eventos conferidos à lesão tratada, respectivamente 6,3% e 1,7%.<sup>24</sup>

Já na era dos stents farmacológicos, Leon et al compararam a ocorrência de eventos entre 1400 pacientes submetidos à angioplastia com stent farmacológico e 1397 com stent convencional, no período de 5 anos após intervenção percutânea.<sup>25</sup> No primeiro ano, a taxa de revascularização no segmento inicialmente tratado foi maior do que a taxa de revascularização em novos segmentos, sendo essa taxa maior no grupo de stent convencional, 20,4% x 11,2%, fato atribuído à capacidade do stent farmacológico de reduzir reestenose.

Ainda nesse estudo, a partir do segundo ano de seguimento, essas taxas reduziram e se igualaram, sem diferença significativa entre os diferentes tipos de stent empregados, demonstrando a incapacidade da terapia com stent farmacológico de reduzir a taxa anual de 2-4% de revascularização de novos

segmentos, decorrente da progressão de doença. Os demais desfechos analisados, morte, IAM não-fatal e trombose de stent também atingiram taxas constantes após primeiro ano de acompanhamento, sem diferença entre os dois grupos.<sup>25</sup>

Stone et al em estudo prospectivo com seguimento médio de 3,4 anos de população submetida à ICP no contexto de SCA com colocação de stent, 66% farmacológico e 34% convencional, demonstrou que a ocorrência de eventos, morte cardiovascular, IAM não-fatal, parada cardiorrespiratória e internação por angina instável ou angina progressiva, foi atribuída igualmente à recorrência no sítio das lesões abordadas e à progressão de lesões não abordadas, 12,9% x 11,6%, definidas através de coronariografia. Além disso, evidenciou que as lesões não tratadas responsáveis pelos eventos futuros, apesar de angiograficamente leves, apresentavam capa fibrosa mais fina, grande conteúdo de lipídico e lúmen estreito na avaliação com ultrassonografia intracoronária.<sup>26</sup>

Em 2017, Camargo et al publicaram estudo retrospectivo no qual buscaram identificar os fatores associados à progressão de doença em pacientes coronariopata estáveis que realizaram angiotomografia de coronária sequenciais. Entre os 234 participantes, 50% tiveram progressão de doença, definida pelo aumento do escore de estenose adaptado, calculado usando número de segmentos acometidos e severidade da estenose. Na regressão logística foram considerados preditores independentes de progressão de doença: a realização de ICP prévia, a idade e o intervalo entre as angiotomografias. Pacientes com passado de revascularização percutânea foram associados a um risco 3,7 maior de desenvolver progressão de doença, reafirmando o conceito trazido pelos estudos anteriores.<sup>27</sup>

A introdução da tomografia de coerência óptica (OCT), uma modalidade de imagem invasiva de alta resolução aplicada na circulação coronária, permitiu expandir a avaliação da quantificação da hiperplasia neointimal para avaliação qualitativa do processo de reparo vascular. Assim, possibilitou identificação de uma causa adicional de falência de stents coronarianos descrita como “neoaterosclerose”, que consiste no surgimento de nova aterosclerose intrastent no local de um tecido neointimal já formado. Estudos recentes desmontaram que esse fenômeno é mais frequente e mais precoce em lesões tratadas com stents farmacológicos comparado aos stents não-farmacológicos.<sup>28,29</sup>

## 2.3 - A Cintilografia de Perfusão Miocárdica

### 2.3.1 - O método

A cintilografia de Perfusão Miocárdica (CPM) com tomografia computadorizada por emissão de fóton único é o procedimento mais realizado em cardiologia nuclear e constituiu uma ferramenta não-invasiva importante no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com DAC, permitindo a detecção dos defeitos de perfusão, isquemia e fibrose, assim como a análise da função ventricular.<sup>20</sup>

O exame é realizado com o paciente em condições de repouso e estresse, físico ou farmacológico. A aquisição das imagens é feita após a injeção de um radiofármaco na corrente sanguínea, sendo mais comumente utilizados o tálio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) ou os traçadores marcados com tecnécio-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Os diferentes segmentos miocárdicos captam o radiotraçador de forma proporcional ao fluxo sanguíneo que recebem, em seguida, os fótons são emitidos a partir do miocárdio em proporção à magnitude dessa captação do isótopo e da radioatividade acumulada em cada segmento, e então, são detectados pelos cristais da câmera de cintilação, quantificados e processados para a geração das imagens. O resultado final é a criação de múltiplos cortes do órgão em três planos padrões, eixo curto, eixo longo vertical e o eixo longo horizontal, compondo uma apresentação digital da distribuição do radioisótopo que representa a distribuição da perfusão miocárdica.<sup>30</sup>

Em relação aos traçadores, aqueles marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , sestamibi e tetrofosmin, possuem características físicas que os tornam superiores ao  $^{201}\text{Tl}$ , sendo atualmente os radioisótopos de escolha para CPM de repouso e esforço. A longa meia-vida do  $^{201}\text{Tl}$  de 73 horas, comparada à do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  de 6 horas limita a quantidade do isótopo que pode ser utilizada para permanecer dentro dos padrões aceitáveis de exposição. Além disso, o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  emite principalmente raios gama, o que lhe confere melhor qualidade técnica e resolução espacial, comparado ao  $^{201}\text{Tl}$  que emite predominantemente raios x. Em contrapartida, o  $^{201}\text{Tl}$  apresenta maior capacidade de redistribuição, propriedade utilizada para pesquisa de viabilidade, relacionada a velocidade de clearance do isótopo a partir do miocárdio decorrente do gradiente de concentração entre o tecido e a circulação.<sup>31</sup>

Existem três protocolos que utilizam os traçadores marcados com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . O estudo de um dia, no qual o fluxo é avaliado em repouso após injeção de dose baixa do radiofármaco (8 a 12mCi) e no pico do estresse após injeção de dose mais alta

(24 a 36 mCi), com possibilidade de se iniciar por qualquer uma das fases. O protocolo de dois dias, no qual uma dose mais elevada (24 a 36 mCi) do traçador é injetada tanto na fase de repouso quanto na fase de estresse, que são realizadas em dias separados. E por fim, a técnica de duplo isótopo, na qual se combina a injeção de  $^{201}\text{Tl}$  no repouso seguida da injeção de um traçador marcado com  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  no pico do estresse. Essa última abordagem apresenta a vantagem de combinar as propriedades favoráveis de cada isótopo.<sup>32</sup>

O estresse físico é a modalidade preferida para aqueles capazes de atingir nível ótimo do esforço, definido como  $\geq 85\%$  da frequência cardíaca máxima prevista, pois permite a correlação do surgimento dos sintomas no esforço com a localização, extensão e gravidade da anormalidade de perfusão. Além disso, fornece informações prognósticas adicionais como a duração do exercício, a capacidade funcional e a presença de alterações eletrocardiográficas isquêmicas ou arritmias. E ainda, permite a aquisição mais precoce das imagens, com melhor qualidade e pouca captação hepática.

O estresse farmacológico fica reservado aos pacientes que não conseguem se exercitar de modo adequado ou com contraindicações ao primeiro método, podendo ser utilizados agentes vasodilatadores, adenosina e dipiridamol, ou agentes inotrópicos como a dobutamina.<sup>32,33</sup>

A interpretação das imagens pode ser realizada visualmente ou através de *software* especializados e consiste na comparação dos padrões de perfusão nas fases de estresse e de repouso. A análise visual semiquantitativa, amplamente empregada, utiliza um modelo padronizado de divisão em 17 segmentos com base em três cortes no eixo curto e um corte no eixo longo. A quantificação da captação do traçador em cada segmento é graduada em uma escala de 0 a 4, sendo 0 a perfusão normal e 4 a hipocaptação acentuada. Os escores dos 17 segmentos são adicionados para criar um escore de soma nas fases de estresse e repouso, o escore somado de estresse (SSS) e o escore somado de repouso (SRS), que representam, respectivamente, a extensão da anormalidade de perfusão e a extensão do infarto. A diferença entre os escores SSS e SRS constitui o escore somado de diferença (SDS) e representa a extensão da isquemia.<sup>34</sup>

Um importante avanço para a aplicação da CPM foi a incorporação do *gated-SPECT* para análise simultânea da função ventricular e obtenção dos volumes ventriculares. Para tal, a aquisição de imagens é sincronizada ao eletrocardiograma

(ECG) e são geradas 8 a 16 imagens planares, cada uma correspondente a uma fase do ciclo cardíaco, uma técnica chamada ECG-gating.<sup>35</sup>

### 2.3.2 - Aplicações clínicas gerais

A CPM tem indicações estabelecidas no cenário da DAC. Segundo consta nas Diretrizes de Cardiologia Nuclear, a CPM possuiu sensibilidade de 87% e uma especificidade de 73% para detecção da doença, sendo, apropriado o seu uso na investigação diagnóstica de pacientes com sintomas anginosos e probabilidade pré-teste intermediária, incapazes de realizar exercício ou portadores de ECG não-interpretável.<sup>32,36,37</sup>

No contexto de dor torácica aguda, na ausência de alterações isquêmicas no ECG, SCA sem supra de ST, a CPM de repouso pode ser corretamente realizada na avaliação inicial, para determinar se a dor tem origem isquêmica. E ainda, nos pacientes classificados como baixo risco pelos Escores TIMI e GRACE, a CPM de estresse e repouso pode ser indicada como forma de estratificação não-invasiva durante a internação.<sup>36,37</sup>

Entre os pacientes portadores de DAC, a CPM constitui uma ferramenta para avaliação prognóstica. Estudos demonstraram relação direta entre a extensão da anormalidade de perfusão e o risco de eventos cardíacos futuros, morte e IAM não-fatal (Figura 1).<sup>38</sup> Além da extensão da isquemia, outros dados do exame estão associados a um prognóstico desfavorável, como o número de territórios acometidos, fração de ejeção (FE) baixa ou a queda da FE na fase de estresse, a presença de dilatação transitória do ventrículo esquerdo e o aumento da captação pulmonar do traçador. Por outro lado, a CPM normal foi associada a evolução benigna com baixa taxa de eventos graves, morte e IAM não-fatal, menor que 1% em dois anos, em estudo com quase 5000 pacientes.<sup>39</sup>

Dessa forma, a CPM está apropriadamente indicada em pacientes com DAC estável para avaliação e estratificação de risco em caso de piora dos sintomas ou aparecimento de novos; para estimativa funcional das lesões coronarianas estenóticas após conhecimento da anatomia, ou ainda, para avaliação da eficácia da terapia medicamentosa após 6 meses de início e/ou alteração da mesma.<sup>36,37</sup>

Na estratificação pré-operatória de cirurgias de risco intermediário ou alto, a CPM está devidamente indicada na avaliação de pacientes com capacidade funcional menor que 4 METS ou naqueles com impossibilidade de avaliação da



mesma, na presença de pelo menos 1 fator de risco: história prévia de DAC, história de IC, história de doença cerebrovascular, diabetes mellitus (DM) ou insuficiência renal.<sup>36,37</sup>

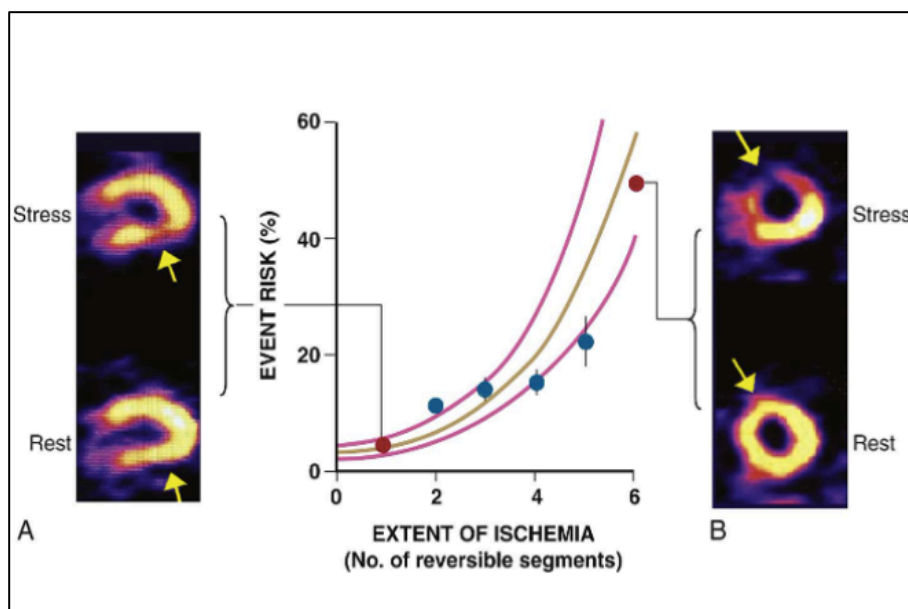


Figura 1: Implicações prognósticas das imagens de perfusão miocárdicas. Painel central: taxa de risco de eventos (morte e IAM) no seguimento de acordo com extensão da isquemia. Existe relação exponencial entre a extensão da isquemia e o risco de eventos. A e B: imagens de SPECT dois pacientes com angina estável. A: SPECT com pequena área de isquemia infero-apical classifica paciente como baixo risco. B: importante isquemia anterior e septal, classifica paciente como alto risco. Retirado do Braunwald 10th baseado em Ladenhiem ML, Pollock BH, Rozanski A, et al. Extent and Severity of Myocardial Hypoperfusion as Predictors of Prognosis in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. JACC, 1986; 7: 464-71.

No que se refere à pesquisa de viabilidade, a CPM está recomendada em pacientes elegíveis à revascularização que apresentam disfunção ventricular grave ( $FE < 40\%$ ), com objetivo de otimizar a seleção dos pacientes que podem de fato apresentar benefício com a abordagem.<sup>36,37</sup>

#### 2.4 - Cintilografia de perfusão miocárdica após revascularização percutânea

Os testes funcionais não invasivos desempenham importante papel na avaliação dos pacientes após intervenção percutânea, na investigação de etiologia isquêmica de sintomas recorrentes ou novos, na pesquisa de reestenose, na detecção de novas lesões e no acompanhamento da progressão de lesões não abordadas, assim como na estimativa da capacidade funcional.

Nesse contexto, é recomendada a utilização de testes de estresse associados à imagem, em detrimento ao teste ergométrico isolado devido a maior sensibilidade para detectar a isquemia, além da capacidade de documentar o território vascular acometido e de quantificar a extensão da área isquêmica.<sup>36,40,41</sup>

A CPM e o ecocardiograma (ECO) de estresse são os métodos considerados adequados, devendo a escolha ser baseada na disponibilidade e experiência locais, assim como nas particularidades de cada paciente, como idade, exposição radiação e janela ecocardiográfica.<sup>36,40,41</sup> Uma metanálise, incluindo nove estudos, verificou que a CPM e o ECO de estresse apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes para detecção de reestenose após ICP, comparados ao padrão-ouro, a cineangiocoronariografia, sensibilidade de 83% da CPM e 82% do ECO, especificidade 79% da CPM e 86% do ECO.<sup>42</sup>

Entre os pacientes capazes de atingir o nível adequado de exercício, definido como  $\geq 85\%$  da frequência cardíaca máxima prevista, o estresse físico, na esteira ou bicicleta, é a forma de estresse preferida pois fornece informações adicionais sobre a sintomatologia, capacidade funcional e a resposta hemodinâmica nas formas usuais de atividade. O estresse farmacológico com vasodilatadores ou inotrópicos fica reservado para pacientes que não conseguem desempenhar o esforço físico necessário.<sup>36,40,41</sup>

## **2.5 - Cintilografia de perfusão miocárdica após revascularização percutânea em pacientes sintomáticos**

Os pacientes que apresentam sintomas anginosos horas a dias após a revascularização percutânea, devem ser estratificados de forma invasiva com coronariografia, uma vez que, o surgimento de sintomas precoces, usualmente, decorre de complicações do procedimento, como oclusão aguda do vaso, espasmo coronariano transitório, trombose ou embolização distal.<sup>6,7</sup>

Em contrapartida, a recorrência de sintomas meses a anos após a abordagem pode representar reestenose, surgimento de novas lesões ou progressão de lesões não abordadas, sendo menos frequente as complicações imediatas relacionadas à intervenção. Nesses pacientes, a avaliação funcional não-invasiva é apropriada.<sup>6,7</sup>

Entretanto, é relevante ressaltar que a CPM efetuada nos primeiros meses após ICP tem menor especificidade em detectar complicações como a reestenose. Um estudo que avaliou o fluxo sanguíneo miocárdico na região abordada, demonstrou que existe uma resposta coronariana vasodilatadora anormal no leito vascular distal à estenose, que pode persistir por 7 dias a 3 meses.<sup>43</sup> Outro estudo

evidenciou que na maioria dos pacientes a acurácia diagnóstica da CPM após revascularização percutânea é excelente a partir de 6 meses.<sup>18</sup>

## **2.6 - Cintilografia de perfusão miocárdica após revascularização percutânea em pacientes assintomáticos**

A utilização da CPM no seguimento de pacientes assintomáticos após ICP vem sendo estudada nas últimas décadas. As primeiras publicações avaliaram o uso do teste nuclear nos primeiros 6 meses após o procedimento, em seguida, autores procuraram estabelecer o seu valor prognóstico quando realizado mais tardiamente nesse subgrupo. Alguns estudos incluíram pacientes sintomáticos, porém, a maioria dos participantes era assintomático do ponto de vista cardiovascular.

Zellweger et al acompanharam 356 pacientes submetidos à CPM após 6 meses de revascularização percutânea com colocação de stent convencional bem sucedida, comparando a incidência dos desfechos entre os grupos com perfusão normal e os grupos com isquemia sintomática e isquemia silenciosa. Detectaram isquemia relacionada ao vaso tratado em 23% dos pacientes, silenciosa em 62% dos casos, o que corresponde a 14% população total.<sup>44</sup>

Além disso, ao comparar as características dos pacientes com isquemia silenciosa e isquemia sintomática, encontraram menor extensão da isquemia entre os assintomáticos, evidenciada pelo SDS médio de 2,8 comparado ao SDS médio de 5,9 entre o grupo de sintomáticos, sendo esse escore considerado o único preditor independente de isquemia silenciosa.<sup>44</sup>

Em relação a valor prognóstico, a isquemia silenciosa foi associada a maior ocorrência de eventos, morte cardiovascular, IAM não-fatal e revascularização, comparado aos pacientes sem isquemia, porém obteve melhor sobrevida livre de eventos quando comparado ao grupo com isquemia sintomática, no seguimento médio de 4 anos, como demonstrado na Figura 2.

Georgoulis et al avaliaram o valor prognóstico da CPM após 5 a 7 meses da ICP com colocação de stent convencional em 246 pacientes assintomáticos. No seguimento médio de 8 anos, 13% pacientes apresentaram desfechos primários, morte cardiovascular e IAM não-fatal e 24,4% desfecho secundário revascularização. A extensão do defeito de perfusão pós estresse e a extensão da isquemia, quantificados através dos escores SSS e SDS, respectivamente, foram considerados os únicos preditores independentes de eventos.<sup>45</sup>

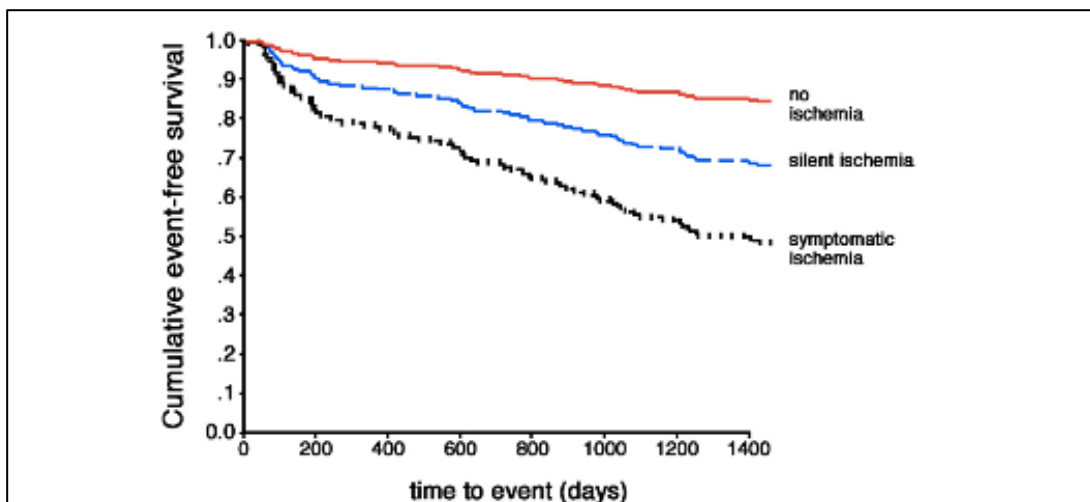


Figura 2: Sobrevida livre de eventos após ICP de acordo com a presença de isquemia e sintomas. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:33–40.

Rajagopal et al acompanharam 370 pacientes, sendo 76% assintomáticos, submetidos à revascularização percutânea com stent convencional. Após intervalo médio de 3,9 meses da abordagem, 23% dos participantes apresentavam isquemia. No seguimento médio de 2,5 anos, a taxa de eventos, morte e IAM não-fatal, entre pacientes com isquemia foi de 17% comparada a 9,1% entre aqueles com perfusão inalterada (pvalor=0,001). Na análise multivariada a extensão de isquemia foi considerada preditora de eventos, inclusive entre os assintomáticos.<sup>46</sup>

Em uma coorte prospectiva, Galassi et al seguiram 322 pacientes submetidos à CPM 4 a 6 meses após a revascularização percutânea incompleta com stent convencional e observaram que os pacientes com perfusão normal apresentaram bom prognóstico com taxa anual de eventos, morte cardiovascular, IAM não-fatal, revascularização e angina instável, menor que 2% após período médio de 33 meses. Por outro lado, aqueles com defeitos de perfusão menores (SSS 4-8) e maiores (SSS>8) tiveram maior risco de desenvolver eventos, com taxa anual de 5,1% e 8,5%, respectivamente, demonstrando a necessidade de acompanhamento e estratificação dos pacientes sabidamente portadores de lesões remanescentes, independente dos sintomas.<sup>47</sup>

Estudos subsequentes realizaram teste funcional mais tardiamente nos pacientes pós intervenção percutânea e também demonstraram a presença de isquemia silenciosa e o seu valor prognóstico. Nesses casos, acredita-se que além do mecanismo de reestenose tardia, a progressão de doença tenha contribuído para

recorrência dos defeitos de perfusão encontrados, e conseqüentemente, para ocorrência de eventos.

Acampa et al realizaram CPM após 12 a 18 meses da angioplastia, 67% colocação stent convencional e 33% por balão, e observaram a presença de isquemia em 22% dos 196 pacientes estudados, sendo 19% isquemia silenciosa. No seguimento médio de 3 anos, a incidência de eventos, morte cardiovascular, IAM não-fatal e revascularização foi de 36,3% entre aqueles com defeito reversível e apenas 4,3% entre aqueles com perfusão inalterada.<sup>48</sup>

O mesmo grupo reafirmou o valor prognóstico da presença e da extensão da isquemia detectadas na CPM 12 a 18 meses após a ICP no seguimento de 346 pacientes, 70% assintomáticos, submetidos à revascularização completa com stent convencional. Após um período médio de 31 meses, entre os pacientes com isquemia, a taxa de desfecho composto morte cardiovascular ou IAM não-fatal alcançou 12% comparada a 2% entre os pacientes com perfusão normal.<sup>49</sup>

Além disso, nesse estudo, um modelo composto por duas variáveis, o escore clínico, *prescan likelihood of ischemia*, e a presença de isquemia na CPM, foi criado para avaliar o risco de evento, morte ou IAM não-fatal, ao longo do tempo. Pacientes com perfusão normal (SDS < 2), permaneceram com baixo risco de eventos independente do escore clínico, e o tempo estimado para alcançar risco  $\geq$  2% foi > 48 meses na presença de escore clínico baixo e > 20 meses com escore intermediário. Por outro lado, aqueles com isquemia leve (SDS 2 a 6) ou severa, (SDS  $\geq$ 7) apresentaram maior risco de eventos, especialmente, quando associados ao escore clínico intermediário ou alto, demonstrando que a isquemia foi o preditor mais forte.<sup>49</sup>

Zellweger et al acompanharam 428 pacientes, inicialmente randomizados, 34% para terapia com stent convencional e 66% com stent farmacológico, com documentação da revascularização completa através de CPM normal após 6 meses. Após 5 anos de seguimento, realizaram nova CPM e a progressão de doença foi caracterizada pelo surgimento de defeitos de perfusão e/ou ocorrência de eventos relacionados à área não abordada. 23,1% dos pacientes que realizaram CPM apresentaram isquemia, destes 71% eram assintomáticos. Eventos IAM não-fatal e revascularização relacionados à artéria tratada foram mais frequentes, 14,3% x 9,8%,  $p=0,019$ , entretanto, a progressão de doença foi responsável por 40% dos eventos documentados no período analisado, independente do tipo de stent

empregado, demonstrando que a DAC permanece como uma doença progressiva após ICP bem sucedida.<sup>50</sup>

No estudo *BASKET Late Imaging*, Zellweger et al documentaram a presença isquemia em 19,4% dos 339 pacientes na CPM após 5 anos da intervenção percutânea, 31% stent convencional e 69% farmacológico. Entre os pacientes com isquemia, 83% eram assintomáticos, totalizando 16% do total de pacientes com isquemia silenciosa. Após seguimento médio de 3,7 anos, a taxa de eventos morte cardiovascular, IAM não-fatal e revascularização foi semelhante entre os pacientes com isquemia sintomática e isquemia silenciosa, 36% x 27%, pvalor =0,445, porém muito superior aos pacientes sem isquemia, 11%,  $p < 0,00.5$  (Figura 3). Esses achados reforçam a relevância prognóstica da isquemia silenciosa e sua capacidade de prever eventos futuros de forma no mínimo semelhante à isquemia sintomática, no seguimento tardio após ICP.<sup>51</sup>

O maior estudo publicado acerca do tema, foi uma metanálise, incluindo 29 estudos com 12874 pacientes, dos quais 68% assintomáticos, submetidos a teste funcional, sendo 22 CPM e 7 ECO de estresse, após revascularização percutânea ou cirúrgica. Os pacientes com perfusão alterada apresentaram mais eventos duros, morte cardiovascular e IAM (HR 1.2,95%CI 1,1-1,3) e maior mortalidade total (HR2.2 95% IC 1.3-3.1). A realização de revascularização percutânea prévia foi associada ao pior prognóstico. A idade e o intervalo de tempo após a revascularização foram inversamente associados à sobrevida.<sup>52</sup>

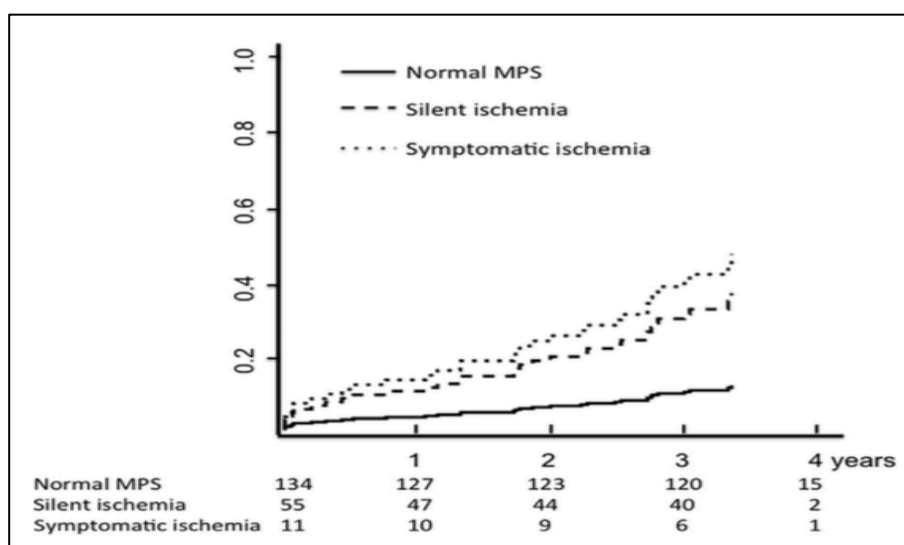


Figura 3: Taxa de eventos em pacientes com isquemia sintomática e silenciosa e pacientes com perfusão normal. Zellweger, MJ, Fahrni G, Ritter, M et al. Prognostic Value of "Routine" Cardiac Stress Imaging 5 Years After Percutaneous Coronary Intervention. The Prospective Long-Term Observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 2014 J 2014; 7:615–621.

## 2.7 - Impacto da nova abordagem no tratamento da isquemia silenciosa

Após o reconhecimento da isquemia silenciosa como preditor de eventos cardiovasculares futuros, alguns autores tentaram avaliar se as intervenções capazes de reduzir essa isquemia acarretariam melhora da sobrevida.

O estudo *Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP)* publicado em 1994 foi um dos pioneiros em testar estratégias para reduzir a isquemia silenciosa. 618 pacientes portadores de DAC estável comprovada angiograficamente e evidência de isquemia assintomática no teste ergométrico ou na monitorização eletrocardiográfica, foram randomizados para terapia medicamentosa ou revascularização percutânea ou cirúrgica. No seguimento após 12 semanas, os pacientes revascularizados apresentaram supressão mais significativa dos eventos isquêmicos no monitoramento eletrocardiográfico comparado aos que receberam terapia clínica.<sup>53</sup> E após 12 meses, a incidência do desfecho composto morte, IAM não-fatal, revascularização e angina instável, também foi menor entre aqueles submetidos ao procedimento cirúrgico ou percutâneo, comparado aos tratados conservadoramente.<sup>54</sup>

Em 2007, no estudo *SWISS Interventional Study on Silent Ischemia Type II (SWISS II)*, Erne et al randomizaram 201 pacientes após IAM com isquemia silenciosa no teste funcional para tratamento clínico ou revascularização percutânea. Após seguimento médio de 2,6 anos, 2,8% dos pacientes submetidos à ICP apresentaram eventos morte cardiovascular, IAM não-fatal e recorrência de sintomas, comparado a 6,3% daqueles tratados com terapia medicamentosa, revelando melhor prognóstico entre os revascularizados, em acordo com o estudo ACIP.<sup>55</sup>

Em contrapartida, em um subestudo do estudo *COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation)* publicado em 2012, Gosselin et al avaliaram a efetividade da ICP em adição à terapia clínica otimizada em 283 pacientes com isquemia silenciosa e não observaram diferenças significativas na ocorrência de eventos duros morte e IAM não-fatal entre os grupos de tratamento. Embora a mortalidade tenha sido menor no grupo de revascularizados em comparação ao grupo que recebeu terapia medicamentosa isolada, não foi encontrada relevância estatística, 7,5% X 11% , P = 0,12.<sup>56</sup>

Após estudos incluindo um amplo espectro de pacientes com DAC estável, Aldweib et al em 2013 avaliaram especificamente pacientes com revascularização

prévia à partir de um banco de 6750 pacientes encaminhados para realizar CPM após a intervenção. Desse total, 11,3% portadores de isquemia silenciosa foram identificados e acompanhados por um período médio de 5,7 anos, para análise do desfecho mortalidade geral. Os participantes foram separados de acordo com a terapia subsequente instituída, tratamento clínico (N=654, 85%) ou revascularização (N=115, 15%).<sup>57</sup> Um escore de propensão foi desenvolvido usando regressão logística para expressar fatores associados à decisão pela revascularização ou pelo tratamento clínico. Os pacientes revascularizados tinham maior extensão de isquemia ( $p=0,010$ ) e maior prevalência de DM ( $p=0,004$ ).

Nesse estudo, ocorreram 142 mortes, 18,3% dos pacientes revascularizados e 19,1 % dos tratados clinicamente foram à óbito, sem diferença estatística ( $p=0,84$ ). Na análise da sobrevida, foi utilizado um modelo de Cox para examinar a associação entre o tratamento aplicado e a mortalidade, após ajuste dos potenciais confundidores. Apenas a idade e hipercolesterolemia foram associados ao maior risco de morte e concluiu-se que nesse grupo de pacientes portadores de isquemia silenciosa após revascularização, repetir a abordagem não acarretou melhora da sobrevida.

Cabe destacar que ao longo das últimas décadas, houve uma importante evolução no tratamento clínico da DAC com desenvolvimento de novos medicamentos antiplaquetários, hipolipemiantes e antianginosos e maior ênfase à instituição de modificações no estilo de vida, o que certamente modificou o prognóstico da terapia clínica otimizada.

## **2.8 - Recomendações atuais no seguimento de pacientes sintomáticos após revascularização percutânea**

No que se refere ao acompanhamento dos pacientes assintomáticos após ICP, as diretrizes atuais não preconizam a realização de testes funcionais de rotina, principalmente, no período inferior a dois anos, estando a sua solicitação reservada à presença de condições específicas. É relevante destacar que tais recomendações estão fundamentadas em opiniões de especialistas.

O guideline da *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* para diagnóstico e manejo de DAC estável publicado em 2012, considera aceitável (Classe de recomendação IIa) a realização de teste funcional com imagem, CPM ou ECO estresse, após período igual ou superior a dois anos da



revascularização percutânea, em pacientes com evidência de isquemia silenciosa prévia ou considerados de alto risco para novo evento cardíaco, com história de revascularização incompleta. A realização de testes funcionais de rotina no período inferior a dois anos após a intervenção é classificada como Classe III. Ambas as recomendações apresentam nível de evidência C.<sup>40</sup>

O consenso americano sobre uso apropriado de técnicas de imagem na DAC, publicado em 2013, considera apropriada a realização de teste funcional com imagem, CPM ou ECO estresse, na avaliação dos pacientes que realizaram revascularização incompleta, nos quais a abordagem adicional é viável. E também utilizam o marco de dois anos após a ICP para classificar a indicação dos testes como raramente apropriada e possivelmente apropriada, respectivamente, antes e após os 24 meses.<sup>36</sup>

Segundo a diretriz europeia de revascularização miocárdica publicada em 2014, a realização de teste funcional com imagem pode ser considerado (Classe IIb) de rotina após dois anos da revascularização e é aceitável (Classe IIa) de forma precoce em subgrupos específicos: profissionais que exercem atividades de risco, atletas que participam de atividades competitivas, praticantes de atividades recreativas com alto consumo de oxigênio, sobreviventes de morte súbita abortada, diabéticos em especial insulínodos dependentes, pacientes que realizaram revascularização incompleta e pacientes multivasculares com lesões residuais intermediárias ou isquemia silenciosa. De forma semelhante às recomendações americanas, essas são baseadas em opiniões de especialistas.<sup>7</sup>

Em publicações anteriores as recomendações foram semelhantes. No consenso americano sobre o uso apropriado da imagem de 2009, a realização de teste funcional após ICP em pacientes assintomáticos no período inferior a dois anos foi considerada inapropriada e após dois anos incerta, sendo apropriada apenas nos casos de revascularização incompleta com possibilidade de nova abordagem.<sup>58</sup>

### 3 - JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, o desenvolvimento tecnológico do tratamento percutâneo tem sido acompanhado de um aumento significativo no número de angioplastias realizadas em portadores de DAC. Nesse cenário, os benefícios obtidos através da ICP precisam ser acompanhados por avanços similares no acompanhamento contínuo desses pacientes, o que inclui a implementação de modificações de estilo de vida e de terapia medicamentosa quando indicada, além da adoção de uma estratégia de seguimento que implique em melhorias no prognóstico a longo prazo após a revascularização.

No seguimento dos pacientes assintomáticos após ICP, estudos anteriores demonstraram que a utilização da CPM em intervalos variados após a angioplastia, inclusive menores que dois anos, pode ser uma ferramenta para estratificação de risco desses pacientes, de acordo com a presença e extensão da isquemia silenciosa pode ser possível identificar aqueles com maior chance de desenvolver eventos futuros. Por outro lado, estudos subsequentes que avaliaram o impacto de uma nova revascularização nessa população baseada na positividade da avaliação funcional, revelaram dados discordantes no que se refere à sobrevida a longo prazo.

Dessa forma, a literatura atual baseada na opinião de especialistas não recomenda a solicitação de testes funcionais de rotina no período inferior a dois anos, sendo aceitável a sua realização nesse intervalo apenas em subgrupos específicos, como naqueles submetidos à revascularização incompleta ou com passado de isquemia silenciosa.

Tendo em vista que os pacientes revascularizados de forma percutânea representam uma parcela substancial dos portadores de DAC e a carência de trabalhos mais atuais que abordem a questão, em especial no Brasil, na era de stent farmacológico, torna-se relevante um estudo que inclua uma população representativa a fim de avaliar o impacto da CPM na evolução dos pacientes assintomáticos após ICP.

## **4 - OBJETIVOS**

### **4.1 - Principal**

- Avaliar a associação entre os fatores clínicos e cintilográficos dos pacientes assintomáticos submetidos a CPM após ICP e ocorrência dos desfechos mortalidade, mortalidade cardiovascular, IAM não-fatal e revascularização.

### **4.2 - Secundários**

- Estimar a prevalência de isquemia em pacientes assintomáticos após ICP e os fatores clínicos relacionados à sua presença.
- Comparar as características clínicas e cintilográficas entre os pacientes com isquemia na CPM que realizaram nova revascularização e os que não a fizeram.
- Avaliar as indicações e o momento de realização da CPM no seguimento dos pacientes assintomáticos após ICP.
- Comparar as características clínicas e cintilográficas entre pacientes que realizaram CPM no intervalo inferior e superior a dois anos após a ICP.

## **5 - MÉTODOS**

### **5.1 - Modelo do estudo**

- Estudo observacional com coleta retrospectiva dos dados.

### **5.2 - População do estudo**

- Pacientes que realizaram CPM de forma consecutiva na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI) unidade Leblon, situada no Rio de Janeiro (RJ), no período de março de 2008 a novembro de 2012, encaminhados com solicitação de seus médicos assistentes.

### **5.3 - Identificação dos pacientes**

- Consulta ao banco de dados criado no programa Excel da Microsoft© pela equipe do laboratório de medicina nuclear da CDPI Leblon, no qual os dados clínicos e cintilográficos de todos os pacientes são armazenados. As informações são coletadas pelo médico responsável pela realização do exame.

### **5.4 - Fonte de coleta de dados**

- Banco de dados de pacientes que realizaram CPM na CDPI Leblon.
- Sistema da CDPI (Multimed).
- Entrevistas telefônicas e aplicação de questionário padronizado. (ANEXO I)
- Banco de Nascimentos e Óbitos do Tribunal de Justiça do estado do RJ.
- Base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) referente aos óbitos de residentes no estado do RJ no período de 2008 a 2016.

### **5.5 - Critérios de inclusão**

- Pacientes submetidos à ICP antes da CPM.

### **5.6 - Critérios de exclusão**

- Pacientes que realizaram CRVM do miocárdio antes da CPM.
- Presença de sintomas no momento da realização da CPM.

## **5.7 - Descrição do estudo**

### **5.7.1 - Local**

A CDPI, situada no Bairro Leblon, zona sul da cidade do RJ, é uma clínica especializada que dispõe de equipamentos de alta complexidade tecnológica, inclusive na modalidade medicina nuclear e tem como público alvo predominante os usuários da saúde suplementar, e em menos número, pacientes particulares. Não contempla pacientes provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS).

### **5.7.2 - Identificação dos pacientes e coleta de dados**

A partir do banco de dados contendo as informações dos pacientes que realizaram CPM na CDPI, foram selecionados os pacientes que fizeram o exame do período de março de 2008 a novembro de 2012 e aplicados o critério de inclusão. Um novo banco foi elaborado contendo os participantes do presente estudo, com suas características clínicas e dados do exame realizado. Informações adicionais foram extraídas do sistema da CDPI.

O seguimento dos pacientes foi realizado através de entrevistas telefônicas semestrais e aplicação de questionário padronizado contendo perguntas sobre óbito e eventos cardiovasculares. Datas da ICP prévia não registradas no banco de dados inicial, também foram obtidas neste momento. As ligações foram realizadas por um médico e dois acadêmicos de medicina especificamente treinados. Os eventos foram confirmados mediante contatos com os médicos assistentes ou registros hospitalares.

Os óbitos da população também foram avaliados através da consulta ao Banco de Nascimentos e Óbitos do Tribunal de Justiça do RJ, ferramenta pública disponível na internet desde 26 de janeiro de 2015 (site <http://www4.tjrj.jus.br/SEIDEWEB/default.aspx>), já utilizada em pesquisas recentes da UFRJ.<sup>59,60</sup> É um sistema que permite a obtenção de informações relativas a registros de nascimento e óbito realizados em todo o Estado do RJ, a partir de 01 de agosto de 2007, a partir de dados relativos ao nome do cidadão, nome da mãe, nome do pai, data de nascimento, data de óbito ou Cadastro de Pessoas Física.

Os óbitos registrados nas entrevistas telefônicas e/ou no banco eletrônico foram confirmados através de consulta ao banco de dados do SIM do RJ. Nessa mesma consulta, a causa básica de morte foi identificada, sendo considerada morte cardiovascular todas aquelas incluídas no capítulo IX da Classificação Internacional

de Doenças (CID-10), que engloba as doenças do aparelho circulatório.

Os pacientes não contactados através de ligações e que não realizaram exames subsequentes na CDPI, foram considerados vivos se não encontrados no Banco de Nascimentos e Óbitos do Tribunal de Justiça do RJ ou no Banco de dados do SIM, porém foram considerados como perda de seguimento em relação aos demais desfechos.

## **5.8 - Desfechos**

### **Primários**

- Mortalidade
- Mortalidade cardiovascular
- IAM não-fatal

### **Secundário**

- Revascularização cirúrgica ou percutânea.

## **5.9 - Cintilografia de perfusão miocárdica**

### **5.9.1 - Protocolo**

O Protocolo utilizado foi o de dois dias, ou seja, as fases de estresse e repouso foram realizadas em dias diferentes não fazendo diferença a ordem de realização das mesmas. O radiotraçador utilizado foi o  $^{99m}\text{Tc}$  associado ao sestamibi.

Na fase de repouso foi injetada uma dose de 20 mCi  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi e após 30 a 40 minutos realizada a aquisição da imagem pela técnica de gated-SPECT. Na fase de estresse foi injetada uma dose de 20 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi durante o teste ergométrico ou estresse farmacológico (vasodilatador ou inotrópico) e após 15 a 30 minutos realizada a aquisição das imagens também pela técnica de gated-SPECT.

### **5.9.2 - Teste Ergométrico**

Os pacientes foram submetidos ao teste ergométrico mediante a indicação e solicitação de seu médico assistente e quando permitido, foram orientados a interromper o uso de nitratos por 6 horas, e beta bloqueadores e/ou antagonistas de canais de cálcio por 48 horas, principalmente em casos de avaliação diagnóstica.

Os exames foram realizados em esteira rolante, segundo o protocolo de BRUCE, limitado por sintomas e sob monitorização contínua do ECG nas derivações

CM5, V2 e aVf. Registros eletrocardiográficos de 12 derivações foram obtidos em repouso e ao final de cada estágio do protocolo, a cada três minutos. A pressão arterial foi aferida antes do início do exame, ao final de cada estágio do protocolo durante a fase de esforço e a cada minuto durante a fase de recuperação, a qual foi realizada de forma ativa, com a esteira rolante na velocidade de 1,7 milhas/h durante quatro minutos.

O  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi foi injetado em acesso venoso periférico no pico do exercício, sendo os pacientes encorajados a continuar o exercício por pelo menos mais um minuto após a injeção do mesmo.

O teste ergométrico foi concluído no limite da exaustão física das pacientes, ou interrompido na presença de critérios previamente definidos: 1) angina moderada a grave, 2) hipotensão arterial durante o esforço, decréscimo superior a 10 mmHg da pressão arterial sistólica em relação valor basal; 3) fadiga ou dispnéia excessiva; 4) arritmia ventricular potencialmente grave ou supraventricular sustentada; 5) infradesnivelamento do segmento ST superior a 2 mm; 6) supradesnivelamento do segmento ST superior a 1 mm em derivações em que não são observadas ondas Q patológicas, com exceção de V1 e aVR; 7) sinais de baixo débito cardíaco; 8) pressão arterial sistólica superior a 250 mmHg e/ou diastólica superior a 115 mmHg e 9) por solicitação do paciente.

Para o exame ser considerado adequado o paciente precisava atingir, pelo menos, 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade. Caso contrário, na ausência de contraindicações, o mesmo era encaminhado para realização de estresse farmacológico.

Os resultados eletrocardiográficos do teste ergométrico foram interpretados como positivos nas seguintes situações: alterações do segmento ST-T em relação ao ECG basal com infradesnivelamento do segmento ST igual ou maior a 1,5 mm de forma ascendente ou igual ou maior a 1,0 mm de forma ascendente lenta, retificada ou descendente e que persistisse no mínimo, 80 milissegundos além do ponto J do ECG.

Todos os dados clínicos, hemodinâmicos, autonômicos e eletrocardiográficos foram armazenados para futuras análises, em banco de dados eletrônico do laboratório de medicina nuclear.

### 5.9.3 - Estresse Farmacológico

O estresse farmacológico foi realizado de acordo com a solicitação de seu médico assistente ou na impossibilidade de realização do teste ergométrico adequado, seja por má adaptação ao ergômetro ou pela presença de comorbidades, e na presença de contraindicações como BRE completo e/ou de marcapasso definitivo.

Duas modalidades de estresse farmacológico foram utilizadas, o dipiridamol como vasodilatador e a dobutamina como inotrópico. Somente os pacientes com contraindicações ao dipiridamol foram submetidos ao estresse com dobutamina, sendo elas: asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, hipotensão arterial (pressão sistólica inferior a 90 mmHg), bloqueios atrioventriculares avançados não protegidos por marcapasso ou hipersensibilidade ao medicamento.

Para a realização de prova farmacológica com vasodilatador foi mandatório um preparo dietético por pelo menos 12 horas que precederam a fase de estresse, sem consumo de alimentos, bebidas e/ou medicamentos que continham ou eram derivados de xantinas, como, por exemplo, cafeína, teofilina e teobromina.

O dipiridamol foi administrado por via endovenosa durante quatro minutos e a dose preconizada foi de 0,56 mg/kg. O  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi foi injetado entre o segundo e o quarto minuto após o término da infusão do dipiridamol, período correspondente ao seu pico de ação. A aminofilina foi administrada após dois minutos da injeção do radiotraçador. Durante todo o período do exame, os dados clínicos, eletrocardiográficos e hemodinâmicos foram registrados e armazenados para análise posterior.

A dobutamina foi administrada por via endovenosa através de bomba de infusão na dose inicial de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , com incrementos progressivos de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , a cada três minutos, até a dose máxima de 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . O radiotraçador foi injetado quando alcançado 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade e a infusão continuada por mais um minuto. Na ausência de contraindicações, glaucoma e hiperplasia prostática, a atropina foi utilizada para a sensibilização da ação do agente estressor a fim de que a frequência cardíaca fosse alcançada.

Durante todo o período do exame, os dados clínicos, eletrocardiográficos e hemodinâmicos foram registrados e armazenados em banco de dados eletrônico do laboratório de medicina nuclear para posterior análise.



#### **5.9.4 - Aquisição e reconstrução dos estudos de cintilografia miocárdica de perfusão**

As imagens da CPM foram adquiridas pela técnica de gated-SPECT em gama câmara Ventri, GE Healthcare ©, equipada com dois detectores angulados em 90 graus. Os dados foram adquiridos via colimadores de alta resolução, baixa energia e feixes paralelos que assumem uma geometria ortogonal. A aquisição da imagem foi feita em uma órbita circular, sendo realizadas ao todo 60 projeções planares (30 projeções por cada detector) a cada 3 graus. O tempo de aquisição em cada projeção foi de 15 segundos para os estudos adquiridos em repouso e após estresse.

As imagens foram armazenadas em sistema computadorizado especializado GE, utilizando a matriz de 64x64, com largura e profundidade do pixel em torno de 0,6 cm. O fotopico de energia do  $^{99m}\text{Tc}$  foi centrado em 140 keV com uma janela de 15%. Na reconstrução interativa foi usado o Evolution for Cardiac (GE), o qual utiliza 12 interações e o software Myometrix (GE Healthcare).

#### **5.9.5 - Interpretação dos estudos de cintilografia miocárdica de perfusão**

A interpretação dos estudos de CPM foi realizada por dois observadores com ampla experiência, de forma independente. A correlação inter e intra observadores foi testado anteriormente em estudo do mesmo grupo.<sup>61</sup>

Com objetivo de padronizar da análise segmentar do miocárdio do ventrículo esquerdo e a minimizar a subjetividade na interpretação, foi utilizado o sistema de escores padrão.<sup>30</sup> Neste, o miocárdio é dividido em 17 segmentos para orientação topográfica: quatro segmentos na região apical (ântero-apical, septo-apical, ínfero-apical e látero-apical), seis segmentos na região médioventricular (anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral), seis segmentos na região basal (anterior, ântero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e ântero-lateral) todos no eixo curto e um segmento apical na região médio-ventricular do eixo longo vertical (Figura 4).

A quantificação da captação do radiotraçador  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi foi avaliada em cada segmento, de forma graduada em uma escala de zero a quatro, sendo: 0 = captação normal; 1 = leve redução da captação; 2 = moderada redução da captação, 3 = grave redução da captação; 4 = ausência de captação.

Os valores atribuídos a cada um dos 17 segmentos foram adicionados na

fase de estresse, denominado escore somado do estresse ou SSS (Summed Stress Score) e na fase de repouso, denominado escore somado de repouso ou SRS (Summed Rest Score). A diferença entre estes dois escores é denominada escore somado da diferença ou SDS (Summed Difference Score) e representa o grau de reversibilidade ou de hipocaptação transitória

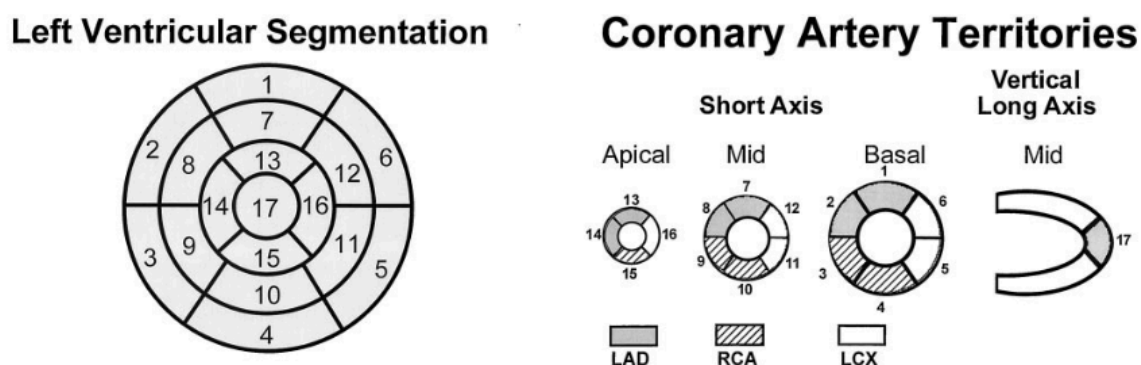


Figura 4: Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos e os territórios coronarianos. Short Axis-eixo curto; Vertical Long Axis-eixo longo vertical; LAD – artéria descendente anterior; RCA – artéria coronária direita LCX – artéria circunflexa. Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging. A Report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. Circulation. 2009;119:154-186.

### 5.10 - Análise estatística

- Os dados coletados foram armazenados em banco de dados específico, elaborado no programa SPSS versão 23.0, onde foi realizada a análise estatística.
- As variáveis categóricas foram descritas pela sua frequência e as variáveis numéricas por sua média e desvio padrão, ou por mediana e percentis, de acordo com o padrão de distribuição avaliado pelo teste de Kolmogorov-Sminov.
- As variáveis categóricas foram analisadas utilizando os testes chi-quadrado e as variáveis contínuas utilizando o teste t de student.
- O valor de  $p < 0,05$  foi definido como estatisticamente significativo.
- As variáveis com significância estatística na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, utilizando a regressão logística e modelo de COX. Foram excluídas as variáveis que apresentavam correlações significativas entre si.
- As curvas de sobrevida de diferentes subgrupos foram avaliadas pelo

estimador de Kaplan Meier e comparadas entre si pelo teste logrank.

### **5.11 - Aspectos éticos**

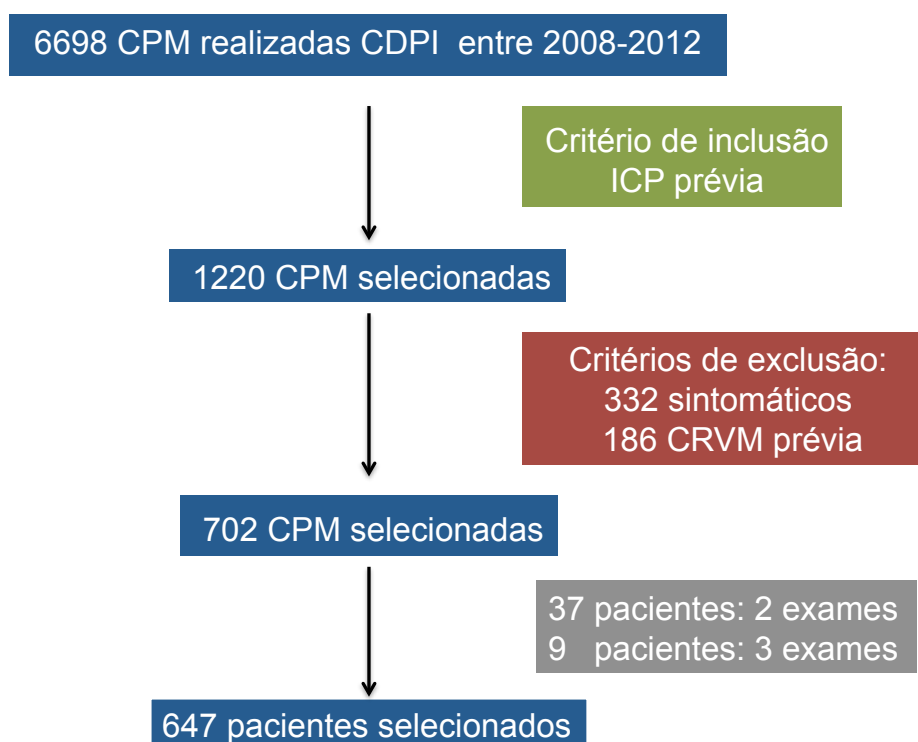
Este estudo foi aprovado Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho através da Plataforma Brasil em 11 de novembro de 2016, sob o parecer 1.817.684. (Anexo II)

O banco de dados do SIM dos anos de 2008 a 2016 foi cedido pela Subsecretaria de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado do RJ, mediante a assinatura de termo de responsabilidade pelo autor.

## 6 - RESULTADOS

No período de março de 2008 a novembro de 2012, 6698 CPM foram realizadas na CDPI. Foram selecionados 1220 exames de pacientes previamente submetidos à ICP. Destes, 332 exames foram excluídos pois pacientes apresentavam sintomas no momento da sua realização e 186 por já terem sido submetidos à CRVM. Dessa forma, 702 CPM contemplaram os critérios estabelecidos na metodologia do estudo. 45 pacientes fizeram mais de 1 exame no período e, nesses casos, apenas o primeiro exame foi considerado. Assim, 647 pacientes foram incluídos no estudo, como evidenciado na figura 5

**Figura 5: Fluxograma de seleção dos pacientes**

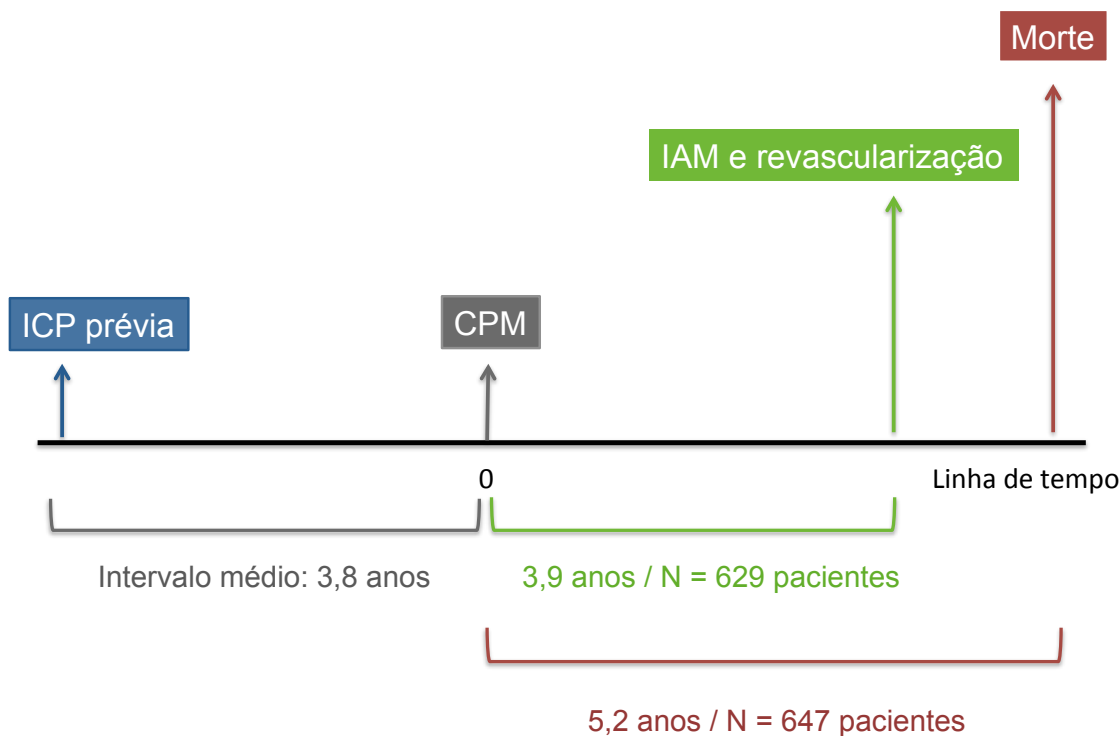


*CPM- cintilografia de perfusão miocárdica; CDPI-Clínica de Diagnóstico por Imagem; CRVM-cirurgia de revascularização miocárdica.*

O tempo médio de seguimento na análise da mortalidade foi de  $5,2 \pm 1,6$  anos, sem perda de acompanhamento, uma vez que foi realizado mediante a consulta ao banco de óbitos. Em contrapartida, na análise dos demais desfechos avaliados através de entrevistas telefônicas houve perda de seguimento de 18 pacientes, 2,8% da população, e o tempo médio de acompanhamento foi de  $3,9 \pm$

1,5 anos, como descrito na Figura 6.

**Figura 6: Seguimento da população**



*ICP-intervenção coronariana percutânea; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; IAM- infarto agudo do miocárdio.*

A análise das características demográficas da população, conforme demonstrado na tabela 1, revelou pacientes com idade entre 35 e 92 anos, com a média  $66,1 \pm 10$  anos. Houve predomínio do sexo masculino, correspondendo a mais de 70% dos casos.

Na análise das características clínicas, as comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia (DLP) e DM. Menos de 10% dos pacientes se declaram tabagistas ativos, porém cerca de 30% afirmaram ser ex-tabagistas. IAM prévio foi relatado por pouco mais de 50% dos pacientes.

Os 18 pacientes perdidos no seguimento foram comparados aos 629 contactados e não foram observadas diferenças clínicas estatisticamente significantes entre os dois grupos, considerando a idade, sexo e as prevalências das principais comorbidades. Da mesma forma, não foram encontradas divergências significativas nos achados da CPM, no que se refere ao tipo de estresse utilizado,

resultados da perfusão e FE, Tais achados demonstram equivalência entre os dois grupos e sugerem que os resultados encontrados sejam representativos de toda população. (Tabela 2)

**Tabela 1: Características da população do estudo**

<b>Características</b>	<b>N = 647</b>
Idade média, anos (DP ±)	66,1 ± 10
Sexo masculino	464 (71,7%)
Hipertensão arterial	411 (63,5%)
Dislipidemia	378 (58,4%)
Diabetes mellitus	189 (29,2%)
IAM prévio	342 (52,8%)
Tabagismo atual	48 (7,4%)
Tabagismo prévio	204 (31,5%)
História Familiar DAC	193 (29,8%)

*DAC- doença arterial coronariana; IAM- infarto agudo do miocárdio*

As ICP prévias foram realizadas no período de julho de 1993 a outubro de 2012, sendo abril de 2006 a média e março de 2008 a mediana dessas datas, como mostra o histograma da Figura 7. Desse total de procedimentos, 43,7% foram realizados no contexto de SCA. O intervalo de tempo entre a ICP prévia e a CPM variou de 16 dias a 6115 dias, com media de 3,8 anos e mediana de 3 anos (Figura 8). 269 exames (41,6%) foram realizados no período inferior a dois anos.

Em relação à CPM, entre as suas indicações, a realização de exame de controle após ICP foi a mais frequente, chegando a 75% dos casos. A revascularização incompleta foi a segunda justificativa mais comum, seguida de avaliação pré-operatória. Em menores proporções foram citadas como indicações, a

presença de outros testes funcionais ou anatômicos positivos e a piora da função ventricular. Todas as indicações estão representadas na Figura 9.

**Tabela 2: Características da população com e sem seguimento**

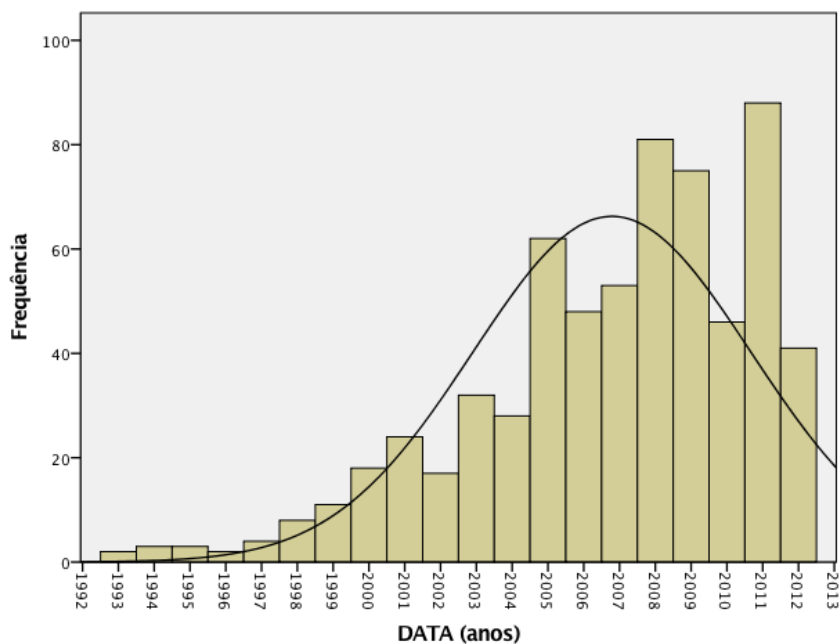
<b>Características</b>	<b>Com seguimento N = 629</b>	<b>Sem seguimento N = 18</b>	<b>P valor</b>
Idade média, anos (DP ±)	66,2 ± 10,5	63,4 ± 11,1	0,752
Sexo masculino	452 (71,9%)	12 (66,7%)	0,630
HAS	398 (63,3%)	13 (72,2%)	0,437
DLP	364 (57,4%)	14 (77,8%)	0,091
Diabetes Mellitus	185 (29,4%)	4 (22,2%)	0,508
IAM prévio	332 (52,8%)	10 (55,6%)	0,816
Estresse físico	374 (59,5%)	11 (61,1%)	0,913
Perfusão			0,903
Normal	295 (46,9%)	9 (50%)	
Anormal com Isquemia	189 (30,0%)	4 (22,2%)	
Anormal sem isquemia	145 (23,1%)	5 (27,8%)	
FE média	53,3 ± 12,5	48,2 ± 14,9	0,196

*HAS-hipertensão arterial sistêmica; DLP-dislipidemia; DM-diabetes mellitus; IAM-infarto agudo do miocárdio, FE-fração de ejeção.*

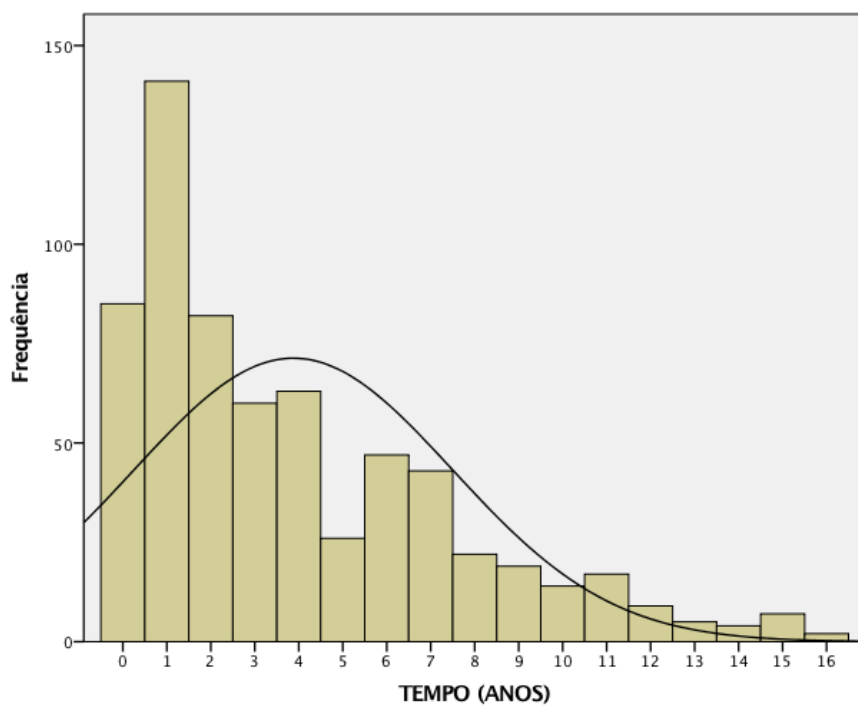
O protocolo de estresse físico foi o mais utilizado, totalizando 385 pacientes (59,5%), seguido pelo protocolo de estresse farmacológico com dipiridamol utilizado em 256 pacientes (39,5%). A dobutamina foi administrada em apenas 6 casos (1%).

As CPM foram normais em 47% dos pacientes. Defeitos de perfusão foram encontrados em 343 dos 647 pacientes, distribuídos entre 92 defeitos reversíveis, 150 defeitos fixos e 101 defeitos mistos. Dessa forma, as CPM anormais com isquemia totalizaram 30% dos exames. Esses resultados estão descritos nas Figuras 10 e 11. A FE média encontrada foi de 53,20 ± 12,66.

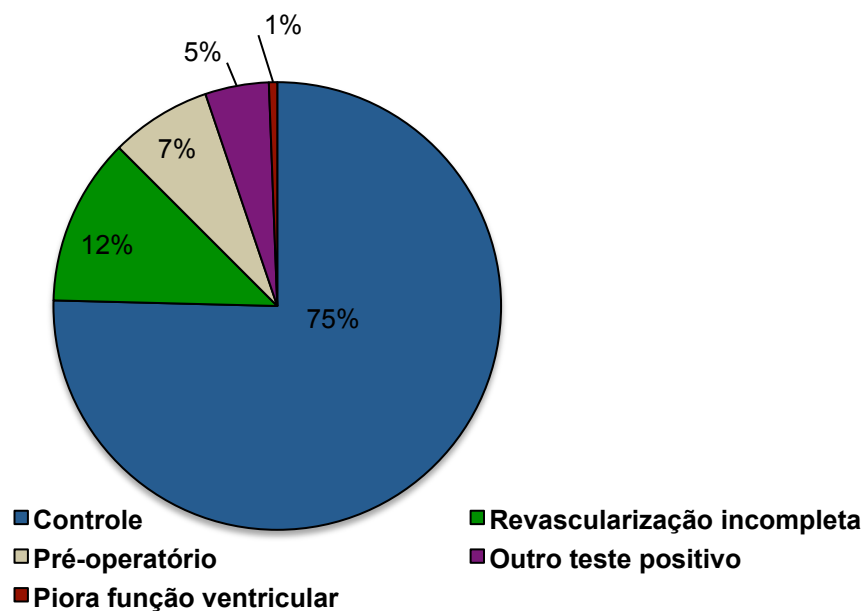
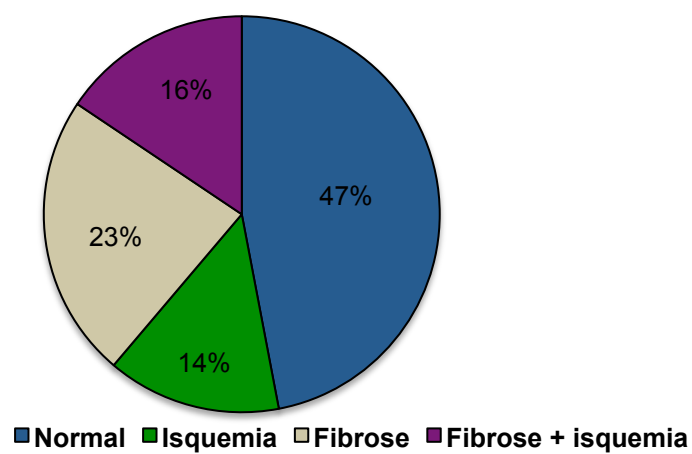
**Figura 7: Histograma das datas das intervenções percutâneas**



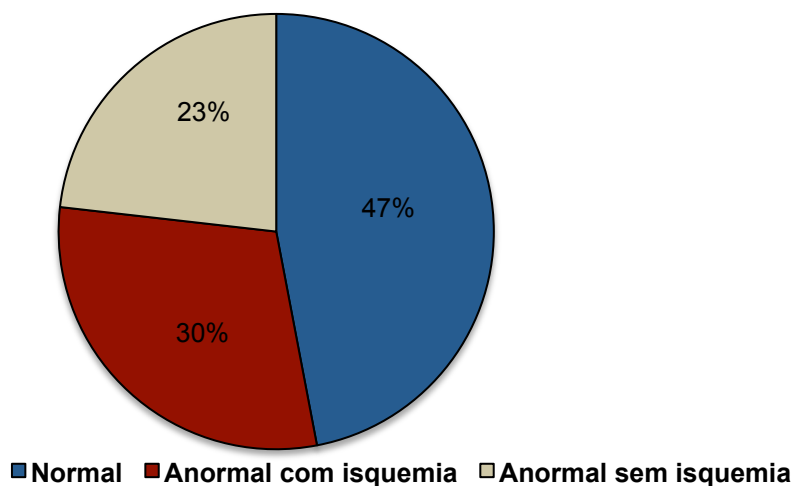
**Figura 8: Histograma do intervalo entre a ICP prévia e a CPM**





**Figura 9: Indicações da cintilografia de perfusão miocárdica****Figura 10: Resultados da perfusão da cintilografia de perfusão miocárdica**

**Figura 11: Resultados da perfusão da cintilografia de perfusão miocárdica de acordo com presença de isquemia** 49



As características clínicas e cintilográficas da população de acordo com a presença de isquemia estão descritas na Tabela 3. Entre os pacientes com isquemia foi observada maior prevalência de IAM prévio, de ICP prévia no contexto de SCA, e de revascularização incompleta como indicação da CPM ( $p < 0,001$ ). Por outro lado, no grupo sem isquemia, a realização de exame de controle foi a justificativa mais frequente para CPM.

Foram encontrados valores menores de FE média nos pacientes com isquemia porém com  $p = 0,065$ . Na análise multivariada por regressão logística, a presença de IAM prévio e a indicação da CPM revascularização incompleta foram considerados preditores independentes de isquemia. (Tabela 4)

Foram registradas 61 mortes, 27 foram por causas cardiovasculares, sendo a DAC a líder desse grupo, responsável por 15 óbitos, 9 decorrentes de IAM. As taxas anuais de morte e morte cardiovascular foram 2% e 0,9%. A mortalidade foi maior entre os pacientes com CPM anormal sem isquemia, seguido pelo grupo com CPM anormal com isquemia, e menos encontrada no grupo com perfusão normal (Tabela 5), sendo a taxa anual de óbitos em cada grupo, respectivamente, 3,3%, 2% e 1,2%. A mortalidade cardiovascular seguiu o mesmo padrão de incidência nos grupos, com taxa anual de 1,4%, 0,9% e 0,5%.

Ocorreram 22 IAM não-fatais e esse desfecho também foi mais prevalente entre aqueles com CPM anormal sem isquemia comparado aos demais participantes, porém sem relevância estatística. (Tabela 6)

Foram documentadas 139 revascularizações, 10 pacientes realizaram

cirurgia de revascularização miocárdica, 126 foram submetidos à intervenção percutânea e 3 realizaram ambos. A taxa anual de revascularizações foi de 4,6%, mais expressiva durante o primeiro ano de seguimento comparada à encontrada nos anos seguintes, 11,9% x 3,4%. Entre os grupos, a revascularização foi mais frequente entre os pacientes com isquemia, com taxa anual de 10,3%, e menos expressiva entre os pacientes com perfusão normal e anormal sem isquemia, nos quais teve taxa anual de 3,7% e 3,0%, respectivamente. (Tabela 6)

**Tabela 3: Características da população e presença de isquemia**

Características	Sem isquemia N = 454	Com Isquemia N = 193	pvalor
Idade média, anos (DP ±)	66,30 ± 10,2	65,67 ± 10,3	0,489
Sexo masculino	329 (72,5%)	135 (69,9%)	0,515
Hipertensão arterial	281 (61,9%)	130 (67,4%)	0,187
Dislipidemia	261 (57,5%)	117 (60,6%)	0,257
Diabetes mellitus	127 (28%)	62 (32,1%)	0,288
Infarto agudo prévio	210 (46,3%)	132 (68,4%)	<b>&lt;0,001</b>
ICP em SCA	177 (39%)	106 (54,9%)	<b>&lt;0,001</b>
Indicação CPM			<b>&lt;0,001</b>
Controle	362 (79,7%)	126 (65,3%)	
Revascularização incompleta	<b>35 (7,7%)</b>	<b>43 (22,3%)</b>	
Pré-operatório	30 (6,6%)	17 (8,8%)	
Outros	27 (5,9%)	7 (3,6%)	
Estresse Farmacológico	170 (37,4%)	86 (44,6%)	0,091
Fração de ejeção	53,8 0 ± 8,8	51,8 ± 12,9	0,065

*DAC-doença arterial coronariana; ICP-intervenção coronariana percutânea; SCA-síndrome coronariana aguda; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica*

**Tabela 4: Preditores independentes de isquemia**

<b>Características</b>	<b>Análise Univariada OR (95% CI)</b>	<b>p valor</b>	<b>Análise Multivariada OR (95% CI)</b>	<b>p valor</b>
Idade > 70 anos	0,36 (0,65 -1,30)	0,489	0,82 (0,55 – 1,20)	0,309
Sexo masculino	1,13 (0,78 -1,63)	0,515	1,35 (0,89 – 2,05)	0,155
Diabetes Mellitus	1,22 (0,85 - 1,76)	0,288	1,30 (0,88 – 1,93)	0,179
IAM prévio	2,51 (1,77 – 3,59)	<b>&lt;0,001</b>	2,87 (1,60 – 5,13)	<b>&lt;0,001</b>
ICP prévia por SCA	1,90 (1,36 – 2,68)	<b>&lt; 0,001</b>	0,71 (0,41 – 1,24)	0,229
Fração de ejeção < 50%	1,52 (1,08 – 2,16)	0,018	1,61 (0,78 – 1,71)	0,454
Estresse farmacológico	1,34 (0,95 – 1,89)	0,091	1,22 (0,84 – 1,78)	0,294
Indicação CPM revasc incompleta	3,43 (2,11 – 5,57)	<b>&lt; 0,001</b>	2,99 (1,80 - 4,98)	<b>&lt;0,001</b>

*IAM- infarto agudo do miocárdio; ICP-intervenção coronariana percutânea; SCA-síndrome coronariana aguda; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica.*

**Tabela 5: Desfechos morte e morte cardiovascular (N total=647)**

<b>DESFECHOS</b>	<b>Normal N = 304</b>	<b>Anormal com isquemia N = 193</b>	<b>Anormal sem isquemia N =150</b>	<b>pvalor</b>
Morte (61)	19 (6,3%)	21 (10,9%)	21 (14%)	<b>0,021</b>
Morte CV (27)	7 ( 2,3%)	9 (4,7%)	11 (7,3%)	0,064

*Morte CV- morte cardiovascular*

**Tabela 6: Desfechos IAM não-fatais e revascularização (N total=629)**

<b>DESFECHOS</b>	<b>Normal N = 295</b>	<b>Anormal com isquemia N = 189</b>	<b>Anormal sem isquemia N =145</b>	<b>pvalor</b>
IAM não-fatal (22)	13 (4,4%)	7 (3,7%)	11(7,6%)	0,295
Revascularização (139)	52 (17,6 %)	68 (36%)	19 (13,1%)	<b>&lt;0,001</b>

*IAM-infarto agudo do miocárdio.*

Na análise univariada foram considerados preditores significativos de mortalidade: HAS, DM, IAM prévio e a utilização do protocolo de estresse farmacológico. Adicionalmente, a idade média naqueles que morreram foi

estatisticamente maior ( $p=0,0031$ ).

A indicação da CPM foi outro fator associado ao maior risco de morte ( $p=0,002$ ). No grupo de óbitos, a indicação de avaliação pré-operatória foi mais frequente, 19,7% x 6%, ao passo que a indicação de exame de controle foi comparativamente menor, 65,6% x 76,5%.

Conforme mencionado anteriormente, a perfusão anormal mostrou forte correlação estatística com a mortalidade no período de seguimento ( $p=0,001$ ). Especialmente no que se refere à perfusão anormal restrita à fibrose, encontrada em 34,4% daqueles que sofreram o evento comparado a 22% daqueles livres do desfecho. Os valores do SSS e do SRS foram significativamente maiores naqueles que morreram. Por outro lado, a FE média foi significativamente menor no mesmo grupo. Todas as variáveis testadas estão descritas na Tabela 7.

Na análise multivariada por regressão logística, a maioria das variáveis inicialmente relacionadas à mortalidade mantiveram tal associação, com exceção da HAS (Tabela 8). O modelo de regressão foi construído considerando as variáveis que revelaram significância estatística na análise univariada. Com a ressalva de que não foram incluídas de forma concomitante variáveis com correlações significativas entre si.

Dessa forma, ao utilizar o SSS no modelo, IAM prévio, resultado da perfusão, FE e o SRS foram excluídos. Foram utilizados a idade média >70 anos e o SSS >4, pois o aumento da mortalidade foi mais evidente a partir desses valores. Dentre as indicações da CPM, a avaliação pré-operatória foi incluída no modelo combinado pois foi a única que apresentou relevância estatística no modelo simplificado.

A curva de Sobrevida de Kaplan-Meier estratificada entre perfusão normal e anormal (Figura 12) evidencia que a sobrevida após a CPM foi significativamente menor entre os pacientes com a presença de qualquer defeito a partir do segundo ano de seguimento, sendo esta diferença mais expressiva após 72 meses, conforme demonstrado pela separação entre as curvas e pelo resultado do teste de LogRank.

A Figura 13 representa a curva de sobrevida estratificada entre os resultados da perfusão, separando a perfusão anormal de acordo com presença ou não de isquemia. Novamente, observa-se uma clara separação do grupo com perfusão normal daqueles com perfusão alterada.

**Tabela 7: Características clínicas, cintilográficas e da ICP prévia de acordo com a mortalidade**

<b>Características</b>	<b>Óbitos= 61</b>	<b>Vivos = 586</b>	<b>P valor</b>
Idade média, anos (DP ±)	73,29 ± 9,2	65,37 ±10,4	<b>&lt;0,001</b>
Sexo masculino	41 (67,2%)	423 (72,2%)	0,412
Hipertensão arterial	48 (78,7%)	363 (61,9%)	<b>0,010</b>
Dislipidemia	35 (57,4%)	343 (58,5%)	0,862
Diabetes Mellitus	364(55,7%)	155(26,5%)	<b>&lt;0,001</b>
IAM prévio	42(68,9%)	300 (51,2%)	<b>0,009</b>
ICP prévia SCA	24 (39,3%)	259 (44,2%)	0,467
Tempo ICP-CPM <2 anos	23 (37,7%)	246 (42%)	0,519
Indicação CPM			<b>0,002</b>
Controle	40 (65,6%)	448 (76,5%)	
Revascularização Incompleta	6 (9,8%)	72 (12,3%)	
Pré-operatório	<b>12 (19,7%)</b>	<b>35 (6%)</b>	
Outros	3 (4,9%)	31 (5,3%)	
Estresse farmacológico	43 (70,5%)	213 (36,3%)	<b>&lt;0,001</b>
Perfusão			<b>0,001</b>
Normal	19 (31,1%)	285 (48,6%)	
Anormal com isquemia	21 (34,4%)	172 (29,4%)	
Anormal sem isquemia	21 (34,4%)	129 (22%)	
SSS	9,4 ± 9,6	5,6 ± 6,9	<b>&lt;0,001</b>
SRS	7,3 ± 8,4	4,1 ± 6,2	<b>&lt;0,001</b>
SDS	1,9 ± 3,3	1,4 ± 2,6	0,132
FE média	47,1 ± 15,9	53,8 ± 12,1	<b>0,001</b>

*IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP-intervenção percutânea prévia; SCA-síndrome coronariana aguda; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; SSS-escore somado de estresse; SRS-escore somado de repouso; SDS-escore somado de diferença; FE-fração de ejeção.*

**Tabela 8: Preditores independentes de mortalidade**

<b>Características</b>	<b>Análise Univariada HR (95% CI)</b>	<b>p valor</b>	<b>Análise Multivariada HR (95% CI)</b>	<b>p valor</b>
Idade > 70 anos	4,27 (2,40 - 7,60)	<b>&lt;0,001</b>	3,40 (1,85 - 6,24)	<b>&lt;0,001</b>
Hipertensão arterial	2,26 (1,20 - 4,28)	<b>0,010</b>	1,48 (0,73 - 3,00)	0,276
Diabetes Mellitus	3,50 (2,04 - 5,99)	<b>&lt;0,001</b>	2,37 (1,30 - 4,31)	<b>0,004</b>
Indicação CPM Pré-op	3,85 (1,88 - 7,90)	<b>&lt;0,001</b>	2,25 (1,02 - 4,98)	<b>0,044</b>
Estresse farmacológico	4,67 (2,56 - 8,50)	<b>&lt;0,001</b>	2,51(1,35 - 4,67)	<b>0,003</b>
SSS > 4	2,40 (1,40 - 4,08)	<b>0,001</b>	2,33 (1,31 - 4,12)	<b>0,004</b>

*CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; Pré-op - pré-operatório; SSS- escore somado de estresse.*

Ao comparar os grupos com defeitos de perfusão, é notório que os pacientes sem isquemia obtiveram maiores taxas de mortalidade em dois períodos do seguimento, próximo aos 24 meses, 5,2% x 3,6%, e após 72 meses, permanecendo as curvas sobrepostas no restante do acompanhamento. A curva estratificada por faixas do SSS na Figura 14, revela a relação direta entre a extensão do defeito e a mortalidade, em especial, quando o escore atinge valores maiores que 4, com validade estatística LogRank  $p=0,008$ .

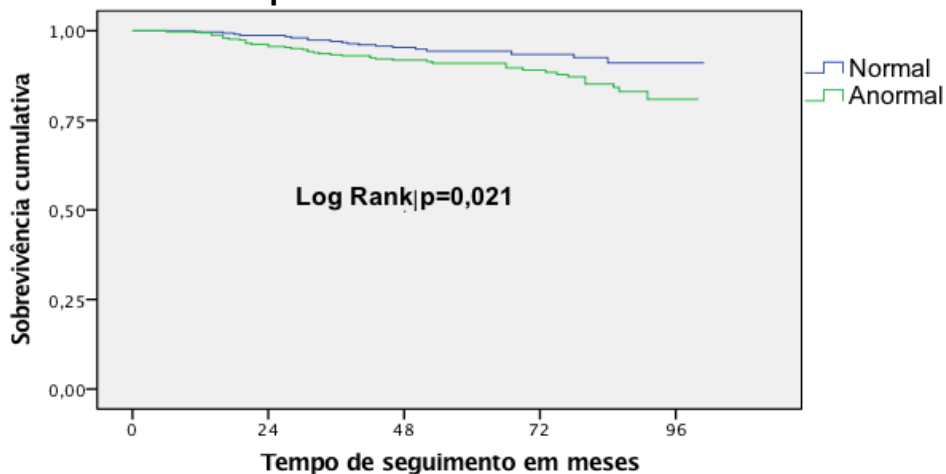
Na avaliação da mortalidade cardiovascular pela análise univariada, com exceção da média de idade, todas as variáveis associadas ao maior risco de morte também foram associadas ao maior risco de morte por causas cardiovasculares. Dessa forma, foram identificados como preditores do desfecho: HAS, DM, IAM prévio, utilização do protocolo de estresse farmacológico, indicação da CPM e o resultado da perfusão. Novamente, a probabilidade de evento apresentou relação diretamente proporcional aos valores de SSS e SRS e inversa aos valores da FE media.

A seleção das variáveis para construção do modelo de regressão logística foi semelhante à realizada na avaliação da mortalidade geral, com exclusão daquelas que apresentavam correlações significativas entre si. A idade > 70 foi incluída apesar da ausência de relação estatística no modelo univariado pela sua importância clínica conhecida. O SSS, escolhido em detrimento às demais variáveis da CPM, dicotomizado pelo valor 4, foi a única variável que manteve a força de associação com morte cardiovascular.

Na avaliação do desfecho IAM não-fatal o único fator associado à ocorrência

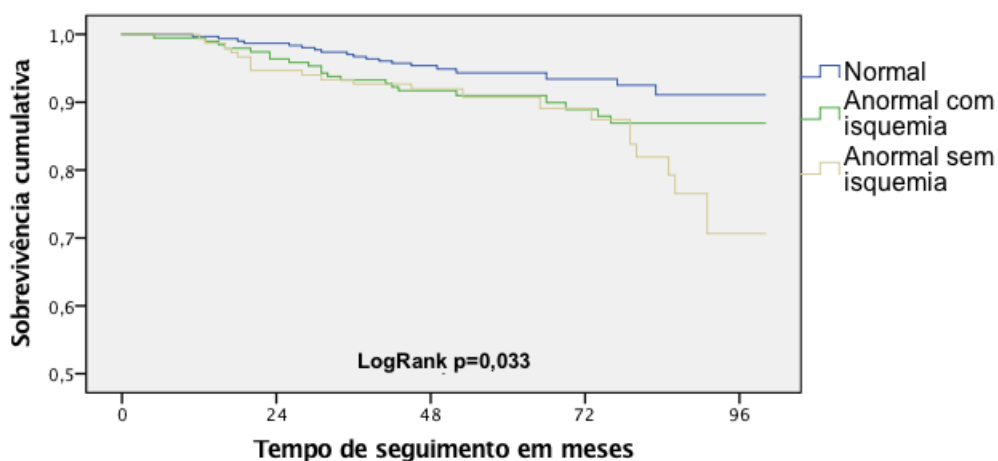
de evento na análise univariada que se manteve preditor independente na multivariada foi a presença a presença de DM

**Figura 12: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com resultado da perfusão normal x anormal**



Normal	304	264	161	57	5	0
Anormal	343	304	207	80	4	0

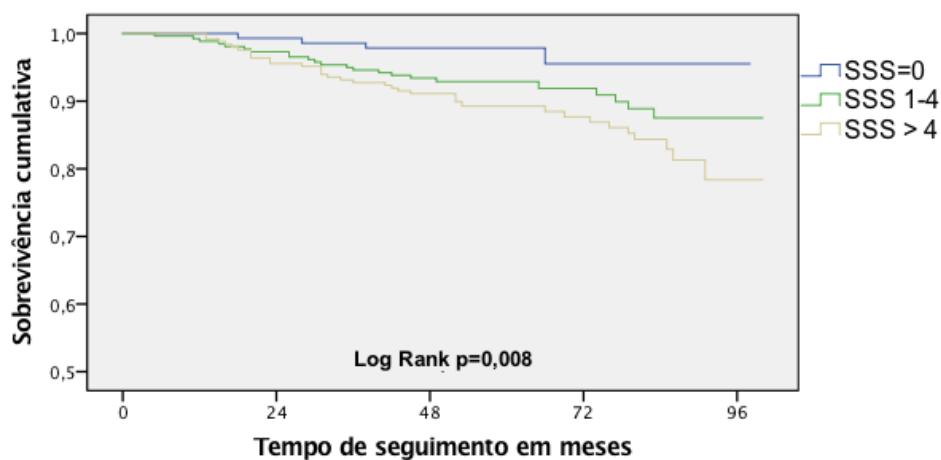
**Figura 13: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com resultado da perfusão**



Normal	304	264	161	57	5	0
Isquemia	193	175	123	47	2	0
Sem Isquemia	150	129	84	33	2	0



**Figura 14: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com faixas do escore somado de estresse**



SSS = 0						
SSS1-4	140	120	70	21	1	0
SSS > 4	259	226	143	53	4	0
	248	222	155	63	4	0

Ao comparar os pacientes que revascularizaram e aqueles livres desse procedimento, considerando a faixa etária e a presença de comorbidades, não foram observadas diferenças significativas. Em contrapartida, em relação à indicação da CPM, no grupo que apresentou o evento, a indicação de revascularização incompleta foi mais encontrada (28,8% x 7,8%), com p valor <0,001. Outros preditores de desfecho identificados foram a presença de isquemia e valores mais elevados do SDS. Além disso, ao contrário do ocorrido na análise univariada da mortalidade, o intervalo de tempo menor que dois anos entre a ICP prévia e a CPM foi estatisticamente associado à maior ocorrência de revascularização. Todas as variáveis testadas estão na Tabela 9.

Na análise multivariada por regressão logística (Tabela 10), as tendências observadas foram mantidas, a revascularização incompleta como indicação da CPM, o SDS > 2 e o intervalo menor que dois anos entre a ICP prévia e CPM mantiveram a força de associação encontrada e foram considerados preditores independentes do desfecho. O resultado da perfusão não foi incluído no modelo por apresentar correlação significativa com o escore selecionado. Foi utilizado SDS > 2 pois a partir desse valor de escore foi encontrada maior taxa de revascularizações. Embora idade >70, DM e IAM prévio não tenham apresentado associação estatística

relevante na avaliação univariada, tais variáveis foram selecionadas para compor o modelo combinado pelo impacto que apresentam no cenário de DAC.

**Tabela 9: Características clínicas, cintilográficas e da ICP prévia de acordo com a revascularização**

Características	Desfecho= 139	Controle= 490	p valor
Idade média	64,7 ± 10,8	66,6 ± 10,4	0,996
Sexo masculino	101 (72,7%)	351(71,6%)	0,812
Hipertensão arterial	94 (67,6%)	304 (62%)	0,228
Dislipidemia	89 (64%)	275 (56,1%)	0,096
Diabetes Mellitus	47 (33,8%)	138 (28,2%)	0,197
IAM prévio	75 (54%)	257(52,4%)	0,753
ICP prévia SCA	59 (42,4 %)	217 (44,3%)	0,700
Tempo ICP-CPM <2 anos	75 (54%)	185 (37,8%)	<b>&lt;0,001</b>
Indicação da CPM			<b>&lt;0,001</b>
Controle	<b>84(60,4,%)</b>	<b>386 (78,8%)</b>	
Revascularização Incompleta	<b>40 (28,8%)</b>	<b>38 (7,8%)</b>	
Pré-operatório	8 (5,8%)	39 (8%)	
Outros	7 (5%)	27 (5,5%)	
Estresse farmacológico	60 (43,2%)	189 (38,6%)	0,602
Perfusão			<b>&lt;0,001</b>
Normal	52 (37.4%)	243 (49,9%)	
Anormal com isquemia	<b>68 (48,9%)</b>	<b>121 (24,7%)</b>	
Anormal sem isquemia	19 (13,7%)	126 (25,7%)	
SSS	6,9 ± 6,1	5,6± 7,2	0,639
SRS	4,3 ± 6,1	4,4 ± 6,5	0,988
SDS	2,5 ± 3,4	1,2 ± 2,4	<b>&lt;0,001</b>
FE média	53,9 ± 12,4	53,2 ± 12,6	0,793

*IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP-intervenção percutânea prévia; SCA-síndrome coronariana aguda; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; SSS-escore somado de estresse; SRS-escore somado de repouso; SDS-escore somado de diferença; FE-fração de ejeção.*

**Tabela 10: Preditores independentes de revascularização**

<b>Características</b>	<b>Análise Univariada OR (95% CI)</b>	<b>p valor</b>	<b>Análise Multivariada OR (95% CI)</b>	<b>p valor</b>
Idade média > 70 anos	0,78 (0,52 -1,16)	0,223	0,84 (0,55 - 1,28)	0,419
Diabetes Mellitus	1,30 (0,87 -1,95)	0,198	1,38 (0,89 - 2,15)	0,145
IAM prévio	1,04 (0,71-1,52)	0,823	0,69 (0,45 -1,06)	0,092
Indicação CPM controle	0,41 (0,27- 0,61)	<b>0,000</b>	0,86 (0,46 - 1,63)	0,655
Indicação CPM Revasc	4,80 (2,93 -7,87)	<b>0,000</b>	3,55 (1,65 - 7,60)	<b>&lt;0,001</b>
Tempo ICP-CPM < 2a	1,51 (1,35 - 1,75)	<b>0,001</b>	1,55 (1,36 - 1,83)	<b>0,005</b>
SDS > 2	3,07 (2,09 - 4,64)	<b>0,000</b>	2,87 (1,83 - 4,51)	<b>&lt;0,001</b>

*IAM-Infarto agudo do miocárdio; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; SDS- escore somado de diferença.*

Na curva de sobrevida, como ilustrado na Figura 15, houve maior ocorrência de revascularização entre os portadores de isquemia nos primeiros dois anos de seguimento, atingindo 31,7% do grupo, comparado a 11,1% dos pacientes com perfusão anormal sem isquemia e 3,4% daqueles com perfusão inalterada. Além da presença, a extensão da isquemia, quantificada através do SDS, mostrou forte associação com a presença do evento no período citado, quando o escore atingiu valores maiores que 2.

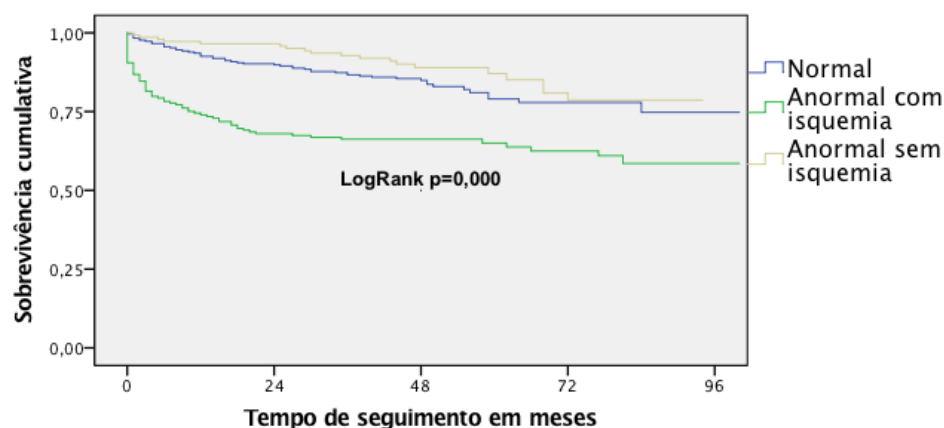
Ao analisar os pacientes com isquemia na CPM (N=189), observa-se entre aqueles submetidos à revascularização, maior presença do sexo masculino (73,1% x 63,1%), maior frequência de revascularização incompleta como indicação da CPM (38,8% x 13,9%) e maior prevalência do intervalo entre a ICP prévia e a CPM menor que dois anos (54,4% x 29,8%), comparado ao grupo que não sofreu a intervenção, com validade estatística.

Os valores de SDS encontrados foram maiores entre os pacientes revascularizados ( $5,0 \pm 3,4$  x  $4,0 \pm 2,8$ ), porém, diferente do esperado, sem significância estatística inclusive quando o escore foi dicotomizado. De forma semelhante, a mortalidade foi menor entre os revascularizados (8,8% x 12,8%), entretanto, sem valor estatístico. Esses dados estão demonstrados na Tabela 11.

Uma vez que o intervalo de tempo entre ICP prévia e a CPM menor que dois anos foi considerado preditor de revascularização, foram analisadas as populações em cada período (Tabela 12), não sendo observada diferenças clínicas ou cintilográficas significativas entre as mesmas, exceto no que se refere à indicação da

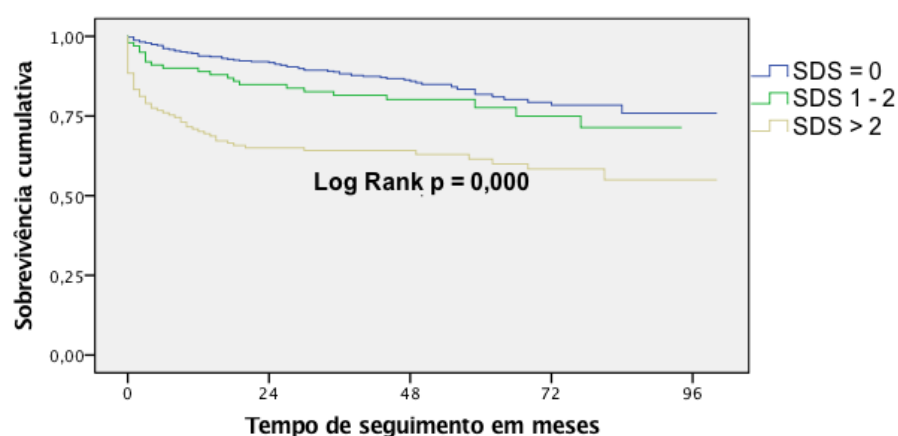
CPM. A justificativa de revascularização incompleta foi mais frequente no grupo com intervalo inferior a dois anos (18,2x7,7%). Apesar da diferença na taxa de revascularização, a mortalidade entre os grupos foi semelhante entre os grupos, como demonstrado na Figura 17.

**Figura 15: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de revascularização de acordo com perfusão**



Normal						
Isquemia	295	210	112	36	1	0
Sem	189	101	62	24	1	0
isquemia	145	109	58	19	0	0

**Figura 16: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de revascularização de acordo com faixas do escore somado de diferença**



SDS = 0	391	284	148	47	1	0
SDS 1-2	100	65	37	13	0	0
SDS >2	138	71	47	18	1	0

**Tabela 11: Características dos pacientes com isquemia na perfusão de acordo com a desfecho revascularização**

<b>Características</b>	<b>Revascularização N= 68 (36%)</b>	<b>Sem evento N=121 (64%)</b>	<b>p valor</b>
Idade média	65,4± 11,3	65,9 ± 9,8	0,240
Sexo masculino	49 (73,1%)	77 (63,1%)	<b>0,031</b>
Hipertensão arterial	94 (67,6%)	304 (62%)	0,162
Dislipidemia	43 (64,2%)	70 (57,4%)	0,362
Diabetes Mellitus	24 (35,8%)	37 (30,3%)	0,440
IAM prévio	26 (61,2%)	87 (71,3%)	0,155
ICP prévia SCA	31 (46,3 %)	73 (59,8%)	0,073
Indicação da CPM			<b>0,002</b>
Controle	<b>35 (52,2,%)</b>	<b>87 (71,3%)</b>	
Revascularização Incompleta	<b>26 (38,8%)</b>	<b>17 (13,9%)</b>	
Pré-operatório	3 (4,5%)	14 (11,5%)	
Outros	3 (4,5%)	4 (3,3%)	
Estresse farmacológico	33 (49,3%)	53 (43,4%)	0,655
SSS	9,6 ± 6,8	9,9 ± 7,9	0,169
SRS	4,6 ± 6,4	5,7 ± 7,2	0,458
SDS	5,0 ± 3,4	4,0 ± 2,8	0,162
SDS > 2	51 (75%)	76 (62,8%)	0,087
FE média	52,8 ± 13,0	51,4 ± 12,9	0,902
Tempo ICP- CPM < 2anos	37 (54,4%)	36 (29,8%)	<b>0,001</b>
Morte	6 (8,8%)	15 (12,4%)	0,453

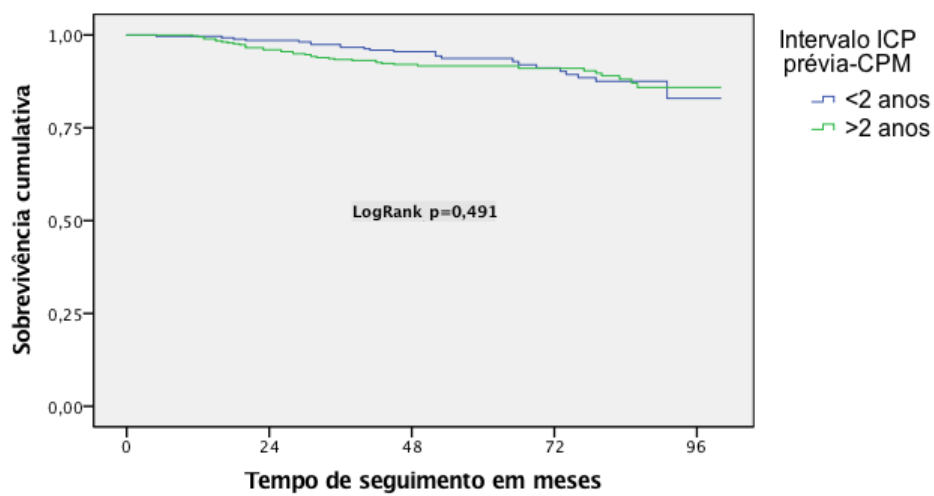
*IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP-intervenção percutânea prévia; SCA-síndrome coronariana aguda; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; SSS-escore somado de estresse; SRS-escore somado de repouso; SDS-escore somado de diferença; FE-fração de ejeção.*

**Tabela 12: Características clínicas, cintilográficas e da ICP prévia de acordo com intervalo ICP prévia-CPM**

Características	< 2a = 269 (41,6%)	> 2a = 378 (58,4%)	p valor
Idade média	65,0 ± 10,8	66,8 ± 10,3	0,132
Sexo masculino	203 (75,5%)	261 (69%)	0,074
Hipertensão arterial	167 (62,1%)	244 (64,6%)	0,520
Dislipidemia	151 (56,1%)	227 (60,1%)	0,319
Diabetes Mellitus	68 (25,3%)	121 (32%)	0,063
IAM prévio	150 (55,8%)	192 (50,8%)	0,212
ICP prévia SCA	120 (44,6%)	163 (43,1%)	0,707
Indicação da CPM			<b>&lt;0,001</b>
Controle	197 (73,2%)	291 (77%)	
Revascularização Incompleta	<b>49 (18,2%)</b>	<b>29 (7,7%)</b>	
Pré-operatório	11 (4,1%)	36 (9,5%)	
Outros	12 (4,5%)	22 (5,8%)	
Estresse farmacológico	96 (35,7%)	160 (42,3%)	0,202
Perfusão			0,447
Normal	126 (46,8%)	178 (47,1%)	
Isquemia	75 (27,9%)	118 (31,2%)	
Fibrose	68 (25,3%)	82 (21,7%)	
SSS	5,6 ± 6,8	6,1 ± 7,6	0,092
SRS	4,2 ± 6,2	4,6 ± 6,8	0,153
SDS	1,3 ± 2,4	1,5 ± 2,8	0,130
FE média	52,9 ± 12	53,3 ± 13,2	0,062

*IAM: infarto agudo do miocárdio; ICP-intervenção percutânea prévia; SCA-síndrome coronariana aguda; CPM-cintilografia de perfusão miocárdica; SSS-escore somado de estresse; SRS-escore somado de repouso; SDS-escore somado de diferença; FE-fração de ejeção.*

**Figura 17: Curva de Sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com intervalo ICP prévia-CPM menor ou maior que dois anos**



< 2naos	<b>269</b>	<b>241</b>	<b>160</b>	<b>57</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
>2 anos	<b>378</b>	<b>327</b>	<b>208</b>	<b>80</b>	<b>7</b>	<b>0</b>

## 7 - DISCUSSÃO

É relevante analisar os critérios utilizados para seleção dos pacientes deste trabalho. Optou-se por excluir pacientes revascularizados cirurgicamente, semelhante ao realizado em outros estudos<sup>44,45,46,47,48,51</sup> pois sabidamente têm evolução distinta dos abordados de forma percutânea. Além disso, entre os pacientes que realizaram mais de uma CPM após ICP, como realizado por Rajagopal et al<sup>46</sup>, apenas o primeiro exame foi selecionado por acreditar que esse reflete melhor o momento a partir do qual a avaliação funcional começou a ser empregada.

Foram incluídos 647 pacientes que realizaram CPM na CDPI no período de cinco anos. Como demonstrado na tabela 13, outros estudos que avaliaram a realização desse teste funcional após revascularização percutânea, selecionaram um número menor de participantes, variando de 196<sup>48</sup> a 370 pacientes<sup>46</sup>. O período de inclusão dos pacientes também foi menor, com exceção dos trabalhos de Galassi et al<sup>47</sup> e Rajagopal et al<sup>46</sup> nos quais a seleção ocorreu no período de seis anos. No presente estudo, o tempo médio de seguimento após a CPM foi de 5,2 anos, superior ao das demais publicações, que apresentaram tempo médio de três anos, com máximo de 8,3 anos<sup>45</sup>.

Em relação às características da população, o predomínio do sexo masculino e a média de idade 66 anos são comuns a outros estudos<sup>44,45,46,47,48</sup> e compatível com dados de literatura que apontam a maior prevalência de DAC entre os homens, alcançando na faixa etária entre 60 e 79 anos, 19,7% comparado à 11% das mulheres. E ainda, que pacientes do gênero masculino apresentam primeiro evento coronariano mais jovens do que as mulheres, com média de idade de 65,3 anos x 71,8 anos.<sup>3</sup>

A prevalência de comorbidades foi bastante variável entre as publicações. Este estudo é o que apresenta maior frequência de diabéticos. Além disso, mais da metade dos participantes já apresentou IAM e a prevalência de HAS está próxima das maiores descritas.<sup>46,51</sup> Tais variações podem ser atribuídas ao emprego de diferentes definições diagnósticas das patologias. Por outro lado, podem refletir a seleção de populações com perfis de gravidade distintos, logo, com aspectos prognósticos também diferentes.



**Tabela 13: Características da população dos estudos**

Estudos	N	Presença de sintomas (%)	Idade (anos)	Homens (%)	HAS (%)	DM (%)	DLP (%)	IAM (%)
<b>Atual</b>	647	0	66 ± 10	72	64	29	58	53
Zellweger et al	356	19	65 ± 10	80	45	14	66	56
Acampa et al	196	36	56 ± 9,0	87	30	11	28	64
Rajagopal et al	370	24	62 ± 10	80	76	21	-	12
Galassi et al	322	0	61 ± 10	89	-	-	-	69
Georgoulis et al	246	0	56 ± 8,0	74	32	24	66	34
Zellweger et al	339	10	72 ± 10	82	63	14	82	22

*N-número de participantes; HAS-hipertensão arterial sistêmica; DM diabetes mellitus; ; DLP-dislipidemia IAM-infarto agudo do miocárdio prévio.*

Entre os participantes deste trabalho, as ICP prévias foram realizadas em período extenso, com mediana das datas em março de 2008. À despeito da ausência de informações sobre o procedimento, tendo em vista que apenas 11,4% das ICP foram realizados antes de 2003 e que os exames foram efetuados em uma clínica privada em pacientes com amplo acesso ao atendimento, incluindo 30% diabéticos, acredita-se que os stents utilizados nas angioplastias tenham sido quase que em sua totalidade, stents farmacológicos.

Nos estudos descritos até o momento os pacientes foram tratados com angioplastia por balão e implante stent convencional<sup>44,45,46,47,48</sup> com exceção do estudo de Zellweger et al no qual 69% dos participantes foram abordados com stent farmacológico.<sup>51</sup> Tais achados devem ser levados em consideração na interpretação dos desfechos visto que sabidamente após o advento dos stents farmacológicos houve queda na incidência de complicações precoces e tardias do procedimento e, conseqüentemente, na ocorrência de eventos.<sup>17</sup>

A maioria dos estudos incluiu pacientes que realizaram CPM após intervalos fixos após a ICP, que variaram de 4 meses<sup>47</sup> a 60 meses.<sup>51</sup> Neste estudo, esse

intervalo foi variável, de dias a anos, permitindo a avaliação do valor prognóstico da CPM quando realizada em intervalos variados após a revascularização percutânea.

**Tabela 14: Características dos estudos**

Estudos	Intervalo ICP-CPM (meses)	Isquemia (%)	Seguimento (anos)	Desfechos (%)
Atual 2017	± 36	30	5,2 ± 1,6	61 Mortes- 2%/ano 27 Mortes CV -0,9%/ano 22 IAM não-fatais-0,8%/ano 139 Revascularizações-4,6%/ano
Zellweger et al	6	23	4,1 ± 0,3	67 (22%) - 5%/ano Composto: morte CV + IAM + revascularizações
Acampa et al	12-18	22	3,0 ± 1,0	24 (12%) 4%/ano Composto: morte CV + IAM + revascularizações
Rajagopal et al	± 3,9	23	2,5	62 (17%) Duros: morte + IAM 30 (8,1%) Leves: revascularizações
Galassi et al	4-6	SSS <4: 18 4-8: 46 > 8: 36	2,8 ± 1,0	17(5,2%) Duros: mortes CV + IAM 77 Leves: (23,9%) Angina instável + revascularizações
Georgoulis et al	5-7	-	8,3 ± 2,9	32(13%) Duros: Morte CV+ IAM 60 (24,4%) Leves: revascularizações
Zellweger et al	60	19	3,7 ± 0,3	55 (16%) - 4,4%/ano Composto: morte CV + IAM + revascularizações

ICP – intervenção coronariana percutânea; CPM – cintilografia de perfusão coronariana; Morte CV- morte cardiovascular; IAM-infarto agudo do miocárdio.

Segundo as diretrizes atuais<sup>7,36,40</sup> e aquelas vigentes na ocasião do estudo<sup>58</sup>, no seguimento de pacientes assintomáticos após ICP, não está indicada a realização de testes funcionais de rotina, principalmente, no período inferior a dois anos. Cabe ressaltar que a campanha internacional *Choosing Wisely* que contém recomendações produzidas por sociedades especializadas que avalia práticas e procedimentos médicos usados com frequência, apoiou as últimas diretrizes e também sugeriu que os testes de estresse rotineiros podem levar a procedimentos invasivos desnecessários sem nenhum benefício comprovado para os pacientes.<sup>62</sup>

À despeito dessas recomendações, no presente estudo, aproximadamente 42% das CPM foram realizadas no intervalo menor que dois anos após a ICP e entre as indicações a realização de exame de controle foi a mais frequente, alcançando

75% dos casos, inclusive no grupo com intervalo menor que dois anos, no qual foi justificativa para 73% das avaliações. Esse achado pode estar relacionado ao perfil da população do estudo, usuários da rede privada, que têm mais acesso ao atendimento médico e à realização de exames.

Outros autores descreveram achados semelhantes em outras localidades. Em publicação recente, Luca et al conduziram um estudo observacional incluindo 12380 pacientes submetidos a ICP no Canadá no período de 2004 a 2012 e observaram que a taxa de realização de teste funcional no período de dois anos foi elevada apesar de ter declinado de 68,4% entre os tratados em 2004 para 60,4% entre os abordados em 2012. Além disso, a partir de um modelo de regressão logística determinaram que os fatores associados à realização de teste funcional não foram as características clínicas e sim o nível socioeconômico e o hospital de atendimento, sendo menos frequente nos pacientes de área rural e usuários de hospitais universitários.<sup>63</sup>

Shah et al examinaram a realização de testes funcionais após 90 dias da revascularização coronariana em pacientes entre 18 a 64 anos a partir de um banco de dados de sinistros de seguro de saúde americano entre 2004 e 2007. Foi constatado que dentre 28177 pacientes submetidos à revascularização, 59% apresentavam pelo menos um teste funcional no período de vinte e quatro meses, 61% dos tratados percutaneamente e 51% dos abordados de forma cirúrgica, sendo a CPM o teste mais utilizado, em 52% dos pacientes. E, ainda, que a incidência de do teste foi maior aos 6 e 12 meses após a revascularização, sugerindo uma associação com as consultas médicas eletivas programadas.<sup>64</sup>

Esses estudos demonstraram que a realização de testes funcionais nos pacientes assintomáticos após ICP permanece uma estratégia frequente na prática clínica. Uma possível justificativa para tal achado é a carência de informações robustas acerca do tema que definam o correto manejo desses pacientes e o fato de as recomendações vigentes estarem baseadas na opinião de especialistas.<sup>7,36,40</sup>

Em relação à análise da perfusão, foi observada a presença de isquemia em 30% dos pacientes. Estudos prévios encontraram prevalências menores, entre 19% e 23% dos participantes.<sup>46,51</sup> Levando em consideração que alguns destes trabalhos incluíram um pequeno número de sintomáticos, a presença de isquemia silenciosa foi ainda menor, variando entre 14% e 19% dos pacientes.<sup>44,48</sup> A exceção foi o trabalho de Galassi et al que incluiu somente pacientes sabidamente submetidos à

revascularização incompleta e conforme esperado, detectaram mais perfusões anormais.<sup>47</sup>

Na publicação de Rajagopal et al, o grupo de pacientes com isquemia apresentou predomínio do sexo masculino, DM, doença multivascular e revascularização incompleta.<sup>46</sup> No estudo de Zellweger et al, entre os pacientes com perfusão anormal, além de maior presença de pacientes do sexo masculino e portadores de doença multivascular, também foram encontrados maior prevalência de IAM prévio e menores valores de FE.<sup>44</sup> No presente estudo, também foram considerados preditores independentes de isquemia a revascularização incompleta como indicação da CPM e a presença de IAM prévio.

Uma possível explicação para distribuição semelhante de diabéticos entre os grupos com e sem isquemia, tendo em vista que todos os pacientes são assintomáticos, é a valorização da presença da comorbidade levando à maior indicação de exames. 70% dos diabéticos deste estudo tiveram como indicação da CPM exame de controle. Em relação à função ventricular, também foram encontrados valores menores de FE média nos pacientes com isquemia, 51,8% x 53,8%, porém sem significância estatística ( $p < 0,065$ ).

A taxa de mortalidade observada foi de 2%/ano, comparável à taxa descrita por Leon et al no seguimento de cinco anos de pacientes tratados com stent convencional e farmacológico.<sup>25</sup> Entretanto, ao comparar entre os diferentes grupos de perfusão, os pacientes com CPM anormal sem isquemia apresentaram mortalidade de 3,3%/ano, superior à encontrada naqueles com perfusão anormal com isquemia e perfusão normal, respectivamente, 2% e 1,2%. Além disso, a extensão do defeito de perfusão quantificada através do SSS foi associada de forma independente ao óbito, quando maior que 4.

A maioria dos estudos que analisaram o papel da CPM no seguimento após a revascularização percutânea utilizaram o modelo de desfecho composto como demonstrado na tabela 14, o que prejudicou a comparação dos resultados. Cabe destacar que a avaliação dos eventos de forma separada, como realizada nesse trabalho é importante pois os desfechos analisados, morte, morte cardiovascular, IAM não-fatal e revascularização tem relevância clínica distintas e ocorreram em frequências diferentes em todos os trabalhos descritos.

Na avaliação das outras variáveis, a idade maior que 70 anos foi considerada preditor independente de mortalidade, o que é esperado na evolução natural da

doença coronariana. Da mesma forma, a presença de DM foi associada ao maior risco de óbito, semelhante a dados da literatura que evidenciam envolvimento aterosclerótico mais difuso entre os diabéticos e maior propensão para desenvolver reestenose após intervenção percutânea, conferindo maior mortalidade a longo prazo.<sup>65</sup>

Wanda et al haviam ressaltado que pacientes submetidos à estresse farmacológico têm faixa etária mais elevada e maior prevalência de preditores clínicos de isquemia comparado ao que realizam estresse físico, tendo portanto, prognóstico mais reservado.<sup>49</sup> De maneira similar, no atual estudo, o protocolo de estresse farmacológico foi utilizado em 70% dos pacientes que foram a óbito, sendo associado significativamente ao risco de desfecho

Aspectos relacionados às indicações da CPM também influenciaram diretamente os resultados, estando a realização de exame pré-operatório associada à maior chance de morrer. Uma possível justificativa para tal achado é próprio risco inerente ao ato cirúrgico e potencial de gravidade da patologia que a motivou. Essa variável não foi abordada pelos outros estudos já citados.

À despeito de não terem sido incluídos na análise multivariada devido a forte correlação com os escores de perfusão, a presença de IAM prévio e valores mais baixos da FE foram mais frequentemente encontrados entre aqueles que morreram. Outros estudos já haviam demonstrado o impacto da função ventricular na sobrevida dos portadores de doença coronariana, dentre esses, destaca-se o estudo *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) que observou uma relação inversa entre a FE e a mortalidade. Nesse registro, as taxas de sobrevida após 12 anos de seguimento de coronariopatas com  $FE \geq 50\%$ , entre 35 e 49% e  $< 35\%$  foram respectivamente, 73%, 54% e 21% ( $p, 0,0001$ ).<sup>66</sup>

De forma semelhante ao encontrado na análise de mortalidade, os desfechos mortalidade cardiovascular e IAM não-fatal tiveram maior incidência no grupo com perfusão anormal sem isquemia comparado aos demais. A ausência de significância estatística pode ser justificada pelo número pequeno de eventos, mas certamente não compromete a importância dos achados, em especial da mortalidade cardiovascular com  $p=0,064$ , próximo ao considerado relevante.

O único fator associado de forma independente à mortalidade cardiovascular foi o de  $SSS > 4$  e ao IAM não-fatal foi a presença de DM. Georgoulas et al no seguimento de 8 anos de 246 pacientes assintomáticos submetidos à CPM após

ICP, também observaram que a ocorrência do desfecho composto, morte cardiovascular e IAM não-fatal, foi maior quanto maior o valor do SSS.<sup>45</sup> E conforme mencionado anteriormente, estão descritos a maior chance de eventos e o pior prognóstico entre os diabéticos.

A taxa anual do desfecho revascularização foi de 4,6%, mais expressiva durante o primeiro ano de seguimento comparada à encontrada aos anos seguintes, 11,9% x 3,4%, respectivamente. Leon et al observaram resultados semelhantes, 20,4% dos pacientes tratados com stent convencional e 11,2% dos tratados com stent farmacológico sofreram nova abordagem no primeiro ano de seguimento, em seguida, a taxa anual de revascularização foi constante de 3,5% entre o segundo e quinto anos.<sup>25</sup>

Diante desses achados, cabe ressaltar que como sugerido por Leon et al<sup>25</sup> os eventos ocorridos no primeiro ano parecem estar relacionados ao procedimento inicial, com taxas notoriamente reduzidas da terapia convencional para terapia farmacológica, a passo que, as revascularizações mais tardias refletem a progressão de doença, com taxa constante independente do tipo de stent utilizado.

Zellweger et al no seguimento de pacientes submetidos à intervenção percutânea demonstraram que a taxa cumulativa do desfecho composto foi estatisticamente superior entre os pacientes com isquemia comparado aos sem isquemia na CPM, tendo a revascularização correspondido a 65% desses eventos.<sup>44</sup> De maneira similar, Galassi et al em uma coorte composta por pacientes assintomáticos submetidos à revascularização percutânea incompleta registraram que 42% dos participantes realizaram nova abordagem no acompanhamento médio de 33 meses e que a extensão da isquemia na CPM realizada 4 a 6 meses após o procedimento foi preditora desse desfecho.<sup>47</sup>

No atual estudo, além da presença e da extensão da isquemia, a revascularização incompleta como indicação da CPM e o intervalo entre a intervenção percutânea e a CPM menor que dois anos também foram associados de forma significativa à ocorrência de revascularização. Esses resultados sugerem que a decisão pela nova abordagem provavelmente foi influenciada pelo procedimento inicial. Essa hipótese foi reforçada quando observou-se que no grupo de pacientes com isquemia, entre os 36% que foram submetidos à nova revascularização houve predomínio do sexo masculino e, novamente, da revascularização incompleta como indicação da CPM e do intervalo entre a ICP e a CPM menor que dois anos.

A extensão da isquemia também foi superior entre aqueles direcionados a repetir a revascularização porém, ao contrário do esperado, tal achado não teve significância estatística. É possível que em alguns casos a presença e não a extensão da isquemia tenha sido uma variável de maior impacto na tomada de decisão pela revascularização. Em relação ao sexo masculino, conforme discutido anteriormente, tem maior prevalência da doença coronariana e maior precocidade na ocorrência de evento, o que pode ter contribuído valorização dos achados e indicação de abordagem nos pacientes desse gênero.

Aldweib et al na avaliação de 769 pacientes assintomáticos previamente submetidos à ICP com isquemia na CPM, subsequentemente encaminhados para terapia medicamentosa ou nova revascularização, encontraram entre os pacientes revascularizados maior extensão da isquemia e maior presença de DM. Diferente do estudo atual, o intervalo entre a ICP e a CPM foi similar entre os grupos e a presença de revascularização incompleta não foi mencionada. No seguimento de médio de 5,7 anos, as taxas de mortalidade foram semelhantes nos dois grupos de tratamento ( $p=0,84$ ).<sup>57</sup>

Em nosso estudo, a mortalidade entre os que revascularizaram foi menor comparado aos que receberam tratamento clínico, 8,8% x 12,4%, porém sem significância estatística. Apesar desse estudo não ter sido delineado com essa finalidade e do possível comprometimento da análise estatística pelo pequeno número de eventos, cabe interrogar se os pacientes encaminhados à nova revascularização não seriam de maior risco e após o procedimento tiverem esse risco igualado aos direcionados para tratamento clínico.

Embora a literatura atual recomende a avaliação funcional de pacientes assintomáticos após ICP somente após dois anos,<sup>7,36,40</sup> no presente estudo, as características clínicas e os resultados da CPM, incluindo os achados na perfusão, foram semelhantes entre os pacientes que realizaram a CPM no intervalo menor e maior que dois anos, com exceção da maior frequência no primeiro grupo da revascularização incompleta como indicação da CPM. Esse resultado sugere que a delimitação atualmente recomendada em dois anos não separa populações distintas e, portanto, precisa ser melhor avaliada.

Apesar da revascularização incompleta constituir uma solução satisfatória quando a lesão culpada é identificada e possui anatomia favorável para abordagem percutânea, em especial no contexto de SCA, os pacientes com lesões

remanescentes precisam ser acompanhados e estratificados, independente da presença de sintomas. No presente estudo, nesse cenário a CPM mostrou-se uma ferramenta utilizada na prática clínica capaz de fornecer informações prognósticas incrementais sobre a ocorrência de eventos, interferindo diretamente na decisão de indicar nova revascularização.

Estudos anteriores <sup>48,49</sup> que realizaram CPM no seguimento de pacientes previamente submetidos à revascularização percutânea descreveram excelente prognóstico associado à perfusão normal, com taxa anual de eventos <1%. De maneira similar, no estudo atual, no seguimento médio de 5 anos, entre os pacientes com perfusão normal a taxa anual de mortalidade foi de 1% e de mortalidade cardiovascular 0,5%, caracterizando esse grupo como baixo risco.



## **8 - LIMITAÇÕES**

A população estudada foi selecionada em único centro de exames, o que dificulta a validação externa dos resultados encontrados para realidades diferentes.

A indicação do exame e a conduta adotada após o mesmo foram de responsabilidade do médico assistente.

Informações sobre o tipo de stent usado no procedimento de revascularização prévio foram obtidas apenas em um pequeno número de pacientes. Entretanto, conforme discutido anteriormente, a população foi selecionada em uma clínica particular que atende principalmente usuários de saúde complementar e apresentou prevalência de DM de 30%, assim, acredita-se que os stents utilizados tenham sido quase que em sua totalidade farmacológicos.

## 9 - CONCLUSÕES

Baseado nos resultados apresentados neste estudo, pode-se concluir que:

- Em pacientes assintomáticos após ICP, a CPM foi capaz de fornecer informações prognósticas futuras, a presença de fibrose foi associada a maior taxa de mortalidade, morte cardiovascular e IAM não-fatal, a perfusão com isquemia foi associada a maior taxa de revascularização, enquanto a perfusão normal conferiu um excelente prognóstico com baixa taxa de eventos no seguimento médio de 5 anos.
- Foram considerados preditores independentes de mortalidade a idade >70 anos, a presença de DM, a utilização do estresse farmacológico, a indicação da CPM como exame pré-operatório e SSS>4. E preditores independentes da revascularização a indicação da CPM como revascularização incompleta, o intervalo entre a ICP e a CPM menor que dois anos e a o SDS >2.
- A prevalência de isquemia foi de 30% e foram considerados seus preditores independentes a presença de IAM prévio e a revascularização incompleta como indicação da CPM.
- Entre os pacientes com perfusão com isquemia, os fatores associados à nova revascularização foram o sexo masculino, a revascularização incompleta como indicação da CPM e o intervalo entre a ICP e a CPM menor que dois anos.
- À despeito das diretrizes vigentes no momento não recomendarem a solicitação de testes funcionais de rotina no período inferior a dois anos, nesse estudo aproximadamente 42% das CPM foram realizadas no intervalo menor que dois anos após a ICP e a principal indicação foi realização de exame de controle, independente do período.
- As características clínicas e cintilográficas dos pacientes que realizaram a CPM no intervalo menor e maior que dois anos foram semelhantes, ressaltando a necessidade de reavaliação desse critério.

## 10 - BIBLIOGRAFIA

1. WHO| Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [acesso em novembro 2017]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [acesso em novembro 2017]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve, SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135:00-00.
4. Feres F, Costa RA, Siqueira D, Costa Jr JR, Chamié D, et al. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Cardiologia Intervencionista sobre intervenção coronária percutânea. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109 (Supl.1): 1-81.
5. TabNet Win32 3.0: Procedimentos hospitalares do SUS - por local de internação - Brasil [Internet]. [acesso em julho 2017]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>
6. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011; 124: e574–e651.
7. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2014; 35: 2541–2619.
8. Gruntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979; 301:61–8.
9. Bredlau CE, Roubin GS, Leimgruber PP, Douglas JS, King SB, Gruentzig AR. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary angioplasty. *Circulation*. 1985; 72(5): 1044-52.
10. Ellis SG, Roubin GS, King SB, Douglas JS, Weintraub WS, Thomas RG, et al. Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty. *Circulation*. 1988; 77:372-9.

11. Dangas G, Cocke TP, Sharma SK, Vidhun RR, Kakarala VV, Marmur JD, et al. Early changes in minimal luminal diameter after balloon angioplasty and directional coronary atherectomy. *J Invasive Cardiol.* 1998;10:372-5.
12. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med.* 1994; 331: 496-50.
13. Stettler C, Wandel S, Allemann S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370: 937-48.
14. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation.* 2009;119: 3198-206.
15. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, Abrecht L, Vaina S, Morger C, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet.* 2007; 369: 667-78.
16. Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH, et al. Safety and efficacy of everolimus-versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J.* 2013;165: 241-50 e4.
17. Bhatt DL. Examination os the new drug-eluting stents-top of the class. *Lancet* 2012; 380: 1453-1455.
18. Giedd KN, Bergmann SR. Myocardial perfusion imaging following percutaneous coronary intervention: the importance of restenosis, disease progression, and directed reintervention. *JACC,* 2004; 43: 328–36.
19. Acampa W, Petretta MP, Daniele S, Filardi PP, Petretta M, Cuocolo A. Myocardial perfusion imaging after coronary revascularization: a clinical appraisal. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40: 1275-1282.
20. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Tenth Edition. Elsevier, 2015.
21. Ruygrok PN, Webster MW, de Valk V, Van Es GA, Ormiston JA, Morel MA, et al. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2001;104: 2289–94.

22. Glaser R, Selzer F, Faxon DP, Laskey WK, Cohen H A, Slater J, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention. *Circulation*. 2005;111(2):143-9.
23. Kober G, Vallbracht C, Kadel C, Kaltenbach M. Results of repeat angiography up to eight years following percutaneous transluminal angioplasty. *Eur Heart J*. 1989;10 (Suppl G):49–53.
24. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, Chauhan MS, Marulkar S, Massaro J, et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation*. 2004;110(10):1226-30.
25. Leon, MB, Allico DJ, Dawkins KD, Baim DS. Late clinical events after drug-eluting stents. *JACC*, 2009; 2: 504-512.
26. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne B, McPherson J, Farhat N, et al. A Prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
27. Camargo GC, Rothstein T, Deren ME, Sabioni L, Lima JAC, Lima RSL, et al. Factors associated with coronary artery disease progression assessed by Serial coronary computed tomography angiography. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 108(5): 396-404.
28. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants: bare metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(11):1314-22.
29. Bennett J, Coosemans M, Adriaenssens T. Very late bare metal stent thrombosis due to neoatherosclerotic plaque rupture: an optical coherence tomography finding. *Heart*. 2012;98(19):1470.
30. Garcia EV, Galt JR, Faber TL, Chen J. Principles of nuclear imaging. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E: *Atlas of Nuclear Cardiology*. 4<sup>th</sup> ed. New York, Springer, 2013:1-54.
31. Dilsizian V. SPECT and PET myocardial perfusion imaging: Tracers and techniques. In: Dilsizian V, Narula J, Braunwald E. *Atlas of Nuclear Cardiology*. 4<sup>th</sup> ed. New York, Springer. 2013; 55-94.
32. Henzlova MJ, Duvall L, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. American Society of Nuclear Cardiology: imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016; 23: 606-39.

33. Miller DD. Physiologic and pharmacologic stressors. In: Dilsizian V, Narula J, Braunwald E. Atlas of Nuclear Cardiology. 4<sup>th</sup> ed. New York, Springer. 2013; 111-144.
34. Hendel R, Budoff MJ, Cardella JF, Chambers CE, Dent JM, Fitzgerald DM, et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *Circulation*. 2009;119:154-186.
35. Germano G, Berman DS: Quantification of ventricular function. In Germano G, Berman DS: *Clinical Gated Cardiac SPECT*. Armonk, NY, Blackwell Futura. 2006: 93-138.
36. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(4):380-406.
37. Amorim BJ, Mesquita CT. Diretriz para Cintilografia de Perfusão Miocárdica de Repouso e Estresse. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2016; 29(3): 243-247.
38. Ladenhiem ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *JACC*. 1986; 7: 464-71.
39. Shaw LJ, Hendel R, Neto SB, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine Tc-99m-tetrofosmin SPECT imaging: Results from the multicenter registry of 4,728 patients. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2003; Vol. 44: 134-139.
40. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ISTS. Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association,

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012; 126: e354-e471.

41. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budal A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2949–3003.
42. Dori G, Denekamp Y, Fishman S, Bitterman H. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: a review of performance. *J Intern Med*. 2003; (3): 253- 62.
43. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Delayed recovery of coronary resistive vessel function after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21:612–21.
44. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, Jeger RV, Mueller-Brand J, Kaiser C, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:33–40.
45. Georgoulas P, Demakopoulos N, Tzavara C, Giannakou S, Valatassiou V, Tsougas I, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial Gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Clinical Nuclear Medicine*. 2008; 33: 743-747.
46. Rajagopal V, Gurm HS, Brunken RC, Pothier CE, Bhatt DL, Lauer MS. Prediction of death or myocardial infarction by exercise single photon emission computed tomography perfusion scintigraphy in patients who have recent coronary artery stenting. *Am heart. J* 2005; 149: 534-40.
47. Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, Ussia G, Moshiri S, Tamburino C. Usefulness of exercise myocardial scintigraphy in multivessel coronary disease after incomplete revascularization with coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 207–215.
48. Acampa W, Petretta M, Florimonte L, Mattera A, Cuocolo A. Prognostic value of exercise cardiac tomography performed late after percutaneous coronary intervention in symptomatic and symptom-free patients. *Am J Cradiol*. 2003; 91: 259-263).
49. Acampa W, Evangelista L, Petretta M, Liuzzi R, Cuocolo A. Usefulness of stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after percutaneous coronary intervention for assessing cardiac events and time to such

- events. *Am J Cardiol.* 2007; 100:436–41.
50. Zellweger MJ, Kaiser CMD, Jeger R, Rocca HPB, Buser P, Bader F, et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *JACC*, 2102; 59: 793–799.
51. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser PM et al. Prognostic value of “routine” cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention. The prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING Study. *JACC Cardiovascular Interventions.* 2014; 7: 615–621.
52. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: A systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J.* 2014;167: 77-85.
53. Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, Bourassa MG, Chaitman BR, Davies RF, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:1–10.
54. Stone PH, Chaitman BR, Forman S, Andrews TC, Bittner V, Bourassa MG, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiography, exercise treadmill testing, and electrocardiogram at rest to predict cardiac events by one year (the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot [ACIP] study). *Am J Cardiol.* 1997; 80:1395–401.
55. Erne P, Scoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski, Buser PT, et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 297:1985-1991.
56. Gosselin G, Teo KK, Tanguay JF, Gokhale R, Hartigan PM, Maron DJ, et al. Effectiveness of percutaneous coronary intervention in patients with silent myocardial ischemia (post hoc analysis of the COURAGE trial). *Am J Cardiol.* 2012; 109: 954-959.
57. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1616–23.
58. Hendel RC, Pellikka PA, Alagona P, Bateman TM, Cerqueira M, Corbett JR et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association,



the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009; 119: e561-587.

59. Oliveira, R.S. Comparação da epidemiologia, qualidade de tratamento e mortalidade entre idosos e não-idosos internados com Insuficiência Cardíaca Descompensada em um Hospital Universitário no período de 2006 a 2013. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 2016.
60. Ferreira, R. M. Elevação da troponina I após intervenções coronarianas percutâneas eletivas em dois hospitais de referência no Rio de Janeiro: prevalência, fatores associados e valor prognóstico. Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 2017
61. Glavam, A P. Impacto da imagem em posição prona na análise da cintilografia miocárdica de perfusão em mulheres com suspeita de doença arterial coronariana. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 2014.
62. Rosenberg A, Agiro A, Gottlieb M, Barron J, Brady P, Liu Y, et al. Early trends among seven recommendations from the Choosing Wisely Campaign. *JAMA Intern Med.* 2015;175(12):1913-1920.
63. Luca SR, Koh M, Qiu FQ, Alter DA, Bagai A, Bhatia RS, et al. Stress testing after percutaneous coronary interventions: a population-based study. *CMAJ Open.* 2017; 5: 417-423.
64. Shah BR, Cowper PA, O'Brien SM, Jensen N, Drawz M, Patel MR, et al. Patterns of cardiac stress testing after revascularization in community practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56 (16): 1328-34.
65. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766 – 774.
66. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr., Chaitman BR, Kaiser, 46, Alderman E, Killip T 3rd. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994;90:2645 – 2657.

## 11 - ANEXOS

### 11.1 - Anexo I: Questionário padronizado

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Data do contato: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Perguntas:

1-Paciente está vivo ou morto? Se morto, qual a data do óbito?

2-Qual foi a data da intervenção coronariana percutânea realizada antes do cintilografia? Qual tipo de stent utilizado?

3- Após a cintilografia de perfusão miocárdica, o Sr(a) teve infarto agudo do miocárdio? Se sim, qual a data?

5- Após a cintilografia de perfusão miocárdica, o Sr(a) fez coronariografia? Se sim, qual data.

6- Após a cintilografia de perfusão miocárdica, o Sr(a) fez revascularização do miocárdio, cirúrgica ou percutânea? Se sim, qual a data e qual procedimento realizado?

## 11.2 - Anexo II: Aprovação do Comitê de ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
/HUCFF/ UFRJ



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** O valor prognóstico da cintilografia do miocárdio em pacientes assintomáticos pós-intervenção coronariana percutânea..

**Pesquisador:** Ronaldo de Souza Leão Lima

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 57447416.8.0000.5257

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.817.684

#### Apresentação do Projeto:

Protocolo 178-16. Emenda recebida em 03/11/2016.

#### INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares ateroscleróticas constituem a principal causa de óbito no Brasil e no mundo. Dentre elas, a doença arterial coronariana é a mais prevalente e estima-se que a sua incidência deve aumentar nas próximas décadas devido ao crescente aumento na prevalência dos seus fatores de risco. Dessa forma, é de suma importância o conhecimento da sua evolução e das suas formas clínicas de apresentação para aprimorar seu diagnóstico e possibilitar a instituição do tratamento adequado. A Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um método de imagem bem estabelecido no cenário da doença coronariana, no diagnóstico durante a investigação de dor torácica, na estratificação de risco após síndrome coronariana aguda, na avaliação de tratamento e na pesquisa de viabilidade. Porém, na avaliação de pacientes pós-revascularização o seu papel ainda é alvo de estudos. No contexto de pacientes já submetidos à intervenção coronariana percutânea, a realização da CPM tem como objetivo detectar isquemia causada por reestenose de stent, desenvolvimento de novas lesões ou por progressão de lesões não abordadas. As diretrizes atuais recomendam a realização da CPM em pacientes pós-revascularização percutânea na

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.817.884

presença de sintomas, e nos assintomáticos somente após seis meses ou após dois anos do procedimento, dependendo da referência utilizada. Essas recomendações foram embasadas em estudos que sugerem que a realização da CPM em pacientes submetidos à angioplastia assintomáticos pode ser uma ferramenta para estratificação de risco uma vez que de acordo com a magnitude da isquemia, torna-se possível identificar aqueles com pior prognóstico. Em uma metanálise incluindo 12874 pacientes, sendo 68% assintomáticos, que realizaram teste funcional associado à imagem após revascularização, pacientes com teste positivo tiveram taxa maior de eventos cardíacos (morte ou infarto agudo do miocárdio), demonstrando a capacidade de prever eventos futuros. A maior parte desses estudos foi realizada utilizando terapia percutânea por balão ou stent convencional, sendo notória a carência de estudos na era de stent farmacológico.

**HIPÓTESE:**

Pacientes revascularizados via percutânea, assintomáticos, poderiam ser estratificados pela cintilografia do miocárdio baseado na presença e extensão da área isquêmica, identificando aqueles de pior prognóstico no que se refere à mortalidade, incidência de eventos coronarianos agudos, necessidade de novas revascularizações e recorrência de sintomas.

**METODOLOGIA:**

Do banco de dados da Clínica de diagnóstico por imagem (CDPI) contendo 6698 pacientes que realizaram cintilografia do miocárdio do período de 2008 a 2012, foram selecionados 729 baseado nos critérios de inclusão: revascularização via percutânea prévia e ausência de sintomas no momento da realização do exame. Os critérios de exclusão foram: revascularização cirúrgica prévia, a presença de comorbidades que possam interferir nos desfechos, dentre elas a presença de miocardiopatia grave ou doença neoplásica. O seguimento desses pacientes será realizado através de contato telefônico e consulta às bases de dados compostas pelas declarações de óbitos individuais identificadas, para obtenção de informações como data e causa da morte. Serão considerados desfechos primários morte ou infarto agudo do miocárdio e desfechos secundários a realização de nova revascularização percutânea ou cirúrgica, a realização de coronariografia e recorrência da dor anginosa. No caso de pacientes com infarto agudo do miocárdio que permaneceram internados, tentaremos contato com médico assistente e pesquisa em prontuário médico para confirmação e obtenção de maiores informações.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:**

**Endereço:** Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

Revascularização via percutânea prévia e ausência de sintomas no momento da realização do exame.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:**

Revascularização cirúrgica prévia, a presença de comorbidades que possam interferir nos desfechos, dentre elas a presença de miocardiopatia grave ou doença neoplásica.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO:**

Avaliar a ocorrência de morte, infarto agudo do miocárdio não-fatal, recorrência da dor, realização de cateterismo e nova revascularização nos pacientes assintomáticos previamente submetidos à intervenção coronariana percutânea que realizaram cintilografia do miocárdio para determinar qual valor prognóstico desse método nesse grupo de pacientes.

**OBJETIVO SECUNDÁRIO:**

Avaliar a partir de que tempo após a intervenção coronariana percutânea a realização da cintilografia de perfusão miocárdica pode trazer informações prognósticas.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo o pesquisador:

**RISCOS:**

É um estudo observacional, logo, oferece riscos mínimos aos pacientes, como constrangimento e confiabilidade.

**BENEFÍCIOS:**

Fornecer informações relevantes que possam auxiliar no manejo de pacientes com doença coronariana.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se da análise da EMENDA 01:

04/11/2016 – Na pág. 5 de 5, item "Justificativa da Emenda, do documento intitulado

<b>Endereço:</b> Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 01D-46
<b>Bairro:</b> Cidade Universitária <b>CEP:</b> 21.941-913
<b>UF:</b> RJ <b>Município:</b> RIO DE JANEIRO
<b>Telefone:</b> (21)3938-2480 <b>Fax:</b> (21)3938-2481 <b>E-mail:</b> cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.817.884

"PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_820880\_E1.pdf", lê-se: "Esta Emenda está sendo realizada para solicitar a consulta às bases de dados compostas pelas declarações de óbitos individuais identificadas, para obtenção de informações como data e causa da morte."

**HISTÓRICO DA APROVAÇÃO DO PROTOCOLO PELO SISTEMA CEP/CONEP:**

21/07/2016: parecer consubstanciado do CEP número 1.643.951: parecer de aprovação

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não se aplica.

**Recomendações:**

Não se aplica.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram encontrados óbices éticos referentes à presente emenda 01.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Cep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº. 466 de 2012 e na Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, se manifesta pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa proposto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_820880_E1.pdf	04/11/2016 10:33:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	04/11/2016 10:26:21	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	04/11/2016 10:26:06	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	CVLarissa.doc	29/06/2016 23:57:02	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	APENDICE.doc	29/06/2016 23:55:11	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	Curriculos.doc	29/06/2016	Ronaldo de Souza	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46

Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913

UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
CLEMENTINO FRAGA FILHO  
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.817.884

Outros	Curriculos.doc	23:04:05	Leão Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	29/06/2016 22:59:13	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	29/06/2016 22:58:56	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	carta_de_apresentacaocomassinatura.pdf	29/06/2016 22:56:36	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	carta_de_apresentacaosemassinatura.pdf	29/06/2016 22:56:03	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	carta_de_apresentacaosemassinatura.doc	29/06/2016 22:55:17	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaoinstituicaocoparticipante.pdf	29/06/2016 22:32:04	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaoinstituicaocoparticipantesemassinatura.pdf	29/06/2016 22:31:43	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaoinstituicaocoparticipantesemassinatura.doc	29/06/2016 22:31:19	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/06/2016 22:29:34	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	29/06/2016 22:29:17	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	folhaDeRosto.pdf	29/06/2016 22:27:34	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	29/06/2016 22:26:55	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 11 de Novembro de 2016

---

Assinado por:  
Carlos Alberto Guimarães  
(Coordenador)