

Perfusão Miocárdica de Estresse com Dipiridamol por Tomografia Computadorizada em Pacientes com Bloqueio de Ramo Esquerdo

Dipyridamole Stress myocardial Perfusion by Computed Tomography in Patients with Left Bundle Branch Block

Estêvan Vieira Cabeda¹, Andréa Maria Gomes Falcão², José Soares Jr.², Carlos Eduardo Rochitte¹, César Higa Nomura¹, Luiz Francisco Rodrigues Ávila¹, José Rodrigues Parga¹

Departamento de Tomografia e Ressonância Cardiovascular, Instituto do Coração (InCor) – Universidade de São Paulo (USP)¹; Departamento de Medicina Nuclear - Instituto do Coração (InCor) - Universidade de São Paulo (USP)², São Paulo, SP – Brasil

Resumo

Fundamentos: Testes funcionais possuem limitada acurácia para identificar isquemia miocárdica em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE).

Objetivo: Utilizando tomógrafo com 320 detectores foi avaliado a acurácia diagnóstica da perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol pela tomografia (PMT) em pacientes com BRE utilizando a angiografia coronária quantitativa invasiva (QCA) (estenose $\geq 70\%$) como referência. Procurou-se também investigar o valor adicional da PMT sobre a angiotomografia coronariana (ATC) comparando a acurácia com a cintilografia perfusional miocárdica (SPECT).

Métodos: Trinta pacientes com BRE e SPECT prévio em investigação de doença arterial coronariana foram encaminhados para realização do protocolo de estresse na tomografia. Observadores independentes realizaram avaliação por paciente e por território coronariano. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

Resultados: A média de idade foi 62 ± 10 anos. A dose média de radiação do protocolo de tomografia foi $9,3 \pm 4,6$ mSv. Em relação a PMT, na análise por paciente, a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia foram, respectivamente, 86%, 81%, 80%, 87%, 83% $p = 0,001$. Na análise por território os valores foram, respectivamente, 63%, 86% a 65%, 84%, 79% $p < 0,001$. Em ambas as análises, a adição da PMT a ATC determinou maior acurácia diagnóstica para detecção de isquemia miocárdica quando comparado com o SPECT ($p < 0,001$).

Conclusão: O uso do protocolo de estresse na tomografia é viável e tem boa acurácia diagnóstica na pesquisa de isquemia miocárdica nos pacientes com BRE. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(6):614-624)

Palavras-chave: Bloqueio de Ramo; Imagem de Perfusão Miocárdica; Tomografia Computadorizada por Multidetectors; Angiografia Coronária; Dipiridamol; Doença Arterial Coronariana.

Abstract

Background: Functional tests have limited accuracy for identifying myocardial ischemia in patients with left bundle branch block (LBBB).

Objective: To assess the diagnostic accuracy of dipyridamole-stress myocardial computed tomography perfusion (CTP) by 320-detector CT in patients with LBBB using invasive quantitative coronary angiography (QCA) (stenosis $\geq 70\%$) as reference; to investigate the advantage of adding CTP to coronary computed tomography angiography (CTA) and compare the results with those of single photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion scintigraphy.

Methods: Thirty patients with LBBB who had undergone SPECT for the investigation of coronary artery disease were referred for stress tomography. Independent examiners performed per-patient and per-coronary territory assessments. All patients gave written informed consent to participate in the study that was approved by the institution's ethics committee.

Results: The patients' mean age was 62 ± 10 years. The mean dose of radiation for the tomography protocol was 9.3 ± 4.6 mSv. With regard to CTP, the per-patient values for sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy were 86%, 81%, 80%, 87%, and 83%, respectively ($p = 0.001$). The per-territory values were 63%, 86%, 65%, 84%, and 79%, respectively ($p < 0.001$). In both analyses, the addition of CTP to CTA achieved higher diagnostic accuracy for detecting myocardial ischemia than SPECT ($p < 0.001$).

Conclusion: The use of the stress tomography protocol is feasible and has good diagnostic accuracy for assessing myocardial ischemia in patients with LBBB. (Arq Bras Cardiol. 2015; 105(6):614-624)

Keywords: Bundle-Branch Block; Myocardial Perfusion Imaging; Multidetector Computed Tomography; Coronary Angiography; Dipyridamole; Coronary Artery Disease.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Estêvan Vieira Cabeda •

Clínica Kozma. Rua Teixeira Soares, 793 - Centro, CEP 99010-080, Passo Fundo, RS – Brasil

E-mail: estevancabeda@cardiol.br, estevancabeda@gmail.com

Artigo recebido em 25/01/15; revisado em 12/04/15; aceito em 20/04/15.

DOI: 10.5935/abc.20150117

Introdução

A relação entre bloqueio de ramo esquerdo (BRE) e doença arterial coronariana (DAC) tem sido demonstrada em vários estudos e está associada ao aumento do risco de mortalidade cardiovascular^{1,2}.

A identificação de isquemia miocárdica em pacientes com BRE é importante para a estratificação do risco e a conduta clínica³. Entretanto, o BRE constitui um obstáculo para a detecção de isquemia devido as alterações secundárias da repolarização ventricular (segmento ST-T) no eletrocardiograma (ECG)⁴. Assim, a investigação de isquemia miocárdica em tais pacientes ainda é um tarefa diagnóstica difícil, uma vez que a maioria dos testes funcionais, especialmente a cintilografia de perfusão miocárdica, apresentam acurácia diagnóstica limitada⁴.

Pesquisas revelam que o BRE pode estar associado a defeitos fixos da perfusão, especialmente na parede septal, quando realizada por cintilografia de perfusão miocárdica por emissão de fóton único (SPECT), apesar da cineangiocoronariografia apresentar resultados normais. Os mecanismos fisiopatológico desse fenômeno permanecem ainda não totalmente esclarecidos.

A angiotomografia coronariana (ATC) é um método não invasivo eficaz para a detecção e caracterização das lesões coronarianas. O poder diagnóstico da ATC, avaliada por inúmeros estudos, possui elevada sensibilidade e valor preditivo negativo, quando comparado a cineangiocoronariografia como padrão de referência⁵. O desenvolvimento tecnológico das últimas gerações de tomógrafos possibilitaram a aquisição da imagem num único batimento cardíaco, com redução substancial da exposição à radiação, mantendo elevado desempenho diagnóstico para a identificação de DAC⁶.

Recentes estudos⁷⁻¹² de perfusão miocárdica com estresse farmacológico na tomografia (PMT) tem adicionado informações funcionais a lesões coronarianas. Sua acurácia é comparável ao SPECT e à ressonância magnética cardíaca⁹⁻¹¹.

Em comparação ao SPECT, a PMT tem um mecanismo distinto, através de perfusão de primeira passagem do contraste, para avaliação da perfusão miocárdica. Contudo, não se sabe se a presença de BRE afeta a acurácia da PMT. Além disso, a PMT não foi avaliada de forma controlada em um grupo específico de pacientes com BRE.

Nosso objetivo foi avaliar a acurácia diagnóstica da PMT para detecção de isquemia miocárdica nos pacientes com BRE, utilizando um tomógrafo com 320 detectores, e comparar os resultados com o SPECT tendo a angiografia coronária quantitativa invasiva (QCA) como método de referência. Além disso, analisamos o valor adicional da PMT sobre a ATC no diagnóstico de estenose hemodinamicamente significativa ($\geq 70\%$) pelo QCA.

Métodos

Um estudo prospectivo foi conduzido em uma coorte consecutiva de pacientes com BRE documentado seguidos ambulatorialmente em nossa instituição, tendo sido encaminhados a realização de cintilografia de perfusão

miocárdica com estresse farmacológico - SPECT (adenosina ou dipiridamol), para investigação de isquemia miocárdica.

Foram incluídos todos os pacientes que não apresentavam contraindicações e que aceitaram submeter-se ao protocolo de perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol na tomografia (Aquilion ONE 320 CT scanner, Toshiba Medical System, Ottawara, Japan). Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa médica da instituição.

Os critérios de exclusão incluíram as contraindicações ao contraste iodado, tais como creatinina $> 1,5$ mg/dL ou casos de alergia conhecida ao contraste; contraindicações ao uso de metoprolol, como bradicardia severa (< 40 batimentos/min), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau, estenose aórtica severa, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica; fibrilação atrial; cirurgia de revascularização miocárdica; angioplastia coronária ou infarto do miocárdio previamente documentado; próteses valvares cardíacas ou outros dispositivos cardíacos; insuficiência cardíaca classe III e IV (NYHA); gravidez; IMC > 40 kg/m²; idade < 35 anos e pacientes que se recusaram a assinar o termo de consentimento.

De fevereiro a dezembro de 2011, 3.709 pacientes foram submetidos à cintilografia perfusional miocárdica de estresse. Dentre eles, 87 pacientes com BRE realizaram cintilografia com estresse farmacológico com vasodilatadores (Figura 1). Após critérios de exclusão, 30 pacientes foram selecionados para participar do protocolo de estudo na tomografia que consistiu em três etapas: escore de cálcio, perfusão miocárdica de estresse com dipiridamol e perfusão miocárdica/angiografia coronária em repouso (Figura 2). A cintilografia foi realizada 2 meses antes e os pacientes foram encaminhados ao cateterismo cardíaco dentro de 60 dias após realização do protocolo de tomografia.

Todos os pacientes foram instruídos a suspender os betabloqueadores 48 horas antes do exame, a manter jejum por seis horas e a ingerir dieta livre de cafeína/xantina por 24 horas antes do estresse farmacológico, tanto para o exame de tomografia como para SPECT.

Pré-scan & escore de cálcio (EC)

O protocolo de tomografia foi realizado sob monitoramento eletrocardiográfico e de pressão sanguínea e teve início com o escanograma do tórax. O EC foi programado desde a altura da carina a base da silhueta cardíaca.

Perfusão miocárdica de estresse

O campo de visão (FOV) foi determinado na direção craniocaudal com base no EC. O tomógrafo com 320 detectores utiliza colimação de 320 x 0,5-mm e velocidade de rotação de gantry de 350 msec, resultando uma cobertura de até 16 cm no eixo Z em cada rotação do tubo, suficiente para capturar todo o coração.

A fase de perfusão de estresse teve início dois minutos após o término da infusão intravenosa de dipiridamol (0,56 mg/Kg) por quatro minutos pela veia antecubital direita. O rastreamento do bolus de contraste em tempo real foi realizado ajustando-se

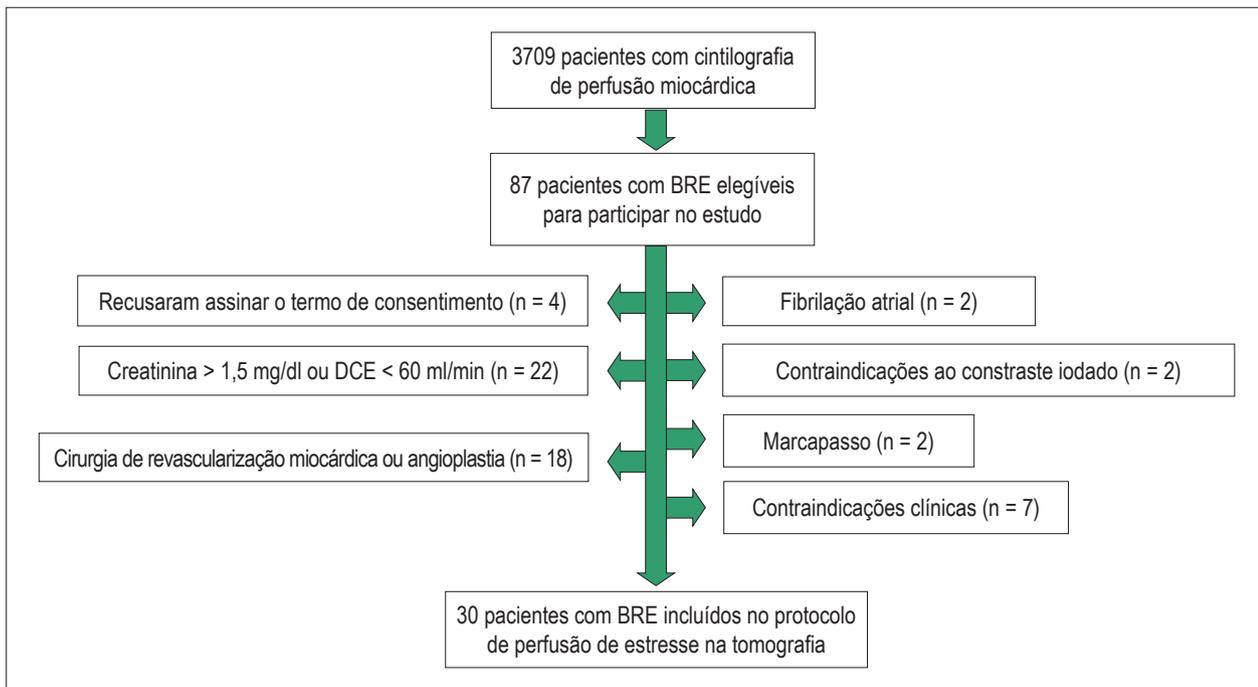


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes. BRE: Bloqueio de ramo esquerdo. DCE: depuração da creatinina; Contraindicações clínicas: Insuficiência cardíaca classe III e IV (NYHA), doença pulmonar obstrutiva crônica e asma.

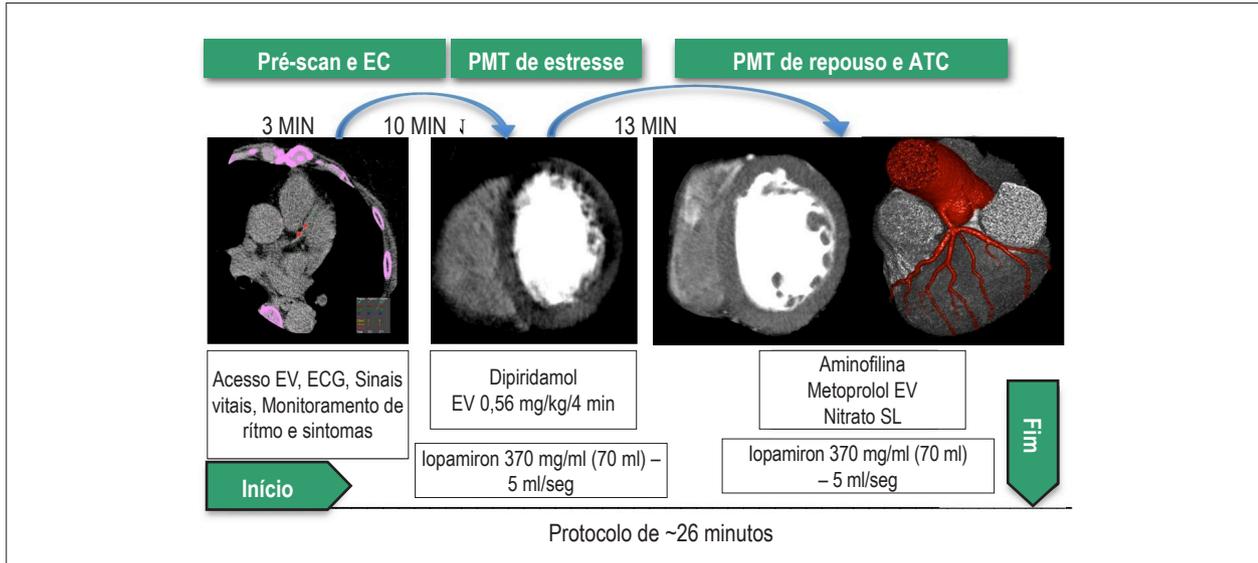


Figura 2 – Protocolo de perfusão de estresse na tomografia. EC: Escore de cálcio; ECG: Eletrocardiograma; PMT: Perfusão miocárdica pela tomografia; ATC: Angiotomografia coronariana; EV: Endovenoso; SL: Sublingual.

a região de interesse ROI para um limiar de 210 HU (Unidade Hounsfield) na aorta descendente. A aquisição da PMT foi sempre realizada dentro de um único batimento cardíaco, incluindo as fases sistólica e diastólica (intervalo R-R de 40-80%), após infusão intravenosa de 70 mL de meio de contraste lopamidol (iodado 370 mg/mL; Bayer Schering Pharma,

Berlin, Germany), na velocidade de 5 mL/segundo, seguidos por fluxo de 30 mL de solução salina. A voltagem do tubo (kV) e a corrente do tubo (mA) foram pré-determinadas de acordo com o IMC do paciente (Tabela 1). Sintomas, pressão sanguínea e parâmetros eletrocardiográficos foram continuamente monitorados durante a infusão de dipiridamol.

Perfusão miocárdica de repouso

Após a fase de PMT de estresse, aminofilina (Aminofilina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil) foi administrada intravenosamente (240 mg em 2 minutos) para reversão dos efeitos vasodilatadores. Dependendo de critérios clínicos e da pressão sanguínea, os pacientes recebiam metoprolol EV (dose máxima de 15 mg) (Seloken, AstraZeneca, São Paulo, Brasil) com a finalidade de atingir uma frequência cardíaca < 65 batimentos/min. Nitrato sublingual (2,5 mg Isordil, Sigma Pharma, São Paulo, Brasil) foi utilizado para indução de vasodilatação das artérias coronárias.

A fase de PMT de repouso e a ATC foram realizadas com *gating* prospectivo, com um FOV maior e assegurando a aquisição das artérias coronárias, mantendo os mesmos parâmetros de aquisição de imagem utilizados na fase de estresse (kV e mA), assim como, a dose de contraste. Programou-se um ROI de 240 HU na aorta descendente. Para minimizar a radiação, a janela de aquisição foi limitada apenas a fase diastólica do ciclo cardíaco (60-80% do intervalo RR).

Ambas as perfusões miocárdicas, de repouso e de estresse, foram realizadas de forma não dinâmica através do mecanismo de primeira passagem em uma única fase de injeção de contraste. Todos os parâmetros das três etapas do protocolo estão descritos na Tabela 1.

Ao final do protocolo, os pacientes eram re-examinados e recebiam de 250 a 500 mL de solução salina intravenosa, dependendo das condições clínicas, para minimizar o risco de nefropatia e hipotensão causados pelos vasodilatadores.

SPECT

O exame de estresse farmacológico foi realizado em todos os pacientes (adenosina ou dipiridamol) utilizando-se os equipamentos INFINIA, VENTRI I e II GE® e CARDIO I e II Philips®. Metade dos pacientes foi submetida ao teste de estresse com adenosina. De acordo com o protocolo clínico institucional, os pacientes eram injetados com 10 mCi de technetium-99m-sestamibi em repouso e as imagens SPECT sincronizadas foram adquiridas com uma câmera com detector gama duplo com 64 projeções, cada uma para 20 segundos, em uma órbita não circular de 180°. O teste de estresse com adenosina foi realizado com infusão intravenosa na razão de 140 mcg/Kg/minuto durante 6 minutos e o marcador (30 mCi de technetium-99m-sestamibi) foi injetado no terceiro minuto. O teste de estresse com dipiridamol foi realizado com infusão intravenosa na razão de 0,56 mg/Kg durante 4 minutos e o marcador foi injetado após dois minutos. As imagens do SPECT foram obtidas após 30-60 minutos.

Tabela 1 – Parâmetros de aquisição do protocolo de tomografia e resultados

Modalidade	Acoplamento (<i>gating</i>)	kV		mA	
		< 29 Kg/m ²	> 29 Kg/m ²	< 29 Kg/m ²	> 29 Kg/m ²
EC	Prospectivo	120	120	150	300
PMT de estresse	Prospectivo	100	120	580	450-580
PMT de repouso e ATC	Prospectivo*	100	120	580	450-580

* Um exame retrospectivo foi realizado devido a frequência cardíaca elevada em repouso.

Exposição efetiva de radiação (mSv)	Dados
Dose total de radiação do protocolo de tomografia	9,3 ± 4,6
EC	0,8 ± 0,3
PMT estresse	3,8 ± 3
PMT repouso + ATC	3,7 ± 2
SPECT*	14,6 ± 4,4
Outros parâmetros	
Dose total de contraste (ml)	131 ± 10,3
Qualidade da imagem ATC (análise subjetiva)	1,8 ± 0,9
Frequência cardíaca (batimentos/min)	
Frequência cardíaca na sala de tomografia	71,1 ± 11,6
Frequência cardíaca no pico de estresse farmacológico	87,3 ± 12,2
Aumento da frequência cardíaca com dipiridamol†	18%
Frequência cardíaca em repouso na ATC	62,7 ± 9

EC: Escore de cálcio; PMT: Perfusão miocárdica por tomografia; ATC: Angiotomografia coronariana; kV: Voltagem do tubo; mA: Corrente do tubo; mSv: MilliSievert; SPECT: Ccintilografia de perfusão miocárdica por emissão de fóton único. *Thalio-201 foi usado em dois pacientes e 99mTC-sestamibi foi usado nos demais 28 pacientes. † Valor médio.

Os eixos curtos e oblíquos foram utilizados para a leitura das imagens. O método para reconstrução das imagens obtidas foi a reconstrução interativa, utilizando-se também um filtro de pré-reconstrução para suavização das imagens e eliminação de ruídos de alta frequência.

Análise das imagens de TC & SPECT e QCA

Dois observadores (médicos com > 4-anos de experiência em ATC) analisaram independentemente as imagens. Os observadores não tinham conhecimento dos resultados de outros exames e não receberam nenhuma informação clínica. As análises de PMT e ATC foram feitas separadamente e os casos discordantes eram resolvidos por consenso entre os observadores.

Todas as análises (PMT e ATC) foram realizadas em uma única estação de trabalho (Vitrea FX, Vital Images, Minnetonka, MN, USA), sob uma abordagem visual e semi-quantitativa, e foram comparadas com o QCA como método de referência, considerando redução do diâmetro luminal $\geq 70\%$ como hemodinamicamente significativa.

Dois observadores, sem conhecimento prévio dos resultados de outros exames ou informações clínicas, (médicos com > 10-anos de experiência em SPECT) analisaram independentemente as imagens do SPECT. Quando havia discordância entre os dois médicos, um terceiro decidia um consenso. Assim como na tomografia, as imagens da SPECT foram analisadas sob uma abordagem visual e semi-quantitativa.

A análise dos dados foi feita visando comparar a acurácia da PMT com a do SPECT, tendo como padrão de referência o QCA.

O modelo de 17 segmentos da *American Heart Association* foi utilizado para identificar defeitos de perfusão. Comparando os dados de perfusão (PMT vs. SPECT) com os dados da anatomia coronária derivados do QCA e ATC, foram consolidados três territórios coronarianos, de acordo com a recomendação do ACC e AHA (análise por território)¹³.

As imagens da PMT foram avaliadas em eixo curto e nas projeções de duas, três e quatro câmaras, em modo de visualização médio com 8 mm de espessura, em imagens reformatadas multiplanares. Utilizou-se também janela e nível de visualização específico (350W/150L)⁹. A avaliação inicial dos defeitos de perfusão era realizada na fase diastólica, e para fins de confirmação do defeito perfusional, os observadores utilizaram a fase sistólica. Os critérios para defeitos de perfusão verdadeiros foram definidos como hipotenuação subendocárdica ultrapassando > 25% da espessura da parede, em diferentes fases do ciclo cardíaco e dentro de um território coronariano específico.

A estenose na ATC foi classificada como: de 0% a 25% (mínima), de 25 a 49% (discreta), de 50% a 69% (moderada) e $\geq 70\%$ (importante)¹³. Os territórios coronarianos foram classificados pelo maior grau de estenose dentro dos seus segmentos. Todos os segmentos coronários foram incluídos na análise. As imagens adquiridas na fase de perfusão de estresse não foram utilizadas para análise da anatomia coronariana. Além disso, para cada ATC foi atribuída uma nota de qualidade subjetiva da imagem variando de 1 a 5 pontos: 1 = excelente, 2 = bom, 3 = moderado, 4 = pobre e 5 = desfocado/imagem inapropriada.

Nenhum paciente foi excluído com base nos resultados e na qualidade de imagem do SPECT e da PMT, assim como, nenhum segmento coronariano foi excluído da análise da ATC (n = 540) com base em seu diâmetro, importância ou devido à presença de excessivo cálcio coronariano.

O valor adicional da PMT sobre a ATC foi calculado tendo o QCA como padrão de referência. Os dados anatômicos (estenose pela ATC) constituíram o critério decisivo para a definição final da combinação (como negativo ou positivo quando a estenose era considerada discreta ou importante, respectivamente). Sendo assim, quando o paciente apresentava uma estenose discreta na ATC (< 50%), a combinação final, independente da PMT, era negativo para isquemia miocárdica. Quando a estenose era importante ($\geq 70\%$), a combinação final era positiva para isquemia, independentemente dos resultados da PMT. Entretanto, quando a estenose era moderada (50% a 69%), a avaliação combinada era considerada positiva ou negativa para isquemia, dependendo dos dados da perfusão (PMT)¹⁴. Não houve reclassificação das estenoses coronarianas da ATC após a avaliação da PMT. O QCA foi realizado utilizando um sistema de detecção semi-automatizado (QCA for research 2.0.1, Pie Medical Imaging, Maastricht, Netherlands), por um profissional biomédico (com > 5 anos de experiência e treinado em QCA), sem conhecimento dos resultados da ATC, PMT e SPECT. O procedimento foi realizado em todos os pacientes submetidos à angiografia coronariana invasiva, incluindo todas as artérias coronárias com qualquer grau de estenose visível. Para a padronização das análises da anatomia coronária (ATC e QCA), utilizou-se um modelo de 18 segmentos coronários¹⁵.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa STATA 10.0 (STATA Corp, College Station, TX, USA). As variáveis contínuas foram expressas em média \pm DP, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em percentagens. A associação entre os métodos foi avaliada utilizando sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos. A análise Kappa foi realizada para avaliar a concordância interobservador.

A associação entre variáveis categóricas e o desfecho QCA $\geq 70\%$ foi avaliada utilizando o teste chi-quadrado ou o teste exato de Fisher. A área sob a curva (ROC) foi calculada e descrita com 95% de IC. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

As características dos pacientes estão sumarizadas na Tabela 2. Dentre os 30 pacientes com BRE, a média de idade era 62 anos, 60% eram mulheres, 30% eram obesos (IMC ≥ 30 Kg/m²), 10% eram tabagistas e 42% eram diabéticos. Dispneia e dor torácica (60%) foram os sintomas mais frequentes.

Da população avaliada (30 pacientes) pelo escore de risco de Framingham, 10 pacientes foram classificados como risco intermediário e 4 pacientes como alto risco. Em média, o risco entre os homens foi considerado intermediário (13%/10 anos) e entre as mulheres baixo (7%/10 anos).

Tabela 2 – Características basais de 30 pacientes do estudo

Dados demográficos e fator de risco	Valores
Idade (anos), média ± DP	62 ± 10
Branco, n (%)	19 (63%)
Mulheres, n (%)	18 (60%)
Hipertensão, n (%)	21 (71%)
Tabagismo, n (%)	3 (10%)
Diabetes, n (%)	14 (46%)
Dislipidemia, n (%)	28 (93%)
História familiar de cardiopatia isquêmica, n (%)	12 (40%)
Sobrepeso (IMC > 25 kg/m ²), n (%)	17 (56%)
Obesidade (IMC > 30 kg/m ²), n (%)	9 (30%)
Dispneia, n (%)	18 (60%)
Dor torácica, n (%)	18 (60%)
Fração de ejeção, média ± DP	42,4 ± 17
Nível lipídico (mg/dL)	
Colesterol total, média ± DP	192 ± 57
HDL, média ± DP	45 ± 10
LDL, média ± DP	119 ± 41
Triglicerídeos, média ± DP	135 ± 95

IMC: Índice de massa corporal; DP: Desvio padrão.

Todos os 30 pacientes completaram o protocolo de tomografia com uma dose média de radiação total de $9,3 \pm 4,6$ mSv (Tabela 1). Ocorreram apenas três casos de eventos adversos (náusea) relacionado ao meio de contraste, e um paciente encaminhado a angiografia coronariana invasiva apresentou um leve hematoma no local da punção.

A angiografia coronariana invasiva foi realizada em todos os pacientes. As análises foram feitas por paciente e por território coronariano, para PMT, ATC e SPECT usando o QCA como padrão de referência, considerando estenose coronariana significativa $\geq 70\%$ (tabela 3).

Com relação a PMT, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo e a acurácia foram 86%, 81%, 80%, 87% e 83%, respectivamente, na avaliação por paciente ($p < 0,001$), e 63%, 86%, 65%, 84% e 79% respectivamente, na análise por território ($n = 90$ territórios) ($p < 0,001$). (Figuras 3 e 4)

Com relação aos resultados da SPECT na análise por paciente, considerando isquemia e/ou defeitos fixos, a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivos positivo e negativo e a acurácia foram, respectivamente, 97%, 32%, 56%, 92% e 63% ($p = 0,045$). Na análise por território, relacionando apenas pacientes com isquemia e excluindo aqueles com defeitos fixos na SPECT, os valores foram de 44%, 79%, 48%, 77% e 69%, respectivamente ($p = 0,021$).

Ainda na tabela 3, estão descritos os resultados considerando QCA > 50% como padrão de referência. Comparando os resultados (QCA $\geq 70\%$ vs. QCA > 50%), é visível que para

ambos os métodos, PMT e SPECT, os resultados em relação ao QCA $\geq 70\%$ possuem melhor precisão diagnóstica.

Em quase metade dos pacientes (14/30) o exame de SPECT foi influenciado pelo defeito septal devido ao BRE. Dentre eles, cinco eram verdadeiros positivos e nove eram falso positivos em relação ao QCA. Nesse mesmo grupo de pacientes com resultados influenciados pelo BRE no SPECT, sete (50%) apresentaram PMT e QCA normais.

Na análise por paciente, a concordância interobservador (kappa) foi considerada moderada para PMT ($k = 0,53$; $p < 0,05$) e para SPECT ($k = 0,41$; $p < 0,05$). Houve uma leve superioridade para PMT 23/30 vs. SPECT 21/30 em relação à concordância total da interpretação pelos observadores.

A mediana dos EC foi 212. Do total de 30 pacientes, quatro apresentaram EC zero; oito pacientes apresentaram EC de 0 a 100; 10 pacientes apresentaram EC de 100 a 400; seis pacientes apresentaram EC de 400 a 1000 e dois pacientes tiveram EC maiores que 1000.

A média do EC no grupo com estenose coronariana hemodinamicamente significativa (QCA $\geq 70\%$) foi 512 (244-814) e percentil 93 (91-98) $p < 0,001$, demonstrando uma íntima relação da carga de aterosclerose de acordo com o gênero, raça e idade¹⁷ com o grau de obstrução coronariana.

Valor adicional da CTA sobre a TCP

Cinco pacientes apresentaram estenose moderada correspondente a 6 segmentos coronarianos na ATC. O valor adicional da ATC à PMT aumentou significativamente

Tabela 3 – Acurácia diagnóstica do protocolo de tomografia e SPECT na avaliação por paciente e por território

	Análise por paciente ‡				Análise por território ‡			
	PMT	ATC	SPECT*	PMT + ATC	PMT	ATC	SPECT†	PMT + ATC
Acurácia	83%	90%	63%	90%	79%	91%	69%	89%
Sensibilidade	86%	86%	97%	93%	63%	85%	44%	85%
Especificidade	81%	94%	32%	87%	86%	94%	79%	90%
PPV	80%	92%	56%	87%	65%	85%	48%	79%
NPV	87%	88%	92%	93%	84%	94%	77%	93%

A

PMT	QCA ≥ 70%		
	-	+	Total
-	13	2	15
+	3	12	15
Total	16	14	30

p = 0,001

B

PMT	QCA ≥ 70%		
	-	+	Total
-	54	10	64
+	9	17	26
Total	63	27	90

p < 0,001

A

SPECT	QCA ≥ 70%		
	-	+	Total
-	5	0	0
+	11	14	25
Total	16	14	30

p = 0,045

B

SPECT	QCA ≥ 70%		
	-	+	Total
-	50	15	65
+	13	12	25
Total	63	27	90

p < 0,021

A – Análise por paciente. B- Análise por território.

Dados de 30 pacientes e 90 territórios utilizando QCA como padrão de referência (considerando estenose coronariana ≥ 70%).

PPV: Valor preditivo positivo. NPV: Valor preditivo negativo. *Na análise por paciente do SPECT a presença de defeitos fixos ou/e isquemia foram usados. † Na análise por território no SPECT apenas a isquemia foi usada. ‡ p < 0,05.

C

	Análise por paciente			Análise por território		
	PMT§	ATC	SPECT§	PMT	ATC	SPECT§
Acurácia	70%	87%	63%	71%	84%	59%
Sensibilidade	67%	89%	89%	50%	73%	36%
Especificidade	75%	83%	25%	90%	94%	79%
PPV	80%	89%	64%	81%	91%	60%
NPV	60%	83%	60%	67%	80%	58%

C – Dados de 30 pacientes e 90 territórios utilizando o QCA como padrão de referência (considerando estenose coronariana > 50%).

§ p > 0,05. Outras análises p < 0,05.

a acurácia do método, quando comparada à PMT sozinha, elevando sobretudo a sensibilidade para 85%, mantendo ainda alta especificidade de 90% (p < 0,0001). Na análise por território, a acurácia geral para detecção de DAC hemodinamicamente significativa foi de 79% para PMT, 70% para SPECT e 89% para o protocolo integrado (ATC + PMT), p < 0,0001.

O gráfico 1 mostra a análise comparando as áreas sob as curvas ROCs por paciente e por território, considerando

SPECT, PMT, ATC e a combinação ATC+PMT tendo o (QCA ≥ 70%) como padrão de referência.

Na análise por paciente, ATC+PMT teve a maior acurácia (AUC da curva ROC = 0,90 p < 0,0001). A curva ROC para PMT foi de 0,83 (p < 0,0001). As comparações entre PMT vs. SPECT e PMT+ ATC vs. SPECT mostraram superioridade dos métodos tomográficos sobre o SPECT, com diferenças entre as curvas ROCs de 0,210 p = 0,038 e 0,277 p = 0,017, respectivamente.

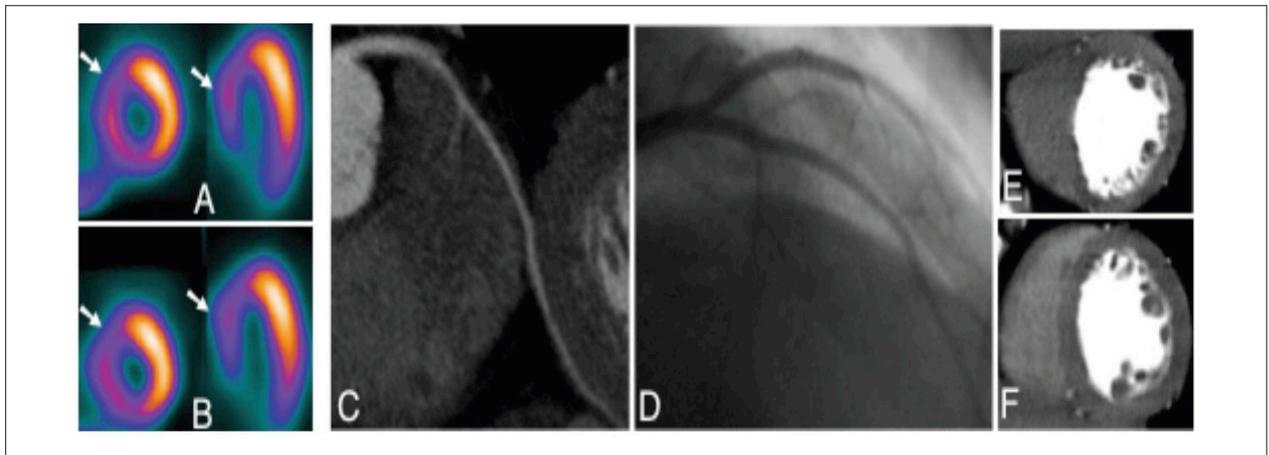


Figura 3 – Paciente n.30, com SPECT falso positivo determinado pelo BRE. (A) SPECT de estresse e (B) em repouso mostrando um defeito fixo na parede anteroseptal (setas brancas). (C) ATC em imagem de reformatação multiplanar e angiografia coronariana invasiva (D) mostra artéria coronária descendente anterior livre de doença arterial coronariana. PMT normal ao estresse (E) e ao repouso (F).

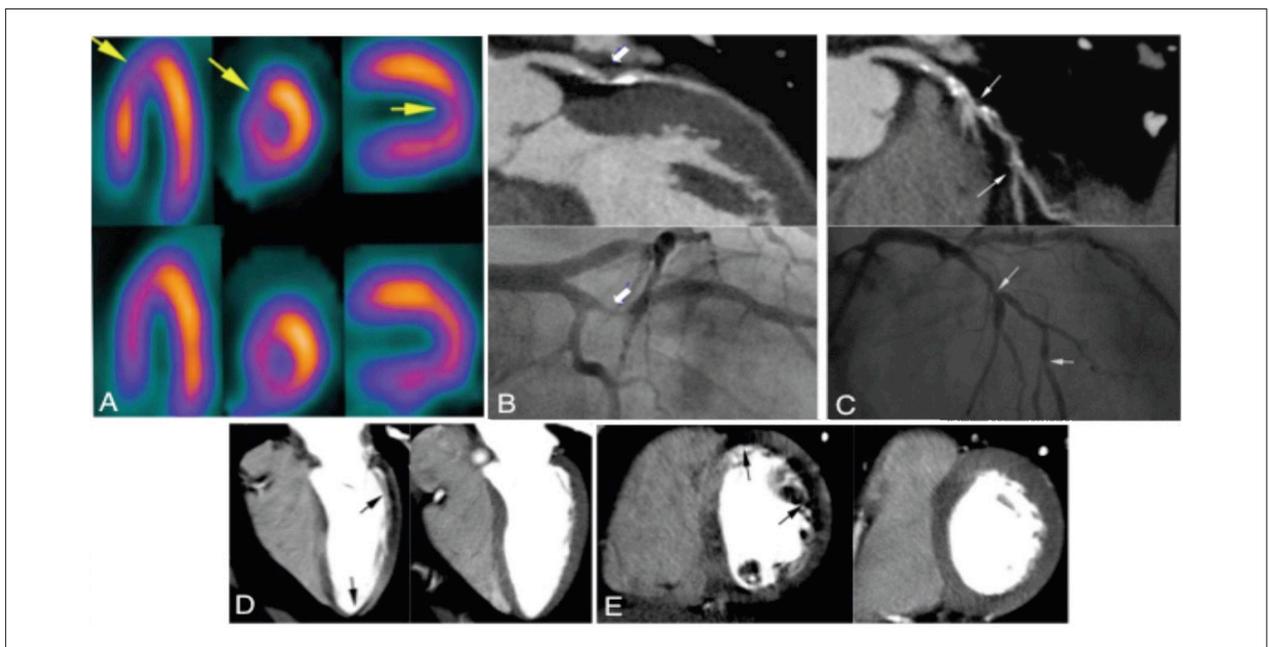


Figura 4 – Paciente n.12, correlação melhor entre PMT/ATC com QCA vs. SPECT com QCA. (A) Discreta isquemia na porção apical no SPECT na fase de estresse farmacológico (setas amarelas) e normal em repouso. (B) Estenose importante no terço proximal da artéria marginal na ATC (acima) e angiografia coronariana mostrando a mesma lesão (abaixo). (C) Estenose importante na porção proximal e média da artéria descendente anterior na ATC (acima) e angiografia coronariana mostrando a mesma lesão (abaixo). (D) PMT na projeção de 4-câmaras demonstrando isquemia miocárdica nas paredes lateral e apical (setas pretas). (E) Eixo curto da PMT demonstrando isquemia nas paredes anterior e lateral (seta preta). PMT de repouso normal (a direita).

Na análise por território, observou-se melhor acurácia comparando as curvas ROCs da ATC+PMT vs. SPECT, observando uma diferença de 0,259 entre as curvas. ($p = 0,0004$).

Resultados da CTA vs. ACQ

Os resultados da ATC quando comparado ao QCA nas análises por paciente e por território, utilizando como referência $QCA \geq 70\%$, são mostrados na tabela 3.

Os resultados mostram excelente acurácia com sensibilidade de 86%, especificidade 94%, valor preditivo positivo 92% e valor preditivo negativo 88% ($p < 0,05$).

Com o uso em média de 15mg de metoprolol intravenoso, foi alcançado uma redução da frequência cardíaca média de 63 batimentos/min para a realização da ATC, o que permitiu uma boa qualidade de ATC mesmo após o exame de estresse.

Em relação aos pacientes encaminhados à angiografia coronariana invasiva, nove (30%) tinham artérias coronárias

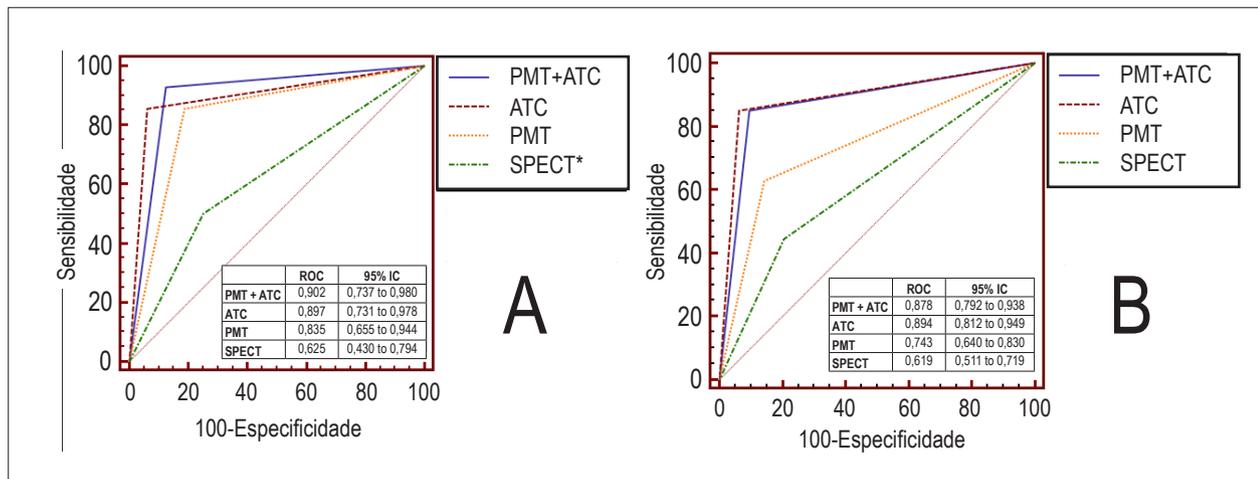


Gráfico 1 - Curva ROC comparando a ATC, PMT e SPECT e a combinação de PMT + ATC tendo o QCA como referência.
A – Análise por paciente. B – Análise por território. Todas as análises tiveram $p < 0,05$, exceto para a análise por paciente no SPECT ($p = NS$. * $p = 0,16$).

normais, três (10%) apresentavam doença arterial coronariana mínima ou leve (estenose $< 50\%$), 14 pacientes (46%) tinham alguma coronária com estenose $> 70\%$. Considerando estenose $> 50\%$, quatro (13%) tinham padrão uniarterial, dois (7%) biarterial e 12 (40%) tinham doença arterial coronariana triarterial.

Discussão

A questão da avaliação de isquemia em pacientes com BRE representa uma área importante, especialmente se considerarmos as limitações das técnicas atuais. Este é o primeiro estudo analisando a acurácia da PMT utilizando a combinação de angiotomografia coronariana e perfusão miocárdica com estresse (dipiridamol) exclusivamente em pacientes com BRE em um tomógrafo multislice com 320 detectores.

O presente estudo demonstra também que um protocolo viável e abrangente foi capaz de avaliar carga de DAC pelo EC, imagem de perfusão miocárdica sob estresse e em repouso, além da anatomia coronariana com boa acurácia diagnóstica, baixo nível de eventos adversos e aceitável dose de radiação e tempo.

Um estudo anterior³ mostrou que a ATC pode ser uma alternativa na pesquisa de DAC/isquemia miocárdica nos pacientes com BRE. Entretanto, em alguns casos, a ocorrência de limitações na interpretação da ATC devido a arritmia, artefatos respiratórios e excessiva calcificação coronariana podem reduzir a sua precisão diagnóstica. Além disso, apenas o grau de estenose avaliado tanto pela ATC ou pela cineangiogramia invasiva permanece como um pobre preditor para avaliação de isquemia miocárdica^{12,18}.

A avaliação combinada da PMT sobre a ATC em um único exame foi recentemente descrita e validada⁷⁻¹¹. Além dos dados sobre isquemia miocárdica, a associação da PMT à ATC pode fornecer informações complementares sob segmentos coronarianos na ATC de avaliação luminal limitada devido artefatos ou devido a excessiva calcificação local, melhorando assim a acurácia diagnóstica¹⁹.

A isquemia miocárdica representa um fator importante e determinante de desfechos clínicos²⁰ e de benefícios da revascularização²¹. Dentre os testes funcionais, a PMT de estresse tem sido avaliada em vários estudos²² mostrando que pode ser um teste funcional alternativo.

Apesar da PMT, no nosso estudo, não ter sido uma aquisição dinâmica, há uma grande possibilidade de visualizar as diferenças de atenuação de raio-X entre o miocárdio isquêmico e remoto. Uma vantagem potencial da PMT sobre o SPECT é a capacidade de obtenção de imagens isotrópicas 3D de alta resolução, que permitem analisar simultaneamente a anatomia coronariana e a perfusão miocárdica. Isso pode ser de particular interesse para a tomada de decisão quanto à revascularização.

Em uma revisão recente avaliando 14 estudos²², a sensibilidade da PMT variou de 79% a 97% e especificidade de 72% a 98%, dependendo do tipo de tomógrafo, do padrão referencial de estenose, da população estudada e do tipo de análise (por paciente ou por território). Esses dados estão de acordo com nossos resultados para PMT que demonstraram sensibilidade de 79% e especificidade de 86% na análise por território. Ainda em comparação com outros estudos, a prevalência de aterosclerose obstrutiva no presente estudo foi de 60%, similar ao estudo de George e cols.¹² (59%) e ao de Cury e cols.⁹ (69%).

Neste estudo, a adição da PMT à ATC aumentou a acurácia global para a detecção de DAC hemodinamicamente significativa em pacientes com BRE, principalmente devido aumento da sensibilidade e manutenção de elevada especificidade. Portanto, um protocolo de avaliação combinada com dados anatômicos e funcionais, pode ser efetivo para detecção de DAC hemodinamicamente significativa em pacientes com BRE.

No presente estudo foi possível avaliar a presença, a extensão e a gravidade da DAC com uma aceitável dose de radiação de $(9,3 \pm 4,6 \text{ mSv})$ a qual foi mais baixa que a do SPECT $(14,6 \pm 4,4 \text{ mSv})$, que fornece avaliação da perfusão sem a anatomia coronariana.

Existem alguns fatores deste estudo que podem explicar a baixa dose de radiação: Os parâmetros físicos (kV e mA) foram ajustados ao IMC do paciente utilizando os menores valores possíveis, a aquisição realizada de forma prospectiva limitando a radiação a um curto espaço no eletrocardiograma, o FOV bem delimitado ao coração e as imagens de perfusão foram adquiridas utilizando apenas um batimento para cada fase.

Apesar da possibilidade de ocorrência de artefatos devido à elevação da frequência cardíaca durante a PMT de estresse mimetizando ou mascarando o déficit de perfusão miocárdica, não foram verificadas grandes interferências nas paredes septal ou apical.

A concordância interobservador da PMT foi moderada e pode ser explicada pelo fato de ser uma nova técnica envolvendo um certo grau de incertezas e uma curva de aprendizado.

No presente estudo optamos pela estenose $\geq 70\%$ ao invés de $> 50\%$ como referência anatômica no QCA. A literatura mostra o uso de ambos pontos de corte para comparar testes de perfusão de estresse por tomografia^{9,11}. Apesar de alguns estudos^{18,23} revelarem a existência de repercussão funcional com estenose coronariana a partir de 40%, sabe-se que uma reserva de fluxo coronariano varia enormemente entre pacientes com estenose de 50 a 70%. A principal razão de se optar por $\geq 70\%$ como referência anatômica foi a possibilidade de se obter resultados mais definitivos para PMT e SPECT em comparação com QCA. Para lesões intermediárias na ATC (50-69%), optou-se pela associação com o teste funcional, em conformidade com a literatura médica que justifica a revascularização guiada por isquemia miocárdica.

O SPECT é frequentemente realizado para detectar isquemia em pacientes com BRE. Entretanto, o SPECT, nessa população, não apresenta adequada especificidade devido à frequente ocorrência de defeitos de perfusão septais, anteriores e apicais na ausência de DAC (exames falso positivos), porém, sabe-se que a especificidade nos pacientes com BRE pode ser melhorada com o uso de estresse com vasodilatadores (dipiridamol ou adenosina). Recentemente, Fovino e cols. relataram que a presença de isquemia miocárdica pelo SPECT foi o único preditor de eventos em pacientes com BRE de risco cardíaco baixo-intermediário, acompanhados por 32 ± 18 meses²⁴.

Em nossa análise, o SPECT apresentou elevado valor preditivo negativo na análise por paciente (92%). Assim, pacientes com BRE e cintilografia normal não precisariam de maiores investigações ou de uma avaliação invasiva das artérias coronárias; por outro lado, pacientes com resultados alterados poderiam requerer avaliação/exames cardíacos adicionais para manejo clínico apropriado. Esses achados estão de acordo com a literatura e confirmam o alto valor preditivo negativo do SPECT em pacientes com BRE²⁵.

Limitações

Este foi um estudo unicêntrico com um número pequeno de pacientes; os achados necessitam, portanto, de confirmação com estudos multicêntricos maiores.

Este estudo pode ter incorrido em um viés de seleção, devido a maior parte dos pacientes possuírem algum grau de lesão coronariana. Isso se deve ao fato de que os pacientes incluídos no estudo, são provenientes do ambulatório de cardiologia de um hospital terciário, referência em aterosclerose coronariana, com alta prevalência de fatores de risco e encaminhados ao setor de medicina nuclear para pesquisa de isquemia miocárdica. Por outro lado, nossos resultados também se aplicam para uma população com elevado risco de DAC.

A QCA foi o método de referência anatômica utilizado, entretanto, devido a questões financeiras, o FFR não foi realizado no nosso grupo de pacientes.

Conclusão

Demonstramos que a combinação de informações anatômicas e funcionais em um único exame de tomografia é viável e possui boa acurácia para detecção de DAC obstrutiva em pacientes com BRE. Os resultados do estudo sugerem que a perfusão de estresse pela tomografia pode ser uma alternativa aos pacientes com BRE que estejam em avaliação de isquemia miocárdica.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado através do auxílio 2010/15584-0 da FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística, Obtenção de financiamento, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cabeda EV, Falcão AMG, Soares Jr. J, Rochitte CE, Nomura CH, Ávila LFR, Parga JR.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPESP.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte da tese de doutorado de Estêvan Vieira Cabeda pelo Instituto de Radiologia - InRad/USP.

Referências

1. Eriksson P, Wilhelmson L, Rosengren A. Bundle-branch block in middle aged men: risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2300-6.
2. Alkindi F, El-Menyar A, Al-Suwaidi J, Patel A, Gehani AA, Singh R, et al. Left bundle branch block in acute cardiac events: insights from a 23-year registry. *Angiology*. 2014 Dec 3. [Epub ahead of print].
3. Ghostine S, Caussin C, Daoud B, Habis M, Perrier E, Pesenti-Rossi D, et al. Non-invasive detection of coronary artery disease in patients with left bundle branch block using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1929-34.
4. Iskandrian A. Detecting coronary artery disease in left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1935-7.
5. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2324-36.
6. Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, Laule M, Dübel HP, Schlattmann P, et al. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation*. 2009;120(10):867-75.
7. Techasith T, Cury RC. Stress myocardial CT Perfusion: an update and future perspective. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):905-16.
8. Okada DR, Ghoshhajra BB, Blankstein R, Rocha-Filho JA, Shturman LD, Rogers IS, et al. Direct comparison of rest and adenosine stress myocardial perfusion CT with rest and stress SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(1):27-37.
9. Cury RC, Magalhães TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Júnior JS, et al. Dipyridamole Stress and Rest Myocardial Perfusion by 64 Detector Row Computed Tomography in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2010;106(3):310-5.
10. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, Ferreira N, Sampaio F, Pires-Morais G, et al. Direct comparison of cardiac magnetic resonance and multidetector computed tomography stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):1099-107.
11. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1120-30.
12. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Vavere AL, Bengel FM, Lardo AC, et al. Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):333-40.
13. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
14. Bettencourt N, Rocha J, Ferreira N, Pires-Morais G, Carvalho M, Leite D, et al. Incremental value of an integrated adenosine stress-rest MDCT perfusion protocol for detection of obstructive coronary artery disease. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(6):392-405.
15. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2009;3(2):122-36.
16. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, Hadamitzky M, Krebs M, Gerber TC. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009;301(5):500-7.
17. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
18. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2816-21.
19. Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HC, Okada DR, Rogers IS, et al. Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology*. 2010;254(2):410-9.
20. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(12):1465-78.
21. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-91.
22. Ko BS, Cameron JD, DeFrance T, Seneviratne SK. CT stress myocardial perfusion imaging using multidetector CTA review. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2011;5(6):345-56.
23. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1782-8.
24. Fovino LN, Saladini G, Mormino GP, Saladini F, Razzolini R, Evangelista L. Risk stratification and prognostic assessment by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with left bundle-branch block and low-intermediate cardiac risk. *Ann Nucl Med*. 2012;26(7):559-70.
25. Hayat SA, Dwivedi G, Jacobsen A, Lim TK, Kinsey C, Senior R. Effects of left bundle-branch block on cardiac structure, function, perfusion, and perfusion reserve: implications for myocardial contrast echocardiography versus radionuclide perfusion imaging for the detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2008;117(14):1832-41.