



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

JULIANO CARVALHO GOMES DE ALMEIDA

**COMPARAÇÃO ENTRE A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO
CARDIOVASCULAR DE DOIS ESCORES PARA TESTE
ERGOMÉTRICO E A CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA**

RIO DE JANEIRO

2019

Juliano Carvalho Gomes de Almeida

**COMPARAÇÃO ENTRE A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO
CARDIOVASCULAR DE DOIS ESCORES PARA TESTE
ERGOMÉTRICO E A CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO
MIOCÁRDICA**

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

2019

Almeida, Juliano Carvalho Gomes de

Comparação entre a estratificação de risco cardiovascular de dois escores para teste ergométrico e cintilografia de perfusão miocárdica / Juliano Carvalho Gomes de Almeida. Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina / Instituto do Coração Édson Saad, 2019.

111 f.: il ; 31 cm.

Orientador: Ronaldo de Souza Leão Lima

Dissertação (Mestre em Medicina) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina / Instituto do Coração Édson Saad, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (Área de Concentração Cardiologia), 2018.

Referências bibliográficas: f. 90-98

1. Cintilografia. 2. Imagem de Perfusão do Miocárdio. 3. Doença das Coronárias. 4. Teste de Esforço. 5. Estudo Observacional 6. Estudos Retrospectivos. 7. Cardiologia – Tese. I. Lima, Ronaldo de Souza Leão. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica (Área de Concentração Cardiologia). III. Título.

Juliano Carvalho Gomes de Almeida

**COMPARAÇÃO ENTRE A ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO
CARDIOVASCULAR DE DOIS ESCORES PARA TESTE
ERGOMÉTRICO E A CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA**

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.

Aprovada por:

Presidente, Prof. Dr. Paolo Blanco Villela

Prof^a Dr^a. Maria Carolina Pessoa Landesmann

Prof. Dr. Salvador Manoel Serra

RIO DE JANEIRO

2019

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Sílvio e Regina, que venceram todos os percalços que a vida impôs, que resistiram ao exílio com bravura e que se tornaram meus maiores exemplos, que me ensinaram a agir com respeito, a ser solidário, digno, honesto e ter amor ao próximo. Seu amor e dedicação incondicionais, me trouxeram calma e serenidade diante dos maiores desafios, sempre me incentivando a lutar pelos meus sonhos.

Ao meu irmão Tiago, pela cumplicidade e amizade, por compartilhar minhas alegrias e meus anseios, pelo apoio incondicional. Te admiro muito e tenho muito orgulho do irmão que tenho.

Aos meus amores maiores, os meus filhos Miguel, a alegria da casa, que faz qualquer dia triste se iluminar; e Helena, minha linda pequena, recém-chegada ao mundo; que me trazem felicidade indescritível e que são a força que me impulsiona todos os dias a buscar um mundo melhor.

À minha esposa Carol, amor da minha vida, mãe dos meus filhos, pelo amor e apoio durante todas as etapas do nosso caminho lado a lado, pelo companheirismo e suporte em todos os momentos, principalmente naqueles mais difíceis, e pelo carinho e alegria o tempo todo, incentivando meus projetos profissionais.

E à Lucy, minha fiel vira-lata, companheira durante as madrugadas em frente ao computador.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Ronaldo de Souza Leão Lima, pela oportunidade e por compartilhar seu conhecimento ao longo da elaboração desta dissertação.

À professora Andrea Rocha De Lorenzo pela ideia que deu origem a este trabalho.

Aos professores Basílio de Bragança Pereira e Emília Matos do Nascimento pela enorme ajuda com os números e estatísticas.

Aos membros da banca, professor Dr. Salvador Serra, professora Dra. Maria Carolina Landesmann, professor Dr. Paolo Blanco Villela e professor Roberto Muniz pela disponibilidade e contribuição científica para concretização desse projeto.

À aluna Letícia Glerian pela dedicação e responsabilidade na coleta de dados.

À amiga Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza pela ajuda neste projeto.

Aos queridos professores e médicos do HUCFF, em especial aos da cardiologia, que para minha alegria agora são meus colegas de trabalho, que contribuíram de forma extraordinária para minha formação como médico e como pessoa.

RESUMO

De Almeida, Juliano Carvalho Gomes. **Comparação Entre a Estratificação de Risco Cardiovascular de Dois Escores Para Teste Ergométrico e a Cintilografia de Perfusão Miocárdica**. Dissertação de mestrado em Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Introdução: Identificar pacientes com alto risco coronariano é fundamental para que se adote medidas terapêuticas mais agressivas, na tentativa de se evitar eventos coronarianos graves. O Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico (ECSE) levou em consideração a diferença do impacto de comorbidades e das variáveis do exercício existentes entre os sexos na tentativa de classificar melhor o risco de morte global, conseguindo reclassificar de maneira eficiente os pacientes previamente avaliados pelo Escore de Duke (ED). Sabemos que o valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é bem estabelecido e que um exame anormal indica aumento no risco de eventos adversos cardiovasculares maiores. O ECSE não foi comparado aos dados cintilográficos, por isso consideramos útil comparar a estratificação pelas duas técnicas.

Objetivos: Avaliar a estratificação de risco pelo ECSE para teste ergométrico (TE) em população encaminhada para a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM). Avaliar a associação entre os fatores clínicos, do exercício e cintilográficos dos pacientes submetidos à CPM e a prevalência de isquemia e seus preditores. Identificar se o ECSE se correlaciona melhor do que o ED às alterações de perfusão da CPM.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo que avaliou pacientes que realizaram CPM de forma consecutiva entre dezembro de 2016 e maio de 2017 num laboratório de Medicina Nuclear. Os critérios de inclusão foram ter mais de 18 anos e que tenham sido submetidos a CPM com estresse físico em esteira ergométrica. Os critérios de exclusão foram alterações do eletrocardiograma de repouso que impeçam a avaliação do segmento ST, pacientes com fibrilação atrial e aqueles em uso de digoxina.

Resultados: Foram avaliados 1084 pacientes submetidos a CPM com estresse físico, sendo 65,8% do sexo masculino e a média de idade de $62,5 \pm 11$ anos. A hipertensão arterial foi o fator de risco mais prevalente, seguido da dislipidemia, do tabagismo e do diabetes. Cerca de 10% dos pacientes tinham história de infarto prévio e 25% de algum método de revascularização coronariana. Os TE foram positivos em 27% dos pacientes, o ECSE médio foi de $9,1 \pm 5,1$ e o ED médio de $5,9 \pm 5,3$, com uma capacidade funcional média aferida de $9,8 \pm 2,6$ METs. A CPM foi anormal em 14% dos pacientes, sendo que 10% apresentavam isquemia e cerca de 4% apenas fibrose. O ED estratificou a população em 66% de baixo risco, 33% de risco intermediário e menos de 1% como alto risco. O ECSE dividiu a população em 86% de baixo risco, 10% de risco intermediário e 3,5% de alto risco. De forma semelhante, a CPM também alocou 85% dos pacientes como baixo risco, 8% como risco intermediário e 7% alto risco. Os dois métodos reclassificaram boa parte dos pacientes alocados pelo ED como risco intermediário para o baixo risco. Exceto pelo ED, que estratificou a população masculina e feminina de maneira semelhante, o ECSE e a CPM evidenciaram risco maior na população masculina e menor na população feminina, como era esperado para populações que se encontram na mesma faixa etária. Avaliamos o índice *Kappa* de concordância entre os métodos que revelou uma concordância superficial entre o ECSE e o SSS na população total ($K=0,225$) e na população masculina ($K=0,212$), e concordância pobre entre os demais. Foram considerados preditores independentes de alteração de perfusão miocárdica e de isquemia o sexo masculino, a dor torácica durante o TE e o ECSE.

Conclusão: Em pacientes ambulatoriais, submetidos a CPM com estresse físico, o ECSE estratificou a população de maneira semelhante à CPM, principalmente por reclassificar os pacientes de risco intermediário do ED para o risco baixo. O índice de concordância *Kappa* demonstrou melhor concordância entre o ECSE e o SSS.

Palavras-chave: imagem de perfusão do miocárdio, teste de esforço, doença das coronárias

ABSTRACT

De Almeida, Juliano Carvalho Gomes. **Comparison between Two Cardiovascular Risk Stratification Scores for Exercise Test and Myocardial Perfusion Scintigraphy**. Dissertação de mestrado em Cardiologia - Faculdade de Medicina e Instituto do Coração Édson Saad da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2018.

Introduction: The detection of patients at higher coronary risk is essential to institute aggressive therapeutic measures in an attempt to avoid major coronary events. The Sex-Specific Clinical and Exercise Risk Score (CTS) for exercise treadmill test (ETT) took into account the difference in the impact of comorbidities and exercise variables between genders to better classify the global 10-year risk of death, and to reclassify the patients previously evaluated by the Duke Treadmill Score (DTS). The comparison between de CTS and the image data obtained in conjunction with the treadmill test was not reported. The long-term prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy (MPS) with stress is well established, and an abnormal perfusion indicates an increased risk of major cardiovascular adverse events. Therefore, we consider necessary the correlation between the findings of the CTS and the presence of abnormal perfusion in the imaging method.

Objectives: To evaluate the risk stratification by CTS for ETT in a population referred for myocardial perfusion scintigraphy (MPS). To evaluate the association between clinical, exercise and scintigraphic variables of patients undergoing MPS and the prevalence of ischemia and its predictors. To identify whether CTS correlates better than DTS does to CPM perfusion abnormalities, which is a better prediction method.

Methods: Retrospective observational study that evaluated patients who performed MPS consecutively between December 2016 and May 2017. The inclusion criteria were to be 18 years old or older and had undergone MPS with exercise treadmill stress. Exclusion criteria were abnormalities in the resting electrocardiogram precluding ST segment evaluation, patients with atrial fibrillation and those under the use of digoxin.

Results: The study evaluated 1084 patients undergoing MPS with ETT, 65.8% were males and the mean age was 62.5 ± 11 years. Hypertension was the most prevalent risk factor, followed by dyslipidemia, smoking, and diabetes. About 10% of the patients had a history of previous infarction and 25% of any coronary revascularization method. ETT were positive in 27% of the patients, the mean CTS was 9.1 ± 5.1 and the mean DTS was 5.9 ± 5.3 , with a mean functional capacity of 9.8 ± 2.6 MET. MPS was abnormal in 14% of the patients, of which 10% had ischemia and only 4% had fibrosis. The mean Stress Summed Score (SSS) was 1.73 ± 4.1 . DTS stratified the population in 66% as low risk, 33% as intermediate risk and less than 1% as high risk. CTS divided the population into 86% as low risk, 10% as intermediate risk and 3.5% as high risk. Similarly, MPS also allocated 85% of the patients as low risk, 8% as intermediate risk and 7% in the high-risk group. Both methods reclassified a good part of the patients allocated by DTS as intermediate risk for the low risk group. Except for DTS, which stratified the male and female population in a similar way, CTS and MPS showed a higher risk in the male population and lower in the female population, as expected for populations in the same age range. In the Kappa index of agreement evaluation between the methods, we showed a superficial agreement between CTS and SSS in the global population ($K = 0.225$) and in the male population ($K = 0.212$), and poor agreement among the others. Independent predictors of myocardial perfusion abnormalities and ischemia were male sex, chest pain during ETT and CTS.

Conclusion: In outpatients who underwent MPS with ETT, the CTS stratified the population in a manner similar to MPS, mainly by reclassifying patients from DTS intermediate risk to low risk. The Kappa concordance index showed a better agreement between CTS and SSS.

Key words: myocardial perfusion imaging, exercise test, coronary disease

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Prevalência de doença isquêmica do coração de acordo com sexo, idade e sintomas.....	19
Figura 2: Manifestações da isquemia miocárdica.....	21
Figura 3: Curva de sobrevida da população estratificada pelo Escore de Duke.....	27
Figura 4: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico.....	29
Figura 5: Análise da curva de Kaplan Meier de sobrevida na Cleveland Clinic Foundation Cohort.....	30
Figura 6: Implicações prognósticas das imagens de perfusão miocárdicas.....	42
Figura 7: Categoria pelo Escore de Duke e cintilografia de perfusão miocárdica versus taxa de eventos duros.....	43
Figura 8: Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos e os territórios coronarianos.....	53
Figura 9: Fluxograma de seleção dos pacientes.....	56
Figura 10: Morfologia do segmento ST no Teste Ergométrico.....	60
Figura 11: Resultado do Teste Ergométrico.....	60
Figura 12: Distribuição do risco da população pelo Escore de Duke e ECSE....	61
Figura 13: Distribuição de risco pelo Escore de Duke: homens x mulheres.....	62
Figura 14: Distribuição de risco pelo ECSE: homens x mulheres.....	62
Figura 15: Resultados da perfusão da cintilografia miocárdica.....	63
Figura 16: Resultados da cintilografia de perfusão miocárdica em homens e mulheres.....	65

Figura 17: Distribuição do risco da população pela cintilografia de perfusão miocárdica.....	65
Figura 18: Distribuição de risco pela cintilografia de perfusão miocárdica: homens x mulheres.....	66
Figura 19: Distribuição do risco da população pelo Escore de Duke comparado à cintilografia de perfusão miocárdica.....	67
Figura 20: Distribuição do risco da população pelo ECSE comparado à cintilografia de perfusão miocárdica.....	67
Figura 21: Variação das médias de SSS, SRS, SDS e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo Escore de Duke.....	70
Figura 22: Variação das médias de SSS, SRS, SDS e fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo ECSE.....	72

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Características da população do estudo.....	57
Tabela 2: Resultados encontrados no teste ergométrico.....	59
Tabela 3: Resultados encontrados na cintilografia de perfusão miocárdica.....	64
Tabela 4: Comparação entre as classificações de risco entre os métodos.....	66
Tabela 5: Concordância <i>Kappa</i> entre SSS x ED x ECSE.....	68
Tabela 6- Análise de variância unidirecional para Escore de Duke – ANOVA....	69
Tabela 7- Análise de variância unidirecional para ECSE – ANOVA.....	71
Tabela 8: Características da população e cintilografia de perfusão miocárdica alterada.....	74
Tabela 9: Preditores independentes de cintilografia de perfusão miocárdica alterada.....	75
Tabela 10: Preditores independentes de CPM alterada, modelo sem os escores.....	76
Tabela 11: Características da população e presença de isquemia.....	77
Tabela 12: Preditores independentes de isquemia.....	78
Tabela 13: Preditores independentes de CPM com isquemia, modelo sem os escores.....	79
Tabela 14: Características das populações dos estudos.....	81
Tabela 15: Resultados encontrados nos estudos.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATC	Angiotomografia de Coronárias
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPM	Batimentos por Minuto
CASS	<i>Coronary Artery Surgery Study</i>
CCF	<i>Cleveland Clinic Foundation</i>
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CPM	Cintilografia de Perfusão Miocárdica
CRM	Cirurgia de Revascularização Miocárdica
CZT	Cádmio-Zinco-Telúrio
DAC	Doença Arterial Coronariana
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DC	Doenças Cardiovasculares
DIC	Doença Isquêmica do Coração
DM	Diabetes Melitos
ECG	Eletrocardiograma
ECSE	Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico
ED	Escore de Duke
END	<i>Economics of Noninvasive Diagnosis</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FC	Frequência Cardíaca
FE	Fração de Ejeção
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
FHS	<i>Framingham Heart Study</i>
FIT	<i>Henry Ford Exercise Testing</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICP	Angioplastia Coronariana
IMC	Índice de Massa Corporal

MET	Equivalentes Metabólicos
MS	Morte Súbita
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RFC	Recuperação da Frequência Cardíaca
RJ	Rio de Janeiro
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
SDS	<i>Stress Difference Score</i> ou Escore Somado da Diferença
SPECT	Tomografia Computadorizada com Emissão de Fóton Único
SRS	<i>Stress Rest Score</i> ou Escore Somado de Repouso
SSS	<i>Stress Summed Score</i> ou Escore Somado de Estresse
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	Teste Ergométrico
^{99m} Tc	Tecnécio-99m
²⁰¹ Tl	Tálio-201
VFC1	Varição da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação
WISE	<i>The Women's Ischemia Syndrome Evaluation</i>

SUMÁRIO

	Página
1- Introdução	16
2- Revisão de Literatura	18
2.1- Princípios dos testes diagnósticos na DIC	18
2.2- O Teste Ergométrico.....	20
2.2.1- O método.....	20
2.2.2- Aplicações Clínicas Gerais do teste ergométrico.....	23
2.2.3- Escores de risco para avaliação de prognóstico no TE.....	26
2.3- Teste ergométrico em populações especiais.....	31
2.3.1- Teste ergométrico no idoso.....	31
2.3.2- A Mulher E a doença isquêmica do coração.....	33
2.3.3- Teste ergométrico nas mulheres.....	35
2.4- A Cintilografia de Perfusão Miocárdica.....	39
2.4.1- O Método.....	39
2.4.2- Cintilografia de Perfusão Miocárdica x Teste Ergométrico.....	41
3 – Justificativa.....	45
4 – Objetivos.....	46
4.1- Principal.....	46
4.2- Secundários.....	46
5 – Metodologia.....	47
5.1- Modelo do Estudo.....	47
5.2- População do Estudo.....	47
5.3- Identificação dos Pacientes.....	47
5.4- Fonte de Coleta de Dados.....	47

5.5- Critérios de Inclusão.....	47
5.6- Critérios de Exclusão.....	48
5.7- Descrição do Estudo.....	48
5.7.1- Local do Estudo.....	48
5.7.2- Identificação dos pacientes e coleta de dados.....	48
5.8- Cintilografia de perfusão miocárdica com estresse físico.....	49
5.8.1- Protocolo de exame.....	49
5.8.2- Teste Ergométrico.....	49
5.8.3 - Aquisição e reconstrução dos estudos de cintilografia de perfusão miocárdica.....	51
5.8.4- Interpretação dos estudos da cintilografia de perfusão miocárdica.....	52
6- Análise Estatística.....	54
7 - Aspectos Éticos.....	55
8- Resultados.....	56
9- Discussão.....	80
10 – Limitações.....	88
11- Conclusões.....	89
12 – Referências Bibliográficas.....	90
13- Anexos: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	99

1- INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares (DC) se mantêm como a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo a doença isquêmica do coração (DIC) a que tem a maior importância nas estatísticas globais. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) referentes ao ano de 2015 estimam que cerca de 17,7 milhões de óbitos ocorreram por DC, correspondendo a 31% de todos os óbitos. Destes, 7,4 milhões em decorrência da DIC¹.

Os números fornecidos pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) para o ano de 2016, no Brasil, também colocam as doenças do aparelho circulatório como principal causa de mortalidade, com mais de 360 mil óbitos, sendo que as DIC corresponderam a cerca de 32% destes².

A prevalência de DIC nos Estados Unidos da América é de 6,3% em adultos acima de 20 anos de idade, sendo que entre os homens é de 7,4% e entre as mulheres de 5,3%, segundo a base de dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES). Sabe-se também que há aumento significativo nas faixas etárias mais elevadas, superando 30% em homens e 20% em mulheres acima dos 80 anos. Além disso, as DIC são responsáveis por mais da metade de todos os eventos cardiovasculares em indivíduos abaixo de 75 anos, o que demonstra sua importância em todas as faixas etárias³.

Em relação às mulheres, as DC são a principal causa de óbito. Seu aparecimento possui um atraso de cerca de dez anos em relação aos homens e de vinte anos para eventos mais graves, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e morte súbita (MS).³ O risco de DIC em mulheres é frequentemente subestimado, tanto pela percepção equivocada de que estariam protegidas pelas diferenças hormonais, quanto pelas diferenças na apresentação clínica da doença fazendo com que sejam tratadas de maneira menos agressiva⁴.

Portanto, é preciso conhecer a evolução clínica da doença e aprimorar as técnicas de diagnóstico e de determinação de prognóstico, para detecção daqueles pacientes sob risco mais alto. É neste grupo que medidas mais agressivas são valiosas para que se possa interferir na história natural das DIC, na tentativa de se evitar eventos coronarianos graves.

Métodos clínicos simples como o Escore de Framingham, assim como outros escores de risco cardiovascular, podem ser utilizados na avaliação desses pacientes, auxiliando o julgamento clínico para a tomada de decisões^{5,6}. No entanto, eles apresentam limitações, como a capacidade modesta de extrapolação para outras populações e por fornecer classificação de risco em dez anos, ao invés da expectativa em curto prazo^{7,8}.

Uma avaliação mais precisa do diagnóstico e prognóstico dos pacientes com suspeita de DIC pode ser obtida pela utilização de testes funcionais de estratificação de doença coronariana. O teste ergométrico (TE) é exame completamente não invasivo, de baixo custo e amplamente disponível, que já demonstrou capacidade de dar informações importantes sobre a associação de isquemia e sintomas dos pacientes, assim como de prognóstico, aumentando o poder de identificação daqueles sob maior risco^{9,10}.

Na ergometria, o Escore de Duke (ED) vem sendo utilizado desde 1987 como ferramenta para se acessar o prognóstico de DIC obstrutiva¹¹. Entretanto, há incertezas em relação a ele, especialmente em relação à sua capacidade de estratificar risco em mulheres¹². Nesse contexto, Cremer e cols. criaram em 2016, o Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico (ECSE), que demonstrou melhor capacidade de identificar pacientes de alto risco, com maior probabilidade de eventos. O *net reclassification improvement* em relação ao ED mostrou que mais pacientes foram reclassificados corretamente para categorias de alto risco, além de melhor detecção daqueles de menor risco¹³.

A análise dos dados dos TE nos quais se aplicou o ECSE não contemplou a inclusão ou comparação com testes funcionais com imagem, como por exemplo a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), que sabidamente tem importância prognóstica na avaliação da DIC. É conhecida a relação direta entre a extensão da anormalidade de perfusão e o risco de eventos cardíacos futuros, como morte e IAM não-fatal, assim como um exame normal foi associado a evolução benigna com taxa de eventos graves menor que 1%¹⁴.

2- REVISÃO DE LITERATURA:

2.1- Princípios dos Testes Diagnósticos na DIC:

A coronariografia permanece como o padrão ouro na detecção de doença arterial coronariana epicárdica, entretanto, a informação dada pelo exame se restringe ao lúmen do vaso, e não à placa ou às anormalidades funcionais macro e microvasculares. Outros métodos de imagem, como a angiotomografia de coronárias (ATC) conseguem visualizar a anatomia coronariana e dar informações adicionais sobre a composição da placa, mas também não agregam dados relativos à função das coronárias epicárdicas ou às condições da microvasculatura.

O diagnóstico da DIC estável pode ser auxiliado pelos testes funcionais, como a ergometria ou os testes de estresse com imagem, como a CPM, o ecocardiograma ou a ressonância magnética cardíaca (RMC). Estes fornecem dados importantes sobre a associação entre isquemia e a presença de sintomas do paciente, porém a distinção entre lesões epicárdicas e o comprometimento microvascular é mais difícil⁹.

As diretrizes para o diagnóstico de dor torácica recomendam caminhos a serem tomados que otimizem o processo de decisão, minimizando o número de falsos positivos e falsos negativos^{9,10}. Tais recomendações se apoiam na estimativa das prevalências de DIC nas populações, determinadas por sexo, idade e sintomas, baseadas no que propuseram Diamond e Forrester na década de 1970, encontrando-se a probabilidade pré-teste de cada paciente¹⁵.

Os dados desse estudo fundamental mencionado acima, foram replicados subsequentemente pelos dados do estudo *Coronary Artery Surgery Study* (CASS)¹⁶. Ele obteve prevalências semelhantes nos grupos observados, exceto pelos adultos com até 50 anos de idade, com angina atípica, que tiveram prevalência de DIC 17% maior no CASS. Uma das limitações desse tipo de modelo preditivo é que por serem desenvolvidos em centros de referência universitários, tendem a superestimar a chance de doença em pacientes de baixo risco.

Apesar de termos a DC como a principal causa de mortalidade no mundo, há nítido declínio das taxas de mortalidade por DIC, inclusive no Brasil, o que pode ser sugerido pela redução da prevalência dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, além da melhoria das condições socioeconômicas da população³¹⁷¹¹⁸. Dados de registro recente de ATC em pacientes com dor anginosa típica, atípica e não-anginosa sugerem prevalências semelhantes de doença coronariana obstrutiva nos três grupos, com redução das taxas nos sintomáticos e aumento nos assintomáticos¹⁹. Ainda assim, observamos que quando o paciente tem sua história coletada por médico, a idade, o sexo e os sintomas claramente fazem diferença, quando se correlacionam à prevalência avaliada pela coronariografia, como pode-se observar na figura 1²⁰.

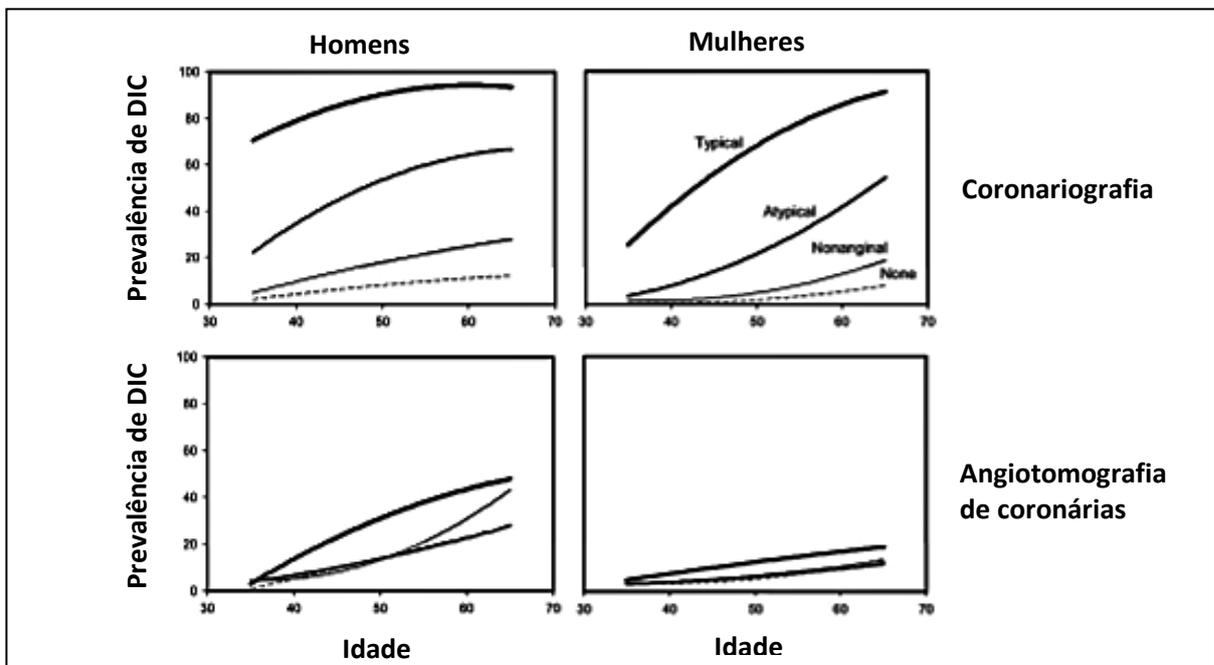


Figura 1: Prevalência de DIC de acordo com sexo, idade e sintomas. Demonstra a prevalência de doença encontrada em coronariografia, utilizando a história clínica coletada por médico para caracterizar sintomas versus prevalência na ATC. Typical: angina típica; Atypical: angina atípica; Nonanginal: dor não-anginosa; None: assintomáticos, DIC: doença isquêmica do coração. Adaptado de Diamond GA. Right answer, wrong question: on the clinical relevance of the cardiovascular history. *Circulation* 2011; 124:2377–2379.

Um registro recente baseado em coronariografia demonstrou prevalência de DIC obstrutiva substancialmente menor em mulheres, porém encontrou números semelhantes à prevalência da doença encontrada em homens, nas estimativas de Diamond e Forrester. Por outro lado, encontrou mais DIC em pacientes com sintomas atípicos²⁰. Com isso, o sexo masculino, a idade avançada e a ocorrência

de sintomas se correlacionam de maneira mais forte com a presença de doença, com uma alta probabilidade pré-teste. Do outro lado, idades mais jovens e ausência de sintomas ou dor não anginosa, além do sexo feminino, têm baixa probabilidade pré-teste.

Portanto, após finalizar a sua avaliação clínica, o médico deve definir qual é a probabilidade de DIC do paciente, e se esta é suficiente para se recomendar testes diagnósticos adicionais. Quando a probabilidade pré-teste é baixa (< 15-20%), a chance de se ter um resultado falso-positivo é maior do que a de um verdadeiro-positivo, exigindo maior cuidado ao se recomendar um exame diagnóstico. Da mesma maneira, quando o exame tem resultado negativo em um paciente com alta probabilidade de DIC (> 65-70%), há chance substancial de estarmos diante de um falso-negativo. Nestes casos, é mais seguro se assumir que o paciente de baixa probabilidade não tem doença e o de alta tem doença obstrutiva. Outras informações como prognóstico, capacidade funcional e pesquisa de isquemia silenciosa podem ser obtidas e serem de grande relevância para estes indivíduos. Dessa forma, temos que os testes funcionais para diagnósticos têm sua melhor utilização naqueles pacientes de risco intermediário, nos quais a causa da dor torácica é realmente incerta^{9*21}.

2.2- O Teste Ergométrico

2.2.1- O Método

Desde o início do século XX, diversas pesquisas já utilizavam o exercício como meio de investigação da condição cardiovascular. Em 1956, Bruce e cols. estabeleceram as bases de um protocolo de esforço em esteira ergométrica, marcando o início da moderna metodologia desse teste. Até hoje, esse protocolo é o mais utilizado em todo mundo²².

O TE está entre os exames mais importantes e vastamente utilizados para a avaliação de pacientes com DIC. É fácil de ser realizado e interpretado, além de ser flexível e adaptável, é confiável, barato e disponível em ambiente hospitalar ou ambulatorial. Sua permanência há mais de 50 anos na prática clínica se deve a sua evolução ao longo do tempo. Inicialmente desenvolvido para detecção de isquemia

decorrente de DIC, agora também é reconhecido pelo seu poder de predição de prognóstico²³.

O teste detecta isquemia miocárdica indiretamente, que é a consequência fisiológica de uma incompatibilidade entre a oferta de oxigênio para o miocárdio (fluxo de sangue coronário) e a demanda de oxigênio do miocárdio (trabalho do miocárdio). Uma sequência de eventos é precipitada por esse desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, como demonstrado na figura 2.

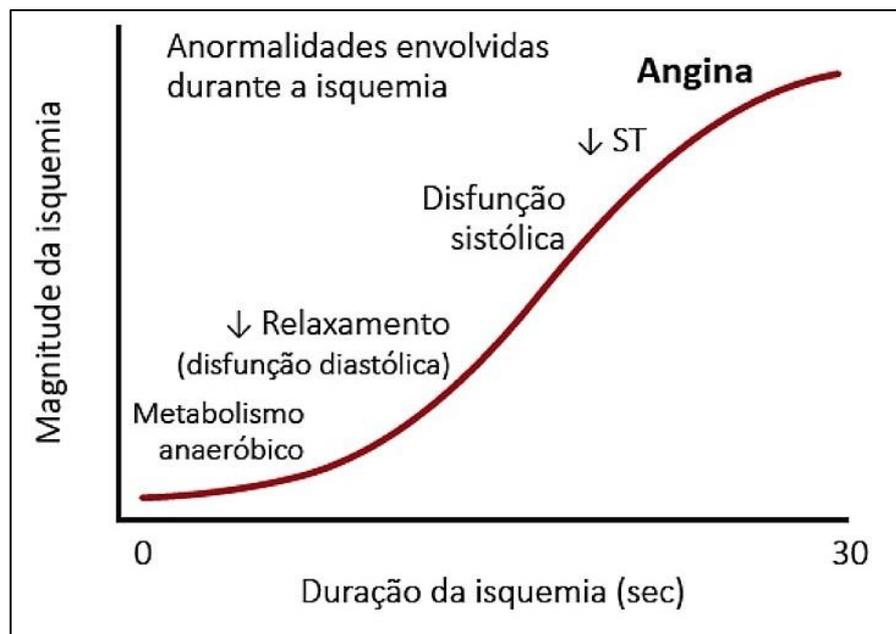


Figura 2: Manifestações da isquemia miocárdica: representação esquemática das manifestações de isquemia miocárdica em relação a sua duração. Adaptado de Cohn PF *et al.* *Circulation*. 2003;108;1263-1277. Adaptado de Braunwald's Heart Disease. 11ª ed.

As duas modalidades mais comuns são o teste em esteira ergométrica e no ciclo-ergômetro. O primeiro é o mais utilizado, porém a escolha da modalidade de exercício irá variar de acordo com a experiência local e do equipamento disponível. O segundo pode ser utilizado para aqueles pacientes obesos, para os quais suportar o peso pode ser problemático, além de ser útil nos mais idosos, frágeis, com alterações de marcha ou problemas ortopédicos. É possível se utilizar a bicicleta ergométrica fixa ou o ciclo-ergômetro de braços, no entanto pela menor quantidade de grupamentos musculares, o teste com os braços atinge cargas máximas mais baixas^{24,25}.

A modalidade de exercício e o protocolo selecionado devem estar de acordo com a capacidade funcional estimada do paciente, baseada em sua idade e estimativa da sua condição física, pela história e doenças associadas. Em relação à esteira ergométrica, os protocolos mais utilizados são os de Bruce, Bruce modificado e Rampa, sendo que este último é feito de maneira individualizada, com estágios de até um minuto de duração, com a intenção do paciente atingir o esforço máximo em oito a doze minutos²³.

No protocolo de Bruce, a inclinação e a velocidade são aumentadas a cada três minutos, em um total de sete estágios, nos quais a pressão arterial e o ECG são monitorados até o período de recuperação. O teste começa com velocidade de 2,7 km/h, com inclinação de 10%, e durante os estágios seguintes, a velocidade e a inclinação são aumentados de maneira semelhante a cada intervalo. A quantidade de exercício é medida pelos equivalentes metabólicos (MET), em que 1 MET é a energia gasta em repouso ou 3,5ml de oxigênio por quilograma por minuto. A duração do teste e os METs serão definidos de acordo com a performance de cada indivíduo²⁵.

Betabloqueadores e outras drogas anti-isquêmicas, como nitratos e bloqueadores de canais de cálcio, devem ser suspensos antes da realização do teste que tenha como objetivo o diagnóstico de DIC, se isto for possível. O momento da suspensão deve respeitar as respectivas meias-vidas e possibilidade de efeito rebote. Estas drogas podem impedir que a frequência cardíaca alvo seja atingida ou aumentar o limiar de isquemia, diminuindo a sensibilidade do método. Drogas que afetam a morfologia do ST como a digoxina, devem ser suspensas, se possível, pois prejudicam a interpretação do eletrocardiograma (ECG). Protocolos modificados e menos intensos são preferíveis em pacientes após infarto agudo do miocárdio (IAM), nos idosos e frágeis e naqueles em que se supõem uma tolerância baixa ao exercício²⁴.

A interpretação do teste deve ser feita através de dados de capacidade funcional e resposta clínica, hemodinâmica, autonômica e eletrocardiográfica do paciente. O surgimento de dor torácica isquêmica, consistente com angina, é importante particularmente se ela força a interrupção do exercício. Anormalidades na capacidade funcional, na resposta da pressão arterial sistólica ao exercício e na resposta da frequência cardíaca ao exercício também são achados relevantes. As

alterações eletrocardiográficas de maior significância são a elevação e a depressão do segmento ST. A definição mais comumente usada para definir um teste positivo sob o ponto de vista do ECG é o infra desnivelamento descendente ou horizontal do segmento ST maior ou igual a 1 mm, ou ascendente de 1,5 a 2,0 mm; ou o supra desnivelamento de ST, em derivação que não possua onda Q e que não seja V1 ou aVR, por pelo menos 60 a 80 ms após o final do complexo QRS^{24,26}.

O teste deve ser interrompido quando há queda na pressão arterial sistólica maior do que 10 mmHg da pressão basal, quando acompanhada de outra evidência de isquemia; angina moderada a grave; alterações neurológicas (ataxia, tonteira e pré-síncope); sinais de má perfusão; dificuldade de monitorar ECG e pressão arterial; desejo do paciente; taquicardia ventricular sustentada e elevação de segmento ST. As principais contraindicações ao TE são as 48 horas iniciais após o IAM, angina instável sem estabilização pelo tratamento clínico, arritmias cardíacas não controladas causando sintomas ou comprometimento hemodinâmico, estenose aórtica grave sintomática, insuficiência cardíaca descompensada, embolia pulmonar ou infarto pulmonar, miocardite ou pericardite agudas e dissecação aórtica²⁷.

O médico que supervisiona o teste deve estar apto a realizar manobras de ressuscitação cardiopulmonar, já que complicações podem ocorrer durante o exame. Morte e IAM ocorrem em 1 a cada 10.000 testes ou 0,01% e taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular podem ocorrer em cerca de 1 a cada 5.000²⁷.

2.2.2- Aplicações Clínicas Gerais do TE

O teste ergométrico tem sido uma das pedras fundamentais do diagnóstico por métodos não invasivos de DIC há muitas décadas. O principal grupo de pacientes que se beneficia da indicação para este fim é o de adultos capazes de se exercitarem, com probabilidade pré-teste intermediária de doença coronariana obstrutiva, baseada no sexo, idade e sintomas, recebendo a recomendação classe I pelas principais diretrizes vigentes. Pacientes com suspeita de angina vasoespástica e aqueles de probabilidade pré-teste baixa ou alta, também podem ser avaliados quanto ao diagnóstico pelo TE, porém são classificados como classe IIa e IIb, respectivamente ^{9,27-29}.

A principal alteração eletrocardiográfica para isquemia no teste é o infra desnivelamento do segmento ST, que já teve a sua acurácia diagnóstica extensivamente estudada em revisões sistemáticas e meta-análises, além de registros e estudos randomizados, apresentando uma grande variabilidade de resultados, mas com médias de sensibilidade de 68% e especificidade de 77%³⁰⁻³³. Considerando os estudos que não incluíram pacientes com IAM prévio, obteve-se sensibilidade de 67% e especificidade de 72%²⁷. A sensibilidade e especificidade diagnósticas compostas foram de 61%, sendo mais baixa nas mulheres^{32,33} e menor do que a encontrada nos testes de estresse com imagem. A acurácia diagnóstica é aperfeiçoada quando são considerados fatores adicionais não-eletrocardiográficos, como: duração do exercício, incompetência cronotrópica, angina, arritmias ventriculares, recuperação da frequência cardíaca e resposta hemodinâmica ao exercício, ou quando são utilizados escores como o ED, o nomograma de Lauer, entre outros^{11-13,34,35}.

Anormalidades do ECG de repouso podem prejudicar a interpretação adequada das alterações eletrocardiográficas induzidas pelo esforço, reduzindo a acurácia do teste. Estas incluiriam alterações que interferem no segmento ST, como sobrecarga ventricular esquerda, bloqueio do ramo esquerdo (BRE), ritmo de marcapasso, uso de drogas como a digoxina ou qualquer infra desnivelamento em repouso superior a 0,5 mm²⁷.

Banerjee *et al* demonstraram em meta-análise que a acurácia diagnóstica do TE varia dependendo da idade, do sexo e das características clínicas do paciente, da prevalência de DIC naquela população e da modalidade de teste utilizada (esteira ergométrica, ciclo-ergômetro, ecocardiograma de estresse, etc.). O maior benefício encontrado para o exame seria nos pacientes de prevalência intermediária e baixa, já que na alta prevalência, a mudança da probabilidade não levará à exclusão ou confirmação definitiva de DIC. O teste positivo em pacientes jovens e homens discrimina melhor a presença de doença do que em idosos e mulheres, além de ter razão de verossimilhança positiva mais elevada e negativa mais baixa na predição de estenoses de vasos epicárdicos acima de 70%²¹.

O TE também possui outras aplicabilidades na prática clínica, como avaliar a eficácia do tratamento medicamentoso ou após revascularização, ou para auxiliar na prescrição de atividade física após controle dos sintomas, e principalmente na

determinação do prognóstico da doença. Em todas essas situações, o teste deve ser realizado na vigência das medicações regulares utilizadas pelo paciente.

O risco de eventos graves de um paciente com DIC é função de cinco fatores prognósticos. O mais forte preditor de sobrevida a longo prazo é a função do ventrículo esquerdo, particularmente, a extensão do dano e a disfunção provocada, e os mecanismos compensatórios, são de importância fundamental. Outro fator é a extensão e gravidade do envolvimento aterosclerótico das artérias epicárdicas, sendo o número de vasos acometidos a principal forma de medição utilizada. O terceiro são sinais clínicos de ruptura de placas ateroscleróticas. O quarto é a presença de arritmias ventriculares malignas, indicando instabilidade elétrica do miocárdio. Por último são as comorbidades não-coronarianas e a saúde do paciente de maneira geral²⁷.

Pacientes com alta probabilidade pré-teste de doença coronariana, que não necessitam de testes diagnósticos, podem ser submetidos a um teste de estresse para a estratificação de risco de eventos maiores coronarianos, podendo a indicação de revascularização miocárdica ser discutida considerando-se o risco de eventos encontrado para aquele paciente. Outra situação clínica para realização do exame seria para os pacientes com DIC conhecida ou suspeita, que tiveram modificação de sintomas, sugerindo isquemia. A utilização do TE para estes fins é classe I nas principais diretrizes, ressaltando-se que a Sociedade Europeia de Cardiologia dá preferência a testes de estresse associados com imagem para este propósito⁹.

Para avaliar o risco dos pacientes que podem se exercitar até uma carga adequada de esforço e tem um ECG de repouso interpretável, o TE é o exame preferido, pois ele fornece uma avaliação objetiva da capacidade funcional e informações para as atividades diárias de vida. Naqueles com alterações que impossibilitem a interpretação do ECG, não se poderá avaliar isquemia.

O prognóstico dos pacientes com TE normal e baixa probabilidade clínica para DIC grave é excelente. No estudo de Pryor *et al*, dos 37% dos pacientes referenciados para o exame que tiveram critérios de baixo risco, 1% tinham lesão de tronco de coronária esquerda ou morreram dentro de três anos³⁶. Isso está de acordo com os dados obtidos pelo estudo CASS, que mostrou que dentre os pacientes de baixo risco, que foram aqueles que chegaram ao terceiro estágio de

Bruce sem alterações isquêmicas do ST, a mortalidade anual estimada foi menor do que 1%¹⁶.

O mais forte e mais consistente preditor de prognóstico de TE é a capacidade máxima de exercício, expressada em METs, que é influenciada pela extensão da disfunção ventricular esquerda no repouso e a quantidade de disfunção induzida pelo esforço³⁷. O segundo grupo de marcador prognóstico são os relacionados a presença de isquemia induzida pelo exercício, como a depressão ou elevação do segmento ST ou a angina no esforço. Uma grande coorte mostrou que o desvio do ST seria a melhor informação prognóstica nesse grupo de fatores. McNeer e cols demonstraram que o teste positivo precocemente (infra desnivelamento de ST \geq 1mm nos dois primeiros estágios do protocolo de Bruce) identificaria uma população de maior risco de eventos cardiovasculares³⁸. No estudo CASS, a taxa de mortalidade anual desses pacientes foi de 5%¹⁶. Outros fatores que denotam maior risco são a incapacidade de aumentar a pressão sistólica de 120 mmHg ou a redução mantida de 10 mmHg da pressão sistólica durante o esforço, a partir dos valores observados no repouso, ectopias ventriculares complexas no esforço ou na recuperação e a incompetência da recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após a cessação do esforço^{24,26}.

2.2.3- Escores de Risco para Avaliação de Prognóstico no TE

Vários estudos têm tentado incorporar múltiplas variáveis em escores prognósticos, utilizando apenas dados do exercício ou somando-os a variáveis clínicas consideradas relevantes. Alguns trabalhos utilizaram escores clínicos para auxiliar também na melhora da acurácia diagnóstica do TE. O escore de Morise, o escore *Veteran Affairs* e o escore Consensus se mostraram superiores à interpretação padrão da resposta do segmento ST para o diagnóstico de DAC³⁹.

O Escore de Duke (ED) foi desenvolvido em 1987, e desde então é o mais utilizado para auxiliar na estratificação de risco do paciente submetido ao TE na prática clínica. Nele são combinados o tempo de exercício, desvio de ST e angina durante o esforço na seguinte equação: Tempo de exercício – (5 x depressão de ST máxima) – (4 x índice de dor torácica no esforço), que são pontuados como 0 = sem dor, 1 = dor não limitante e 2 = dor limitante¹¹.

Nesse escore, os pacientes identificados como de alto risco apresentaram pontuação igual ou menor que -11 e tiveram mortalidade anual de 5%. Já os de baixo risco tiveram pontuação igual ou acima de +5, com mortalidade cardiovascular anual de 0,5%, e os de risco intermediário, com escore de +4 a -10, variando de 2 a 4%, como podemos observar na figura 3^{11,40}. Os pacientes de baixo risco identificados pelo TE poderiam ser manejados de forma conservadora, com acompanhamento clínico. Já os de risco alto têm mais frequentemente lesão em dois ou três vasos e podem vir a se beneficiar de tratamento mais agressivo, como revascularização. Em trabalho de Iskandrian et al, cerca de 50% dos pacientes de baixo risco tinham uma ou nenhuma estenose coronariana significativa $\geq 75\%$, ao passo que DAC multivascular estava presente em 75% daqueles classificados como alto risco⁴¹.

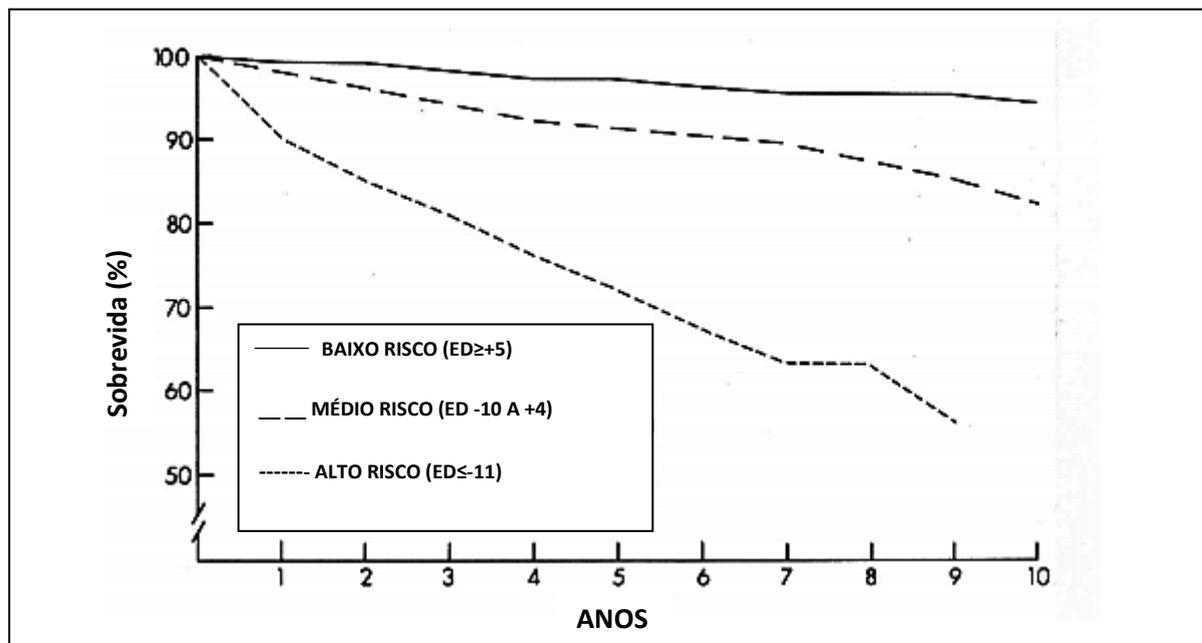


Figura 3: Curva de sobrevivência da população estratificada pelo ED (Escore de Duke). Adaptado de: Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Adaptado de Ann Intern Med. 1987 Jun;106(6):793-800.

Nos pacientes de risco intermediário pelo ED, o manejo diagnóstico ainda não é bem definido, e este se constitui o maior grupo dentre as populações estudadas. Alguns trabalhos que compararam o TE com a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) mostraram benefícios clínicos e estatísticos da realização do segundo teste no grupo de risco intermediário, conseguindo informação

prognóstica mais refinada e reclassificando tais pacientes de maneira mais adequada¹⁴.

Além disso, outros questionamentos foram feitos em relação ao ED. Primeiramente, o fato de ter sido desenvolvido em uma população basicamente masculina de meia-idade, com história de angina e que foi submetida a coronariografia, faz com que se tenha algumas dúvidas relacionadas a sua capacidade de estratificar o risco em populações mais heterogêneas e em mulheres^{11,12}. Em segundo lugar, apenas a duração do teste, o infra desnivelamento do segmento ST e a dor torácica induzida pelo esforço são utilizados, quando se sabe que outras variáveis do exercício, além de comorbidades clínicas também influenciam o prognóstico⁴²⁻⁴⁴.

O nomograma desenvolvido por Lauer & cols. tentou corrigir alguns desses pontos, porém apesar de ter melhor capacidade de prever mortalidade do que o ED, sua aplicabilidade clínica foi restrita, já que não incluiu populações como pacientes com doença coronariana conhecida, doença orovalvar ou doença renal crônica terminal³⁵.

O Escore Clínico e de Exercício Sexo-Específico (ECSE) criado por Cremer & cols. considerou a prevalência e o impacto de comorbidades e das variáveis do exercício, levando em conta as diferenças existentes entre os sexos para desenvolver sua análise. O escore foi inicialmente utilizado na coorte da Cleveland Clinic Foundation (CFF), com 59.877 pacientes e validado na coorte do Henry Ford Exercise Testing (FIT) com 49.278 pacientes¹³.

Todas as variáveis que se associaram com mortalidade por todas as causas nas análises univariadas foram consideradas nas análises multivariadas. O método de bootstrapping foi utilizado para a inclusão de variáveis no modelo final, e em seguida separou por método de Cox, os escores de risco sexo-específico. A baixa capacidade funcional estimada em METs, uma variação anormal da frequência cardíaca no primeiro minuto da recuperação (VFC1), idade avançada, o peso, tabagismo atual ou pregresso e doença renal em estágio final se associaram a maior mortalidade em homens e mulheres. Além disso, história de diabetes nas mulheres e de insuficiência cardíaca e hipertensão nos homens, também se mostraram associadas a maior mortalidade. O ECSE foi calculado atribuindo-se pontuações às variáveis, de acordo com seu grau de associação com mortalidade

identificados nas análises estatísticas para cada sexo. Quanto mais elevada a pontuação, mais elevado o risco de morte por todas as causas em 10 anos. O modelo final é mostrado na figura 4.

VARIÁVEL	PONTOS	VARIÁVEL	PONTOS
MULHERES		HOMENS	
Pico do esforço (MET)		Pico do esforço (MET)	
< 5	10	< 8	10
5-7	8	8-10	6
7-10	4	10-12	4
DRC estágio V	5	DRC estágio V	7
Peso, kg		Peso < 80kg	1
< 50	4	Idade, em anos	
50-70	3	55-65	1
70-90	2	65-75	4
Idade > 65 anos	1	> 75	7
VFC1 ≤ 12bpm	2	VFC1 ≤ 12bpm	3
Tabagismo atual ou prévio	2	Tabagismo atual ou prévio	1
Diabetes	1	Hipertensão arterial	2
		Insuficiência Cardíaca	5

Figura 4: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico para identificar pacientes em risco aumentado para mortalidade por todas as causas. MET: equivalentes metabólicos; DRC: doença renal crônica em hemodiálise ou taxa de filtração glomerular < 15ml/min; VFC1: variação da FC no primeiro minuto da recuperação. Adaptado de: Cremer PC, Wu Y, Ahmed HM, Pierson LM, Brennan DM, Al-Mallah MH, Bawner CA, Ehrman JK, Keteyian SJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Cho L. Use of Sex-Specific Clinical and Exercise Risk Scores to Identify Patients at Increased Risk for All-Cause Mortality. *JAMA Cardiol.*

O novo escore foi comparado ao ED e ao nomograma de Lauer, e mostrou boa capacidade de discriminação e calibração para estimar mortalidade nas coortes em que foi utilizado. Na avaliação dos três escores, a baixa capacidade funcional no exercício foi o fator de risco mais importante. As duas outras variáveis do ED não conseguiram esse poder nas análises multivariadas, como já fora mostrado em outros estudos^{12,45}. Dessa maneira, além de ser uma abordagem específica para homens e mulheres, utilizou-se a capacidade funcional e a análise de fatores que se relacionam a mortalidade, tanto clínicos, quanto relacionados ao exercício.

A vantagem encontrada no ECSE foi a melhor capacidade de identificar pacientes de alto risco, com maior probabilidade de eventos, dentre aqueles classificados como risco intermediário pelo ED. Como pode ser visto na figura 5, há uma separação precoce da curva de mortalidade dos pacientes classificados como alto risco e uma aproximação da curva dos pacientes de risco intermediário com a curva daqueles de baixo risco.

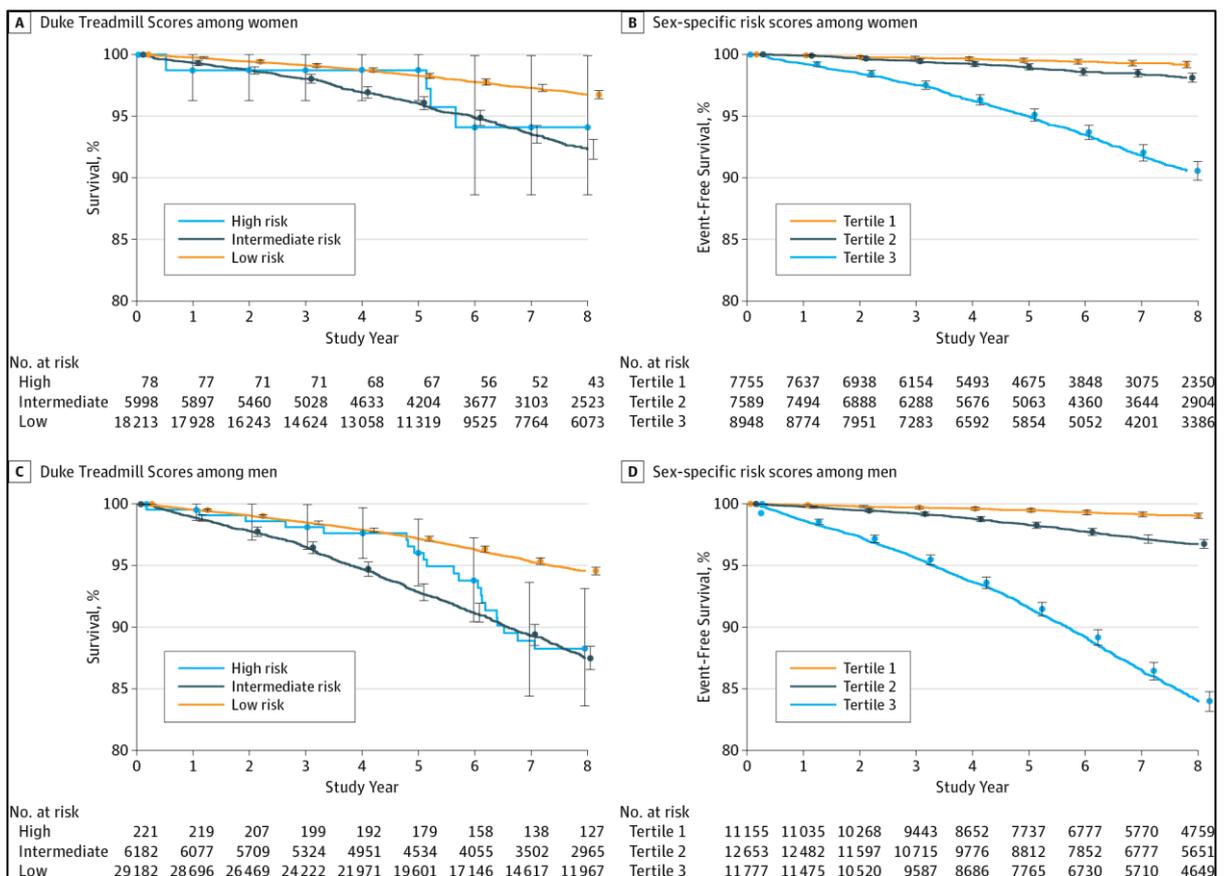


Figura 5: Análise da curva de Kaplan Meier de sobrevida para mulheres e homens na Cleveland Clinic Foundation Cohort, comparando ED e ECSE. Cremer PC, Wu Y, Ahmed HM, Pierson LM, Brennan DM, Al-Mallah MH, Bawner CA, Ehrman JK, Keteyian SJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Cho L. Use of Sex-Specific Clinical and Exercise Risk Scores to Identify Patients at Increased Risk for All-Cause Mortality. *JAMA Cardiol.*

O *net reclassification improvement* mostrou que o ECSE reclassificou corretamente para categoria de alto risco cerca de 66% dos pacientes que morreram e que haviam sido classificados em categorias de risco mais baixa pelo ED e pelo nomograma de Lauer. No alto risco, a mortalidade pelo ECSE chegou a 40% em 10 anos, além disso, conseguiu melhor classificação daqueles de menor risco, que tiveram mortalidade inferior a 1% em 10 anos¹³.

Diversas ferramentas de predição clínica existem na nossa prática, sendo que grande parte delas advêm de melhoras realizadas em modelos anteriores. Tais ferramentas, quando validadas para uso, combinadas ao julgamento clínico, já se mostraram úteis e são melhores do que apenas a avaliação subjetiva do médico. Para que elas sejam incorporadas, se faz necessário que se demonstre que elas alteram a tomada de decisão, e que tais mudanças se reflitam em melhora de processos clinicamente relevantes, redução de custos e principalmente de redução de desfechos clínicos relevantes^{46,47}.

2.3- Teste Ergométrico em Populações Especiais

2.3.1- Teste Ergométrico no Idoso

O número absoluto e a proporção de indivíduos com mais de 65 anos de idade vêm aumentando em todo o mundo. Segundo dados do IBGE, a população acima dos 65 anos no Brasil corresponde a cerca de 10% da população do país e cresceu cerca de 18% nos últimos cinco anos. Sabe-se que a incidência de DC é maior nesse grupo populacional, com aproximadamente 80% das mortes por esta causa acometendo pacientes acima de 65 anos^{3,48}.

Apesar do risco cardiovascular em pacientes idosos ser maior do que nos pacientes mais jovens, a melhor estratégia para estratificação de risco ainda não é bem estabelecida. O uso do TE associado ao ED como método para determinação de prognóstico é recomendado pelas diretrizes da American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) e Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)^{9,28,29}. No entanto, o escore de Duke é derivado de uma população com média de idade de 49 anos, com apenas um pequeno número de indivíduos idosos¹¹.

As poucas publicações que avaliaram a ergometria nos pacientes idosos, especialmente para prognóstico, se ativeram ao “idoso jovem”, aquele entre 65-75 anos de idade, e conseguiram identificar a capacidade funcional e a carga de

exercício atingida como preditores de eventos adversos^{49,50}. Nos pacientes muito idosos, acima de 75 anos, estudos são ainda mais escassos.

Os idosos são uma população peculiar no que diz respeito ao TE, especialmente o grupo muito idoso. A capacidade de exercício no idoso pode declinar por mau condicionamento físico, fraqueza muscular, problemas ortopédicos, problemas neurológicos ou doença vascular periférica. Muitos não são capazes de se exercitarem por tempo suficiente para atingir um ED de risco baixo. Por outro lado, a carga de exercício atingida pode ser insuficiente para induzir isquemia, logo, infra desnivelamento de ST e angina podem não ser evidentes, a despeito de DAC de significância prognóstica estar presente, que é mais comum no idoso. Estes dois últimos fatores são necessários para que se tenha uma classificação do ED de alto risco, fazendo com que a maior parte dos idosos fique classificada como risco intermediário neste escore, dificultando a distinção de prognóstico⁵¹.

Em meta-análise publicada por Mridula Rai et al. avaliando métodos de estratificação de risco coronariano em pacientes com mais de 65 anos, demonstrou-se que o tanto a CPM quanto o ecocardiograma de estresse estratificaram melhor o risco do que o TE, para o qual não se encontrou significância estatística entre os resultados normais e anormais do exame. Os dois exames que associaram imagem diferenciaram melhor os pacientes de baixo versus de alto risco, especialmente para morte e IAM não-fatal⁵².

Katsikis et al avaliaram o TE x CPM em octogenários, e verificaram que poucos pacientes foram classificados como alto risco pelo ED, quando comparados ao *Stress Summed Score* (SSS). Enquanto a maior parte dos pacientes foi classificada como risco intermediário pelo escore da ergometria, pelo SSS apenas 30% ficaram nessa categoria. Essa distribuição teve impacto negativo direto na habilidade prognóstica do ED como uma variável categórica. Já a CPM manteve sua performance, mesmo nos pacientes de idade elevada que puderam se exercitar, mesmo com a esperada limitação da capacidade física destes indivíduos⁵³.

Apesar da limitação para estratificação com a ergometria, aqueles pacientes submetidos a estresse farmacológico ao invés de exercício nos exames de imagem tiveram maior risco de eventos coronarianos. Isto reflete o perfil de maior gravidade dos pacientes que não são capazes de se exercitar, como Lima et al demonstraram

em pacientes com média de idade de 78,5 anos que a CPM foi um marcador prognóstico melhor do que o TE, e que aqueles submetidos ao estresse farmacológico apresentaram mais eventos do que os submetidos a estresse físico. Assim sendo, o exercício físico permanece como a alternativa de escolha para os métodos que utilizam estresse com imagem, naqueles pacientes aptos a fazê-lo, apesar de o TE sozinho ter limitações nas informações a respeito de prognóstico⁵⁴.

2.3.2- A Mulher E a Doença Isquêmica do Coração

As DC são a principal causa de mortalidade em homens e mulheres. Sabe-se que na Europa, aproximadamente 55% de todas as mortes de mulheres são causadas pelas DC, especialmente doença coronariana e acidente vascular cerebral (AVC). Nos Estados Unidos, são responsáveis por cerca de um a cada três óbitos de mulheres. Em ambos os locais, os relatórios de óbitos por DC demonstram queda em ambos os sexos, especialmente no grupo acima de 65 anos. Entretanto, dados mais recentes sugerem que a queda é menor nas mulheres, particularmente nas mais jovens, aonde se observa aumento de mortalidade⁵⁵⁻⁵⁷.

No Brasil, as DC, mais especificamente a DIC, são as principais responsáveis pelos óbitos nas mulheres. Entretanto, as taxas de mortalidade seguem em queda nos últimos vinte anos, especialmente em regiões com melhores condições socioeconômicas, como o Sudeste e o Sul do país⁵⁸.

Doença arterial coronariana (DAC) pode ser definida como a doença vascular limitada às coronárias epicárdicas e não é o mesmo que doença isquêmica do coração (DIC), que inclui a isquemia que se origina nas artérias coronárias, na microcirculação e no desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio para o miocárdio. Particularmente nas mulheres, a terminologia DIC tem vantagens em relação a DAC, devido a menor prevalência de doença coronariana epicárdica obstrutiva, ainda que elas tenham maiores taxas de isquemia miocárdica e mortalidade associadas, quando comparadas a homens de mesma idade⁵⁷. O estudo *The Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) implicou a reatividade coronariana anormal, a disfunção microvascular e a erosão de placas ateroscleróticas com embolização distal como fisiopatologia da DIC específica da mulher⁵⁹.

Mais de 80% das mulheres de meia idade têm um ou mais fatores de risco cardiovasculares tradicionais. O acúmulo destes fatores é mais comum após a menopausa, notadamente a obesidade, a hipertensão e a dislipidemia, o que é potencialmente relacionado aos distúrbios metabólicos atrelados às alterações hormonais. Estes fatores e o escore de risco de Framingham subestimam o risco de DIC em mulheres, já que este último classifica 90% delas como baixo risco, com poucos casos de alto risco antes dos 70 anos. Por conta disso, fatores não tradicionais têm relação atribuída ao risco de DIC nesta população. São exemplos as taxas mais elevadas de proteína C reativa, em média, do que em homens, sugerindo papel inflamatório proeminente na doença; as alterações relacionadas a gravidez, como hipertensão e diabetes gestacionais; e exposição à radioterapia e à quimioterapia para câncer de mama⁵⁵.

Sintomas de dor torácica atípica ou não relacionada ao esforço são mais frequentes em mulheres, com probabilidades estimadas de DIC mais baixas por dados retirados de populações basicamente masculinas. Portanto, para as mulheres, a falta de uma descrição de padrão específico de angina, pode resultar em cuidado menos intensivo e avaliações focadas em etiologias não-cardíacas dos sintomas⁶⁰.

Mulheres sintomáticas requerem mais hospitalizações em relação aos homens, acompanhadas de menores taxas de bem-estar geral e limitações na realização das atividades do dia-a-dia. Notadamente, esses desfechos desfavoráveis são relatados em todas as idades, a despeito de doença coronariana menos extensa e com obstruções menos graves, além de função sistólica melhor, se comparadas aos homens. Elas referem angina com maior frequência e quando submetidas a coronariografia, até 50% não apresentam doença obstrutiva. O *Women's Health Initiative* demonstrou que mulheres com dor torácica inespecífica tem risco duas vezes maior de infarto não fatal, enquanto que o estudo WISE relatou aumento de mortalidade nas que apresentavam dor torácica sem DAC obstrutiva^{59,60}.

Há relatos consistentes na literatura de maior mortalidade em mulheres do que em homens com IAM⁶⁰. A maior mortalidade a curto prazo com DAC obstrutiva inclui reinfartos mais frequentes e complicações maiores dos procedimentos, que podem ser atribuídos à idade mais avançada, mais diabetes e mais comorbidades. O prognóstico das pacientes com doença não-obstrutiva e sintomas de isquemia

miocárdica sempre foi interpretado como benigno. No entanto, dados mais recentes de pacientes com síndromes coronarianas agudas e coronárias “normais” revelaram risco de 2% de morte e infarto, em 30 dias de seguimento, o que é bem mais elevado do que o encontrado previamente⁵⁷.

Mesmo com esses dados demonstrando que o sexo feminino está associado a um aumento do risco de morte e IAM, independente de idade e de outros fatores, as mulheres são menos referenciadas aos testes funcionais para pesquisa de isquemia, particularmente o TE. Após resultados positivos dos testes, são menos encaminhadas para a coronariografia, e, por fim, menos submetidas a revascularização. Também é menos provável que recebam terapia de prevenção secundária, como AAS e estatinas no início do acompanhamento. Dentre as pacientes com DIC confirmada por angiografia, também é menos provável que elas recebam terapia otimizada para prevenção secundária do que os homens, em 1 ano, além de serem menos encaminhadas à reabilitação cardíaca⁶¹.

Segundo um grande registro internacional, mulheres com síndromes coronarianas agudas são tratadas menos agressivamente, incluindo menores taxas de heparinização, de uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, e de alta hospitalar em uso de AAS e estatinas, quando comparadas com os homens⁵⁹. A aplicação da terapia otimizada guiada pelas diretrizes de síndromes coronarianas agudas está associada ao fim da diferença de mortalidade encontrada nas mulheres⁶².

2.3.3- Teste Ergométrico nas Mulheres

Tomando como base as conhecidas diferenças entre os sexos, no que diz respeito a avaliação de possíveis sintomas de DIC e sua maior mortalidade em mulheres, alguns passos fundamentais devem ser dados para identificar aquelas de maior gravidade mais precocemente, para que a estratégia terapêutica mais apropriada possa ser implementada. Não obstante, identificar mulheres com doença coronariana pode ser um desafio diagnóstico. A prevalência nas mais jovens é baixa, e os sintomas e a própria doença tendem a se apresentar em idades mais avançadas, quando comparadas aos homens. Além disso, apresentam-se com mais sintomas atípicos e têm uma prevalência menor de DAC obstrutiva, fazendo com que os testes diagnósticos que detectam áreas focais de estenose coronariana sejam menos sensíveis e específicos nessa população⁵⁷.

Tanto os Guidelines for Exercise Testing de 2002 da AHA/ACC, quanto os Guidelines for the Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women with Suspected Coronary Artery Disease de 2005, também da AHA/ACC, e a III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico de 2010 recomendam o teste ergométrico como o teste diagnóstico de primeira escolha em mulheres sintomáticas de risco intermediário com um ECG de base normal^{10'24'33}. Historicamente se tem a ideia de que a ergometria tem uma menor acurácia diagnóstica em mulheres por conta da menor prevalência de DIC. No entanto, as coortes que avaliaram isto eram compostas de homens em sua maioria, impossibilitando a identificação precisa dessa diferença de gênero.

É interessante destacar que a baixa prevalência de DIC na população feminina, isoladamente, não é capaz de justificar a diferença de acurácia do TE entre os sexos. Alguns estudos compararam populações aonde a prevalência de DAC era similar e mesmo assim a acurácia do método foi inferior na população feminina quando comparada a masculina^{63'64}. Em uma meta-análise que incluiu 19 estudos (total de 3721 mulheres) a sensibilidade e especificidade médias do TE para o diagnóstico de DIC foram de 61% e 70%, respectivamente. Tais valores são inferiores aos valores médios encontrados para a população masculina: sensibilidade de 72% e especificidade de 77%³².

Dentre as variáveis do TE, a depressão do segmento ST durante o esforço é a mais estudada. Sabe-se que ela tem menor acurácia em identificar DAC em mulheres do que em homens. A sensibilidade e a especificidade desta alteração para diagnóstico variam de acordo com os estudos, com uma sensibilidade pior do que a especificidade de forma geral, sendo que a primeira vai de 31 a 71% e a segunda de 66 a 86%^{65'66}. O valor preditivo negativo do infra desnivelamento de ST em mulheres sintomáticas foi semelhante ao encontrado em homens. Apesar de ser mais comum um TE falso positivo, um teste negativo é útil em afastar com maior segurança o diagnóstico de DIC.

As diferenças de gênero na acurácia do infra desnivelamento de ST podem ser explicadas por diversos fatores. Primeiramente, as mulheres têm mais alterações no ECG de base no segmento ST e onda T, fazendo com que a interpretação das mudanças ocorridas no exercício seja mais difícil. Em segundo lugar, sabe-se que o sexo feminino apresenta mais depressão de ST durante o exercício. Terceiro, há uma hipótese de que o estrogênio poderia causar um efeito

semelhante à digoxina no segmento ST, durante o exercício. Finalmente, elas têm idade mais avançada ao chegar para o teste de estresse e podem já ter tolerância reduzida ao exercício físico, diminuindo a capacidade do teste de induzir isquemia e depressão de ST, limitando a acurácia para identificar aquelas com DIC⁶⁷.

Ao contrário do que acontece com a capacidade diagnóstica, em que o segmento ST pode fornecer alguma informação, essa mesma alteração parece não ter implicações prognósticas importantes. Em uma grande coorte de 5.000 mulheres assintomáticas do St James Women Take Heart Project, não houve relação entre o infra desnivelamento de ST no esforço e a mortalidade cardiovascular ou mortalidade geral. A frequência da alteração foi a mesma em mulheres que morreram e naquelas que sobreviveram⁶⁸.

Pelo exposto, é fundamental que a interpretação das alterações do TE seja baseada também nas alterações não-eletrocardiográficas, como: avaliação da capacidade funcional, índice cronotrópico, recuperação da frequência cardíaca no 1º minuto do período de recuperação, resposta da pressão arterial e uso de escores de diagnóstico/prognóstico que utilizem múltiplas variáveis, como o ED.

Capacidade funcional tem se mostrado um preditor independente da presença de DIC em mulheres. Em estudo com 135 mulheres sintomáticas submetidas ao TE e posteriormente a coronariografia, a capacidade máxima de exercício atingida esteve entre as melhores variáveis para predição de DAC e melhorou sensibilidade e especificidade da ergometria quando somada a presença de infra desnivelamento de ST⁶⁹. Em outro estudo que utilizou o TE associado a CPM, aquelas que atingiram 10 METs ou mais, tiveram prevalência muito baixa de isquemia, definida no estudo como menos de 10% de área de defeito de perfusão do ventrículo esquerdo em CPM. Entretanto, as que não atingiram 7 METs tiveram mais chances de apresentar isquemia significativa (0,4% versus 7,1%; $p < 0,001$)⁷⁰.

A capacidade funcional também mostrou ter fortes implicações prognósticas tanto em mulheres sintomáticas, quanto em assintomáticas⁶⁸. Em um estudo retrospectivo, com 741 mulheres sintomáticas referenciadas para o TE, esta variável foi a única que se relacionou de maneira independente com a mortalidade. Para cada aumento de 1 MET na capacidade de exercício, houve uma redução de 25% do risco de morte por todas as causas e de 23% de eventos cardíacos⁶⁹. Em mulheres assintomáticas, se mostrou melhor preditor do que os fatores de risco tradicionais. No St. James Women Take Heart Project, aquelas que foram

incapazes de atingirem 5 METs no protocolo de Bruce, tiveram risco de morte três vezes maior, comparado às que atingiram mais de 8 METs⁶⁸.

Observou-se uma relação linear e inversa entre idade e capacidade funcional, que através de regressão se chegou a equação de predição deste valor: METs previstos = $14,7 - (0,13 \times \text{idade})$. O estudo *Economics of Noninvasive Diagnosis* (END) mostrou que mulheres sintomáticas ou não, que atingiram menos de 85% da capacidade prevista tiveram risco duas vezes maior de morte por todas as causas do que seus pares com melhor resistência física⁷¹.

A VFC1, definida como a frequência cardíaca (FC) máxima atingida menos a FC ao final do primeiro minuto da recuperação, tem mostrado valor prognóstico independente tanto em mulheres quanto em homens^{72,73,74,75}. Em estudo que incluiu 720 mulheres que foram submetidas a TE e em seguida a coronariografia, 25% tiveram uma VFC1 anormal, definida como redução da FC ≤ 12 batimentos por minuto (bpm). Este valor anormal foi encontrado como preditor independente de mortalidade por todas as causas, com hazard ratio de 1,5 e $p < 0,0002$ ⁷⁶. Este achado foi confirmado em mulheres assintomáticas no estudo Lipid Research Clinics, no qual a VFC1 anormal também foi encontrada como preditor de mortalidade por todas as causas e morte cardiovascular⁷⁷. O VFC1 alterado foi estudado em grande coorte brasileira, que apesar de não ter avaliado prognóstico, correlacionou fortemente este valor com a baixa capacidade funcional e a incompetência cronotrópica, que são marcadores prognósticos conhecidos, e com escore somado de repouso (SRS) elevado, que representa dano miocárdico⁷⁸.

O ED também mostrou ter valor diagnóstico em homens e mulheres^{11,34,79}. Isso foi demonstrado em estudo com 2758 pacientes sintomáticos, sendo 30% do sexo feminino, submetidos a TE com coronariografia subsequente. Aqueles com ED de alto risco (≤ -11) tinham 376 vezes mais chance de ter DAC significativa do que aqueles de baixo risco³⁴. Resultados semelhantes foram encontrados em outra série de 976 mulheres sintomáticas direcionadas para TE e avaliação anatômica, em que a presença de DAC se correlacionou com a categoria de risco do ED: 19.1% nas de baixo risco, 34.9% nas de moderado risco, e 89.2% nas de alto risco, tinham ao menos uma estenose coronariana epicárdica superior a 75%. Oitenta e um por cento das pacientes de baixo risco não tinham nenhuma estenose $\geq 75\%$, enquanto que 46% daquelas de alto risco tinham doença de três vasos ou lesão de tronco de coronária esquerda⁷⁹.

Em relação ao prognóstico, o ED também se mostrou uma ferramenta útil, tanto em mulheres quanto em homens sintomáticos¹¹⁷⁹. Um escore de baixo risco esteve associado a uma taxa de mortalidade anual em torno de 0.25%, ao contrário da taxa de mortalidade anual de 5% encontrada para pacientes de alto risco⁸⁰. Já em mulheres assintomáticas, o ED também teve relação prognóstica, sendo identificado como preditor independente de mortalidade por todas as causas. No entanto, a presença de sintomas e do desvio de ST não contribuiu como informação adicional para o escore, fazendo com que o valor preditivo do ED fosse igual à da capacidade funcional das mulheres avaliadas¹².

2.4- A Cintilografia de Perfusão Miocárdica

2.4.1- O Método

A CPM com tomografia computadorizada por emissão de fóton único é o procedimento mais realizado em cardiologia nuclear e se tornou uma das principais ferramentas no diagnóstico e seguimento de pacientes com DIC, permitindo a detecção dos defeitos de perfusão, isquemia e fibrose, além da análise da função ventricular esquerda, de maneira não-invasiva.

O exame é realizado com o paciente em situação de repouso e de estresse, que pode ser físico ou farmacológico. A aquisição das imagens se faz após a administração de um radiofármaco intravenoso, sendo os mais comumente utilizados o tálio-201 (²⁰¹Tl) ou os traçadores marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc). Os diferentes segmentos miocárdicos captam o radiotraçador de forma proporcional ao fluxo sanguíneo, que emitem fótons de acordo com a magnitude da captação acumulada em cada segmento. Os cristais da câmera de cintilação detectam a emissão, quantificando-a e processando-a para a geração das imagens. O resultado final é a criação de múltiplos cortes do órgão em três planos padronizados: eixo curto, eixo longo vertical e o eixo longo horizontal, compondo uma apresentação digital da distribuição do radioisótopo que representa a distribuição da perfusão miocárdica⁸¹.

Em relação aos traçadores, aqueles marcados com ^{99m}Tc, sestamibi e tetrofosmin, possuem características físicas que os tornam superiores ao ²⁰¹Tl, sendo atualmente os radioisótopos de escolha para CPM de repouso e esforço. A meia-vida do ²⁰¹Tl é de 73 horas, muito longa se comparada à do ^{99m}Tc, que é de 6 horas, limitando a quantidade do isótopo que pode ser utilizada para permanecer

dentro dos padrões aceitáveis de exposição. Além disso, o ^{99m}Tc emite principalmente raios gama, o que lhe confere melhor qualidade técnica e resolução espacial, comparado ao ^{201}Tl que emite predominantemente raios x. Em contrapartida, o ^{201}Tl apresenta maior capacidade de redistribuição, propriedade utilizada para pesquisa de viabilidade, relacionada a velocidade de depuração do isótopo a partir do miocárdio decorrente do gradiente de concentração entre o tecido e a circulação⁸².

Há dois protocolos principais para a utilização dos traçadores marcados com ^{99m}Tc . O primeiro é realizado em um dia, podendo ser iniciada tanto no repouso quanto no esforço, com a perfusão sendo avaliada inicialmente após injeção de dose baixa do radiofármaco, entre 8 a 12mCi, e outra injeção de dose mais alta, entre 24 a 36 mCi, na segunda fase. A dose da fase de esforço deve ser administrada no pico do exercício. O segundo protocolo é realizado em dois dias, no qual as fases de repouso e estresse são realizadas em dias separados, com uma dose de 24 a 36 mCi do traçador sendo injetada em ambas as fases⁸².

A modalidade de estresse a ser escolhida depende da capacidade de se exercitar do paciente e de se ter um eletrocardiograma interpretável. Para os que são capazes de se exercitar adequadamente, o esforço físico deve ser a modalidade de escolha, já que possibilita a correlação do surgimento dos sintomas no esforço com a localização, extensão e gravidade da anormalidade de perfusão. Como já vimos acima, o TE também fornece informações prognósticas adicionais como a duração do exercício, a capacidade funcional e a presença de alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia ou arritmias. Sob o ponto de vista técnico, a aquisição das imagens pode ser mais precoce, com melhor qualidade e menor 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, como a adenosina e dipiridamol, ou agentes inotrópicos como a dobutamina⁸³.

A interpretação das imagens pode ser realizada visualmente ou através de *softwares* 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 isquemia⁸⁴.

A incorporação da aquisição de imagens sincronizada ao eletrocardiograma, gerando 8 a 16 imagens planares, cada uma correspondente a uma fase do ciclo cardíaco, foi de grande importância para o aprimoramento da CPM. Esta técnica, denominada gated-SPECT permitiu a análise simultânea da função ventricular e obtenção dos volumes ventriculares⁸⁵.

2.4.2- Cintilografia de Perfusão Miocárdica x Teste Ergométrico

O TE é o método mais comumente usado para a investigação diagnóstica e estratificação de risco dos pacientes com DAC confirmada ou suspeita no Brasil²⁸. Ele tem custo mais baixo, é fácil de ser realizado e interpretado, além de ser seguro. A sensibilidade e especificidade giram em torno de 68% e 70%, respectivamente, e a adição de escores como o ED, melhoram a sua habilidade na determinação de prognóstico. No entanto, como já vimos, o teste tem algumas limitações, mais precisamente em idosos, mulheres e pacientes com ECG de difícil interpretação²⁹.

A CPM tem indicações bem estabelecidas no contexto da DIC. Conforme as Diretrizes de Cardiologia Nuclear, ela 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, também sendo ferramenta útil naqueles incapazes de realizar exercício ou portadores de ECG não-interpretável⁸⁶.

Estudos demonstraram relação direta entre a extensão da anormalidade de perfusão e o risco de eventos cardíacos futuros, morte e IAM não-fatal, como pode ser observado na figura 6⁸⁷. 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 taxa de morte e IAM não-fatal menor do que 1% em dois anos, em estudo com mais de 4.000 pacientes⁸⁸.

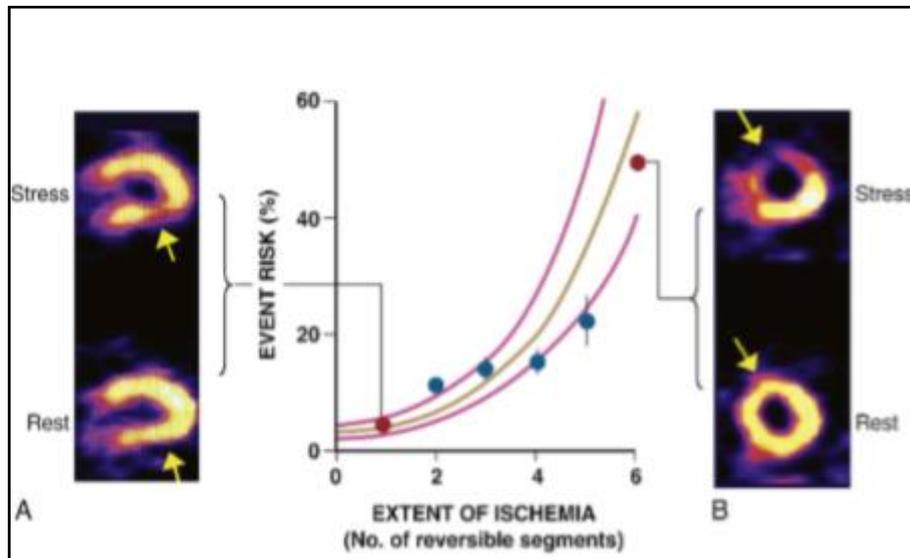


Figura 6: Implicações prognósticas das imagens de perfusão miocárdicas. Paineira central: taxa de risco de eventos (morte e IAM) no seguimento de acordo com extensão da isquemia. Existe relação exponencial entre a extensão da isquemia e o risco de eventos. A e B: imagens de SPECT de dois pacientes com angina estável. A: SPECT com pequena área de isquemia ínfero-apical classifica paciente como baixo risco. B: importante isquemia anterior e septal, classifica paciente como alto risco. Retirado de 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.

Um dos principais objetivos da avaliação clínica e com métodos não-invasivos de pacientes com DIC suspeita ou conhecida é identificar o grupo que terá mortalidade tão baixa, que não necessitará de coronariografia com intuito de proceder a revascularização para modificar o prognóstico. Os pacientes com TE e ED de baixo risco são esse grupo. Poornima *et al* demonstrou que o grupo de pacientes de baixo risco pelo ED tinha mortalidade cardíaca de cerca de 2% em 7 anos (0,28% ao ano). A associação da CPM nestes pacientes para identificar aqueles de maior risco dentro de um grupo de baixo risco, não se mostrou eficiente. Apenas pacientes que tinham risco mais alto por um escore clínico selecionado e que tinham o ED de baixo risco, obtiveram incremento na avaliação pela CPM⁸⁹.

Os pacientes com TE e ED de risco intermediário constituem um subgrupo significativo, apesar de sua porcentagem variar bastante entre os estudos (33 a 66%). Basicamente, estes pacientes são os melhores candidatos para a CPM de estresse, já que são os que mais podem se beneficiar da maior sensibilidade e

especificidade do teste, determinando com maior probabilidade de acerto a necessidade ou não de coronariografia⁹⁰.

Gibbons *et al* demonstraram que pacientes com TE e ED de risco intermediário, mas que possuíam CPM normal e sem dilatação de cavidade, têm prognóstico bom e são grupo de muito baixo risco, com sobrevida de 99,6% em 4 anos. Dessa forma, é pouco provável que um método de revascularização vá trazer benefícios, fazendo com que possam ser manejados com tratamento clínico com segurança⁹⁰. Já Hachamovich *et al* evidenciaram que 30% dos pacientes sem história prévia de doença coronariana classificados como risco intermediário pelo ED, apresentaram defeitos de perfusão na CPM, tornando pior o seu prognóstico, como podemos observar na figura 7⁹¹.

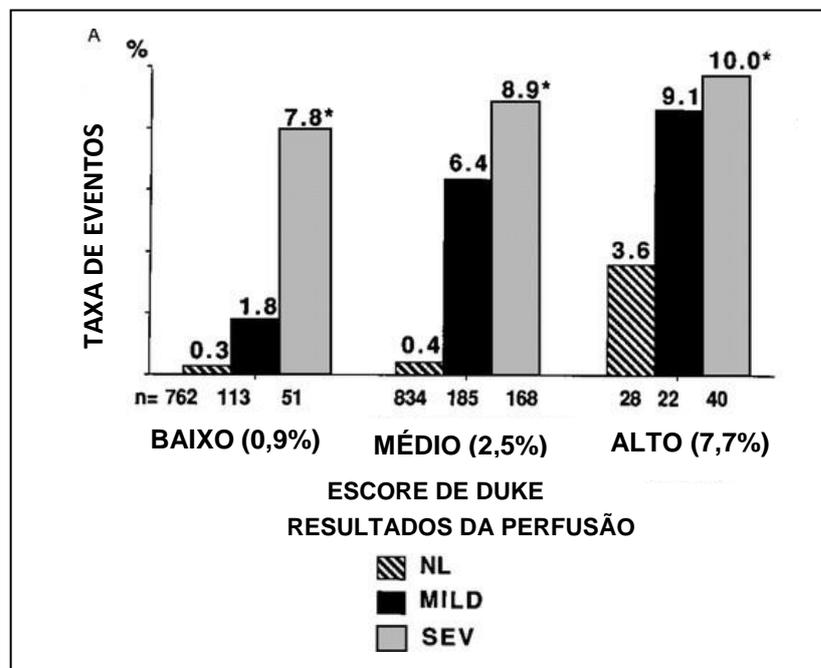


Figura 7: Categoria pelo ED e CPM versus taxa de eventos duros. Taxa de eventos duros (IAM e morte cardíaca) ao longo do acompanhamento em pacientes de baixo, intermediário e alto risco pelo ED com perfusão normal (NL), levemente anormal (MILD) e severamente anormal (SEV). Parentesis abaixo dos subgrupos do ED mostram eventos duros em cada um deles. Adaptado de: Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):905-14.

A relação entre o ED de alto risco e a CPM de estresse foi avaliada por Vítola et al em população brasileira em 2015. Eles fizeram análise de sobrevida em um número expressivo de pacientes (N = 310) com ED de alto risco e CPM de estresse. Quase um terço dos pacientes com ED de alto risco apresentou CPM normal, com taxa de eventos duros baixa. Eles encontraram morte cardiovascular de 1,34% ao ano no grupo com CPM anormal, contra 0% ao ano no grupo que apresentou perfusão normal (P = .03). Levando em conta os desfechos compostos de morte cardiovascular e IAM, foram observados em 3,74% ao ano no grupo com perfusão anormal e 1,1% ao ano para aqueles sem defeitos de perfusão (P = .03) ⁹².

Os critérios para uso apropriado de multimodalidade de testes para detecção e estratificação de risco de DIC estável, documentou o uso apropriado do TE e de outras formas de imagem 2013. Nos pacientes sintomáticos, o TE é apropriado na probabilidade pré-teste baixa, intermediária e pode ser apropriado na probabilidade alta de DIC. A CPM de estresse é sempre apropriada para os sintomáticos, exceto para aqueles com sintomas e baixa probabilidade pré-teste com ECG interpretável e aptos a se exercitarem. Para os pacientes assintomáticos, os exames passam a ser apropriados apenas para aqueles de alto risco cardiovascular global. Dentre os pacientes com TE alterado que podem ser categorizados como alto risco no ED, o uso da CPM ou de outra forma de imagem, como o ecocardiograma de estresse ou a ressonância magnética cardíaca de estresse são apropriados ⁹³.

3- JUSTIFICATIVA:

O surgimento de novo escore de risco, com variáveis clínicas e de exercício e que diferencia homens e mulheres, que parece discriminar melhor aqueles pacientes de alto risco, poderá aumentar a capacidade de identificar mais indivíduos sujeitos a eventos cardiovasculares maiores. Por isso, se faz necessário que ele seja aplicado na população brasileira, com objetivo de avaliar sua acurácia em indivíduos diferentes daqueles do estudo de Cremer *et al.*

Não existem dados de imagens obtidas em conjunto com o teste ergométrico associado ao ECSE, como por exemplo, a cintilografia miocárdica e o ecocardiograma de estresse. Sabemos que o valor prognóstico a longo prazo da cintilografia de perfusão miocárdica com estresse com Tomografia computadorizada com Emissão de Fóton Único (SPECT) é bem estabelecido, pois uma cintilografia anormal indica aumento no risco de eventos adversos cardiovasculares maiores.

Portanto, é necessário correlacionar os achados do novo escore com a presença de alteração de perfusão e isquemia na CPM, buscando avaliar a capacidade de estratificação da nova ferramenta, e se ela é capaz de agregar informações prognósticas, em relação ao Escore de Duke.

4- OBJETIVOS:

4.1- Principal:

➤ Avaliar a estratificação de risco pelo Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo Específico (ECSE) para teste ergométrico em população encaminhada para a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM).

4.2- Secundários:

➤ Comparar o ECSE ao ED, utilizando como referência às alterações de perfusão da CPM, que sabidamente agrega valor prognóstico às informações obtidas pelo TE.

➤ Avaliar o grau de concordância da estratificação de risco cardiovascular entre ECSE, ED e CPM.

➤ Identificar os preditores clínicos independentes que se correlacionam à presença de alteração ou isquemia na CPM.

5- METODOLOGIA:

5.1- Modelo do Estudo:

Estudo observacional com coleta retrospectiva dos dados.

5.2- População do Estudo

Pacientes consecutivos, com mais de 18 anos, que foram submetidos a CPM com estresse físico em esteira ergométrica na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), Rio de Janeiro (RJ), Brasil, encaminhados por seus médicos assistentes, no período de dezembro de 2016 a maio de 2017. Todos os pacientes incluídos no estudo assinaram termo de consentimento informado autorizando a utilização das informações fornecidas e relacionadas ao exame para fins científicos obedecendo a confidencialidade e sigilo impostos pela legislação vigente do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

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, da ergometria e cintográficos de todos os pacientes são armazenados. As informações foram 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 de registro de dados da CDPI (Multimed).

5.5 - Critérios de Inclusão

Pacientes com mais de 18 anos, submetidos a CPM com estresse físico em esteira ergométrica na CDPI.

5.6- Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que apresentavam eletrocardiograma de repouso que impedisse a avaliação do segmento ST, como por exemplo sobrecarga ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo, portadores de marcapasso definitivo, além de pacientes com fibrilação atrial e aqueles em uso de digoxina.

5.7- Descrição do Estudo

5.7.1- Local do Estudo

A CDPI se situa no bairro do Leblon, na zona sul da cidade do RJ e é uma clínica especializada em exames complementares, dispendo de equipamentos de alta complexidade tecnológica, inclusive nas modalidades de ergometria e medicina nuclear. Tem como público alvo predominante os usuários da saúde suplementar, através de planos de saúde ou seguros de saúde, e em menor 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 específico do CDPI, que contém as informações dos pacientes que realizaram CPM, foram selecionados aqueles que fizeram o exame com estresse físico no período dezembro de 2016 a maio de 2017, e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Houve necessidade de se complementar as informações do banco já existente com os dados demográficos e clínicos, a existência de comorbidades e uso de medicações regulares, descritas no prontuário eletrônico utilizado na instituição (Multimed®).

Doença coronariana prévia foi definida como infarto prévio ou revascularização miocárdica percutânea (ICP) ou cirúrgica (CRM). Insuficiência cardíaca foi definida quando era relatada pelo paciente. Hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes melitos foram definidas pelo uso de medicações anti-hipertensivas, hipolipemiantes, hipoglicemiantes orais ou insulinas, respectivamente, ou pelo relato do paciente. Tabagismo atual foi definido como qualquer carga tabágica atual ou até seis meses antes da realização do exame e

história de tabagismo como qualquer carga tabágica anterior ao período determinado.

5.8- Cintilografia de perfusão miocárdica com estresse físico

5.8.1- Protocolo de exame

O protocolo utilizado foi o de um dia, ou seja, as fases de estresse e repouso foram realizadas no mesmo dia, com a imagem de repouso sendo adquirida inicialmente e em seguida, a do estresse. O radiotraçador utilizado foi o ^{99m}Tc associado ao sestamibi, infundido em veia periférica.

Na fase de repouso foi injetada uma dose de 6 mCi de ^{99m}Tc -sestamibi e realizada a aquisição da imagem pela técnica de gated-SPECT, com duração de 6 minutos, após ingestão de 3 a 4 copos de água. A fase de estresse é iniciada imediatamente após a fase de repouso, sendo injetada uma dose de 18 mCi de ^{99m}Tc -sestamibi durante o pico de esforço do teste ergométrico e após 5 minutos realizada a aquisição das imagens, também pela técnica de gated-SPECT, com duração de 3 minutos. Imagens em prona foram adquiridas de todos os pacientes do sexo masculino, e duraram 90 segundos.

5.8.2- Teste Ergométrico

Os pacientes foram submetidos ao teste ergométrico mediante indicação e solicitação de seus médicos assistentes 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, pelo protocolo de Bruce sintoma-limitado, com monitorização eletrocardiográfica contínua nas 12 derivações e CM5. Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi feito antes do início do teste e ao término dos estágios de Bruce, a cada três minutos. A pressão arterial foi aferida antes do início do exercício e ao final de cada estágio do teste na fase de esforço e a intervalos de um minuto no período de recuperação.

O teste ergométrico era concluído conforme o limite da exaustão física dos pacientes, ou interrompido na presença dos seguintes critérios previamente definidos: angina moderada a grave, hipotensão arterial durante o esforço, com queda superior a 10 mmHg da pressão arterial sistólica em relação valor basal; fadiga ou dispnéia excessivas; arritmia ventricular sustentada ou potencialmente grave, ou supraventricular sustentada; infra desnivelamento do segmento ST superior a 2 mm; supra desnivelamento do segmento ST superior a 1 mm em derivações em que não se observavam ondas Q patológicas, com exceção de V1 e aVR; sinais de baixo débito cardíaco; pressão arterial sistólica superior a 250 mmHg e/ou diastólica superior a 115 mmHg ou por solicitação do paciente. O exame era considerado adequado, caso o paciente atingisse pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade, calculado pela equação 220-idade em anos.

O segmento ST foi medido no ponto J, e a magnitude do infra desnivelamento do segmento ST foi tomada pela maior depressão descendente, horizontal ou ascendente em qualquer derivação, exceto aVR, ao longo do teste ou no período de recuperação. O TE foi considerado como positivo quando ocorreu dor torácica de caráter anginoso durante o exercício, ou no caso de surgimento de infra desnivelamento de ST horizontal ou descendente ≥ 1 mm, medido no ponto J, ou ascendente lento > 2 mm medido a 80 ms do ponto J, ou supra desnivelamento $\geq 1,0$ mm após 80ms do ponto J, exceto em V1 e aVR e em derivações com onda Q²⁴.

Para o cálculo do pico estimado dos equivalentes metabólicos (METs) se utilizou a velocidade na esteira e a inclinação máximas no esforço. Desconforto torácico foi caracterizado pelo Índice de Dor Torácica e poderia ser referido como nenhuma dor, dor não limitante ou dor limitante ao exercício. O cálculo do duplo produto se deu pela multiplicação entre a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica. A VFC1 foi calculada como a FC do pico do exercício menos a FC no final do primeiro minuto da recuperação, e considerada anormal quando menor ou igual a 12 batimentos por minuto.

O ^{99m}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 período de recuperação foi padronizado como uma caminhada a 2,4 km/h (1,5 mph) com inclinação de 2,5%, conforme o estudo original⁷⁵. O Escore de Duke foi calculado conforme a equação: Tempo de exercício em minutos – (5 x depressão de ST máxima) – (4 x índice de dor torácica no esforço), que será pontuado como 0 = sem dor, 1 = dor não limitante e 2 = dor limitante. Valores do ED \geq +5 classificam pacientes de baixo risco, valores de +4 a -10, os de risco intermediário e \leq -11 os de alto risco.

O ECSE foi calculado pelo somatório das pontuações atribuídas às variáveis clínicas e de exercício para homens e para mulheres, conforme indicado na Figura 4, que também pode ser obtido na calculadora *on-line*, disponível no site: <http://www.clevelandclinic.org/lp/hvi-tools/10YearMortality.html>. A estratificação de risco pelo ECSE foi feita através de faixas de mortalidade global em 10 anos, como encontrado nas análises do estudo de Cremer *et al*³, com até 10% para o baixo risco, com valores do escore entre 0 e 15 para homens e 0 a 14 para mulheres; de 10 a 20% para o risco intermediário, com valores de 16 a 19 para homens e 15 a 17 para mulheres; e acima de 20% para o alto risco, com valores de 20 a 36 para homens e 18 a 25 para mulheres.

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

5.8.3 - Aquisição e reconstrução dos estudos de cintilografia de perfusão miocárdica

As imagens da CPM foram adquiridas pela técnica de gated-SPECT em gama câmara Discovery 530 (GE Healthcare©, Waukesha, Wi, EUA) equipada com detectores de cádmio-zinco-telúrio (CZT) e colimador do tipo *pinhole*, com velocidade de aquisição de imagem de 8 *frames* por ciclo cardíaco.

Na reconstrução interativa foi usado o Evolution for Cardiac™ (GE Healthcare©, Waukesha, Wi, EUA), o qual utiliza 12 interações, e baseia-se na incorporação de um modelo 3D do processo de geração de imagens, em um subconjunto ordenado de um algoritmo de reconstrução e maximização interativa. Este procedimento inclui modelagem para imagem desfocada devido ao uso de

colimação, além de permitir o cálculo de imagens com um melhor sinal em relação a ruído, permitindo a reconstrução das projeções, que são obtidas com uma aquisição mais curta.

Os exames foram processados pelo software Myometrix (GE Healthcare©, Waukesha, Wi, EUA). Os contornos cardíacos gerados pelo software foram inspecionados em todos os estudos por médicos experientes e considerados adequados ou não, sendo que a correção manual foi feita sempre que necessário.

5.8.4- Interpretação dos estudos da cintilografia de perfusão miocárdica

Dois observadores com ampla experiência realizaram a interpretação dos estudos de CPM de maneira independente. A correlação inter e intra-observadores já havia sido testada em estudo do mesmo grupo anteriormente, com valores de concordância pelo índice *kappa* de 0,95 e 0,97, respectivamente⁹⁴. Para padronizar a análise segmentar do miocárdio do ventrículo esquerdo, com vistas de minimizar a subjetividade na interpretação, foi utilizado o sistema de escores padrão⁸¹. Neste, o miocárdio é dividido em 17 segmentos para orientação topográfica: quatro segmentos na região apical (antero-apical, septo-apical, ínfero-apical e látero-apical), seis segmentos na região médio-ventricular (anterior, antero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e antero-lateral), seis segmentos na região basal (anterior, antero-septal, ínfero-septal, inferior, ínfero-lateral e antero-lateral) todos no eixo curto e um segmento apical na região médio-ventricular do eixo longo vertical (Figura 8). A quantificação da captação do radiotraçador ^{99m}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.

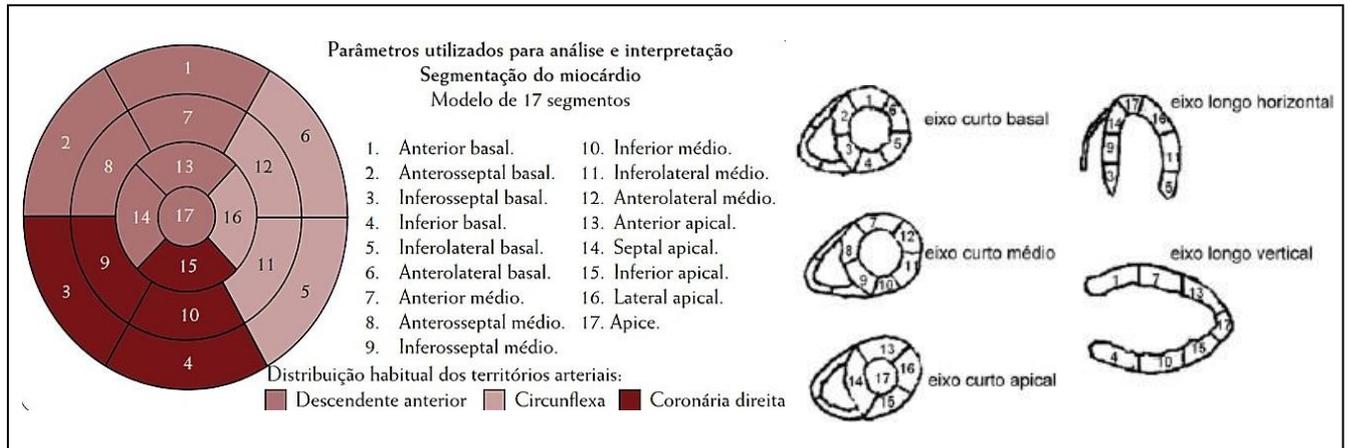


Figura 8: Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos e os territórios coronarianos e os eixos curto e longo para orientação topográfica na CPM.

Os valores atribuídos a cada um dos 17 segmentos foram adicionados na fase de estresse, denominado escore somado do estresse ou Summed Stress Score (SSS - uma medida do defeito total pós-estresse) e na fase de repouso, denominado escore somado de repouso ou Summed Rest Score (SRS - uma medida do defeito ou fibrose miocárdica no repouso). A diferença entre estes dois escores é denominada escore somado da diferença ou Summed Difference Score (SDS - uma medida do defeito reversível ou isquemia miocárdica).

Após a avaliação semi-quantitativa de cada examinador, as imagens eram subjetivamente classificadas como normais, duvidosas (pela presença de artefatos de atenuação, que podiam ser corrigidos pela posição prona) e anormais (isquemia, fibrose ou misto – isquemia e fibrose). Para definição de critérios de prognóstico definimos SSS entre 0-2 como baixo risco, SSS 3-6 como risco intermediário e > 6 alto risco.^{95,96}

As imagens do gated pós-estresse do eixo curto foram processadas usando medida quantitativa pelo software do gated-SPECT (QGS; Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, Califórnia), e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) calculada automaticamente após a inspeção dos contornos do miocárdio.

6- 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-Sminorv.
- 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.
- O índice *Kappa* foi aplicado para avaliar concordância entre os métodos.
- As médias de variância foram calculadas pelo ANOVA unidirecional.

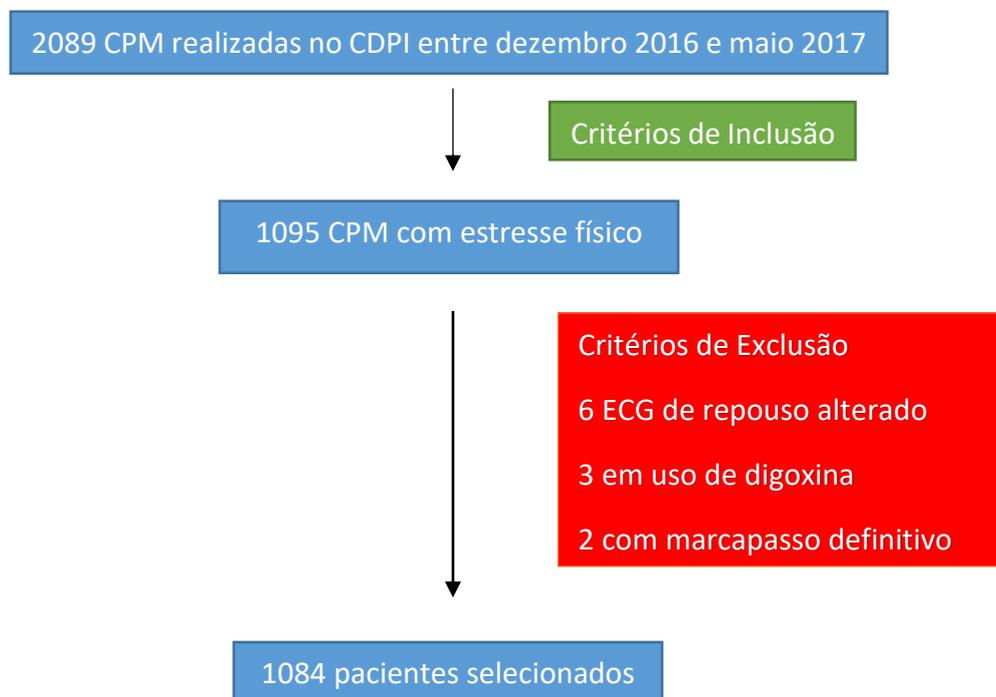
7- ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pesquisadores assumiram compromisso de confidencialidade junto ao comitê de ética e pesquisa (CEP) do HUCFF. O projeto foi encaminhado ao CEP do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho pela Plataforma Brasil e aprovado em 09 de março de 2017 pelo parecer nº 1.956.751. (Anexo 1)

8- RESULTADOS

No período de dezembro de 2016 a maio de 2017 foram realizadas 2089 CPM no CDPI, sendo que foram selecionadas pelos critérios de inclusão 1102 CPM com estresse físico. Os exames foram solicitados pelos médicos assistentes dos pacientes por motivos diversos. Destes, 1084 contemplaram os critérios estabelecidos na metodologia do estudo.

Figura 9: Fluxograma de seleção dos pacientes



A análise das características demográficas da população, conforme demonstrado na Tabela 1, revelou pacientes entre 38 e 89 anos, com média de idade $62,5 \pm 11$ anos. Houve predomínio do sexo masculino, com 65% dos casos.

Na análise das características clínicas, as comorbidades mais prevalentes foram a hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e diabetes melitos (DM). Apenas 6,5% dos pacientes se declararam como tabagistas ativos, porém 18,6% afirmaram ser ex-tabagistas. Cerca de 10% dos pacientes relataram IAM prévio e pouco mais de 20% foram submetidos a revascularização percutânea (ICP) e 6,8% a revascularização cirúrgica (CRM).

Tabela 1: Características da população do estudo

CARACTERÍSTICAS	Total N = 1084	Homens N = 713 (65,8%)	Mulheres N = 371 (34,2%)	p-valor
Idade média, em anos (\pm DP)	62,5 \pm 11,1	62,6 \pm 11,3	62,4 \pm 10,7	0,800
IMC médio, em kg/m ² (\pm DP)	26,8 (\pm 3,8)	27,3 (\pm 3,7)	25,9 (\pm 4,0)	p<0,001
Peso médio, em kg (\pm DP)	78,07 \pm 14,7	83,37 \pm 13,1	67,87 \pm 11,9	p<0,001
Assintomáticos	701 (64,7%)	509 (71,4%)	192 (51,8%)	p<0,001
Dor típica	43 (4,0%)	21 (2,9%)	22 (5,9%)	0,017
Dor atípica	216 (19,9%)	120 (16,8%)	96 (25,9%)	p<0,001
Dispneia	121 (11,2%)	59 (8,3%)	62 (16,7%)	p<0,001
Outros sintomas	37 (3,4%)	-	-	
HAS	600 (55,4%)	417 (58,5%)	183 (49,3%)	0,004
DM	226 (20,8%)	161 (22,6%)	65 (17,5%)	0,052
Dislipidemia	591 (54,5%)	417 (58,5%)	174 (46,9%)	p<0,001
IAM	110 (10,1%)	95 (13,3%)	15 (4%)	p<0,001
Insuficiência cardíaca	20 (1,8%)	18 (2,5%)	2 (0,5%)	0,021
Insuficiência renal crônica	0 (0%)	-	-	
Tabagismo	273 (25,2%)	187 (26,2%)	86 (23,2%)	0,273
- Atual	71 (6,5%)	42 (5,9%)	29 (7,8%)	
- Prévio	202 (18,6%)	145 (20,3%)	57 (15,4%)	
História Familiar de DAC	179 (16,4%)	110 (15,4%)	69 (18,5%)	
ICP	219 (20,2%)	181 (25,4%)	38 (10,2%)	p<0,001
CRM	74 (6,8%)	64 (9%)	10 (2,7%)	p<0,001

IMC: índice de massa corporal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melitos; IAM: infarto agudo do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

Não foram realizados exames em pacientes com insuficiência renal terminal ou em terapia de substituição renal, pois estes pacientes são geralmente

encaminhados à CPM com estresse farmacológico pelos seus médicos assistentes. Isso se dá, provavelmente, por terem menor mobilidade ou alterações eletrocardiográficas tipo sobrecarga de ventrículo esquerdo, que dificultam a interpretação do ECG ou por uso de medicações que não podem ser suspensas para o exame. No estudo de Cremer *et al*, apenas 0,3% da população estudada possuía este diagnóstico¹³.

A população masculina apresentou maior prevalência de comorbidades, como HAS, DM e dislipidemia, além de maior percentual de insuficiência cardíaca, infarto e revascularização miocárdica. No entanto, a presença de sintomas foi mais frequente na população feminina, com 5,9% com dor típica, 25,9% dor atípica e 16,7% de dispnéia, contra 2,9%, 16,8% e 8,3%, respectivamente nos homens.

Nos TE realizados, a capacidade funcional média, medida em METs, foi de $9,8 \pm 2,6$, caracterizando uma população com boa tolerância ao exercício, como exposto na Tabela 2. Apenas 2,6% da amostra apresentou dor torácica durante o esforço, sendo que 1,9% com dor não-limitante e 0,7% que interromperam o esforço por conta de angina. Sessenta e sete por cento dos pacientes cursaram com o ECG normal durante o exame. Dos cerca de 33% que apresentaram infra desnivelamento de ST, 24% tiveram infra desnível de ST retificado ou descendente ≥ 1 mm, 5,9% com infra de ST ascendente lento, sendo que destes, apenas 7% > 2 mm, como podemos observar na figura 10. Considerando como TE positivo para isquemia aquele que apresentou infra desnivelamento de ST horizontal ou descendente maior ou igual a 1 mm ou infra desnivelamento ascendente lento maior do que 2 mm, ou a presença de dor anginosa durante o esforço, tivemos 297 exames preenchendo critério clínico ou eletrocardiográfico, representando cerca de 27% de testes positivos, principalmente na população masculina, com $P=.017$, como observamos na figura 11. A queda VFC1 média foi de 21 ± 10 bpm, sendo menor nos homens, com significado estatístico.

Tabela 2: Resultados encontrados no TE

CARACTERÍSTICAS	N = 1084	Homens N = 713	Mulheres N=371	p-valor
Resposta clínica TE				
- Assintomático	1055 (97,3%)	692 (97,1%)	363 (97%)	0,553
- Dor torácica anginosa	29 (2,7%)	21 (2,9%)	8 (2,1%)	0,445
- Dor não-limitante	21 (1,9%)	15 (2,1%)	6 (1,6%)	
- Dor limitante	8 (0,7%)	6 (0,8%)	2 (0,5%)	
METs médio (± DP)	9,8 ± 2,6	10,6 ± 2,5	8,2 ± 2,2	p<0,001
Infra ST máximo (mm)	0,62±0,9	0,68±0,9	0,49±0,8	0,001
TE positivo	297 (27,3%)	212 (29,7%)	85 (22,9%)	0,017
TE inconclusivo	64 (5,9%)	42 (5,8%)	22 (5,9%)	0,979
TE negativo	723 (66,6%)	459 (64,3%)	264 (71,1%)	0,979
VFC1 em bpm (+ DP)	21,2 (± 10,8)	20,7 ± 10,7	22,4 ± 11	0,034
ED médio (± DP)	5,9 (± 5,3)	6,2 ± 5,6	5,3 ± 4,7	0,005
ECSE médio (±DP)	9,1 (± 5,1)	9,4 ± 5,7	8,5 ± 3,6	0,002

TE: teste ergométrico; MET: equivalente metabólico; VCF1: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; ED: Escore de Duke; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico

Houve diferença significativa da capacidade funcional entre os sexos, com os homens apresentando melhor tolerância ao exercício. Homens apresentaram infra desnivelamento de ST mais frequentemente do que as mulheres, e com maior amplitude. Não houve diferenças expressivas em termos de sintomas durante o TE, com pequena proporção de pacientes com angina no esforço.

Figura 10: Morfologia do segmento ST no TE

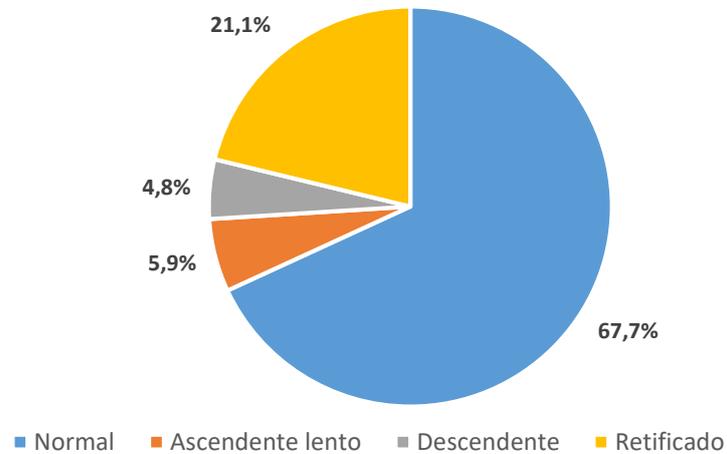
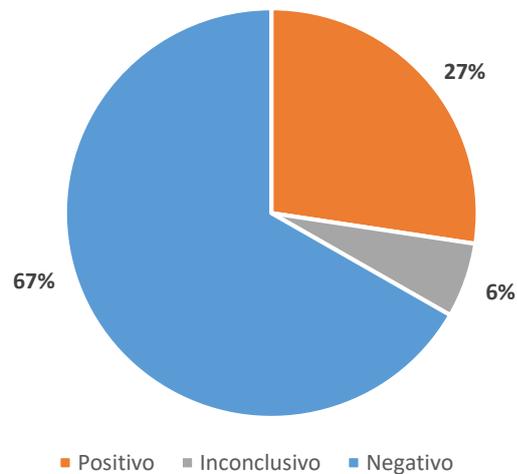


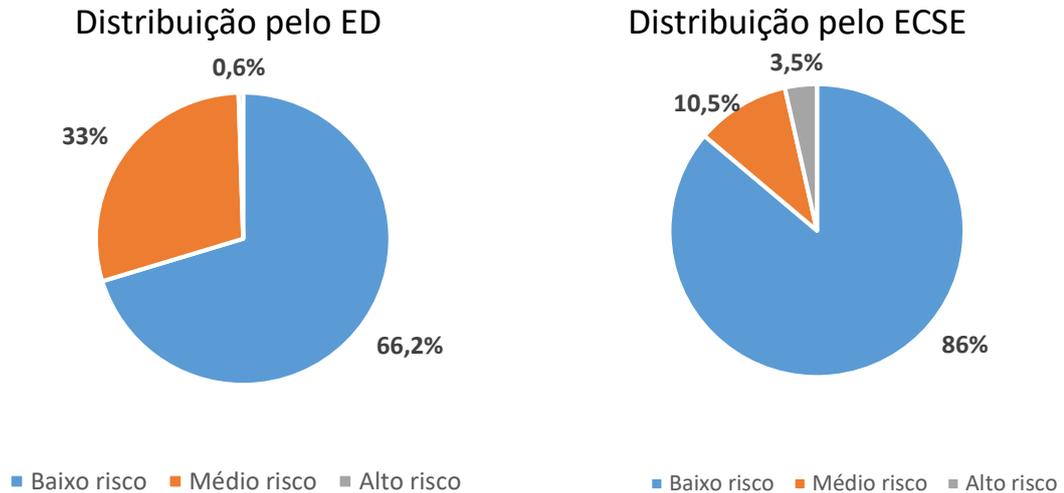
Figura 11: Resultado do TE



Em relação aos escores de predição de risco, a média encontrada para o Escore de Duke (ED) foi de $5,9 \pm 5,1$. Considerando que pelo ED valores $\geq +5$ são para pacientes de baixo risco, valores de $+4$ a -10 de risco intermediário e ≤ -11 de alto risco, temos que 66% dos pacientes foram classificados como baixo risco, 33% como risco intermediário e 0,6% como alto risco (figura 12). O ED médio foi menor nas mulheres, com significância estatística ($P=.005$), indicando um pior desempenho no escore. Para o Escore de Risco Clínico e Sexo Específico (ECSE) a média foi de $9,1 \pm 5,1$. As mulheres também obtiveram média menor ($P=.002$). A

estratificação de risco pelo ECSE foi feita através de faixas de mortalidade global, encontrando-se 86% do grupo como baixo risco, 10% como risco intermediário e 3,5% como alto risco. (figura 12).

Figura 12: Distribuição do risco (%) da população pelo ED e ECSE



Ao avaliarmos a divisão do risco da população de acordo com o sexo, encontramos entre os homens classificados pelo ED: 66% de baixo risco, 33% risco intermediário e 0,5% alto risco. Entre as mulheres o ED classificou de forma bastante semelhante, com 66% de baixo risco, 33% de risco intermediário e 0,8% de alto risco, como visto na figura 13. Da mesma forma, pela avaliação da população com base no sexo, 81% dos homens apresentaram ECSE de baixo risco, 13% risco intermediário e 5% alto risco. Já nas mulheres, o ECSE estratificou em 94%, 5% e 0,2%, respectivamente. (Figura 14)

Figura 13: Distribuição de risco (%) pelo ED: homens x mulheres

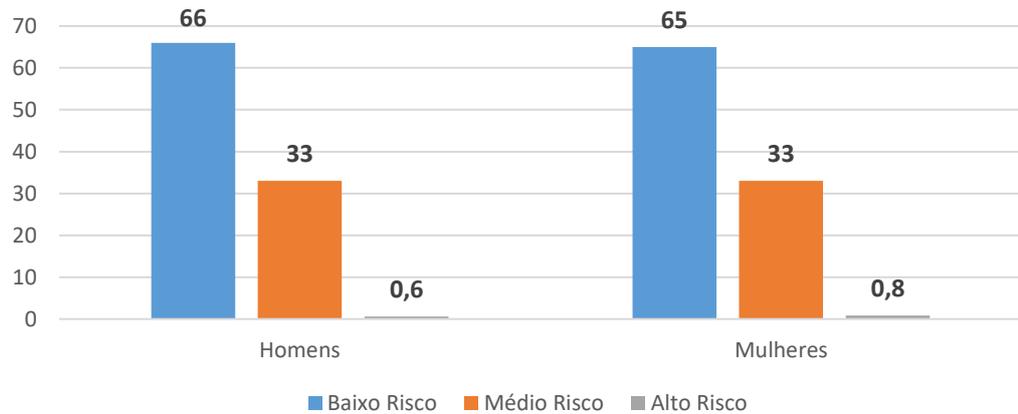
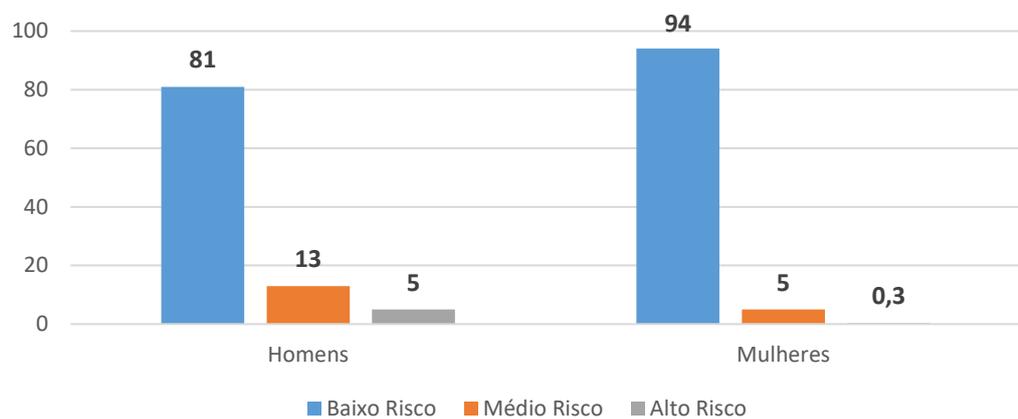
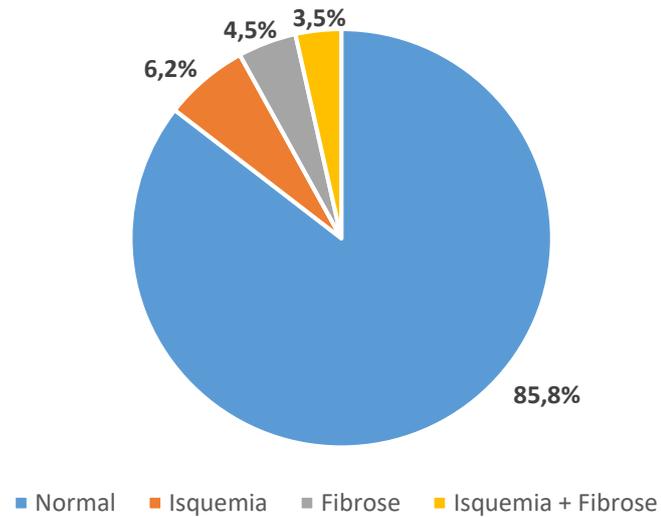


Figura 14: Distribuição de risco (%) pelo ECSE: homens x mulheres



Em relação às CPM, encontramos cerca de 85% dos exames normais. Defeitos de perfusão foram observados em 155 dos 1084 pacientes (14,2%), distribuídos entre 68 defeitos reversíveis, 49 defeitos fixos e 38 defeitos mistos. Desta forma, as CPM anormais com presença de isquemia totalizaram quase 10% dos exames, enquanto aquelas alteradas por fibrose, perfizeram 4,5%, como demonstrado na figuras 15.

Figura 15: Resultados da perfusão da cintilografia miocárdica (%)



A FEVE média em repouso encontrada foi de 60,3% e no esforço de 61,7%, demonstrando uma população com fração de ejeção preservada, porém a FEVE nas mulheres foi maior do que a dos homens, $64,8 \pm 7,7$ contra $58,0 \pm 9,1$. Os achados da CPM estão descritos na Tabela 3.

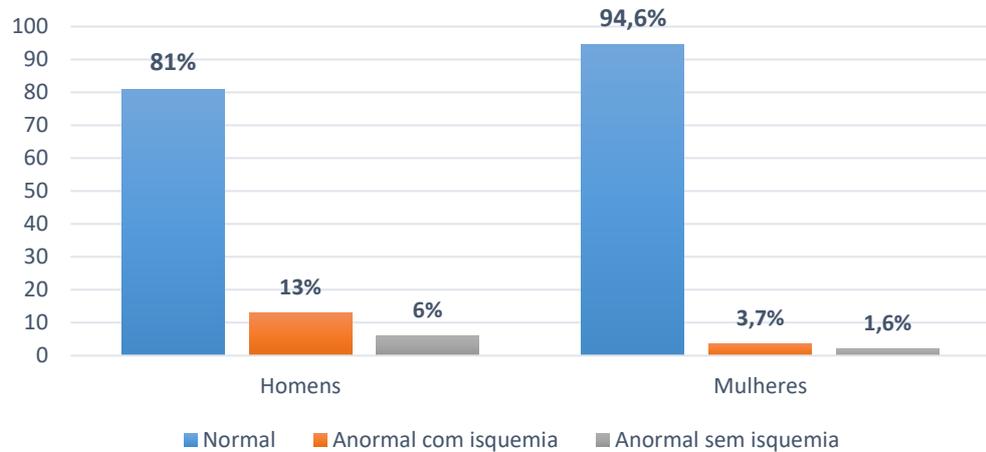
Tabela 3: Resultados encontrados na cintilografia de perfusão miocárdica

CARACTERÍSTICAS	Total N = 1084	Homens N = 713	Mulheres N = 371	p-valor
FEVE repouso média (± DP)	60,3 ± 9,2	58,0 ± 9,1	64,8 ± 7,7	p<0,001
FEVE estresse média (± DP)	61,6 ± 9,2	59,9 ± 9,6	65,1 ± 7,1	p<0,001
Perfusão				
Normal	929 (85,7%)	578 (81%)	351 (94,6%)	
Exames anormais	155 (14,3%)	135 (19%)	20 (5,4%)	p<0,001
Perfusão anormal com isquemia	106 (9,8%)	92 (12,9%)	14 (3,8%)	p<0,001
Perfusão anormal sem isquemia	49 (4,5%)	43 (6%)	6 (1,6%)	0,001
SSS médio (± DP)	1,73 ± 4,1	2,3 ± 4,8	0,57 ± 1,8	p<0,001
SRS médio (± DP)	0,98 ± 3,1	1,3 ± 3,7	0,32 ± 1,3	p<0,001
SDS médio (± DP)	0,74 ± 2,0	1,0 ± 2,3	0,26 ± 1,0	p<0,001

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SSS: escore somado de estresse; SRS: escore somado de repouso; SDS: escore somado da diferença.

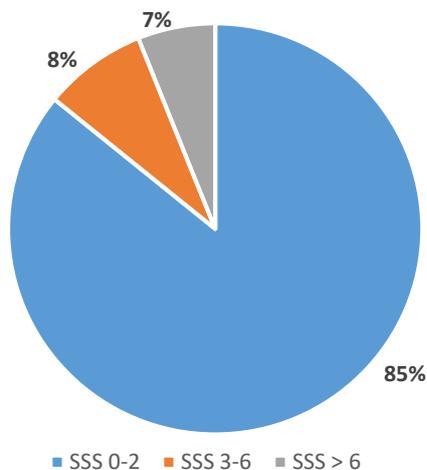
A presença de anormalidades na cintilografia miocárdica, seja pela presença de isquemia ou de fibrose, foi mais prevalente nos exames realizados em homens, com 19% de exames anormais, contra apenas 5,4% nas mulheres. Cerca de 13% de exames com isquemia foram observados nos homens e 3,8% nas mulheres, além de 6% de fibrose no grupo masculino, contra 1,6% no feminino (Figura 16). O SSS médio da população geral foi de 1,73 ± 4, sendo que foi de 2,34 ± 4,8 na população masculina e de 0,57 ± 1,8 na população feminina, refletindo uma população masculina com maior prevalência de DIC e por conseguinte de pior prognóstico.

Figura 16: Resultados da CPM (%) em homens e mulheres

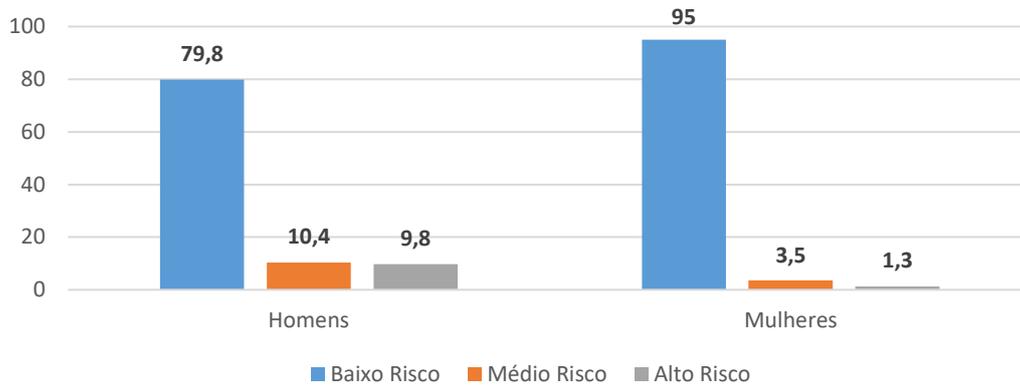


Na avaliação da estratificação de risco pela CPM, encontramos 85% de indivíduos classificados como baixo risco, 8% como risco intermediário e cerca de 7% de alto risco, como podemos observar na figura 17.

Figura 17: Distribuição do risco (%) da população pela CPM



Ao avaliarmos o perfil de risco da CPM entre homens e mulheres, observamos que o grupo de baixo risco foi maior em ambos os sexos. No entanto, nos grupos de médio e alto risco, a presença de homens é significativamente maior. (Figura 18)

Figura 18: Distribuição de risco (%) pela CPM: homens x mulheres

Ao compararmos os três métodos de estratificação, pudemos observar que o ECSE e a CPM dividiram a população de maneira semelhante, com mais de 80% permanecendo no grupo de menor risco, e com percentual semelhante de pacientes alocados nos grupos de médio (CPM: 8%; ECSE: 10,5%) e alto risco (CPM: 7%; ECSE: 3,5%). Por outro lado, apesar de classificar a maioria dos pacientes como baixo risco (66%), o ED avaliou como de risco médio mais de 30% dos pacientes e menos de 1% como alto risco, com como visto na Tabela 4.

Tabela 4: Comparação entre as classificações de risco entre os métodos

	ED	CPM	ECSE
Baixo Risco	718 (66,2%)	922 (85%)	933 (86%)
Médio Risco	359 (33,1%)	87 (8%)	112 (10,5%)
Alto Risco	7 (0,6%)	75 (7%)	39 (3,5%)

ED: Escore de Duke; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico

Ao observarmos a comparação da distribuição dos pacientes nos escores para teste ergométrico com a distribuição pela CPM, nota-se que 298 dos 359 (83%) pacientes classificados como de risco médio pelo ED são realocados como baixo risco pela CPM (Figura 19). Tal realocação foi de menor intensidade na comparação do método de imagem com o ECSE, com apenas 76 de 112 (67%) mudando da categoria médio risco para baixo risco (Figura 20). Não houve

diferença significativa entre os escores da realocação da categoria de médio risco para o alto risco e nem do alto risco para as de mais baixo risco.

Figura 19: Distribuição do risco da população pelo ED comparado à CPM

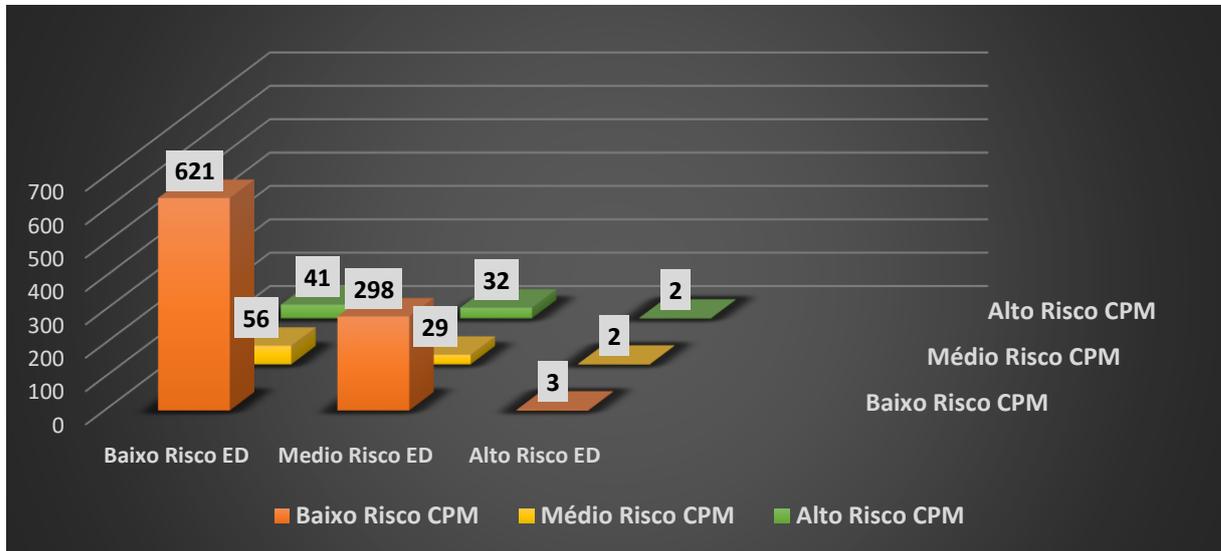
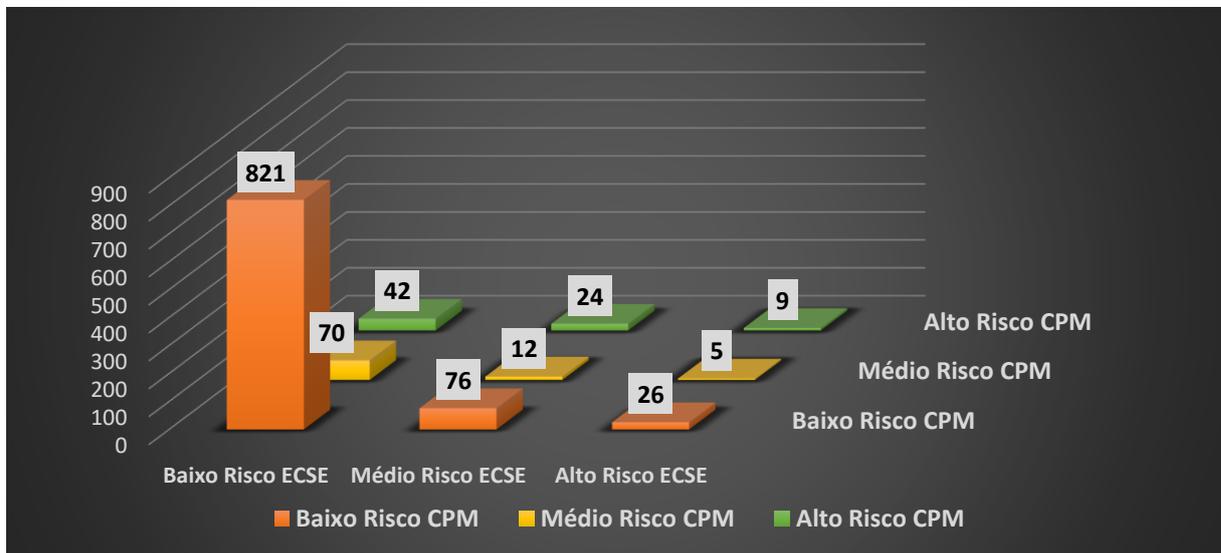


Figura 20: Distribuição do risco da população pelo ECSE comparado à CPM



Para entendermos como cada um dos métodos avaliou os segmentos de baixo, médio e alto risco e observarmos se houve concordância entre eles, aplicamos o índice *Kappa* de concordância (Tabela 5). Observa-se que houve um grau de concordância superficial, com $K > 0,2$, apenas entre o ECSE e o SSS ao avaliarmos população como um todo e a população masculina separadamente. As relações entre os demais grupos foram de concordância pobre ou desprezível.

Tabela 5: Concordância *Kappa* entre SSS x ED x ECSE

	Escores	<i>Kappa</i>	p-valor
População total	SSS x ED	0,007	0,008
	SSS x ECSE	0,225	<0,001
	ED x ECSE	0,097	<0,001
Homens	SSS x ED	0,065	0,06
	SSS x ECSE	0,212	<0,001
	ED x ECSE	0,082	0,02
Mulheres	SSS x ED	0,117	0,001
	SSS x ECSE	0,060	0,239
	ED x ECSE	0,142	<0,001

ED: Escore de Duke; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico; SSS: escore somado de estresse

Além da concordância, aplicamos o teste ANOVA para variâncias unidirecionais, com objetivo de comparar as médias dos valores de SSS, SRS e SDS, além da fração de ejeção do VE (FEVE) na fase de estresse e no repouso, com os escores. Inicialmente comparamos o ED com os grupos supracitados (Tabela 6), não se observando significância entre as diferenças das médias para FEVE e para SRS. Já em relação aos outros escores de perfusão da CPM, houve diferença significativa da média do alto risco para as médias de baixo e médio risco do SSS e para todas as categorias de risco pelo SDS. (Figura 22). De maneira geral, as médias dos estratos de risco do escore de Duke para médio e baixo risco não tiveram grandes diferenças.

Tabela 6- Análise de variância unidirecional para ED – ANOVA

Comparações múltiplas

Bonferroni

Variável dependente	(I) ED_risco	(J) ED_risco	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
sss	1	2	-,423	,269	,347	-1,07	,22
		3	-6,879*	1,579	,000	-10,67	-3,09
	2	1	,423	,269	,347	-,22	1,07
		3	-6,456*	1,587	,000	-10,26	-2,65
	3	1	6,879*	1,579	,000	3,09	10,67
		2	6,456*	1,587	,000	2,65	10,26
srs	1	2	,103	,207	1,000	-,39	,60
		3	-1,423	1,215	,725	-4,34	1,49
	2	1	-,103	,207	1,000	-,60	,39
		3	-1,526	1,221	,635	-4,45	1,40
	3	1	1,423	1,215	,725	-1,49	4,34
		2	1,526	1,221	,635	-1,40	4,45
sds	1	2	-,512*	,128	,000	-,82	-,21
		3	-5,462*	,751	,000	-7,26	-3,66
	2	1	,512*	,128	,000	,21	,82
		3	-4,950*	,755	,000	-6,76	-3,14
	3	1	5,462*	,751	,000	3,66	7,26
		2	4,950*	,755	,000	3,14	6,76
fe_ve_pos_estresse	1	2	,077	,592	1,000	-1,34	1,50
		3	2,628	3,483	1,000	-5,72	10,98
	2	1	-,077	,592	1,000	-1,50	1,34
		3	2,552	3,499	1,000	-5,84	10,94
	3	1	-2,628	3,483	1,000	-10,98	5,72
		2	-2,552	3,499	1,000	-10,94	5,84
fe_ve_repouso	1	2	-,106	,599	1,000	-1,54	1,33
		3	-,532	3,524	1,000	-8,98	7,92
	2	1	,106	,599	1,000	-1,33	1,54
		3	-,427	3,541	1,000	-8,92	8,06
	3	1	,532	3,524	1,000	-7,92	8,98
		2	,427	3,541	1,000	-8,06	8,92

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.

ED: Escore de Duke. SSS: escore somado de estresse; SRS: escore somado de repouso; SDS: escore somado de diferença; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Risco 1: baixo risco; Risco 2: médio risco; risco 3: alto risco

Figura 21: Variação das médias de SSS, SRS, SDS e FEVE pelo ED

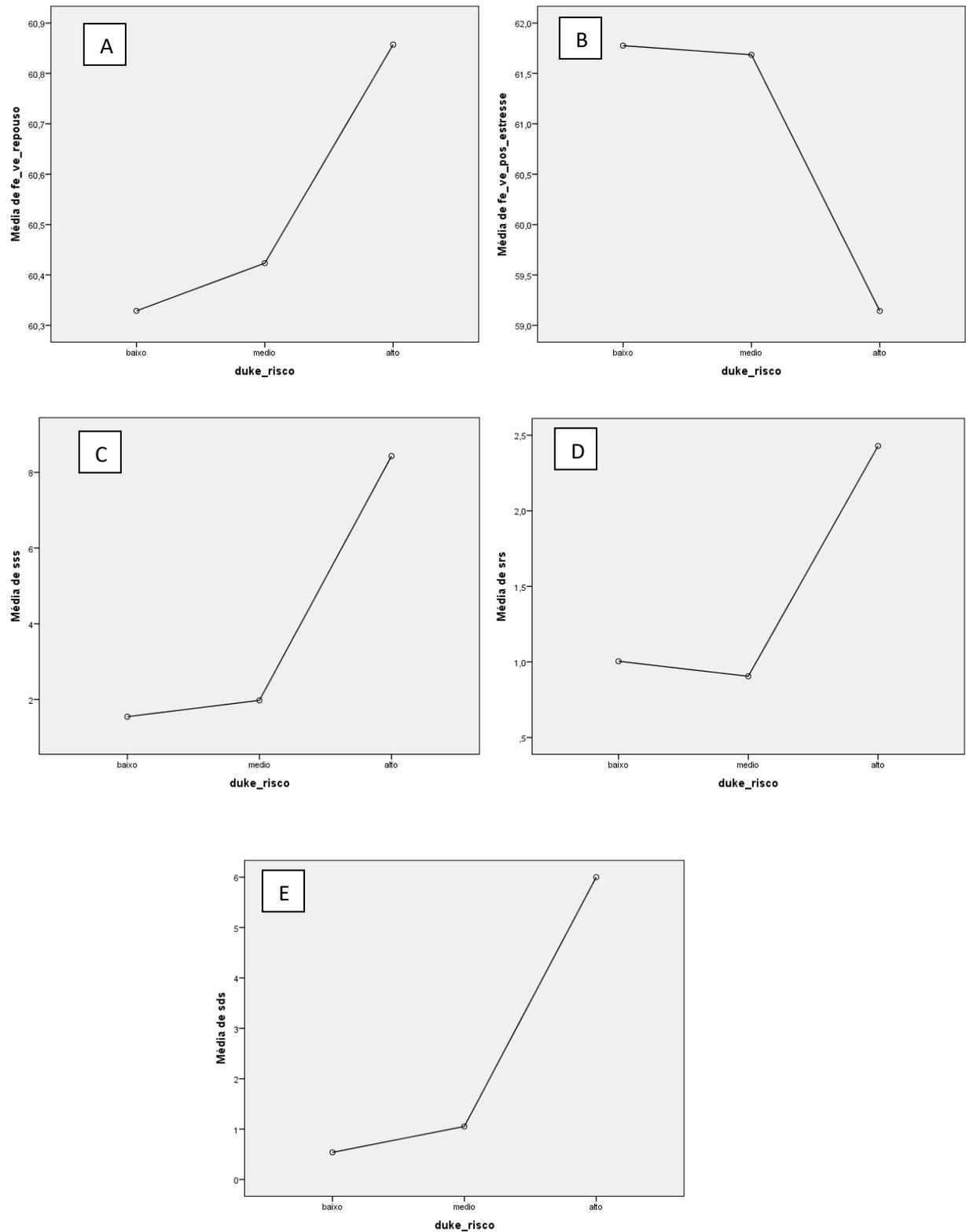


Figura 21: (A) Média da FEVE em repouso X ED; (B) Média da FEVE no estresse X ED; (C) Média do SSS X ED; (D) Média do SRS X ED; (E) Média do SDS X ED

Já para o ECSE, observamos queda das médias de fração de ejeção de repouso e estresse, conforme o aumento da classificação de risco do escore, com significância estatística (Figura 23). Para os valores de SSS, SRS e SDS, apenas as variâncias entre as médias de risco médio e alto não obtiveram diferenças significativas, pois as médias foram semelhantes para estes estratos (Tabela 7), já entre o baixo risco e o médio e alto, houve diferença significativa.

Tabela 7- Análise de variância unidirecional para ECSE – ANOVA

Comparações múltiplas

Bonferroni

Variável dependente	(I) ECSE_risco	(J) ECSE_risco	Diferença média (I-J)	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
sss	1	2	-2,896*	,408	,000	-3,87	-1,92
		3	-2,740*	,667	,000	-4,34	-1,14
	2	1	2,896*	,408	,000	1,92	3,87
		3	,155	,758	1,000	-1,66	1,97
	3	1	2,740*	,667	,000	1,14	4,34
		2	-,155	,758	1,000	-1,97	1,66
srs	1	2	-1,738*	,315	,000	-2,49	-,98
		3	-1,323*	,515	,031	-2,56	-,09
	2	1	1,738*	,315	,000	,98	2,49
		3	,414	,586	1,000	-,99	1,82
	3	1	1,323*	,515	,031	,09	2,56
		2	-,414	,586	1,000	-1,82	,99
sds	1	2	-1,049*	,200	,000	-1,53	-,57
		3	-1,389*	,327	,000	-2,17	-,61
	2	1	1,049*	,200	,000	,57	1,53
		3	-,340	,372	1,000	-1,23	,55
	3	1	1,389*	,327	,000	,61	2,17
		2	,340	,372	1,000	-,55	1,23
fe_ve_pos_estresse	1	2	3,409*	,901	,000	1,25	5,57
		3	7,877*	1,472	,000	4,35	11,41
	2	1	-3,409*	,901	,000	-5,57	-1,25
		3	4,468*	1,674	,023	,45	8,48
	3	1	-7,877*	1,472	,000	-11,41	-4,35
		2	-4,468*	1,674	,023	-8,48	-,45
fe_ve_repouso	1	2	2,341*	,921	,033	,13	4,55
		3	5,070*	1,505	,002	1,46	8,68
	2	1	-2,341*	,921	,033	-4,55	-,13
		3	2,728	1,712	,334	-1,38	6,83
	3	1	-5,070*	1,505	,002	-8,68	-1,46
		2	-2,728	1,712	,334	-6,83	1,38

*. A diferença média é significativa no nível 0.05.

ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico. SSS: escore somado de estresse; SRS: escore somado de repouso; SDS: escore somado de diferença; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Risco 1: baixo risco; Risco 2: médio risco; risco 3: alto risco

Figura 22: Variação das médias de SSS, SRS, SDS e FEVE pelo ECSE

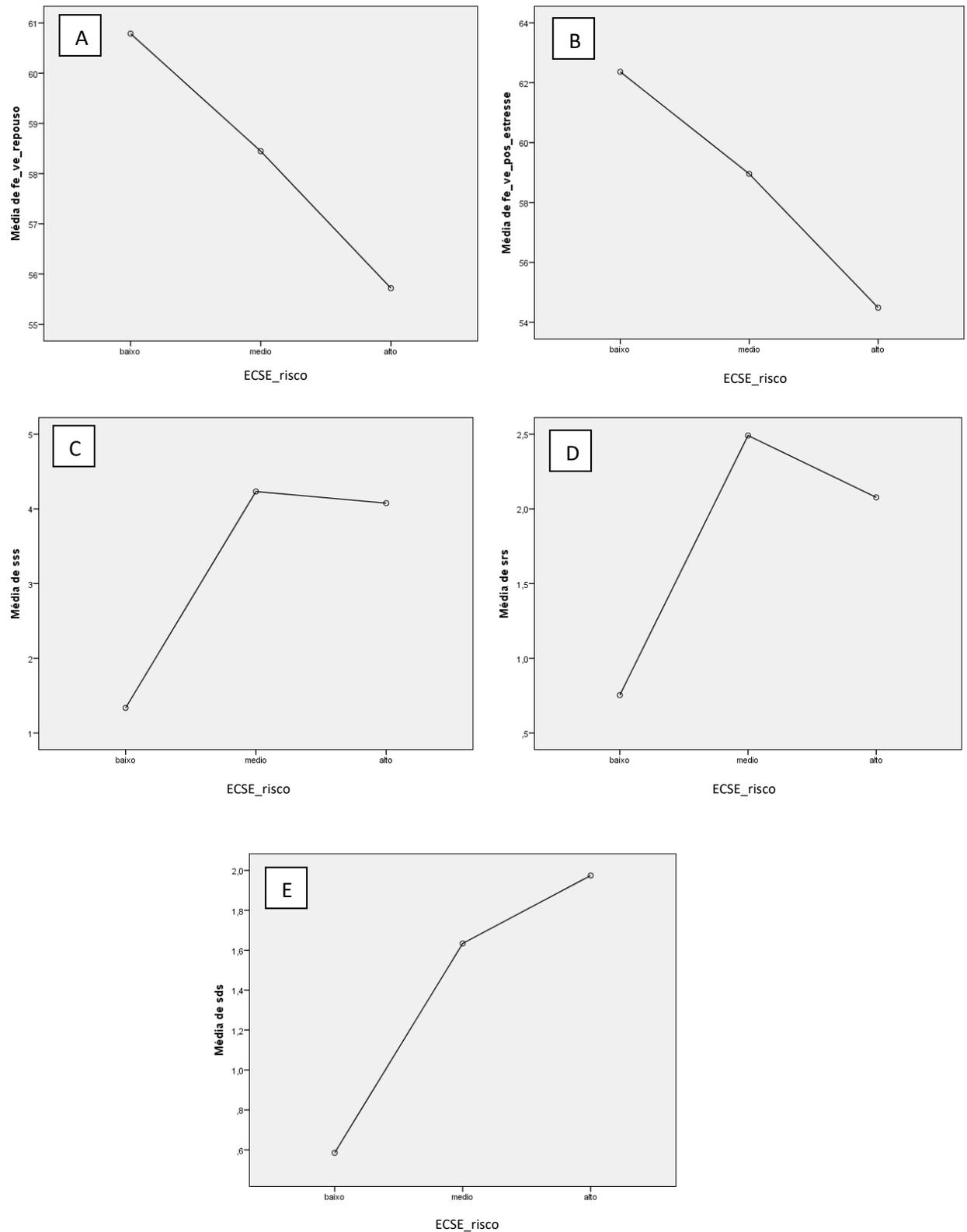


Figura 22: (A) Média da FEVE em repouso X ECSE; (B) Média da FEVE no estresse X ECSE; (C) Média do SSS X ECSE; (D) Média do SRS X ECSE; (E) Média do SDS X ECSE.

As características clínicas e da ergometria dos pacientes de acordo com a presença de alteração na cintilografia (isquemia, fibrose ou ambos) estão descritas na Tabela 8. A média de SSS da população com CPM alterada foi de $9,2 \pm 7,3$. Entre estes pacientes foi observada uma idade mais avançada e a predominância do sexo masculino, responsável por 87% dos exames alterados. A ocorrência ou não de sintomas anteriores ao exame não apresentou diferença significativa entre os grupos. A prevalência de fatores de risco como HAS, DM e dislipidemia foi maior no grupo com CPM alterada, assim como a insuficiência cardíaca, infarto e os procedimentos de revascularização miocárdica.

Em relação aos parâmetros da ergometria, observa-se que a presença de dor torácica durante o TE, uma menor variação de FC no 1º minuto da recuperação foram mais prevalentes nos pacientes com exames alterados. Não houve diferença de capacidade funcional entre os grupos. A fração de ejeção no repouso foi discretamente menor no grupo com alteração de perfusão, porém com $P < .001$. Além disso, houve diferença significativa entre os valores dos escores ED e ECSE entre os grupos, com aqueles que apresentaram exame alterado evidenciando escores mais desfavoráveis.

Na análise univariada foram considerados preditores significativos de CPM alterada: sexo masculino, dor típica, HAS, DM, dislipidemia, dor torácica no TE, infra desnivelamento de ST ≥ 1 mm e a VFC1. Adicionalmente, a idade média dos que tiveram alteração na CPM também foi mais elevada ($P < .001$).

Tabela 8: Características da população e CPM alterada

CARACTERÍSTICAS	CPM alterada N = 155	CPM normal N = 929	p-valor
Sexo masculino	135 (87,1%)	579 (62,2%)	<0,001
Idade média, em anos (\pm DP)	66,6 \pm 10,1	61,8 \pm 11,1	<0,001
IMC médio, em kg/m ² (\pm DP)	26,9 \pm 3,9	26,8 \pm 3,8	0,773
Peso médio, em kg (\pm DP)	79,55 \pm 14,8	77,8 \pm 14,0	0,175
Assintomáticos	97 (62,6%)	604 (65%)	0,557
Dor típica	12 (7,7%)	31 (3,3%)	0,009
Dor atípica	30 (19,4%)	186 (20%)	0,847
Dispneia	17 (11%)	104 (11,2%)	0,934
Hipertensão arterial	112 (72,3%)	488 (52,5%)	<0,001
Diabetes melitos	45 (29%)	181 (19,5%)	0,007
Dislipidemia	109 (70,3%)	482 (51,9%)	<0,001
Infarto Agudo do Miocárdio	66 (42,6%)	44 (4,7%)	<0,001
Insuficiência cardíaca	18 (11,6%)	2 (0,2%)	<0,001
Tabagismo	45 (29%)	228 (24,5%)	0,233
ICP	77 (50%)	142 (15,3%)	<0,001
CRM	30 (19,4%)	44 (4,7%)	<0,001
Dor torácica no TE	18 (11,6%)	11 (1,2%)	<0,001
Infra ST \geq 1mm	41 (22,5%)	114 (12,6%)	0,042
METs	9,45 \pm 2,5	9,9 \pm 2,6	0,052
VFC1 (média \pm DP)	17,9 \pm 11,9	21,8 \pm 10,6	<0,001
ED	3,6 \pm 7,2	6,3 \pm 4,8	0,001
ECSE	12,2 \pm 5,5	8,5 \pm 4,9	<0,001
FEVE repouso	52,5 \pm 12,0	61,6 \pm 8,0	<0,001

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; IMC: índice de massa corporal; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; TE: teste ergométrico; MET: equivalente metabólico; VFC1: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; ED: Escore de Duke; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico

Ao se fazer a análise multivariada, foram utilizados os fatores de risco para DAC que tiveram significância estatística na análise univariada, além da capacidade funcional em METs, que apesar de não ter apresentado significância na análise univariada, é reconhecidamente o principal fator prognóstico do exame. A dor torácica típica que antecedeu a indicação do exame, as variáveis do TE, além dos escores ED e ECSE também foram incluídas. As variáveis FEVE, IAM, ICC e métodos de revascularização não foram utilizados para este modelo devido à forte correlação destes com os escores de perfusão. Os preditores independentes encontrados foram o sexo masculino, a dor torácica durante o TE e o ECSE (Tabela 9). Ao repetirmos o modelo sem os escores, os preditores independentes passam a ser sexo masculino, idade, HAS, dor torácica no TE e infra desnivelamento de ST maior do que 1mm com $P < .05$ (Tabela 10).

Tabela 9: Preditores independentes de CPM alterada:

CARACTERÍSTICAS	Análise univariada OR (95%CI)	p-valor	Análise multivariada OR (95%CI)	p-valor
Sexo masculino	4,09 (2,51 – 6,67)	<0,001	2,28 (1,17 – 4,43)	0,015
Idade	4,25 (2,03 – 6,47)	<0,001	0,99 (0,96 – 1,02)	0,454
Hipertensão Arterial	2,35 (1,61 – 3,42)	<0,001	1,33 (0,84 – 2,10)	0,224
Diabetes melitos	1,69 (1,15 – 2,47)	0,007	0,99 (0,64 – 1,54)	0,994
Dislipidemia	2,19 (1,52 – 3,17)	<0,001	1,48 (0,60 – 2,27)	0,082
Dor típica	3,42 (1,67 – 7,01)	<0,001	1,47 (0,68 – 3,62)	0,387
Dor Torácica no TE	10,96 (5,07 – 23,71)	<0,001	8,90 (3,29 – 24,10)	<0,001
Infra ST \geq 1mm	1,42 (1,01 – 2,01)	0,042	1,77 (0,77 – 4,08)	0,174
VFC1 \leq 12 bpm	2,19 (1,51 – 3,17)	<0,001	0,91 (0,55 – 1,50)	0,713
METs	0,23 (-0,003 – 0,90)	0,052	1,14 (0,98 – 1,33)	0,084
ED	2,60 (1,79 – 3,59)	<0,001	0,99 (0,92 – 1,07)	0,877
ECSE	3,81 (2,69 – 4,94)	<0,001	1,18 (1,08 – 1,30)	<0,001

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; TE: teste ergométrico; MET: equivalente metabólico; VFC1: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; ED: Escore de Duke; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico

Tabela 10: Preditores independentes de CPM alterada, modelo sem os escores:

Características	Análise univariada OR (95%CI)	p-valor	Análise multivariada OR (95%CI)	p-valor
Sexo masculino	4,09 (2,51 – 6,67)	<0,001	4,74 (2,69 – 8,36)	<0,001
Idade	4,25 (2,03 – 6,47)	<0,001	1,02 (1,00 – 1,04)	0,031
HAS	2,35 (1,61 – 3,42)	<0,001	1,68 (1,06 – 2,54)	0,024
Dor Torácica no TE	10,96 (5,07 – 23,71)	<0,001	8,85 (3,63 – 21,56)	<0,001
Infra ST ≥ 1mm	1,42 (1,01 – 2,01)	0,042	1,84 (1,24 – 2,73)	0,002

Ao avaliarmos as características dos grupos pela presença de isquemia encontramos cenário semelhante (Tabela 11). O sexo masculino e a idade mais avançada estiveram relacionados aos pacientes com isquemia, assim como a prevalência de HAS, DM e dislipidemia foram maiores neste grupo. Ocorrência de infarto, insuficiência cardíaca e revascularização foi mais prevalente no grupo com isquemia. Os sintomas prévios ao exame não representaram diferença entre os grupos, assim como tabagismo e IMC.

A dor torácica durante o TE e a menor variação da FC no primeiro minuto foram mais frequentes no grupo com CPM isquêmica. Apesar de haver pouca diferença entre a capacidade funcional dos grupos, ela foi significativa, com $p=0,004$, sendo menor nos pacientes isquêmicos, assim como a FEVE em repouso. O ED e o ECSE também se mostraram alterados no grupo com isquemia, de maneira semelhante ao grupo com CPM alterada.

Na análise univariada foram considerados preditores significativos de CPM com isquemia: sexo masculino, dor típica, HAS, DM, dislipidemia, dor torácica no TE, infra desnivelamento de ST ≥ 1 mm e a VFC1. A capacidade funcional teve significância estatística para a presença de isquemia, assim como a idade mais avançada apresentada pelos pacientes com defeitos reversíveis de perfusão.

Tabela 11: Características da população e presença de isquemia:

CARACTERÍSTICAS	Com isquemia N = 106	Sem isquemia N = 978	p-valor
Sexo masculino	92 (86,7%)	621 (63,5%)	<0,001
Idade média, em anos (\pm DP)	66,1 \pm 10,2	62,1 \pm 11,1	0,003
IMC médio, em kg/m ² (\pm DP)	26,8 \pm 3,8	26,8 \pm 3,8	0,978
Peso médio, em kg (\pm DP)	79,63 \pm 14,8	77,90 \pm 13,7	0,250
Assintomáticos	63 (59,4%)	638 (65,2%)	0,235
Dor típica	11 (10,4%)	32 (3,3%)	<0,001
Dor atípica	22 (20,8%)	194 (19,8%)	0,822
Dispneia	10 (9,4%)	111 (11,3%)	0,552
Hipertensão Arterial	73 (68,9%)	527 (53,9%)	0,004
Diabetes melitos	32 (30,2%)	194 (19,8%)	0,013
Dislipidemia	69 (65,1%)	522 (53,4%)	0,021
Infarto agudo do Miocárdio	40 (37,7%)	70 (7,2%)	<0,001
Insuficiência cardíaca	9 (8,5%)	11 (1,1%)	<0,001
Tabagismo	30 (28,3%)	243 (24,8%)	0,480
ICP	44 (41,5%)	175 (17,9%)	<0,001
CRM	18 (17%)	56 (5,7%)	<0,001
Infra de ST \geq 1 mm	36 (34%)	146 (14%)	<0,001
VFC1 \leq 12 bpm	39 (36,8%)	187 (19,1%)	<0,001
Dor torácica no TE	18 (17%)	11 (1,1%)	<0,001
METs	9,1 \pm 2,3	9,9 \pm 2,6	0,005
ED	1,9 \pm 7,5	6,3 \pm 4,8	<0,001
ECSE	12,4 \pm 5,6	8,7 \pm 4,9	<0,001
FEVE repouso	54,8 \pm 11,1	60,9 \pm 8,8	<0,001

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; IMC: índice de massa corporal; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; TE: teste ergométrico; MET: equivalente metabólico; VFC1: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; ED: Escore de Duke; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico

Na análise multivariada por regressão logística para a CPM com isquemia utilizamos os mesmos critérios da regressão anterior, e encontramos como preditores independentes: sexo masculino, dor torácica no TE e o ECSE. (Tabela 12) Ao retirarmos os escores da regressão, as variáveis sexo masculino, capacidade funcional reduzida, em METs, dor torácica no TE, VFC1 \leq 12 bpm e o infra desnívelamento de ST \geq 1 mm passam a ser significativos, com $p < .05$ (Tabela 13).

Tabela 12: Preditores independentes de isquemia:

CARACTERÍSTICAS	Análise univariada OR (95%CI)	p-valor	Análise multivariada OR (95%CI)	p-valor
Sexo masculino	3,77 (2,12 - 6,78)	<0,001	3,46 (1,53 – 7,81)	0,003
Idade	1,85 (1,23 - 2,79)	0,003	0,98 (0,95 – 1,01)	0,372
Hipertensão Arterial	1,89 (1,23 - 2,91)	0,003	1,26 (0,73 – 2,17)	0,402
DM	1,74 (1,12 - 2,72)	0,013	1,00 (0,59 – 1,67)	0,997
Dislipidemia	1,62 (1,07 - 2,47)	0,021	1,11 (0,66 – 1,85)	0,688
Dor típica	3,42 (1,67 – 7,01)	<0,001	1,96 (0,74 – 5,17)	0,171
Dor torácica no TE	17,98 (8,23 - 39,27)	<0,001	9,42 (3,38 – 26,21)	<0,001
VFC \leq 12bpm	2,46 (1,60-3,76)	<0,001	1,23 (0,68 – 2,20)	0,477
METs	0,27 (0,24-1,30)	0,005	1,11 (0,92 – 1,33)	0,248
Infra de ST \geq 1 mm	2,16 (1,44 – 3,23)	<0,001	1,99 (0,88 – 5,19)	0,160
ED	0,53 (3,34-5,44)	<0,001	0,96 (0,88 – 1,05)	0,406
ECSE	0,56 (-4,77- -2,52)	<0,001	1,16 (1,00 – 1,24)	0,043

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; TE: teste ergométrico; MET: equivalente metabólico; VFC1: variação da frequência cardíaca no 1º minuto da recuperação; ED: Escore de Duke; ECSE: Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico

Tabela 13: Preditores independentes de CPM com isquemia, modelo sem os escores:

Características	Análise univariada OR (95%CI)	p-valor	Análise multivariada OR (95%CI)	p-valor
Sexo masculino	3,77 (2,12 - 6,78)	<0,001	5,73 (2,88 – 11,38)	<0,001
Dor torácica no TE	17,98 (8,23 - 39,27)	<0,001	11,05 (4,84 – 27,23)	<0,001
VFC1 ≤ 12 bpm	2,46 (1,60-3,76)	<0,001	1,68(1,02 – 2,77)	0,039
METs	0,27 (0,24-1,30)	0,005	0,84 (0,75 – 0,94)	0,004
Infra de ST ≥ 1 mm	2,16 (1,44 – 3,23)	<0,001	2,83 (1,80 – 4,45)	<0,001

9- DISCUSSÃO

Foram incluídos neste estudo 1084 pacientes submetidos a CPM com estresse físico na CDPI durante um período de seis meses, exames estes indicados pelos respectivos médicos assistentes dos pacientes, pelos mais diversos motivos. Comparativamente à outras publicações do mesmo grupo, a proporção de homens foi maior, talvez pelo fato do trabalho atual ter se concentrado em CPM realizadas com estresse físico^{54,97}.

Ao compararmos o estudo atual com as coortes *Henry Ford Exercise Testing* (FIT) e *Cleveland Clinic Foundation* (CCF) que deram origem ao ECSE proposto por Cremer *et al*, temos algumas diferenças relevantes¹³. As três populações tiveram predomínio do sexo masculino, porém foi mais exuberante em nosso estudo. Estudamos uma população com idade mais avançada, com proporção de diabéticos igual ou maior, maior porcentagem de pacientes com infarto e mais pacientes submetidos a revascularizações, seja percutânea ou cirúrgica, denotando um grupo de risco maior do que as coortes originais.

Em relação às características da população, o predomínio do sexo masculino é comum a outros estudos^{14,89,92,98-101} que utilizaram a CPM com estresse físico para avaliação prognóstica, com destaque para trabalho de Galassi *et al*, com 78% de homens⁹⁸. A menor proporção de mulheres pode ser explicada pela maior prevalência de DIC em faixas etárias mais elevadas do que na população feminina analisada nesses estudos. Por apresentarem menor tolerância aos esforços, a acurácia do TE é reduzida, por vezes não sendo suficiente para se atingir carga de exercício que desencadeie isquemia, fazendo com que sejam encaminhadas para outros tipos de teste funcional ou para a coronariografia^{32,33}.

A exceção deste padrão foi o trabalho de Gibbons *et al*, que estudou população com ED intermediário e CPM normal, com 54% de mulheres, na sua grande maioria na faixa de risco intermediário por baixa capacidade funcional⁹⁰. Dada a população alvo do estudo, isto era o esperado, já que elas têm menos doença obstrutiva de coronárias epicárdicas e por conseguinte, menos alterações na imagem⁵⁸.

A média de idade do estudo atual só é superada pelos estudos de Vítola *et al* e Galassi *et al*^{92,98}, que acompanharam populações de risco mais elevado, com maior prevalência de comorbidades, de IAM e revascularizações prévias, como

podemos ver na Tabela 12. A média de idade foi bastante semelhante nos dois sexos em nosso estudo, sendo de $62,6 \pm 11$ para homens e $62,4 \pm 10$ para mulheres.

Tabela 14: Características das populações dos estudos

Estudos	N	Idade (anos)	Homens (%)	Dor torácica (%)	HAS (%)	DM (%)	DLP (%)	IAM (%)	ICP (%)	CRM (%)
Atual	1084	62,5±11,1	65	24	55	20	54	10	20	6
Mark et al 1987¹¹	2842	49 (37- 60)	70	100	-	-	-	29	-	-
Cremer et al¹³ (CFF Cohort)	59877	54 (45-63)	59	-	45	11	52	8	7	5
Cremer et al¹³ (FIT Cohort)	49278	54 (46-64)	52	50	68	20	48	9	-	-
Hachamovitch et al 1998¹⁴	4104	62,6 ±12,1	66	35	-	-	-	21	11	13
Hachamovitch et al 1996⁹¹	2213	61,6 ±12	60	30	39	9	40	0	0	0
Galassi et al⁹⁸	459	73±16	78	-	-	-	-	55	9	-
Poornima et al⁸⁹	1461	58±11	62	94	43	8	45	12	0	0
Gibbons et al⁹⁰	4473	61±11	45,7	38	-	10,9	-	5,4	0	0
Vitola et al⁹²	310	64,7	68	60	75	19	58	14	31	17
Kowalczyk et al¹⁰⁰	483	56±9	52	100	48	8,9	-	14	8,9	0,4
Gasparín et al⁹⁹	162	56,6	57	0	64	14	58	7	19	6
Schinkel et al¹⁰¹	650	56±11	66	70	44	9	39	26	13	22

Essas duas características são compatíveis com dados de literatura que apontam a maior prevalência de DAC entre os homens, alcançando quase 20% na faixa etária de 60 a 79 anos, comparado a 11% nas mulheres. Além disso, pacientes do sexo masculino apresentam o primeiro evento coronariano mais precocemente do que pacientes do sexo feminino, com média de idade de 65,3 anos x 71,8 anos³.

A prevalência de comorbidades foi bastante variável entre as publicações. Este estudo é o que apresenta a maior frequência de diabéticos, além de ter taxas de hipertensos e dislipidêmicos entre as maiores descritas^{92'99}. A população masculina apresentou maior prevalência de comorbidades, além de maior percentual de insuficiência cardíaca, infarto e revascularização miocárdica do que as mulheres, o que é esperado para uma faixa etária semelhante como a apresentada pelos dois grupos^{3'4}.

Por outro lado, somente 24% dos pacientes eram sintomáticos no momento do exame, sendo que apenas 4% tinham dor anginosa típica. A presença de sintomas, seja por dor ou dispnéia, foi mais frequente na população feminina, o que é compatível com o que é descrito na literatura^{56'79}. Apesar de ter uma das menores proporções de pacientes infartados, é um dos que mais apresenta pacientes submetidos a revascularizações prévias, especialmente angioplastia coronariana. Portanto, a população masculina possuía mais comorbidades e mais eventos coronarianos prévios, e a população feminina, mais sintomas, fossem típicos ou atípicos, à época do exame.

Variações como estas podem ser atribuídas tanto ao emprego de definições diagnósticas diferentes de cada doença, quanto podem refletir a seleção de grupos populacionais com perfis de gravidade distintos e conseqüentemente, prognósticos diferentes. Outro fator contribuinte é o perfil populacional que procura o local aonde são realizados os exames, pois centros hospitalares de referência ou hospitais universitários tendem a ter populações de maior risco.

Tomando como base os resultados encontrados no TE deste estudo, pode-se observar que a população investigada tinha uma elevada tolerância ao exercício, com uma média de duração do exercício de 9,1±2,2 minutos pelo protocolo de Bruce, com média de capacidade funcional de 9,8±2,6 METs (Tabela 13). Esse tempo é maior do que os apresentados por Hachamovitch *et al* e Vítola *et al*, que utilizaram o mesmo protocolo de ergometria^{14'91'92}. Como já demonstrado em outros

trabalhos, a capacidade funcional elevada torna o prognóstico destes pacientes muito bom, mesmo na presença de DAC ou de alterações eletrocardiográficas durante o TE, mesmo se associado ao ecocardiograma ou à CPM^{68'102'103}.

Chatziioannou *et al* demonstraram que uma população com tolerância ótima a altas cargas de exercício poderia se beneficiar da CPM como complementação ao TE. A imagem adicionou informação prognóstica à ergometria e ao ED, naqueles que apresentaram CPM alterada tendo risco de eventos adversos cardiovasculares 8 vezes maior. É importante frisar que todos os eventos maiores analisados neste estudo ocorreram em pacientes que já tinham diagnóstico de DIC prévia, conseqüentemente maior risco de eventos. A população com CPM normal teve prognóstico excelente¹⁰⁴.

Outro fator importante é que os pacientes encaminhados a CPM com estresse físico têm melhor prognóstico, pois possuem melhor capacidade funcional, que é marcador prognóstico importante. Aqueles encaminhados para a CPM com estresse farmacológico têm idade mais avançada, mais eventos cardíacos prévios, maior probabilidade de apresentarem DIC, tem anormalidades mais extensas e graves na imagem nuclear, e conseqüentemente têm mais eventos adversos subsequentes^{14'54}. Além disso, os pacientes de risco mais alto podem ter sido encaminhados diretamente à coronariografia, para estratificação invasiva.

Tabela 15: Resultados do TE e CPM encontrados nos estudos

Estudos	Tempo de exercício (minutos)	ED baixo risco (%)	ED médio risco (%)	ED alto risco (%)	SSS médio	CPM alterada (%)
Atual	9,1 ± 2,2	66	33	1	1,73±1,2	14
Mark el at 1987¹¹	-	34	53	13	-	-
Cremer et al¹³ (CCF Cohort)	9,3 (7-11)	79	20	0,4	-	-
Cremer et al¹³ (FIT Cohort)	10 (7-10)	63	26	9,9	-	-
Hachamovitch et al 98¹⁴	7,2±2,9	-	-	-	5,4±8,4	54
Hachamovitch et al 96⁹¹	5,2±2,8	42	55	4	2,4±7	26
Galassi et al⁹⁸	14,9±3,4	-	-	-	-	77
Poornima et al⁸⁹	8,5±2,3	100	-	-	-	28
Gibbons et al⁹⁰	4,7±3,8	-	100	-	0	0
Vitola et al⁹²	7,1±2,3	0	0	100	-	71
Kowalczyk et al¹⁰⁰	-	-	-	-	-	41
Gasperín et al⁹⁹	-	51	48	1	-	19
Schinkel et al¹⁰¹	7,2 ± 2,1	-	-	-	16,7±15	50

Para complementar a avaliação prognóstica da ergometria, utilizamos o ED e o ECSE. O primeiro é uma ferramenta útil para determinar risco, de fácil manejo

e bem validada, com diversos trabalhos demonstrando sua capacidade. O ED classifica os pacientes em baixo risco (99% de sobrevida em quatro anos), médio risco (95% de sobrevida em quatro anos) e alto risco (79% de sobrevida em quatro anos)^{11,12}.

Em nosso estudo, encontramos 66% da população de baixo risco e 33% de risco médio, com cerca de 1% de alto risco pela classificação do ED. Ao dividirmos a população pelo sexo, o perfil de risco se manteve com os mesmos valores da população total, com o escore médio menor nas mulheres, indicando um pior desempenho no escore, provavelmente por pior capacidade funcional. Este perfil é compatível com o estudo prospectivo de Mark *et al* com população ambulatorial de mais baixo risco⁷⁴. Os pacientes com ED intermediário constituem um subgrupo significativo daqueles pacientes encaminhados à ergometria. A prevalência dessa população na literatura varia de 33 a 66% dos pacientes submetidos ao TE, como também pode ser observado nos trabalhos Hachamovitch *et al* com 55% e Gasperín *et al*, em população brasileira, com 48%^{91,99}. Tanto nestes dois estudos, quanto no atual, a população de alto risco pelo ED foi reduzida, provavelmente pelas características clínicas apresentadas e pela ótima capacidade funcional exibida no TE.

Um dos principais objetivos da avaliação clínica e não-invasiva de pacientes com DAC conhecida ou suspeita é identificar aquele grupo de baixo risco de morbimortalidade cardiovascular, que não irá se beneficiar de coronariografia ou revascularizações para modificar prognóstico. Neste contexto, proporções elevadas de pacientes alocados no risco intermediário fazem com que sejam associados novos exames ou procedimentos para distinção da categoria de risco.

Cremer *et al* desenvolveram o Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico (ECSE), incluindo no escore variáveis clínicas, a capacidade funcional e as variáveis do exercício que não estavam presentes no ED, com pesos diferentes de pontuação para homens e mulheres, conforme a correlação destas com a mortalidade total¹³. No trabalho em questão, o ECSE teve performance melhor do que o ED, identificando aqueles pacientes de maior risco. O ECSE em homens pode ir de 0-36 e em mulheres de 0-25, sendo que entre 0 e 15 para homens e 0 a 14 para mulheres, a mortalidade global em 10 anos foi inferior a 10%, de 16 a 19 em homens e 15 a 17 em mulheres, a mortalidade ficou entre 10 e 20%, e entre 20

a 36 e 18 a 25 em homens e mulheres, respectivamente, a mortalidade global encontrada foi superior a 20%.

Esse novo escore ainda não havia sido aplicado na população brasileira até agora, assim como não havia sido comparado a exames de imagem. Em nosso estudo, o ECSE médio da população total foi de $9,1 \pm 5,1$, com homens atingindo média de $9,4 \pm 5,7$ e mulheres $8,5 \pm 3,6$. Este escore é diretamente proporcional ao prognóstico (quanto menor o escore, menor a mortalidade em 10 anos), demonstrando que apesar da capacidade funcional pior, as mulheres apresentaram melhor VFC1 e menos comorbidades do que os homens. Em relação à classificação de risco, encontramos 86% dos pacientes de baixo risco, cerca de 10% de risco médio e 3,5% de alto risco. Ao dividirmos por sexo, os homens foram alocados como 81% de baixo risco, 13% médio e 6,5% de alto, enquanto as mulheres foram divididas em 94% baixo, 5% médio e 0,3% alto. Esse perfil de maior risco em homens era esperado pelas diferenças na prevalência de comorbidades e de DAC na faixa etária encontrada nos dois grupos.

Em relação aos exames de imagem, encontramos pacientes com FEVE normal, que foi maior nas mulheres do que nos homens, o que pode ser explicado pelos volumes menores do coração feminino¹⁰⁵. Foram observadas 14% de CPM alteradas, valor baixo ao ser comparado aos estudos que selecionaram populações de risco baixo, como Hachamovitch *et al* com 26%, Poornima *et al* com 28%, porém semelhante ao de Gasperín *et al* com 19% e população também extraída de centro privado de diagnóstico por medicina nuclear, com pacientes ambulatoriais^{89,91,99}.

A média do SSS da população total foi de $1,73 \pm 4,1$ e do grupo com CPM alterada foi de $9,18 \pm 7,3$. Na população masculina, o SSS foi de $2,34 \pm 4,8$ e de $0,57 \pm 1,8$ na população feminina, refletindo uma população masculina com maior prevalência de DIC e, por conseguinte de pior prognóstico. Isso era esperado devido a maior prevalência de doença coronariana encontrada em homens nesta faixa etária, o que é reforçado pelo maior número de fatores de risco, infartos e revascularizações prévias encontrados na população masculina estudada.

Assim como o ECSE, a CPM também dividiu o perfil de risco dos pacientes com predomínio do baixo risco, sendo 85% alocados nesta categoria, ficando o risco médio e alto com 8% e 7%, respectivamente. Sob o ponto de vista clínico, houve grande semelhança entre a estratificação do ECSE com a da CPM, refletindo um padrão de risco mais próximo do que se supõem para esta população. Isso é

mais significativo nos pacientes de baixo risco, aonde 87% deles foram classificados da mesma forma pelos métodos. Ao observarmos os sexos separadamente, o mesmo padrão do ECSE se repete, classificando mais homens na faixa de risco intermediário e alto (19%) e mulheres em sua grande maioria no perfil de baixo risco (94%), o que é mais compatível com a faixa etária e perfil de comorbidades dos dois grupos.

Para avaliarmos de forma mais precisa o grau de concordância entre os métodos, utilizamos o índice *Kappa*, que demonstrou uma concordância apenas superficial entre o ECSE e o SSS na população total ($K = 0,225$) e entre os homens ($K = 0,212$), sendo as relações entre os demais consideradas pobres. Iskandrian *et al* testou a concordância entre os estratos de risco pelo ED e a CPM com tálho associada à coronariografia, em três grupos divididos pelo número de vasos acometidos e/ou extensão de defeitos de perfusão e encontrou a concordância de apenas 33% ($K=0,33$)⁴¹. Da mesma forma que no trabalho citado, apesar do índice *Kappa* não muito expressivo, nosso estudo apresenta considerável sobreposição de pacientes entre o ECSE e o SSS. É importante enfatizar que uma porcentagem dos pacientes com escores de ergometria de baixo risco podem ter defeitos extensos na CPM, assim como aqueles de alto risco podem ter exames normais ou terem alterações discretas, como observamos nas tabelas 19 e 20.

Tendo em vista que a população estudada foi encaminhada para uma CPM com estresse físico, muitas vezes por conta de um TE com ED intermediário, o seguimento destes pacientes poderá nos indicar se o ECSE poderá ser capaz de classificar melhor o prognóstico do que o ED. Por reduzir o número de indivíduos alocados no risco médio, de maneira semelhante à CPM, talvez possa definir com maior acurácia aqueles de baixo risco, que poderão ser acompanhados com tratamento clínico e sem novos exames, e aqueles de alto risco, que devem ser encaminhados à coronariografia e que podem se beneficiar de tratamento invasivo.

10- LIMITAÇÕES

A população estudada foi selecionada em único centro de exames, isto faz com que os resultados encontrados não possam ser extrapolados para populações com perfis de risco cardiovascular diferente.

Os diagnósticos foram relatados pelos pacientes, podendo ocasionar viés de memória. Além disso, não possuímos todos os dados das medicações utilizadas pela população estudada, o que pode influenciar nos resultados do TE e da CPM.

Os escores utilizados para ergometria não se propõem a fazer diagnóstico de DAC, mas têm sua maior relevância na determinação de prognóstico, e como ainda não há seguimento desta população, só pudemos comparar a estratificação inicial de risco pelos métodos. O acompanhamento e os desfechos apresentados por estes pacientes serão avaliados em uma próxima etapa do estudo.

A CPM não é o método padrão-ouro para diagnóstico de DAC, porém é disponível em nosso meio, não-invasiva e agrega informações prognósticas ao TE, como já foi demonstrado em vários estudos^{14,54,90,92}. Além disso, o ECSE ainda não havia sido comparado com métodos de imagem, e a CPM tem sido um método funcional cada vez mais utilizado no mundo.

11- CONCLUSÕES

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

- O Escore de Risco Clínico e de Exercício Sexo-Específico (ECSE) para teste ergométrico estratifica a população avaliada de maneira bastante semelhante àquela feita pela cintilografia de perfusão miocárdica.
- Em relação ao Escore de Duke (ED), o ECSE parece discriminar melhor os pacientes que seriam alocados na faixa de risco intermediário, reclassificando-os especialmente para a faixa de baixo risco, na população estudada.
- A avaliação pelo índice de concordância *Kappa* demonstrou maior concordância entre o ECSE e o SSS na população como um todo, especialmente na população masculina, apesar de superficial. Em relação à população feminina, a concordância foi pobre, assim como a estabelecida entre SSS e ED.
- A prevalência de CPM alterada foi de 14,3% e foram considerados seus preditores independentes o sexo masculino, a dor torácica durante o TE e o ECSE. No modelo sem os escores, os preditores encontrados foram sexo masculino, idade, HAS, dor torácica no TE e infra de ST ≥ 1 mm.
- A prevalência de CPM com isquemia foi de 9,8% e seus preditores independentes foram sexo masculino, dor torácica no TE e ECSE. No modelo sem os escores, os preditores encontrados foram sexo masculino, VCF1 ≤ 12 bpm, capacidade funcional reduzida, dor torácica no TE e infra de ST ≥ 1 mm.

12- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. WHO Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [Acesso em junho 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. [Acesso em junho 2018]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, 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 Mar 7;135(10):e146-e603.
4. Maas AH, Appelman YE. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010 Dec;18(12):598-602.
5. Wilson PWF, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987; 59:91–94.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–1847.
7. Kent DM, Griffith J. The Framingham scores overestimated the risk for coronary heart disease in Japanese, Hispanic, and Native American cohorts. *ACP J Club*. 2002 Jan-Feb; 136(1):36.
8. Eagle KA, Ginsburg GS, Musunuru K, et al. Identifying patients at high risk of a cardiovascular event in the near future: Current status and future directions: Report of a national heart, lung, and blood institute working group. *Circulation*. 2010 Mar;121(12):1447-1454.
9. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, 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. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003.
10. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-1540.
11. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(6):793-800.
12. Gulati M, Arnsdorf MF, Shaw LJ, et al. Prognostic value of the Duke Treadmill Score in asymptomatic women. *Am J Cardiol*. 2005;96(3):369-375.

13. Cremer PC, Wu Y, Ahmed HM, et al. Use of Sex-Specific Clinical and Exercise Risk Scores to Identify Patients at Increased Risk for All-Cause Mortality. *JAMA Cardiol*. Published online October 26, 2016.
14. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6): 535-543.
15. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300:1350–1358.
16. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation*. 1981;64:360–367.
17. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-761.
18. Soares GP, Klein CH, Souza e Silva NA, Oliveira GMM. Evolução da mortalidade por doenças do aparelho circulatório nos municípios do estado do Rio de Janeiro, de 1979 a 2010. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(5):356-365.
19. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, et al. Performance of the Traditional Age, Sex, and Angina Typicality-Based Approach for Estimating Pretest Probability of Angiographically Significant Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Computed Tomographic Angiography: Results From the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation* 2011 Nov 29;124 (22):2423-2432, 1-8.
20. Diamond GA. Right answer, wrong question: on the clinical relevance of the cardiovascular history. *Circulation* 2011;124:2377–2379.
21. Banerjee A, Newman DR, Van den Bruel A, Heneghan C. Diagnostic accuracy of exercise stress testing for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Pract*. 2012 May;66(5):477-492.
22. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316–1330.
23. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising Testing in Adult Normal Subjects and Cardiac Patients. *Pediatrics* Oct 1963, 32 (4) 742-756.
24. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2006 95. 1-26.
25. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Tenth Edition. Elsevier, 2015.

26. Myers J, Arena R, Franklin B, et al; American Heart Association Committee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the Council on Cardiovascular Nursing. Recommendations for clinical exercise laboratories: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3144-3161.
27. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30:260–315.
28. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS 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.
29. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, et al. Diretriz de Doença Coronária Estável. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(2Supl.2): 1-59.
30. Sabharwal NK, Stoykova B, Taneja AK, Lahiri A. A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis. *J Nucl Cardiol*. 2007;14: 174–186.
31. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989;80:87–98.
32. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999;83: 660–666.
33. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005; 111:682–696.
34. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation*. 1998;98:1622–1630.
35. Lauer MS, Pothier CE, Magid DJ, Smith SS, Kattan MW. An externally validated model for predicting long-term survival after exercise treadmill testing in patients with suspected coronary artery disease and a normal electrocardiogram. *Ann Intern Med*. 2007 Dec 18;147(12):821-828.

36. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:81–90.
37. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000; 356:1592–1597.
38. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation*. 1978 Jan;57(1):64-70.
39. Fearon WF, Gauri AJ, Myers J, et al. A comparison of treadmill scores to diagnose coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2002 Mar;25(3):117-122.
40. Shaw LJ, Hachamovitch R, Peterson ED, et al. Using an outcomes-based approach to identify candidates for risk stratification after exercise treadmill testing. *J Gen Intern Med*. 1999 Jan;14(1):1-9.
41. Iskandrian AS, Ghods M, Helfeld H, et al. The treadmill exercise score revisited: coronary arteriographic and thallium perfusion correlates. *Am Heart J*. 1992 Dec;124(6):1581-1586.
42. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA Cardiol*. 2000; 284(11):1392-1398.
43. Sadrzadeh Rafie AH, Dewey FE, Sungar GW, et al. Age and double product (systolic blood pressure x heart rate) reserve—adjusted modification of the Duke Treadmill Score nomogram in men. *Am J Cardiol*. 2008;102(10): 1407-1412.
44. Maddox TM, Ross C, Ho PM, et al. The prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patients. *Am Heart J*. 2008;156(4):736-744.
45. Guerreiro SL, Ferreira JM, Calqueiro JM, Mendes MS. Prognostic value of electrocardiogram exercise testing for risk stratification in asymptomatic coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2017 Dec;28(8):664-669.
46. Adams Simon T, Leveson Stephen H. Clinical prediction rules. *BMJ* 2012; 344: d8312.
47. Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: A review. *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 61 , Issue 11 , 1085 – 1094.
48. Ministério do Planejamento. Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Tábua completa de mortalidade para o Brasil - 2017: breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Disponível em; <http://biblioteca.ibge.gov.br>
49. Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000; 132:862-870.

50. Steingart RM, Hodnett P, Musso J, Feuerman M. Exercise myocardial perfusion imaging in elderly patients. *J Nucl Cardiol* 2002; 9:573-580.
51. Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39 (9):1475-1481.
52. Rai M, Baker WL, Parker MW, Heller GV. Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *Am J Cardiol*. 2012 Oct 15;110(8):1092-1099.
53. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, et al. Long-term prognostic value of myocardial perfusion imaging in octogenarians able to undergo treadmill exercise stress testing. *J Nucl Cardiol*. 2014 Dec; 21 (6):1213-1222.
54. Lima RS, De Lorenzo A, Pantoja MR, Siqueira A. Incremental prognostic value of myocardial perfusion 99m-technetium-sestamibi SPECT in the elderly. *Int J Cardiol*. 2004 Feb; 93 (2-3):137-143.
55. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CNB. Women and Ischemic Heart Disease: Evolving Knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1561-1575.
56. Garcia M, Mulvagh SL, Merz CNB, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circulation Research*. 2016;118(8):1273-1293.
57. Stramba-Badiale M, Kim MF, Priori SG, et al; Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology, *Eur Heart J*, Volume 27, Issue 8, 1 April 2006, Pages 994–1005.
58. Brant LCC, Nascimento BR, Passos VMA, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol*, 20 (suppl 1) (2017), 116-128.
59. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHBLI-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) study: Part i: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:S4–S20.
60. Robinson JG, Wallace R, Limacher M, et al. Cardiovascular risk in women with non-specific chest pain (from the Women's Health Initiative Hormone Trials). *Am J Cardiol* 2008;102:693–699.
61. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, et al. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:729 –735.
62. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, et al. Gender disparities in diagnosis & treatment of non–ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:832–837.

63. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, Nutter DO, Schilant RC. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. *Circulation* 1979; 60:1021–1027.
64. Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zencka AE, Runco V. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1975; 36:169 – 173.
65. Mieres JH, Heller GV, Hendel RC, et al. Signs and symptoms of suspected myocardial ischemia in women: results from the What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women? Trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011 Sep;20(9):1261-1268.
66. Lewis JF, McGorray S, Lin L, et al. Exercise treadmill testing using a modified exercise protocol in women with suspected myocardial ischemia: findings from the National Heart, Lung and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2005;149:527–533.
67. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation*. 2010 Dec 14;122(24):2570-2580.
68. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. *Circulation*. 2003; 108:1554–1559.
69. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 1998;98:2836–2841.
70. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an exercise workload of $>$ or $=$ 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:538–545.
71. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999 Feb;106(2):172-178.
72. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med*. 2005;353:468–475.
73. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:823–830.
74. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*. 2005;352:1951–1958.
75. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999 Oct 28;341(18):1351-1357.

76. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42: 831–838.
77. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*. 2003;290:1600–1607.
78. Lima RSL, De Lorenzo A, Soares AJ. Relation between post exercise abnormal heart rate recovery and myocardial damage evidenced by gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1452-1454.
79. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1657–1664.
80. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325:849–853.
81. Garcia EV, Galt JR, Faber TL, Chen J. Principles of nuclear imaging. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E: *Atlas of Nuclear Cardiology*. 4th ed. New York, Springer, 2013:1-54.
82. Dilsizian V. SPECT and PET myocardial perfusion imaging: Tracers and techniques. In: Dilsizian V, Narula J, Braunwald E. *Atlas of Nuclear Cardiology*. 4th ed. New York, Springer. 2013; 55-94.
83. 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: 606-639.
84. Hendel R, Budoff MJ, Cardella JF, 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.
85. Germano G, Berman DS: Quantification of ventricular function. In Germano G, Berman DS: *Clinical Gated Cardiac SPECT*. Armonk, NY, Blackwell Futura. 2006: 93-138.
86. Amorim BJ, Mesquita CT. Diretriz para Cintilografia de Perfusão Miocárdica de Repouso e Estresse. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2016; 29(3): 243-247.
87. 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: 464-471.

88. Shaw LJ, Hendel R, Neto SB, 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.

89. Poornima IG, Miller TD, Christian TF, et al. Utility of myocardial perfusion imaging in patients with low-risk treadmill scores. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):194-199.

90. Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, et al. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation* 1999; 100:2140-2145.

91. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93:905-914.

92. Vítola JV, Wanderley MR Jr, Cerci RJ, et al. Outcome of patients with high-risk Duke treadmill score and normal myocardial perfusion imaging on spect. *J Nucl Cardiol*. 2016 Dec;23 (6):1291-1300. Epub 2015 Jun 3.

93. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU 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; 63:380-406.

94. Glavam AP, de Lorenzo AR, de Brito ASX, de Souza L. Lima R. Impact of Prone Position on Myocardial Perfusion SPECT Interpretation in Women with Suspected Coronary Disease. *Current Medical Imaging Reviews*. 2016 November; 12(4):313-319.

95. Santos MMS, Pantoja MR, Cwajg E. Valor prognóstico da cintilografia miocárdica de perfusão com tetrofosmin marcado com Tecnécio-99m sincronizada com o ciclo cardíaco ("Gated SPECT") na avaliação de pacientes com diabete melito e suspeita clínica de doença arterial coronariana. *Arq. Bras. Cardiol*. 2008 Jan; 90(1): 2-10.

96. Imamura Y, Fukuyama T, Nishimura S, Nishimura T. Normal myocardial perfusion scan portends a benign prognosis independent from the pretest probability of coronary artery disease. Sub-analysis of the J-ACCESS study. *Journal of Cardiology*, 2009 August; 54 (1), 93-100.

97. Tavares A, Peclat T, Lima RS. Prevalence and predictors of left intraventricular dyssynchrony determined by phase analysis in patients undergoing

gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 May;32(5):845-852.

98. Galassi AR, Azzarelli S, Tomaselli A, et al. Incremental prognostic value of technetium-99m-tetrofosmin exercise myocardial perfusion imaging for predicting outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001 Jul 15;88(2):101-106.

99. Gasperin CA, Bueno CP, Yamada AS, et al. Prognóstico do Duke-escore versus cintilografia em pacientes com fatores de risco para doença arterial coronariana: seguimento de um ano. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2006 87(2), 146-152.

100. Kowalczyk E, Filipiak-Strzecka D, Hamala P, et al. Prognostic Implications of Discordant Results of Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography and Exercise ECG Test in Patients with Stable Angina. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Nov-Dec;24(6):965-971.

101. Schinkel AF, Boiten HJ, van der Sijde JN, et al. Prediction of 9-year cardiovascular outcomes by myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov;13(11):900-904.

102. Thompson CA, Jabbour S, Goldberg RJ, et al. Exercise performance-based outcomes of medically treated patients with coronary artery disease and profound ST segment depression. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 2140–2145.

103. Fine NM, Pellikka PA, Scott CG, Gharacholou SM, McCully RB. Characteristics and Outcomes of Patients Who Achieve High Workload (≥ 10 Metabolic Equivalents) During Treadmill Exercise Echocardiography *Mayo Clinic Proceedings* , Volume 88 , Issue 12 , 1408 – 1419.

104. Chatziioannou SN, Moore WH, Ford PV, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients with high exercise tolerance. *Circulation*. 1999 Feb 23; 99 (7):867-872.

105. Yamada AT, Campos Neto GC, Soares J Jr, et al. Gender differences in ventricular volumes and left ventricle ejection fraction estimated by myocardial perfusion imaging: comparison of Quantitative Gated SPECT (QGS) and Segami software programs. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88:285–290.

13- ANEXO: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação de novo escore de risco sexo-específico para teste ergométrico com a presença de alteração em cintilografia de perfusão miocárdica.

Pesquisador: Ronaldo de Souza Leão Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 63894017.9.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.956.751

Apresentação do Projeto:

Protocolo 018-17 do grupo III. Respostas recebidas em 20/02/2017.

INTRODUÇÃO:

As doenças cardiovasculares continuam a ser a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo a doença isquêmica do coração a que tem a maior importância nas estatísticas globais. Por conta disso, a detecção daqueles pacientes de risco mais alto é fundamental para que se iniciem medidas mais agressivas na tentativa de se evitar eventos coronarianos graves. Para complementar o julgamento clínico e os escores de risco, podemos lançar mão da utilização de testes não-invasivos de estratificação de doença coronariana. Dois exemplos disso são o teste ergométrico e a cintilografia de perfusão miocárdica, que já demonstraram capacidade de dar informações importantes sobre o prognóstico desses pacientes, aumentando o poder de identificação daqueles sob maior risco. Na ergometria, o Escore de Duke (DTS) vem sendo utilizado desde 1987 como ferramenta para se acessar o prognóstico, no entanto, há incertezas em relação a ele. Primeiramente, o fato de ter sido desenvolvido em uma população basicamente masculina de meia-idade, faz com que tenhamos algumas dúvidas relacionadas a sua capacidade de estratificar o risco em populações mais heterogêneas e, principalmente em mulheres. Em segundo lugar,

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@huccf.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Protocolo: 1.895.751

apenas a duração do teste, o infra-desnivelamento do segmento ST e a dor torácica induzida pelo esforço são utilizados, quando sabemos que outras variáveis do exercício também estão relacionadas ao prognóstico, além de variáveis clínicas que o afetam diretamente. Por último, a perda da capacidade de discriminar prognóstico com maior exatidão naqueles pacientes alocados na categoria de risco moderado. O Escore Clínico e de Exercício Sexo-Específico criado por Cremer & cols. levou em consideração a prevalência e o impacto de comorbidades e as variáveis do exercício existentes entre os sexos para desenvolver sua análise. Ele foi calculado atribuindo-se pontuações às variáveis, de acordo com seu grau de associação com mortalidade por todas as causas, identificadas nas análises estatísticas. O novo escore foi comparado ao DTS, e mostrou boa capacidade de discriminação e calibração para estimar mortalidade nas coortes em que foi utilizado. A sua grande vantagem é a melhor capacidade de identificar pacientes de alto risco, com maior probabilidade de eventos, além de levar em conta as diferenças existentes entre os sexos. O trabalho original não incluiu os dados de imagem obtidos em conjunto com o teste ergométrico. Sabemos que o valor prognóstico a longo prazo da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) com estresse é bem estabelecido. Um exame anormal indica aumento no risco de eventos adversos cardiovasculares maiores. Por isso, se faz necessária a correlação entre os achados do novo escore e a presença de alteração isquêmica nos métodos de imagem.

HIPÓTESE.

Tendo em vista que o novo escore de risco pode discriminar melhor aquelas pacientes de alto risco, mais sujeitos a eventos cardiovasculares maiores, e que utiliza características específicas do sexo masculino e feminino, ele deve ter melhor correlação com a presença de alterações na CPM do que o DTS.

METODOLOGIA PROPOSTA:

Será realizado estudo prospectivo, avaliando os pacientes consecutivos com mais de 18 anos, que serão submetidos a cintilografia de perfusão miocárdica - SPECT (CPM-SPECT) com estresse físico em esteira ergométrica na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), Rio de Janeiro, Brasil, durante 12 meses, que se iniciarão após a aprovação do projeto pelo CEP. Todos os pacientes incluídos no estudo assinarão termo de consentimento informado autorizando a utilização das informações fornecidas e relacionadas ao exame para fins científicos obedecendo a confidencialidade e sigilo impostos pela legislação vigente do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). No dia em que os pacientes forem submetidos a MPI-SPECT, serão obtidos dados demográficos, existência de comorbidades e

Endereço: Rua Prof. Rudolpho Paulo Rocco N256 Sala 010-46
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cen@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 1.956.751

uso de medicações. Todos os dados obtidos serão incluídos no banco de dados já existente, mantido pela instituição.

CRITÉRIO DE INCLUSÃO:

Pacientes consecutivos com mais de 18 anos, que serão submetidos a cintilografia de perfusão miocárdica - SPECT (CPM-SPECT) com estresse físico em esteira ergométrica na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), Rio de Janeiro, Brasil.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO:

Serão excluídos pacientes com menos de 18 anos, pacientes que apresentem eletrocardiograma de repouso que impeça a avaliação do segmento ST, pacientes com fibrilação atrial e aqueles em uso de digoxina. Pelo protocolo da instituição, os pacientes com doença renal em estágio terminal, que são submetidos a hemodiálise, fazem o estresse farmacológico com dipiridamol, conseqüentemente, também não serão incluídos.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Correlacionar o novo escore de risco aos achados de isquemia miocárdica ou qualquer alteração em cintilografia de perfusão miocárdica, avaliando a sua capacidade de predição de doença isquêmica, comparando-o ao DTS.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Testar o novo escore sexo-específico clínico e de exercício para avaliação de risco em população diferente da testada no estudo original, observando a importância das variáveis específicas de cada sexo na determinação dos achados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

RISCOS:

A cintilografia miocárdica (CM) consiste em um exame que utiliza radiação gama para a geração de imagens tomográficas do coração e que por isso está contraindicado para pacientes gestantes ou com suspeita de gravidez. No teste ergométrico, algumas complicações podem ocorrer, incluindo queda da esteira, resposta anormal da pressão arterial, alterações do ritmo cardíaco, angina do peito e tonturas. Complicações mais graves com infarto e morte são extremamente raras (0,01%) e

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

**UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGÁ FILHO DA**



Contratado: PAVAR: 1.909.751

ocorram geralmente em portadores de doença cardíaca grave. Além disso, há os riscos inerentes ao armazenamento de dados e da perda de confidencialidade.

BENEFÍCIOS:

Observar a capacidade de identificação de doença coronariana do escore que leva em consideração as diferenças clínicas das variáveis mais associadas a mortalidade entre homens e mulheres.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, cuja finalidade é avaliar um novo escore de risco cardiovascular (Escore Clínico e de Exercício Sexo-Específico) e correlacioná-lo aos achados do exame de cintilografia miocárdica, uma vez que ele seria melhor capaz de discriminar diferenças entre os sexos e identificar pacientes com alta risco de mortalidade cardiovascular em comparação ao Escore de Duke atualmente utilizado. Os participantes de pesquisa serão recrutados na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), onde serão submetidos a teste ergométrico e cintilografia do perfúso miocárdico.

São esperados 1000 participantes de pesquisa no Brasil.

Não haverá armazenamento de material biológico.

O projeto terá duração de 10/01/2017 a 01/06/2018.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações"

Recomendações:

Vide item "Conclusões ou Pendências e Listas de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas às pendências:

1. Quanto à folha de rosto:

a) A Resolução CNS N° 466 de 2012, item II.11, estabelece patrocinador como "pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional". A definição do patrocinador do estudo é manifesta na Folha de Rosto, no campo "Patrocinador Principal". O pesquisador deverá indicar,

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°755 Sala 010-48
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3636-2480 Fax: (21)3636-2441 E-mail: rep@nuclif.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Form. 1.046/201

nesse campo, a instituição, o órgão, a agência ou a empresa que proverá os recursos financeiros para a pesquisa. No caso de o pesquisador não ter recursos próprios para a pesquisa e a instituição não fornecer aporte financeiro específico para essa, ainda assim, a instituição é considerada como patrocinadora principal do estudo, já que apoia o estudo por meio de recursos humanos e materiais. Portanto, estudos de iniciativa do investigador, sem recursos financeiros especificamente destinados a eles, devem ter o campo do patrocinador principal da Folha de Rosto assinado pelo representante institucional. Solicita-se adequação.

Resposta: Patrocinador principal – UFRJ. Alterado na folha de rosto, contendo assinatura do representante institucional. (Página 2 da folha de rosto anexada com "Outros", junto aos documentos)

Análise: pendência atendida.

2. Quanto ao projeto de pesquisa:

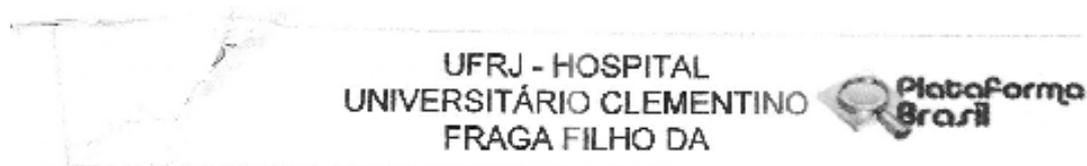
a) No documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852333.pdf", página 3 de 5, os riscos aos participantes de pesquisa devem ser descritos de forma mais clara. Solicita-se adequação.

Resposta: Riscos aos participantes foi melhor esclarecido no campo destinado a isso (pag 3 de 5) no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852333.PDF".

Análise: pendência atendida.

b) O pesquisador deve comprometer-se a (1) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto (Res. CNS 466/12 item XI.g); (2) divulgar os resultados para os participantes da pesquisa e para as instituições onde os dados foram obtidos (Norma Operacional nº 001/2013 item 3.4.14); (3) anexar os resultados da pesquisa na Plataforma Brasil, garantindo o sigilo relativo às propriedades intelectuais e patentes industriais (Norma Operacional nº 001/2013 item 3.3.c) e (4) comunicar às autoridades competentes, bem como aos órgãos legitimados pelo Controle Social, dos resultados e/ou dos achados da pesquisa, sempre que esses puderem contribuir para a melhoria das condições de vida da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala IM3-4B
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2481 E-mail: cep@hucffufrj.br



Continuação do Parecer: 1.058,751

os participantes da pesquisa não sejam estigmatizados (Res. CNS 466/2012 item III.1.m). Solicita-se adequação.

Resposta: Item esclarecido no campo: Outras informações, justificativas ou considerações a critério do Pesquisador, do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852333.PDF".

Análise: pendência atendida.

c) A Norma Operacional CNS N° 001 de 2013, item 3.3.e, estabelece que todos os protocolos de pesquisa devem "detalhar os recursos, fontes e destinação; forma e valor da remuneração do pesquisador; apresentar em moeda nacional ou, quando em moeda estrangeira, com o valor do câmbio oficial em Real, obtido no período da proposição da pesquisa; apresentar previsão de ressarcimento de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação e compensação material nos casos ressalvados no item II.10 da Resolução do CNS 466 de 2012". Quando o orçamento é complexo, é aceitável que venha como documento à parte, anexo à Plataforma Brasil. O pesquisador, por vezes, não apresenta o orçamento do estudo, justificando que a pesquisa "não terá custos". O Sistema Cep/Conep entende que não há estudos sem custo nenhum. Sempre haverá necessidade de algum grau de investimento, ainda que mínimo. Ainda que o pesquisador entenda que não serão necessários recursos para aquisição de materiais, compra de equipamentos e outros gastos, o pesquisador fará uso de horas do trabalho pagas pela instituição a qual é vinculado e fazer uso do computador, serviços de arquivologia, entre outros que geram gastos, ainda que mínimos. Desse modo, o Orçamento precisa ser detalhado, isto é, todos os itens necessários para o desenvolvimento do estudo (recursos humanos e materiais) devem estar discriminados, com explicação adequada da destinação dos recursos financeiros da pesquisa. Assim, no Orçamento devem constar os custos relacionados a procedimentos que estão previstos no estudo, mesmo que já façam parte da rotina assistencial do participante de pesquisa. Se, em um ensaio clínico, há previsão, por exemplo, de realização de radiografia de tórax, os custos do procedimento devem estar orçados no protocolo de pesquisa. Solicita-se adequação.

Resposta: Recursos detalhados no campo: Orçamento Financeiro, do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852333.PDF".

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 010-46
 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

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Contribuição do Paciente: 1.856,750

Análise: pendência atendida.

3. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, descrito no arquivo intitulado "TCLE_novo_escora.doc", postado na Plataforma Brasil em 17/01/2017:

a) Solicita-se descrever no TCLE os procedimentos que serão realizados na pesquisa de forma mais detalhada (exemplo: como é realizado o teste ergométrico? qual a duração total do exame?) Solicita-se adequação.

Resposta: Procedimentos realizados são detalhados na página 1 de 3 do TCLE, no quarto item pontuado.

Análise: pendência atendida.

b) Deve-se assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa tem direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo. Solicita-se adequação.

Resposta: Esclarecimento em relação a indenização assegurado na página 2 de 3 do TCLE, no sexto item pontuado.

Análise: pendência atendida.

c) Os potenciais riscos associados à pesquisa devem estar descritos no TCLE de forma clara e acessível ao participante de pesquisa, bem como as providências e as cautelas que serão adotadas para evitar ou diminuir os riscos associados à pesquisa. Solicita-se adequação.

Resposta: Riscos associados à cintilografia miocárdica de esforço enumerados na página 1 de 3 do TCLE, no quarto item pontuado e os riscos da perda de confidencialidade dos dados, na página 2 de 3 do TCLE, no quinto item pontuado. As providências e cautelas estão relatadas nos mesmos itens.

Análise: pendência atendida.

Endereço: Rua Prof. Rorivaldo Paulo Rocco Nº255 Sala D1D 46
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.541-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 Fax: (21)3938-2461 E-mail: cop@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 1.609.751

d) Não é informado que está garantido o ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Cabe ressaltar que, como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS 466/2012, deve ser garantido ao participante de pesquisa o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte e alimentação, nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Assim sendo, solicita-se que a garantia de ressarcimento dos gastos decorrentes da participação no estudo seja apresentada de modo claro e afirmativo. Solicita-se adequação.

Resposta: O item não se aplica, já que os exames de cintilografia miocárdica com esforço são solicitados pelos médicos assistentes dos pacientes encaminhados ao CDPI e não pelos pesquisadores. Obteremos apenas as informações do exame e a história médica do paciente no dia do mesmo, não sendo necessário retorno à unidade para novas consultas ou exames.

Análise: pendência atendida.

e) Faz-se necessário o fornecimento de um contato de fácil acesso ao participante de pesquisa, 24 horas por dia, 7 dias por semana, em caso de urgência. De acordo com a Resolução CNS N° 466 de 2012, item IV 5 d, deve constar no TCLE "o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da Conep, quando pertinente". Assim, o TCLE deve trazer, de forma explícita, os meios de contato (telefone e o endereço são minimamente exigidos, mas não há restrição quanto a informar também outros meios de contato, como e-mail, SMS, FAX, etc) com o pesquisador responsável, assim como disponibilizar meio de contato de fácil acesso pelo participante de pesquisa em caso de urgência (24 horas por dia, 7 dias por semana). Deve também informar os meios de contato com o Cep, assim como os horários de atendimento ao público, bem como explicar em linguagem simples a atribuição do CEP. Solicita-se adequação.

Resposta: Contato do pesquisador com telefone celular e e-mail informados na página 2 de 3 no sétimo item pontuado.

Análise: pendência atendida

f) O TCLE não apresenta a numeração das páginas. Para garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem com a quantidade total delas.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 011-46
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2938-2480 Fax: (21)3938-2451 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

Página 10 de 11

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 1.068.751

como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X". Solicita-se adequação.

Resposta: Numeração de páginas modificada, conforme solicitação: 1/3; 2/3 e 3/3.

Análise: pendência atendida.

g) Solicita-se que os termos "nome" e "assinatura" na página 2 do TCLE sejam substituídos por "nome do participante de pesquisa" e "assinatura do participante de pesquisa".

Resposta: Alterações feitas na página 3 de 3 do TCLE.

Análise: pendência atendida.

h) Solicita-se que sejam incluídos os campos de nome e assinatura do pesquisador, os quais não constam no documento.

Resposta: Iterações feitas na página 3 de 3 do TCLE.

Análise: pendência atendida.

i) De acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, itens II.3, III.2.o e V.6, deve ser garantida a assistência imediata, integral e gratuita, informando claramente o participante da pesquisa sobre esse seu direito no TCLE. Também deverá ser explicitado que no caso de danos decorrentes da pesquisa, a duração deverá ser pelo tempo que for necessária e não pelo que o médico do estudo julgar necessário. Assim, o TCLE deve assegurar, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa receberá a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo patrocinador), pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa. Solicita-se adequação.

Resposta: Adequação feita na página 2 de 3 do TCLE, no sexto item pontuado.

Análise: pendência atendida.

j) Na página 1 do TCLE, a palavra "cintilografia" encontra-se grafada de forma incorreta.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 010-16
Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3838-2480 Fax: (21)3838-2481 E-mail: cnp@hucff.ufrj.br

**UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA**



Continuação do Parecer: 1.896 /2017

("cintilografia"). Solicita-se adoção.

Resposta: Correção da grafia da palavra "cintilografia".

Análise: pendência atendida.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n.º 486/12, o pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais que permitam ao Cep acompanhar o desenvolvimento dos projetos. Esses relatórios devem conter informações detalhadas nos moldes do relatório final contido no Ofício Circular n. 062/2011:

<http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/cecep/arquivos/cecep/relatorio_final_encerramento.pdf>

2. Eventuais omissões (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas de forma clara e sucinta, identificando-se, por cor, negrito ou sublinhado, a parte do documento a ser modificada. Isto é, além de apresentar o resumo das alterações, juntamente com a justificativa, é necessário destacá-las no decorrer do texto (item 2.2.H.1, da Norma Operacional CNS nº 001 de 2013).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_852333.pdf	20/02/2017 22:13:06		Aceito
Outros	folha_de_rosto_assinada_pag1.pdf	20/02/2017 22:10:33	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_nao_assinada.pdf	20/02/2017 22:09:44	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	Lista_documentos_ancorados.docx	20/02/2017 22:07:51	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_novo_escore.doc	20/02/2017 22:05:20	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco Nº255 Sala 010-46
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 21.941-913
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3838-2460 Fax: (21)3838-2481 E-mail: cep@hucff.ufrj.br

UFRJ - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO
FRAGA FILHO DA



Continuação do Parecer: 1.958.751

Outros	Carta_resposta_CEP.docx	20/02/2017 22:04:55	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Projeto Detalhado / Dochura Investigador	Projeto_tese.doc	20/02/2017 22:03:09	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	folha_de_rosto_assinada_pag2.pdf	20/02/2017 22:02:41	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	CV_Juliano.doc	17/01/2017 14:52:47	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_de_apresentacao_sem_assinatura.doc	12/01/2017 22:57:25	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Outros	CurriculumRonaldo.doc	10/01/2017 00:51:16	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_cdpi_assinada.pdf	10/01/2017 00:39:44	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_de_apresentacao_assinada.pdf	10/01/2017 00:37:59	Ronaldo de Souza Leão Lima	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 09 de Março de 2017

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

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