



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

ANA CAROLINA DO AMARAL HENRIQUE DE SOUZA

QUANTIFICAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO MIOCÁRDICO OBTIDA EM GAMA
CÂMARA COM DETECTORES DE TELURETO DE CÁDMIO E ZINCO (CZT)

RIO DE JANEIRO

2020

ANA CAROLINA DO AMARAL HENRIQUE DE SOUZA

**QUANTIFICAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO MIOCÁRDICO OBTIDA EM GAMA
CÂMARA COM DETECTORES DE TELURETO DE CÁDMIO E ZINCO (CZT)**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia) da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Medicina (Cardiologia)

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Souza Leão
Lima

RIO DE JANEIRO

2020

CIP - Catalogação na Publicação

SS729q Souza, Ana Carolina do Amaral Henrique de
Quantificação da reserva de fluxo miocárdico
obtida em gama câmara com detectores de telureto de
cádmio e zinco (CZT) / Ana Carolina do Amaral
Henrique de Souza. -- Rio de Janeiro, 2020.
147 f.

Orientador: Ronaldo de Souza Leão Lima.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Rio
de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós
Graduação em Medicina (Cardiologia), 2020.

1. Reserva de fluxo miocárdico. 2. Cintilografia
de perfusão miocárdica. 3. Gama câmara CZT. 4. Doença
arterial coronariana. I. Lima, Ronaldo de Souza
Leão, orient. II. Título.

ANA CAROLINA DO AMARAL HENRIQUE DE SOUZA

**QUANTIFICAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO MIOCÁRDICO OBTIDA EM GAMA
CÂMARA COM DETECTORES DE TELURETO DE CÁDMIO E ZINCO (CZT)**

Tese de doutorado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Medicina (Cardiologia)
da Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial à obtenção do título de
Doutora em Medicina (Cardiologia)

Aprovada em:

Prof. Dr. Eduardo Vera Tibiriçá

Prof. Dr. Cláudio Domênico Sahione Schettino

Prof. Dr. Fernando Mendes Sant'Anna

Prof. Dr. Gabriel Cordeiro Camargo

Prof. Dr. Paolo Blanco Villela

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora por se fazerem sempre presentes em minha vida e não me deixarem desistir quando faltaram forças para continuar.

Agradeço a todos os pacientes, que apesar das inúmeras e injustas adversidades da vida, aceitaram participar do estudo e depositaram seu tempo e confiança em nosso trabalho. Sem eles, absolutamente nada teria sido possível.

Ao meu orientador, professor Ronaldo Leão, pela oportunidade e apoio na realização de um projeto ambicioso e que tanto me fez crescer enquanto médica e pesquisadora.

Aos colegas Angelo Tedeschi e Bernardo Kremer, além de toda equipe do Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho pelo suporte e assistência prestada aos participantes do estudo.

Aos meus orientadores do Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School, Viviany Taqueti e Marcelo Di Carli, por me receberem com entusiasmo e me mostrarem que não há limites para nossos sonhos.

Agradeço à minha família, alicerce fundamental de amor e carinho, e a Ferdinand, por dividir com companheirismo os planos dessa jornada que está apenas começando.

A toda a equipe de técnicos e funcionários da Clínica de Diagnóstico por Imagem e Fonte Imagem, pela assistência essencial à realização desse trabalho.

Aos amigos Thaís Peclat e Victor Freitas, além de todos os demais alunos e membros do nosso grupo de pesquisa, pela ajuda e dedicação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa *Fulbright*, do Departamento de Estado dos Estados Unidos da América, pelo financiamento e contribuição.

*"i stand
on the sacrifices
of a million women before me
thinking
what can i do
to make this mountain taller
so the women after me
can see farther
- legacy"*

(Rupi Kaur)

RESUMO EM PORTUGUÊS

SOUZA, Ana Carolina do Amaral Henrique de. **Quantificação da reserva de fluxo miocárdico obtida em gama câmara com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT)**. Rio de Janeiro, 2020. Tese (Doutorado em Medicina, Cardiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Introdução: Estudos prévios sugerem a utilização de gama câmaras com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT) para quantificação da reserva de fluxo miocárdico (MFR), dada sua maior resolução espacial e temporal. O objetivo do presente estudo é avaliar a exequibilidade de um protocolo rápido de quantificação da MFR em gama câmara CZT e sua relação com a gravidade angiográfica da doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com DAC conhecida ou suspeita submetidos a coronariografia.

Métodos: Quarenta e um pacientes encaminhados a coronariografia realizaram protocolo de cintilografia miocárdica de perfusão em gama câmara CZT, com ^{99m}Tc -sestambi como radiotraçador. Realizou-se protocolo de um dia, com fase de repouso seguida pela fase de estresse farmacológico. A aquisição dinâmica foi seguida pela aquisição das imagens tradicionais de perfusão. As imagens foram processadas em workstation dedicada (Xeleris 4.0, GE Healthcare) e geradas curvas de tempo-atividade para cálculo do fluxo miocárdico (MBF) global e regional, utilizando software semiautomático (Corridor 4DM, INVIA). A MFR foi obtida como a razão entre o MBF máximo no pico do estresse e o MBF em repouso. As imagens de perfusão foram classificadas como normais ou anormais e calculados escores padronizados de perfusão. A partir dos resultados da coronariografia foram calculados valores do Índice Prognóstico da Doença Arterial Coronariana (CADPI), e comparados aos resultados da MFR e perfusão. Doença angiográfica de alto risco foi definida como um valor de CADPI ≥ 37 .

Resultados: A mediana de idade da população do estudo foi de 64 (60 – 69) anos, com 51,2% do sexo masculino. Os fatores de risco mais frequentes foram hipertensão (85,8%) e dislipidemia (75,6%). Pacientes com perfusão anormal apresentaram MFR reduzida (2,01 [1,48 – 2,77] vs. 2,94 [2,38 – 3,64], $p=0,002$). Pacientes com DAC de alto risco apresentaram MFR reduzida quando comparados a pacientes sem doença obstrutiva (1,99 [1,22 – 2,84] vs. 2,89 [2,22 – 3,58], $p=0,026$). A MFR regional se

mostrou reduzida em territórios perfundidos por vasos apresentando lesão obstrutiva ($\geq 70\%$) (1,81 [1,19 – 2,67] vs. 2,75 [2,13 – 3,42], $p < 0,001$). Uma MFR global de 2,08 mostrou uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 84,6% para identificação de um escore CADPI ≥ 37 . Quando associada à quantificação tradicional de isquemia com o escore somado de diferença (SDS), a MFR global foi capaz de adicionar informação diagnóstica para detecção de DAC de alto risco, com melhoria significativa do modelo preditivo e aumento da área sob a curva ($AUC=0,84$, $p < 0,001$) em comparação às variáveis isoladas. Foi observada excelente reprodutibilidade intra e interobservador para as medidas de MBF global no repouso, MBF global no estresse e MFR global após processamento dos dados dinâmicos (coeficiente de correlação intraclass $\geq 0,94$ para todas as medidas).

Conclusão: Em pacientes submetidos a coronariografia para avaliação de DAC, a quantificação da MFR em uma gama câmara CZT é exequível, apresenta processamento reprodutível das imagens dinâmicas, e reflete a gravidade angiográfica da doença. Nessa população, valores de fluxo miocárdico no estresse e MFR regionais reduzidos sugerem presença de lesão obstrutiva no vaso correspondente.

Palavras-chave: Reserva de fluxo miocárdico; cintilografia de perfusão miocárdica; gama câmara CZT; doença arterial coronariana.

RESUMO EM INGLÊS

SOUZA, Ana Carolina do Amaral Henrique de. **Quantificação da reserva de fluxo miocárdico obtida em gama câmara com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT)**. Rio de Janeiro, 2020. Tese (Doutorado em Medicina, Cardiologia). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Background: Previous studies have suggested using gamma cameras with cadmium-zinc-telluride (CZT) detectors to quantify myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR), due to their improved spatial and temporal resolution. In this study we aimed to evaluate the feasibility of MFR quantification using a CZT camera and its association with angiographic severity of coronary artery disease in a cohort of patients referred for invasive coronary angiography.

Methods: Forty-one participants referred for coronary angiography underwent a rest/stress one-day myocardial perfusion imaging protocol using a CZT gamma camera. ^{99m}Tc -sestamibi was used as the radiotracer. Rest and stress dynamic phases were followed by acquisition of traditional perfusion images and time-activity curves were generated using a dedicated workstation (Xeleris 4.0, GE Healthcare) and semiautomated software (Corridor 4DM, INVIA). MFR was calculated as the ratio between maximal hyperemic MBF and rest MBF. Perfusion images were classified as normal or abnormal and perfusion scores were calculated. Angiographic and perfusion results were compared to MBF and MFR measurements. Angiographic severity of disease was assessed by the calculation of the Coronary Artery Disease Prognostic Index (CADPI). High-risk CAD was defined as a CADPI ≥ 37 .

Results: Median age of the study population was 64 years (60 – 69) and 51.2% were male. Hypertension (85.8%) and dyslipidemia (75.6%) were the most prevalent cardiovascular risk factors. Patients with abnormal perfusion presented reduced MFR (2.01 [1.48 – 2.77] vs. 2.94 [2.38 – 3.64], $p=0.002$), and reduced stress MBF. Patients with high-risk CAD had lower global MFR compared to patients without obstructive disease (1.99 [1.22 – 2.84] vs. 2.89 [2.22 – 3.58], $p=0.026$). Obstructed vessels showed lower regional MFR when compared to non-obstructed (1.81 [1.19 – 2.67] vs. 2.75 [2.13 – 3.42], $p<0.001$). A global MFR of 2.08 provided a sensitivity of 66.7% and specificity of 84.6% to identify a CADPI ≥ 37 . When added to the traditional assessment of ischemia using summed difference score (SDS), global MFR improved

model statistics for the detection of high-risk CAD. Excellent dynamic processing reproducibility was observed for global rest and stress MBF and global MFR (intraclass correlation coefficient ≥ 0.94 for all quantitative measures).

Conclusion: In patients undergoing invasive coronary angiography for the evaluation of CAD, quantifying MBF and MFR in a CZT gamma camera is feasible, with reproducible dynamic imaging processing, and reflects underlying disease. In these patients, reduced regional MFR suggests the presence of obstructive lesion(s).

Keywords: myocardial flow reserve; single photon emission computed tomography; CZT gamma camera; coronary artery disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura e função da macro e microcirculação coronariana	19
Figura 2: Autorregulação coronariana.	22
Figura 3: Associação entre a reserva de fluxo coronariano e a gravidade da doença angiográfica em modelo canino (A) e humano (B).	24
Figura 4: Impacto da resistência arterial coronariana no fluxo sanguíneo coronariano em modelo canino	25
Figura 5: Esquema de arranjo dos detectores em gama câmaras tradicionais (A) e gama câmaras com detectores semicondutores, como do tipo CZT (B)	35
Figura 6: Mecanismo de normalização das imagens tradicionais de perfusão (CPM)	37
Figura 7: Relação entre a captação dos radiotraçadores existentes para PET e SPECT e o fluxo sanguíneo coronariano.	39
Figura 8: Esquema das curvas de tempo-atividade obtidas após processamento das imagens dinâmicas com PET utilizando-se ^{82}Rb (A) e ^{13}N -amônia (B).	40
Figura 9: Componentes da gama câmara CZT Discovery NM 530c	48
Figura 10: Desempenho da gama câmara CZT (DNM) e gama câmara Anger (Vetri) em relação a taxa de contagem.	49
Figura 11: Correlações entre o MBF em repouso e estresse obtido com microesferas (padrão-ouro) e com os radiotraçadores (A) ^{201}Tl , (B) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin e (C) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi	51
Figura 12: Protocolo de aquisição das imagens dinâmicas e estáticas em repouso e após estresse farmacológico	58
Figura 13: Telas das etapas processamento e análise das imagens	60

Figura 14: Resultados da aquisição dinâmica após reconstrução e obtenção das curvas de tempo-atividade (TAC) com imagens estáticas correspondentes no eixo curto	60
Figura 15: Fluxograma de seleção e análise da população do estudo	65
Figura 16: Distribuição do MBF global no estresse e MFR global de acordo com os resultados da CPM.....	70
Figura 17: Distribuição da MFR global de acordo com a presença e gravidade do defeito perfusional total do ventrículo esquerdo.....	70
Figura 18: Correlação entre a MFR global e valores individuais de CADPI.....	72
Figura 19: Distribuição da MFR entre os grupos classificados de acordo com os resultados do CADPI.....	73
Figura 20: Resultados do MBF regional no estresse e MFR regional de acordo com os achados angiográficos.	76
Figura 21: Associação entre a MFR regional e o grau de estenose luminal máxima no vaso correspondente.....	77
Figura 22: Análises de curva ROC para identificação de DAC de alto risco na coronariografia (CADPI ≥ 37).....	78
Figura 23: Curva ROC para identificação de DAC de alto risco na coronariografia (CADPI ≥ 37) obtida a partir da associação do escore SDS e da MFR global. ..	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos avaliando a reserva de fluxo miocárdico em gama câmaras com detectores CZT	53
Tabela 2: Características da população do estudo	66
Tabela 3: Análise de sensibilidade	67
Tabela 4: Resultados perfusionais e dinâmicos da CPM	69
Tabela 5: Resultados da coronariografia da população do estudo	71
Tabela 6: Modelo de regressão linear múltipla para identificação de variáveis independentemente associadas à MFR.....	74
Tabela 7: Variabilidade intra e interobservador das medidas quantitativas de MBF e MFR após processamento das séries dinâmicas.....	75
Tabela 8: Valores de área sob a curva ROC das variáveis testadas para a identificação de DAC de alto risco ($CADPI \geq 37$)	78
Tabela 9: Modelos uni e multivariado para identificação de DAC de alto risco ($CADPI \geq 37$)	79

LISTA DE SIGLAS

CADPI	Índice Prognóstico da Doença Arterial Coronariana, do inglês <i>Coronary Artery Disease Prognostic Index</i>
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CFR	Reserva de fluxo coronariano, do inglês <i>coronary flow reserve</i>
CPM	Cintilografia de perfusão miocárdica
CZT	Telureto de cádmio e zinco, do inglês <i>cadmium zinc telluride</i>
DAC	Doença arterial coronariana
DCM	Doença coronariana microvascular
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FFR	Reserva fracionada de fluxo, do inglês <i>fractional flow reserve</i>
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IMR	Índice de resistência microvascular, do inglês <i>index of microvascular resistance</i>
MBF	Fluxo sanguíneo miocárdico, do inglês <i>myocardial blood flow</i>
MFR	Reserva de fluxo miocárdico, do inglês <i>myocardial flow reserve</i>
OR	Razão de chances, do inglês <i>odds ratio</i>
PET	Tomografia por emissão de pósitrons, do inglês <i>positron emission tomography</i>
ROI	Região de interesse, do inglês <i>region of interest</i>
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês <i>single photon emission computed tomography</i>
SDS	Escore somado de diferença, do inglês <i>summed difference score</i>
SRS	Escore somado de repouso, do inglês <i>summed rest score</i>
SSS	Escore somado de estresse, do inglês <i>summed stress score</i>
TAC	Curva de tempo-atividade, do inglês <i>time-activity curve</i>
TPD	Déficit perfusional total, do inglês <i>total perfusion defect</i>
VDF	Volume diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
VSF	Volume sistólico final

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	Anatomia coronariana e mecanismos de manutenção do fluxo sanguíneo coronariano.....	18
2.1.1	Determinantes da resistência vascular coronariana.....	19
2.2	Avaliação da reserva de fluxo coronariano e sua relação com a doença arterial coronariana obstrutiva	21
2.3	Coronariografia e estratégias invasivas para avaliação da CFR.....	27
2.4	Métodos de imagem da perfusão miocárdica na avaliação da doença arterial coronariana.....	32
2.4.1	Cintilografia de perfusão miocárdica	33
2.4.1.1	Aspectos técnicos e aplicação clínica.....	33
2.4.1.2	Interpretação das imagens de perfusão e sua natureza relativa	35
2.4.2	Tomografia por emissão de pósitrons (PET).....	37
2.4.3	Outros métodos não-invasivos de quantificação da MFR	44
2.4.3.1	Ressonância magnética cardíaca	44
2.4.3.2	Tomografia computadorizada cardíaca.....	44
2.4.3.3	Ecocardiograma transtorácico com Doppler	45
2.5	Avanços tecnológicos na cintilografia de perfusão miocárdica	46
2.5.1	Gama câmaras com detectores CZT.....	46
2.5.2	Quantificação da MFR em gama câmaras CZT	50
3	OBJETIVOS	55
4	METODOLOGIA.....	56
4.1	Apreciação ética	56
4.2	População de estudo	56
4.3	Preparação para a realização do protocolo de imagem	57
4.4	Protocolo de infusão do radiotraçador e aquisição das imagens	57

4.5	Quantificação do fluxo miocárdico e reserva de fluxo miocárdico.....	59
4.6	Análise semiquantitativa da perfusão	61
4.7	Coronariografia	62
4.8	Análise estatística	62
5	RESULTADOS	64
5.1	Características basais da população.....	64
5.2	Associação entre as medidas de fluxo e perfusão miocárdica.....	68
5.3	Associação entre as medidas de fluxo e os resultados angiográficos	71
5.4	Análise de concordância intra e interobservador do processamento das imagens dinâmicas.....	75
5.5	Resultados regionais do MBF e MFR.....	76
5.6	Análises de sensibilidade e especificidade.....	77
5.7	Valor incremental da MFR na avaliação da DAC de alto risco	79
6	DISCUSSÃO	81
7	CONCLUSÃO.....	91
8	REFERÊNCIAS	92
ANEXO A – Parecer consubstanciado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (CEP/HUCFF/UFRJ) .		116
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)		129
ANEXO C – Instrumento de coleta de dados dos participantes de pesquisa		132
ANEXO D – Cálculo do CADPI (<i>Coronary Artery Disease Prognostic Index</i>).....		134
ANEXO E – Relato de caso publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia		135
ANEXO F – Artigo original publicado no <i>Journal of Nuclear Cardiology</i>		138

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo, com cerca de 17,9 milhões de vítimas no ano de 2016 (1). De forma semelhante, dados do DATASUS mostram que as DCV correspondem a aproximadamente 30% das causas de morte no Brasil, superando as neoplasias, doenças do aparelho respiratório e doenças infecciosas (2). Entre as DCV, a doença arterial coronariana (DAC) é a mais prevalente e principal responsável pela morbidade, mortalidade e custos decorrentes das complicações de origem cardíaca (3,4). Apesar do declínio observado a partir da década de 1970, a mortalidade associada à DAC permanece alta, especialmente entre mulheres jovens (3,5).

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um método não invasivo amplamente utilizado na avaliação de indivíduos com DAC conhecida ou suspeita (6–9). A CPM utiliza isótopos radioativos para identificação de áreas hipoperfundidas do músculo cardíaco e tornou-se uma importante ferramenta no diagnóstico, estratificação de risco e seguimento dessa população. Apesar de seu valor diagnóstico e prognóstico, a CPM apresenta limitações significativas. Dada a natureza relativa das imagens de perfusão, as quais baseiam-se na existência de pelo menos um território com captação “normal” do radiotraçador, apenas os territórios mais gravemente hipoperfundidos são identificados. Assim, em pacientes portadores de doença multivascular grave, nos quais o fluxo coronariano encontra-se reduzido em todos os territórios miocárdicos, as imagens normalizadas da CPM podem não apresentar defeitos perfusionais, fenômeno tradicionalmente conhecido como “isquemia balanceada” (10–13). Em cenários como esse, a CPM subestima a gravidade e extensão da doença e deixa de identificar pacientes que potencialmente se beneficiariam de estratégias de revascularização.

Adicionalmente à subestimação da gravidade da DAC, os equipamentos tradicionais de CPM possuem resolução limitada para discriminar padrões difusos de doença não-obstrutiva e/ou doença coronariana microvascular (DCM), os quais já foram associados a um maior risco de eventos cardiovasculares a médio e longo prazo (14,15). Na última década, o desenvolvimento de novas gama câmaras com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT) representou um grande avanço para a Cardiologia Nuclear, proporcionando melhora significativa na resolução espacial e temporal da CPM. O incremento na sensibilidade dos detectores e seus novos

arranjos geométricos possibilitaram a implementação de protocolos mais rápidos com menores doses de radiotraçador, com redução da exposição à radiação e maior conforto durante a aquisição das imagens. Uma das maiores inovações trazidas pelas gama câmaras CZT, entretanto, foi a possibilidade de quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico (MBF, do inglês *myocardial blood flow*) e reserva de fluxo miocárdico (MFR, do inglês *myocardial flow reserve*) (16–19). A MFR, definida como a razão entre o fluxo sanguíneo miocárdico obtido no pico do estresse e o fluxo durante o repouso, emergiu como uma importante ferramenta quantitativa para mensuração do risco cardiovascular, por refletir os efeitos hemodinâmicos da DAC obstrutiva, da aterosclerose difusa e disfunção microvascular (20). Estudos prévios já demonstraram que a MFR obtida por meio da tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês *positron emission tomography*) adiciona informações diagnósticas e prognósticas à avaliação de pacientes com DAC conhecida ou suspeita, incluindo aqueles com doença multiarterial (21–23).

Apesar de ser considerado atualmente como método padrão-ouro para quantificação não invasiva da MFR, os equipamentos de PET permanecem restritos a grande centros acadêmicos, dado seus altos custos de manutenção e complexidade metodológica (24–26). No Brasil, os radiotraçadores utilizados para estudos de PET cardíaco, incluindo rubídio-82 e amônia marcada com nitrogênio-13 (^{13}N -amônia), não se encontram disponíveis de forma ampla. A CPM realizada em gama câmara CZT tornou-se então uma opção viável para obtenção da MFR, considerando-se suas particularidades técnicas que facilitam a aquisição dinâmica dos dados e reconstrução das imagens. Estudos preliminares já demonstraram a exequibilidade de protocolos de quantificação da MFR em modelos animais e humanos nesses equipamentos (27,28), porém evidências mais robustas ainda são necessárias para validar sua acurácia e aplicabilidade clínica. O objetivo do presente estudo foi determinar a exequibilidade de um protocolo rápido para quantificação do MBF e MFR em gama câmara CZT e sua associação com os achados perfusionais da CPM e resultados angiográficos em pacientes com DAC conhecida ou suspeita.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anatomia coronariana e mecanismos de manutenção do fluxo sanguíneo coronariano

A circulação coronariana tem papel fundamental na manutenção do suprimento de oxigênio e nutrientes para o músculo cardíaco. O sistema arterial coronariano é composto por uma vasta rede longitudinal de vasos com calibres progressivamente menores, os quais são responsáveis por garantir o balanço entre demanda e oferta miocárdica de oxigênio durante o ciclo cardíaco (29). As artérias epicárdicas originam-se nos seios aórticos, localizados na aorta ascendente e seguem seu trajeto pela superfície miocárdica, apresentando diâmetro superior a 400 μm . Esses vasos e seus principais ramos realizam predominantemente a condução do sangue oxigenado para o músculo cardíaco e apresentam baixa resistência em condições não patológicas (29,30).

As pré-arteríolas (100 – 400 μm) e arteríolas (<100 μm) localizam-se distalmente aos vasos epicárdicos e possuem papel primordial na geração e manutenção da resistência vascular coronariana em resposta a estímulos físicos e metabólicos. Do ponto de vista histológico, a parede arteriolar é composta pela túnica íntima, que inclui o endotélio, pela túnica média, composta por camadas concêntricas de células musculares lisas, e mais externamente, pela túnica adventícia, formada primordialmente por tecido conjuntivo frouxo. Os vasos capilares (<10 μm), por sua vez, são formados por uma fina camada de células endoteliais revestidas pela lâmina basal e são responsáveis pela troca de gases e nutrientes entre o sangue e tecido cardíaco. Juntamente às arteríolas e pré-arteríolas, o leito capilar integra a chamada microcirculação coronariana. Os capilares, entretanto, não contribuem significativamente para a resistência vascular coronariana, respondendo por cerca de 15% a 20% de seu valor total (**Figura 1**) (31).

Dado que a extração miocárdica de oxigênio é praticamente máxima em condições de repouso, aumentos na demanda só podem ser supridos mediante aumento proporcional do fluxo sanguíneo coronariano. Tais acréscimos na demanda são originados principalmente por aumento da frequência cardíaca, contratilidade do ventrículo esquerdo e/ou tensão da parede miocárdica, essa última diretamente

proporcional à pressão arterial sistólica (29). Esses elementos integram os principais determinantes do consumo miocárdico de oxigênio.

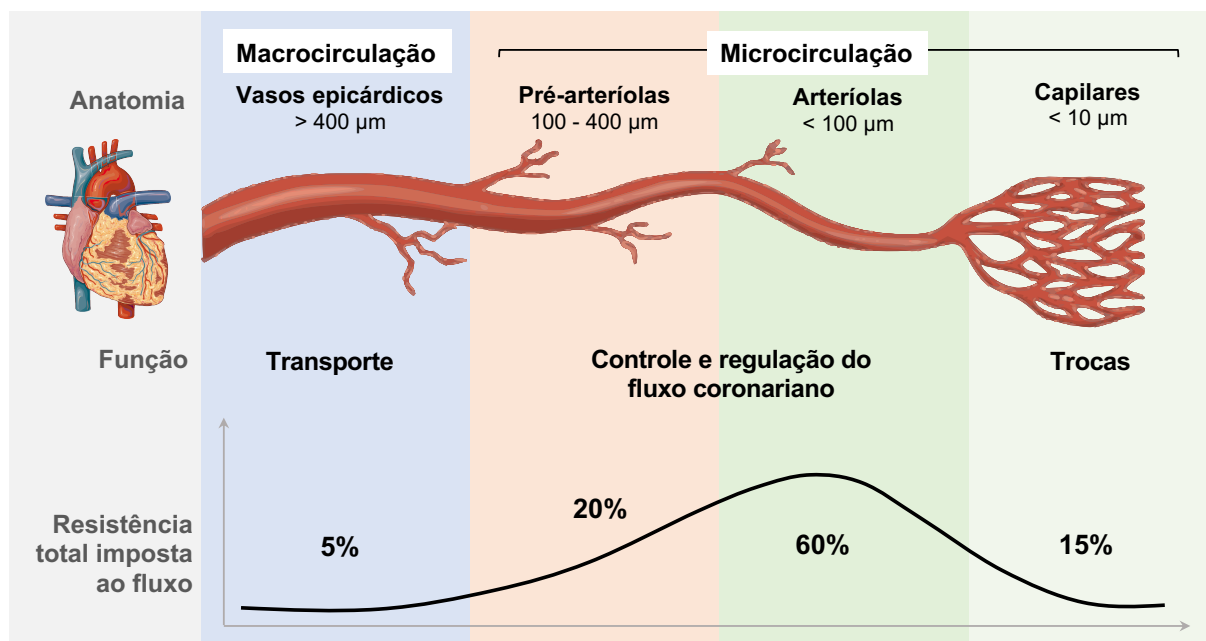


Figura 1: Estrutura e função da macro e microcirculação coronariana. Enquanto os vasos epicárdicos possuem função primordialmente de transporte, a microcirculação coronariana é responsável pela manutenção da resistência vascular coronariana em resposta a estímulos físicos e metabólicos. Adaptado de De Bruyne et al. (32) e Taqueti et al. (30)

2.1.1 Determinantes da resistência vascular coronariana

A resistência vascular coronariana é um dos principais mecanismos reguladores do fluxo sanguíneo miocárdico. Ela pode ser dividida em três componentes fundamentais, sendo o primeiro deles constituído pelos vasos epicárdicos. Na ausência de doença aterosclerótica obstrutiva, os mesmos impõem cerca de apenas 5% da resistência vascular coronariana total. O segundo componente é dinâmico e oriundo da ação de arteríolas e pré-arteríolas que integram a microcirculação. O controle da resistência nesse nível se dá por meio de estímulos físicos, metabólicos e neuro-hormonais, os quais atuam de forma integrada para manter o fluxo sanguíneo constante. A manutenção do fluxo por meio da regulação do tônus vascular de arteríolas e pré-arteríolas durante uma ampla faixa de variação da pressão de perfusão é denominada autorregulação coronariana. Dessa maneira, em resposta à elevação ou queda da pressão coronariana, ocorrem respectivamente redução ou aumento do calibre vascular. Quando a pressão coronariana atinge seu

limiar inferior (estimado em cerca de 40 mmHg), os vasos responsáveis pela resistência encontram-se com dilatação máxima e o fluxo se torna pressão-dependente (33). Por fim, o terceiro componente da resistência coronariana possui origem extravascular e advém das forças compressivas impostas aos vasos da microcirculação durante o ciclo cardíaco, especialmente na sístole.

Fatores intrínsecos e extrínsecos influenciam o fluxo sanguíneo coronariano de forma integrada e complementar. O mecanismo de controle miogênico é mediado por variações na tensão da parede arteriolar em resposta a mudanças na pressão intraluminal. O aumento da tensão e consequente deformação das células musculares lisas na parede arteriolar promove a abertura de canais iônicos e o fluxo transmembrana de íons de cálcio, gerando contração da musculatura vascular. Assim, mediante aumento da pressão intraluminal, há consequente vasoconstrição arteriolar, como forma de manter o fluxo coronariano constante (34).

Adicionalmente ao fator miogênico, devemos mencionar o controle endotelial da resistência coronariana. Esse último é mediado pelo fluxo e estresse de cisalhamento endotelial (*shear stress*). O estresse de cisalhamento é definido como o estresse tangencial exercido pelo fluxo sanguíneo na superfície endotelial da parede vascular e é expresso como unidades de força por área (35). O aumento no estresse de cisalhamento também promove a abertura de canais iônicos presentes na membrana de células endoteliais e o influxo celular de cálcio. Na presença desse íon, a enzima óxido nítrico sintase (NOs) é ativada e produz óxido nítrico (NO, do inglês *nitric oxide*) a partir da conversão de L-arginina em citrulina. O NO se difunde do endotélio para as células musculares lisas promovendo relaxamento e consequente vasodilatação. Como o estresse de cisalhamento é proporcional à viscosidade sanguínea e ao gradiente espacial da velocidade do fluxo na parede do vaso, irregularidades em sua superfície podem gerar perturbações no fluxo laminar e alterar o estresse de cisalhamento nessas áreas (35). Além disso, a existência de fatores de risco cardiovascular, como o diabetes e a dislipidemia, é capaz de promover aumento no estresse oxidativo, que por sua vez reduz a capacidade vasodilatadora do NO. O endotélio produz ainda outras moléculas vasoativas, incluindo prostaciclina (PGI₂), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e endotelinas (ET).

Além dos mediadores físicos (pressão e fluxo), a resistência coronariana também é controlada por mediadores químicos e metabólicos, como adenosina, oriunda da quebra da adenosina trifosfato (ATP), hipóxia e hipercapnia, além de

mediadores parácrinos, como a histamina e serotonina (29,36,37). Entre os fatores neuro-humorais, podemos citar a inervação simpática noradrenérgica, que juntamente às catecolaminas circulantes, atua em receptores vasculares moduladores do tônus, gerando vasodilatação ou vasoconstrição. A vasodilatação coronariana também pode ser alcançada farmacologicamente, especialmente durante a avaliação funcional de uma lesão obstrutiva. Tais substâncias incluem, entre outras, a adenosina, o dipiridamol e a dobutamina, cada qual com seu mecanismo de ação, bem como doses e vias de administração específicos.

2.2 Avaliação da reserva de fluxo coronariano e sua relação com a doença arterial coronariana obstrutiva

O conceito de reserva de fluxo coronariano (CFR, do inglês *coronary flow reserve*) foi proposto por Lance Gould há mais de quatro décadas e pode ser compreendido como a capacidade de aumento do fluxo sanguíneo coronariano em relação ao fluxo basal em repouso (29,38). O fluxo sanguíneo coronariano em repouso encontra-se na faixa de 0.7 a 1.0 ml/min/g e pode aumentar até cerca de cinco vezes durante vasodilatação máxima em condições fisiológicas. A CFR absoluta, portanto, é expressa como a razão entre o fluxo hiperêmico máximo e o fluxo em repouso em determinado território miocárdico (38). Diferentes fatores podem impactar a reserva de fluxo, incluindo a existência de lesões ateroscleróticas nos vasos epicárdicos, doença microvascular coronariana, bem como situações clínicas que alterem o fluxo em repouso, como aumento nos determinantes hemodinâmicos do consumo de oxigênio (por exemplo, contratilidade e frequência cardíacas) ou redução no suprimento sanguíneo de oxigênio (por exemplo, em situações de anemia e hipóxia). A redução no tempo de relaxamento diastólico, além de aumento nas forças compressivas que agem sobre o VE, como na hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE), também implicam em redução da reserva de fluxo e consequente diminuição na perfusão miocárdica (**Figura 2**) (39,40).

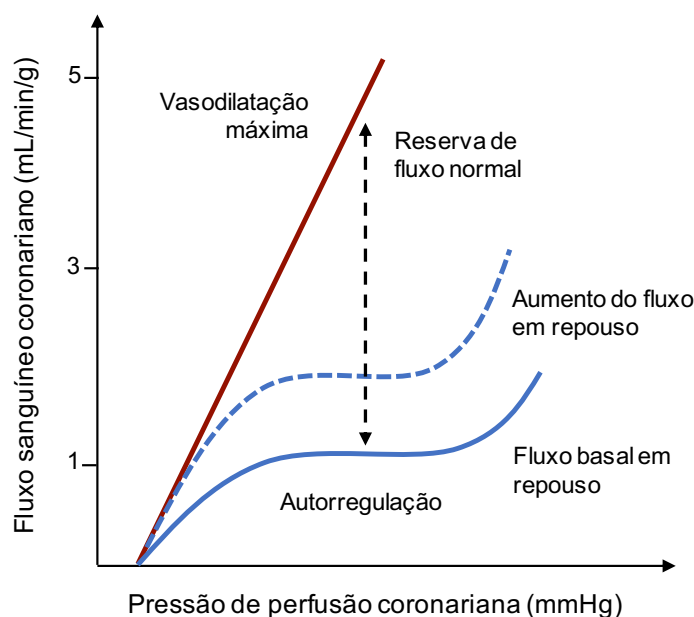


Figura 2: Autorregulação coronariana. Em condições normais, o fluxo coronariano é mantido relativamente constante durante uma ampla faixa de variação da pressão coronariana, quando os determinantes de consumo miocárdico de oxigênio se mantêm inalterados (linha azul). Durante a vasodilatação, o fluxo pode aumentar significativamente (linha vermelha). Situações que aumentam o fluxo em repouso (linha azul tracejada), como aumento na frequência cardíaca e/ou pressão arterial reduzem a reserva de fluxo global. Adaptado de Mann et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (10th Edition) (2015). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders (29).

A CFR pode ser quantificada de forma absoluta utilizando-se técnicas invasivas e não invasivas, as quais apresentam vantagens e desvantagens do ponto de vista técnico, clínico e econômico. Invasivamente, podem ser empregados cateteres Doppler que mensuram a velocidade do fluxo coronariano em repouso e hiperemia após a injeção de agentes vasodilatadores, como adenosina e acetilcolina. O fluxo sanguíneo coronariano é então obtido como o produto da velocidade do fluxo no vaso e de sua área luminal.

Métodos de imagem não invasivos também podem ser utilizadas para quantificação da CFR, com destaque para a tomografia por emissão de pósitrons, considerada atualmente como padrão ouro para esse fim. Como outras técnicas de Medicina Nuclear, a PET não é capaz de mensurar o fluxo sanguíneo nas artérias coronárias epicárdicas de forma direta como os métodos invasivos, apenas o fluxo distribuído no tecido miocárdico. O mesmo princípio se aplica à cintilografia de perfusão miocárdica (CPM). Dessa forma, os termos fluxo sanguíneo miocárdico (MBF, do inglês *myocardial blood flow*) e reserva de fluxo miocárdico (MFR, do inglês

myocardial flow reserve) são mais apropriados e serão empregados nessa tese quando em referência a tais técnicas (41).

Do ponto de vista clínico, a quantificação da reserva de fluxo absoluta oferece a possibilidade de avaliação da gravidade de lesões ateroscleróticas e seu impacto funcional (42–45). Como já mencionado, em um indivíduo jovem e saudável, sem doença aterosclerótica subjacente ou fatores de risco cardiovascular, o fluxo coronariano máximo pode atingir até cinco vezes aquele do repouso. Essa relação se mostrou previamente válida em modelos animais usados para estudar a fisiologia coronariana e o impacto da aterosclerose na manutenção do fluxo e perfusão miocárdica. Experimentos pioneiros realizados na década de 1970 e liderados por Gould estabeleceram essa associação em cães submetidos a cirurgia e constrição progressiva da artéria circunflexa (42). O grupo implementou o conceito de “estenose crítica” ao demonstrar que uma constrição de aproximadamente 50% do diâmetro do vaso promovia queda do fluxo sanguíneo máximo em situação de hiperemia induzida farmacologicamente. De forma semelhante, uma constrição de 80% do diâmetro do vaso promoveu queda do fluxo em repouso (**Figura 3A**). Nesse cenário teórico de estenose epicárdica segmentar, o aumento do grau de obstrução promove redução progressiva do fluxo, ainda que esse se mantenha inicialmente preservado devido a propriedade de autorregulação coronariana. Uma vez atingido o nível crítico de obstrução, a capacidade vasodilatadora dos vasos de resistência (arteríolas e pré-arteríolas) é esgotada, uma vez que já foi parcialmente utilizada para manter o fluxo em repouso (42). Nesse contexto, mediante aumento da demanda miocárdica, o fluxo hiperêmico do estresse se reduz, bem como a reserva de fluxo (**Figura 4**). Essa heterogeneidade no fluxo pode ser demonstrada através de técnicas de imagem com uso de radiotraçadores, como a já citada tomografia por emissão de pósitrons.

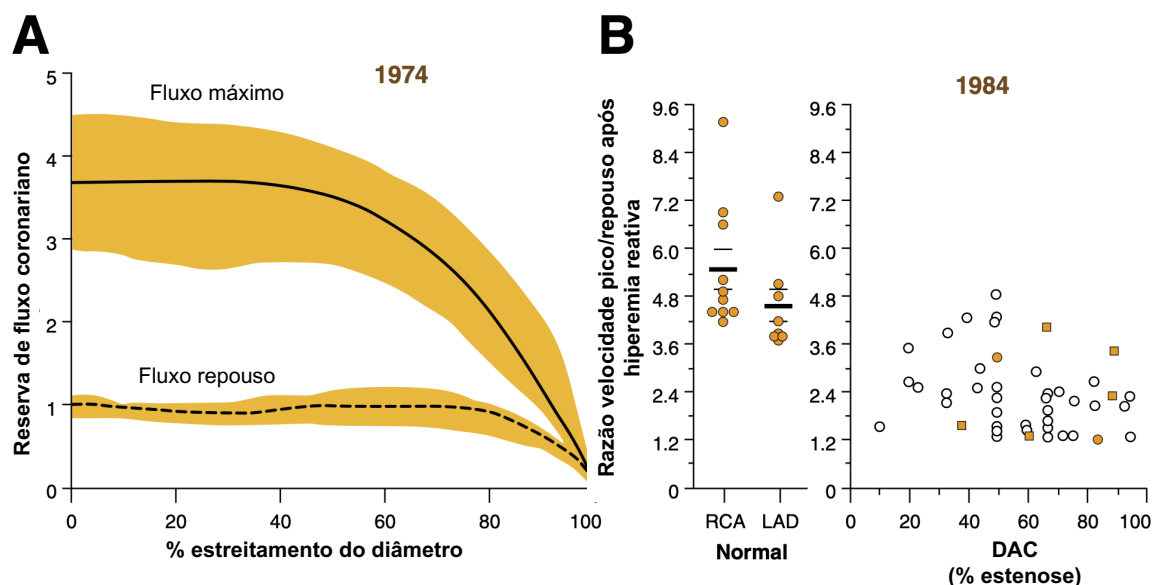


Figura 3: Associação entre a reserva de fluxo coronariano e a gravidade da doença angiográfica em modelo canino (A) e humano (B). No painel B observa-se a relação entre a porcentagem de redução do diâmetro coronariano avaliado visualmente e a resposta vasodilatadora obtida por medidas invasivas com Doppler em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. À esquerda do painel B observa-se a resposta em vasos normais de pacientes controle, enquanto à direita observa-se a resposta em vasos com lesão na população submetida à cirurgia. Nessa última, os círculos não preenchidos correspondem à reserva de fluxo medida na artéria descendente anterior (DA); os círculos preenchidos correspondem ao ramo diagonal da DA e os quadrados preenchidos, ao ramo marginal da coronária direita (CD). Foi demonstrada uma correlação fraca entre reserva de fluxo e a porcentagem de estenose em todos os vasos avaliados. Adaptado de Gould et al. (38)

Em humanos, Wilson e colaboradores também demonstraram uma correlação inversa e significativa entre a MFR absoluta e o grau de estenose luminal em pacientes submetidos à coronariografia quantitativa e com doença de um ou dois vasos, sem história de infarto agudo do miocárdio, HVE ou disfunção ventricular (43). No estudo foram também incluídos indivíduos com artérias normais para comparação. A CFR foi obtida através de medidas invasivas da velocidade de fluxo utilizando cateter de Doppler em repouso e após administração intracoronariana de papaverina, cuja ação vasodilatadora coronariana se dá por meio do relaxamento da musculatura lisa arteriolar (46). Nessa população, apenas lesões acima de 70% de área de estenose promoveram redução da capacidade vasodilatadora e consequente redução da reserva de fluxo, além de aumento do gradiente de pressão translesional. Posteriormente, Di Carli e colaboradores utilizaram PET com ^{13}N -amônia para avaliar a associação entre a MFR e o grau de estenose luminal em pacientes sintomáticos com DAC conhecida (47). De forma similar ao estudo anterior, foi demonstrado uma correlação inversa e não-linear entre a MFR e área e diâmetro percentuais de

estenose, de forma que a MFR diminui progressivamente com o aumento da gravidade angiográfica da lesão. Assim sendo, lesões mais acentuadas (acima de 70%) resultaram em maior redução ao fluxo hiperêmico no estresse, com reserva significativamente reduzida. Uma importante limitação do estudo em tela reside no fato de que outras características geométricas das lesões não foram registradas. Tais características podem alterar a relação entre o grau de estenose e o impacto funcional de uma lesão, como discutido adiante em detalhes.

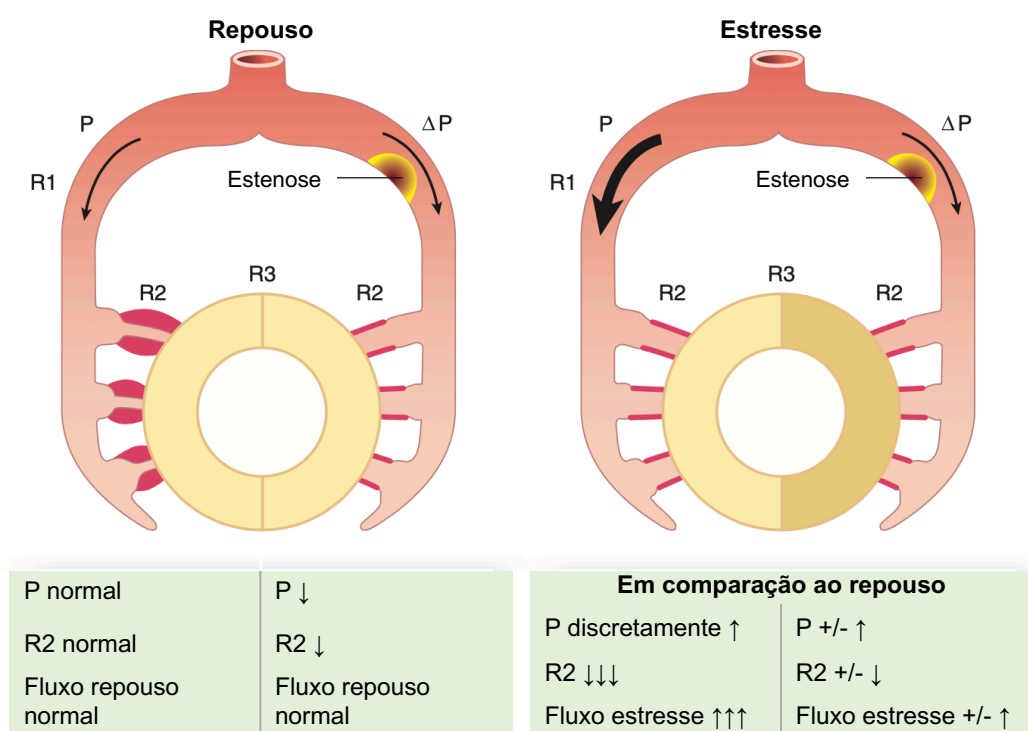


Figura 4: Impacto da resistência arterial coronariana no fluxo sanguíneo coronariano em modelo canino. Em situações de repouso o fluxo coronariano é mantido pela pressão proximal coronariana (P). A resistência imposta pelos vasos epicárdicos é representada por R1 e em situações fisiológicas é considerada nula. Na presença de uma estenose significativa, há queda na pressão pós-lesão e o fluxo em repouso é mantido pelo mecanismo de vasodilatação autorregulatória, com consequente redução da resistência arteriolar coronariana (R2). Em uma situação de estresse, com aumento da demanda energética, a capacidade vasodilatadora arteriolar (R2) já foi quase totalmente esgotada na manutenção do fluxo em repouso e o fluxo sanguíneo não consegue aumentar apropriadamente. Como resultado, há uma queda no suprimento sanguíneo dos territórios miocárdicos e, portanto, isquemia. Adaptado de Mann et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (10th Edition) (2015). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders (29).

Na contramão dos experimentos propostos por Gould em cães e nos registros de pacientes com doença isolada de um ou dois vasos, estudos adicionais revelaram significativa variabilidade entre o grau de gravidade angiográfica de lesões coronarianas e seu impacto fisiológico, especialmente em pacientes com múltiplos fatores de risco cardiovascular e doença multivascular (38). White e colaboradores realizaram medidas de velocidade do fluxo coronariano com Doppler em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e demonstraram uma correlação fraca entre o grau de estenose determinado visualmente na cineangiocoronariografia e a MFR absoluta (48) (**Figura 3B**). Tais resultados podem ser atribuídos a uma miríade de fatores, incluindo ocorrência de remodelamento luminal, aterosclerose difusa, geometria variável das lesões, além da coexistência de doença microvascular, resultando em redução da capacidade vasodilatadora arteriolar e reduzida MFR (30,38,49). Evidências mais recentes também demonstraram uma associação modesta entre grau de estenose luminal e a MFR quantificada não invasivamente, como no estudo realizado por Taqueti e colaboradores em uma coorte de pacientes encaminhados para coronariografia após o PET cardíaco com ^{82}Rb ou ^{13}N -amônia e acompanhada durante aproximadamente três anos (50). Nessa população, foi observada uma grande variabilidade nas medidas de MFR mesmo entre pacientes com coronárias normais ou com lesões < 50%. A MFR, entretanto, se mostrou associada a ocorrência de eventos cardiovasculares (morte, infarto agudo do miocárdio não-fatal e hospitalização por insuficiência cardíaca) independentemente da gravidade angiográfica da DAC. Tal achado ressalta o valor prognóstico da reserva de fluxo, a qual vem se consolidando na atualidade como um importante marcador de risco cardiovascular (23,51–56).

2.3 Coronariografia e estratégias invasivas para avaliação da CFR

A coronariografia permanece como um dos pilares fundamentais na avaliação da árvore coronariana através de sua visualização direta, a qual permite identificar a presença de lesões estenóticas, definir estratégias terapêuticas e avaliar prognóstico (29). Avanços técnicos permitiram melhorias importantes na qualidade das imagens e redução na frequência de complicações peri- e pós-procedimento, com pacientes deambulando precocemente. Atualmente, diretrizes internacionais apresentam indicações claras para o encaminhamento de pacientes para a avaliação invasiva (9,57–59).

Do ponto de vista técnico, a realização da coronariografia envolve a obtenção de um acesso vascular, mais comumente por via femoral ou radial, por onde é introduzido um fio guia, seguido da introdução de cateter diagnóstico de polietileno ou poliuretano, com diâmetro variando entre 4F e 8F (1F = 0,33mm de diâmetro). É administrado contraste iodado no óstio do vaso para permitir a visualização das coronárias nativas e seus ramos principais, mediante a passagem dos raios-X e o contraste criado entre o vaso e os tecidos cardíacos vizinhos (60). Os raios são então convertidos em imagens que podem ser vistas em monitores fluoroscópicos. Essas imagens são obtidas em múltiplas projeções, de forma a reduzir a superposição dos vasos (61). Recomenda-se que as coronárias sejam visualizadas minimamente nas projeções anterior oblíqua direita e esquerda com angulação cranial e caudal. As projeções mais adequadas, entretanto, devem ser escolhidas levando-se em consideração o tamanho do indivíduo, sua anatomia e a distribuição das lesões presentes (29).

A classificação tradicional baseada apenas no número de vasos acometidos por lesões obstrutivas (um, dois ou três vasos) é conveniente, porém insuficiente para revelar o impacto global da doença no fluxo coronariano e identificar quais pacientes estão sob maior risco de eventos cardiovasculares. Foram então criados escores angiográficos, como forma de quantificar a gravidade e extensão da DAC, além do prognóstico de indivíduos com distintos padrões de doença. Os escores apresentam graus variáveis de complexidade e podem levar em consideração não apenas o número de vasos acometidos, como a localização e gravidade das lesões, presença de colaterais, tortuosidades ou calcificação, além de outras características entendidas como preditoras de maior risco (62). O escore proposto no estudo CASS (*Coronary*

Artery Surgery Study), por exemplo, atribui um ponto a cada vaso coronariano apresentando lesão $\geq 70\%$ de diâmetro, com lesões $\geq 50\%$ no tronco da coronária esquerda sendo consideradas como doença de dois vasos (2 pontos) (63). O valor final é obtido como o somatório de todos os pontos. O escore CASS, portanto, é análogo ao número de vasos acometidos. O escore Gensini, por sua vez, é um escore ordinal e não linear que atribui uma nota a cada lesão baseada no diâmetro de estenose. Cada nota é multiplicada por um fator numérico dependendo da sua localização em um sistema de 11 segmentos coronarianos (64). O escore final se dá pelo somatório das notas atribuídas a todos os segmentos.

O índice prognóstico da doença arterial coronariana (CADPI, do inglês *Coronary Artery Disease Prognostic Index*) é um índice hierárquico que vai de zero a cem, com valores crescentes sendo associados a maior risco de eventos cardiovasculares. Seu cálculo leva em consideração o número de vasos com lesão $\geq 50\%$ (um, dois ou três) e se há acometimento do tronco de coronária esquerda (TCE) e/ou porção proximal da artéria descendente anterior (DA), com doença proximal recebendo notas maiores (65). Em um estudo observacional conduzido por Mark e colaboradores em um centro nos Estados Unidos, observou-se que pacientes com um escore CADPI acima de 37, equivalente a presença de doença de três vasos, dois vasos ou um vaso com estenose $\geq 95\%$ na DA ou $\geq 75\%$ no TCE, apresentaram benefício quando adotada estratégia de revascularização (angioplastia ou cirurgia) em comparação ao tratamento clínico (65). Estudos posteriores também adotaram o mesmo valor como ponto de corte para definir doença angiográfica de alto risco (50,53,66).

Um outro escore, esse mais complexo, é o SYNTAX (*Synergy Between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*), desenvolvido para estimar a complexidade da DAC e o risco pós-procedimento de revascularização (67). O escore incorpora onze características avaliadas na coronariografia, incluindo dominância, presença de oclusões crônicas, calcificação e doença difusa. Os valores do escore variam de zero até mais de 60 na presença de doença de alta complexidade. O estudo SYNTAX demonstrou que, em pacientes com doença de três vasos ou TCE, a cirurgia de revascularização se associou a menor ocorrência de eventos adversos (68). Em uma subanálise estratificada pelos resultados do SYNTAX, foi demonstrada uma importante interação entre o valor do escore e o grupo de intervenção, de forma que entre os pacientes com escore alto (≥ 33), aqueles submetidos à angioplastia com *stent*

apresentaram uma taxa significativamente maior de eventos cardio ou cerebrovasculares após um ano de seguimento.

A análise puramente visual das lesões coronarianas, entretanto, apresenta limitações e está sujeita a grande variabilidade intra e interobservador (69,70). Ademais, ela tende a subestimar lesões $\leq 50\%$ e superestimar aquelas $> 50\%$, além de não avaliar seu impacto funcional (48,71,72). A angiografia coronariana quantitativa (QCA, do inglês *quantitative coronary angiography*) é um método de análise segmentar que permite a avaliação objetiva e mais acurada das dimensões de lesões utilizando métodos computacionais (73–75). Essa técnica supera algumas das limitações da análise visual e estudos já demonstraram discordância significativa entre ambas. Nallamothu e colaboradores avaliaram 175 pacientes submetidos a angioplastia eletiva e análise visual e quantitativa (QCA) das lesões (76). Das 216 lesões tratadas, 213 (98.6%) foram visualmente classificadas como maiores ou iguais a 70% de estenose. Dessas, aproximadamente um quarto (26.3%) foi classificado como $< 70\%$ pela QCA. A avaliação visual superestimou, em média, $8,2 \pm 8,4\%$ do percentual de estenose luminal quando comparada à QCA ($p < 0,001$).

Resultados semelhantes foram demonstrados por Shah e colaboradores, que expandiram os achados para 929 pacientes incluídos no estudo PROMISE (77). Os participantes analisados foram submetidos à coronariografia com análise visual e realização independente de QCA por avaliadores cegos. De forma distinta ao estudo conduzido por Nallamothu, os pacientes apresentavam lesões obstrutivas e não obstrutivas e foram seguidos por um ano. Os autores determinaram uma discordância em 177 (19.1%) dos pacientes cujos vasos foram avaliados visualmente e pelo método de QCA, sendo que desses, em 96,6% dos casos a avaliação visual determinou lesão obstrutiva quando a QCA não. Nesse estudo, os pacientes cujos resultados foram concordantes para a ausência de doença obstrutiva apresentaram menor taxa de eventos adversos, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio e hospitalização por angina instável (0.9%/ano) (77). Apesar de oferecer vantagens em comparação à análise visual tradicional, o QCA também não é capaz de revelar o impacto hemodinâmico de lesões coronarianas epicárdicas. Para isso, surgiram métricas que podem ser calculadas de forma invasiva no momento da avaliação angiográfica e que fornecem informações do ponto de vista fisiológico.

A primeira dessas métricas, a reserva de fluxo fracionado (FFR, do inglês *fractional flow reserve*), foi desenvolvida como um índice de resistência ao fluxo

epicárdico. O FFR é calculado como a razão entre a pressão no vaso coronariano distal (P_d) e a pressão aórtica (P_a) durante a vasodilatação máxima, momento no qual a relação entre a pressão e o fluxo torna-se linear. A pressão distal é avaliada por um sensor de pressão presente na corda guia, já disponível comercialmente (78). Quanto maior a resistência no vaso – causada por uma lesão estenótica focal ou por doença difusa – maior a queda de pressão e, portanto, menor o valor de FFR, aqui entendido como uma aproximação do fluxo coronariano (79,80). Uma de suas vantagens reside no fato de que o FFR não sofre influência do estado hemodinâmico do paciente e integra os efeitos da circulação colateral na perfusão miocárdica (81). A presença de doença difusa pode ser avaliada por manobras de *pullback*, quando é realizada retração gradativa do cateter guia. Na inexistência de lesão epicárdica focal, há um decréscimo progressivo da pressão medida pelo sensor distal, sem queda abrupta indicativa desse tipo de lesão (82). Ensaios clínicos, estudos observacionais e metanálises já demonstraram a importância do emprego do FFR para avaliação do impacto funcional de uma lesão e na tomada de decisão quanto à revascularização (83–86). Lesões com $\text{FFR} > 0,8$ não se associam a presença de isquemia e não foi demonstrado benefício quando realizada intervenção nesse tipo de lesão (87). Por sua vez, o ensaio clínico FAME 2 demonstrou benefício quando lesões com $\text{FFR} \leq 0,8$ foram tratadas com *stents* farmacológicos em comparação ao grupo que recebeu apenas tratamento farmacológico otimizado (88).

A reserva de fluxo coronariano (CFR) também pode ser avaliada de forma invasiva. De forma complementar ao Doppler, já mencionado anteriormente, cordas-guia com sensores térmicos podem ser usados para avaliar a capacidade vasodilatadora coronariana por meio de técnicas de termodiluição. Para realização desse método, solução salina intracoronariana é injetada no óstio da coronária. O tempo médio de trânsito entre o início da injeção da solução e sua detecção pelo sensor térmico na porção distal da corda-guia é registrado como uma curva de termodiluição. Os tempos médios de trânsito estão inversamente relacionados ao fluxo sanguíneo coronariano e a CFR ($\text{CFR}_{\text{termo}}$) é definida como a razão entre o tempo médio de repouso ($T_{mn \text{ repouso}}$) e o tempo médio de trânsito hiperêmico ($T_{mn \text{ hip}}$) (89–91). A CFR determinada invasivamente, entretanto, é altamente influenciada pelo estado hemodinâmico do paciente no laboratório de hemodinâmica, o qual pode mudar entre as medidas de fluxo em repouso e após vasodilatação máxima. Além

disso, a CFR não diferencia entre os efeitos da doença epicárdica ou disfunção microvascular (91).

$$CFR_{termo} = \frac{\frac{1}{T_{mn\ hip}}}{\frac{1}{T_{mn\ repouso}}} \rightarrow CFR_{termo} = \frac{T_{mn\ repouso}}{T_{mn\ hip}}$$

Equação 1: CFR_{termo} corresponde à medida invasiva de reserva de fluxo coronariano utilizando-se técnicas de termodiluição, $T_{mn\ repouso}$ corresponde ao tempo médio de trânsito em repouso e $T_{mn\ hip}$ corresponde ao tempo médio de trânsito hiperêmico (89–91).

Com esse intuito, uma métrica específica para microcirculação foi desenvolvida. O conceito de índice de resistência microvascular (IMR, do inglês *index of microvascular resistance*) é baseado na lei de Ohm aplicada à circulação coronariana (92–94). Segundo a lei de Ohm, a diferença de voltagem em um sistema é diretamente proporcional à resistência e à corrente elétrica ($V = I \times R$). Na circulação coronariana, a voltagem corresponde à diferença entre a pressão distal no vaso e a pressão venosa (P_v), enquanto a corrente corresponde ao fluxo coronariano (92). A resistência mínima é equivalente àquela medida no momento de hiperemia máxima. Como a pressão venosa pode ser considerada nula e o fluxo é o inverso do tempo de trânsito médio na hiperemia máxima ($T_{mn\ hip}$), o IMR final corresponde ao produto da pressão distal (P_d) e $T_{mn\ hip}$. A resistência microvascular (IMR), portanto, é expressa como:

$$IMR = \frac{P_d - P_v}{\frac{1}{T_{mn\ hip}}} \rightarrow IMR = P_d \times T_{mn\ hip}$$

Equação 2: IMR corresponde ao índice de resistência microvascular, P_d a pressão distal no vaso, P_v à pressão venosa (considerada nula) e $T_{mn\ hip}$ corresponde ao tempo médio de trânsito hiperêmico (92).

Para seu cálculo são empregados cateteres que possuem sensores de pressão e temperatura, já disponíveis comercialmente, e que podem ser usados para a quantificação da CFR_{termo} e do FFR simultaneamente à obtenção do IMR. A medida do tempo de trânsito é realizada após injeção de adenosina intravenosa ou papaverina intracoronariana, como descrito acima para a quantificação da CFR_{termo} (92,94). O

cálculo do IMR é especialmente importante na avaliação de pacientes com suspeita de DCM e coronárias normais. Nessa população, novos estudos são necessários para determinar a melhor estratégia para redução de sintomas e melhora do perfil de risco. Lee e colaboradores conduziram um estudo no qual acompanharam pacientes consecutivos submetidos a coronariografia com medidas de FFR, CFR_{termo} e IMR em quatro hospitais sul coreanos (94). Valores de $FFR > 0,8$ e um $CFR \geq 2$ foram considerados como normais. Os autores observaram que em 31,3% dos pacientes, os valores de FFR e CFR eram discordantes. Quando analisados apenas os pacientes com $FFR > 0,8$, aqueles com CFR reduzido e IMR elevado – fenótipo indicativo de doença da microvasculatura – apresentaram maior taxa de eventos adversos em comparação aos outros grupos resultantes de combinações entre resultados de CFR e IMR. Nessa população, IMR e CFR_{termo} foram capazes de estratificar o risco de indivíduos com FFR considerado normal e a presença de DCM foi um preditor significativo de eventos (94).

Nas próximas seções discutiremos de forma mais detalhada os métodos de imagem da perfusão miocárdica, amplamente empregados na avaliação de pacientes com DAC conhecida ou suspeita, suas limitações e como a quantificação não invasiva da MFR pode auxiliar no diagnóstico e estratificação de risco dessa população. Em seguida, serão apresentados os aspectos técnicos necessários à quantificação do fluxo e como inovações tecnológicas permitiram que a CPM fosse utilizada para essa finalidade.

2.4 Métodos de imagem da perfusão miocárdica na avaliação da doença arterial coronariana

A imagem de perfusão miocárdica (MPI, do inglês *myocardial perfusion imaging*) engloba técnicas de Cardiologia Nuclear baseadas no uso de radiotraçadores, substâncias químicas cuja estrutura possui um isótopo emissor de radiação. O radiotraçador é administrado por via intravenosa e transportado através da corrente sanguínea para o interior dos cardiomiócitos viáveis, onde ele é retido e emite a radiação. A emissão é proporcional à captação do radiotraçador em determinado território miocárdico, a qual por sua vez é proporcional ao fluxo sanguíneo nesse território. A radiação emitida pelo coração pode ser captada por equipamentos que a transformam em sinal eletrônico e posteriormente, em imagens.

Esse mecanismo permite identificar áreas de hipocaptação do radiofármaco, indicativas de isquemia e/ou fibrose do tecido miocárdico. A imagem de perfusão miocárdica inclui duas técnicas principais: a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single-photon emission computed tomography*) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Na sequência, abordaremos brevemente outras técnicas capazes de avaliar o fluxo miocárdico de forma não invasiva, como a ressonância magnética cardíaca e a tomografia computadorizada.

2.4.1 Cintilografia de perfusão miocárdica

2.4.1.1 Aspectos técnicos e aplicação clínica

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um método de imagem amplamente utilizado na avaliação de indivíduos com DAC conhecida ou suspeita e inúmeros estudos já demonstraram seu valor diagnóstico e prognóstico nessa população (6–8,93). As Diretrizes de Cardiologia Nuclear do *American College of Cardiology*, *American Heart Association* e *American Society of Nuclear Cardiology* de 2003 (2003 ACC/AHA/ASNC *Radionuclide Imaging Guidelines*) descreveram a acurácia diagnóstica da CPM para detecção de DAC obstrutiva (94). Foram reportadas sensibilidades de 87% e 89% e especificidades de 73% e 75% para CPM com exercício físico e estresse farmacológico, respectivamente. Uma metanálise recente comparou a acurácia diagnóstica da CPM e outros métodos de imagem para identificação de DAC hemodinamicamente significativa em 2048 pacientes submetidos à coronariografia com medidas de FFR (95). Nessa população, a CPM apresentou sensibilidade agregada de 74% e especificidade de 79% para detecção de lesões com impacto funcional ao exame invasivo. De forma semelhante, outra revisão descreveu uma sensibilidade de 86% e especificidade de 74% para detecção de DAC significativa à coronariografia (96). Do ponto de vista técnico, a CPM é considerada uma modalidade bastante robusta, com protocolos de aquisição e interpretação das imagens já bem estabelecidos.

Os radiotraçadores utilizados na CPM são emissores de radiação gama (fótons) e as imagens obtidas representam a magnitude da captação e a localização da emissão (29). Os radiotraçadores mais amplamente empregados para avaliar a

perusão na CPM são aqueles marcados com tecnécio 99-meta estável (^{99m}Tc), dentre eles o sestamibi e o tetrofosmin. Ambos são compostos lipossolúveis com taxa de extração de cerca de 60% (95). O ^{99m}Tc possui uma meia vida de seis horas e emite fótons com energia de 140 keV, superior ao tálio-201 (^{201}Tl), outro radiotraçador utilizado na CPM. Importante notar que os traçadores marcados com ^{99m}Tc não sofrem redistribuição como o ^{201}Tl e nos protocolos utilizando ^{99m}Tc são necessárias duas injeções do radiotraçador, nas fases de repouso e estresse.

Os equipamentos empregados para captação da radiação gama e para sua conversão em imagens interpretáveis clinicamente são denominados gama câmaras. As gama câmaras tradicionais, conhecidas como *Anger*, possuem detectores formados por cristais de iodeto de sódio (NaI) que tipicamente medem 9.5 mm de espessura, podendo variar entre 6.35 mm e 15.9 mm (96). Os colimadores são estruturas que atuam como “filtros” interpostos entre os detectores e a fonte emissora de radiação, garantindo que apenas fótons oriundos de determinadas direções atinjam o detector. Os colimadores são compostos de material denso, como o chumbo, e podem ter uma geometria particular, que facilita ou dificulta a chegada dos fótons (97). Algumas das geometrias comumente empregadas em colimadores de gama câmaras tradicionais são as de orifícios paralelos (*parallel-hole*), orifícios convergentes ou divergentes, além dos colimadores *pinhole* (em português “buraco de alfinete”). Esses últimos apresentam um pequeno orifício, através do qual o objeto de interesse é projetado no detector de forma invertida, permitindo magnificação ou minimização das imagens (97). Múltiplos *pinholes* (*multi-pinhole*) podem ser combinados e arranjados em um único colimador, de forma a aumentar a sensibilidade para detecção dos fótons (98).

Uma vez atingidos pela radiação originada do paciente após injeção do material, os cristais existentes nos detectores são excitados e emitem radiação visível, fenômeno chamado de cintilação nas gama câmaras tradicionais. Essa radiação é então convertida em sinais eletrônicos pelos tubos fotomultiplicadores (**Figura 5A**). Nas câmaras com detectores semicondutores, por sua vez, o sinal é convertido de forma direta, sem necessidade do fenômeno de cintilação ou dos tubos fotomultiplicadores (**Figura 5B**). Grande parte das gama câmaras tradicionais possuem uma ou duas cabeças contendo os detectores, as quais giram ao redor do paciente para adquirir cortes em múltiplos ângulos. Os cortes, ou tomogramas, serão utilizados durante a fase de reconstrução para gerar as imagens tridimensionais que

representam a distribuição do radiotraçador no órgão (96). Após reconstrução e processamento das imagens, o coração é representado sob a forma de eixos, os quais incluem o eixo curto e os eixos longos vertical e horizontal. Essa forma de representação diminui a superposição de estruturas e garante uma visualização clara da forma tridimensional do coração e de sua perfusão (99).

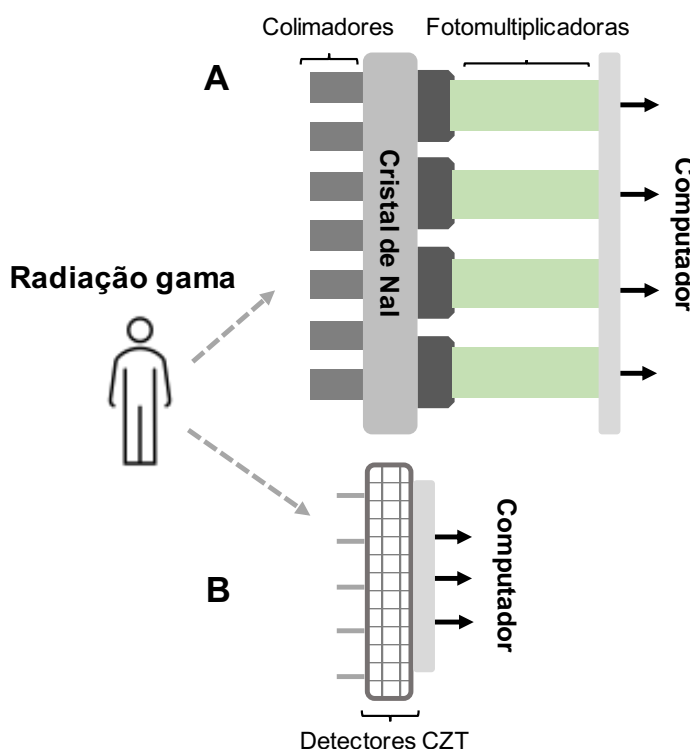


Figura 5: Esquema de arranjo dos detectores em gama câmaras Anger (A) e gama câmaras com detectores semicondutores, como do tipo CZT (B). Nas gama câmaras tradicionais a radiação gama é captada e convertida em luz visível, que por sua vez é convertida em sinal eletrônico após passagem pelos tubos fotomultiplicadoras. Já naquelas com detectores semicondutores, os raios gama atingem os cristais e são convertidos diretamente em sinal eletrônico, sem o fenômeno de cintilação (17,18,96)

2.4.1.2 Interpretação das imagens de perfusão e sua natureza relativa

A interpretação das imagens da CPM se baseia primordialmente na identificação de áreas de hipocaptção do radiotraçador no miocárdio (96). Quando a hipocaptção está presente nas imagens da fase de estresse e é revertida no repouso, presume-se que há isquemia. Quando a hipocaptção é fixa, ou seja, está presente nas imagens de estresse e repouso, a existência de fibrose é sugerida (como em áreas de infarto). A extensão e localização desses defeitos possuem grande importância diagnóstica e podem ser descritos de forma qualitativa ou semiquantitativa, utilizando-se um sistema padronizado com 17 segmentos. A cada

segmento é dada uma nota de zero a quatro, de acordo com o grau de captação do traçador. A nota zero corresponde à perfusão normal e a nota quatro corresponde à ausência total de atividade naquele segmento. A partir das notas de cada segmento, é possível calcular escores (96). O escore somado de estresse (SSS, do inglês *summed stress score*) é obtido somando-se as notas de todos os 17 segmentos após o estresse, e reflete o defeito perfusional total do miocárdio, incluindo áreas de isquemia e fibrose. O escore somado de repouso (SRS, do inglês *summed rest score*) é obtido também pela soma das notas de todos os segmentos durante a fase de repouso, e reflete a extensão e gravidade de defeitos fixos. Por sua vez, o escore somado de diferença (SDS, do inglês *summed difference score*) é calculado como a diferença entre o SSS e o SRS, e indica o grau de reversibilidade dos defeitos, ou seja, corresponde a áreas isquêmicas ou hibernantes. O uso de um sistema numérico padronizado internacionalmente permite a avaliação concomitante da extensão e gravidade dos defeitos perfusionais de forma reprodutível e fornece informações importantes do ponto de vista prognóstico (100,101).

As imagens de perfusão obtidas nos protocolos de CPM, assim como na PET, possuem natureza relativa, ou seja, refletem a área com defeito mais acentuado. Esse fenômeno se deve ao processo de normalização das imagens, no qual a atividade miocárdica é normalizada utilizando-se os pixels mais “quentes”, ou seja, áreas de maior atividade (102,103) (**Figura 6**). Dessa forma, a região com maior captação e retenção do radiotraçador torna-se o parâmetro e a perfusão de todos os demais segmentos será comparada a essa região. Portanto, pressupõe-se sempre a existência de uma região com perfusão normal, cuja atividade teórica seria de 100% (41). Dado que a captação e retenção dos radiotraçadores utilizados na CPM não é de 100%, as imagens de perfusão normalizadas tendem a reduzir o contraste entre regiões com alto e baixo fluxo sanguíneo (MBF). A natureza relativa das imagens é particularmente problemática em pacientes com doença obstrutiva multivascular, nos quais todos os territórios coronarianos podem apresentar fluxo reduzido. Nesse cenário, não se estabelece heterogeneidade na captação do radiotraçador, ainda que nenhum território possua perfusão verdadeiramente normal. Pacientes com doença grave, portanto, podem apresentar exames normais ou com defeitos perfusionais incompatíveis com a extensão e gravidade da doença. Esse fenômeno foi chamado de “isquemia balanceada” (12,13). Nessa situação, a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo e da MFR revelaria o impacto hemodinâmico real da doença subjacente e

auxiliaria na tomada de decisão clínica. Um relato desse tipo de caso clínico foi publicado por nosso grupo e pode ser encontrado no **Anexo E** (104). Na próxima seção discutiremos os aspectos técnicos da quantificação da MFR utilizando a PET e em seguida, os avanços tecnológicos que tornaram factível estimar a MFR utilizando-se a CPM.

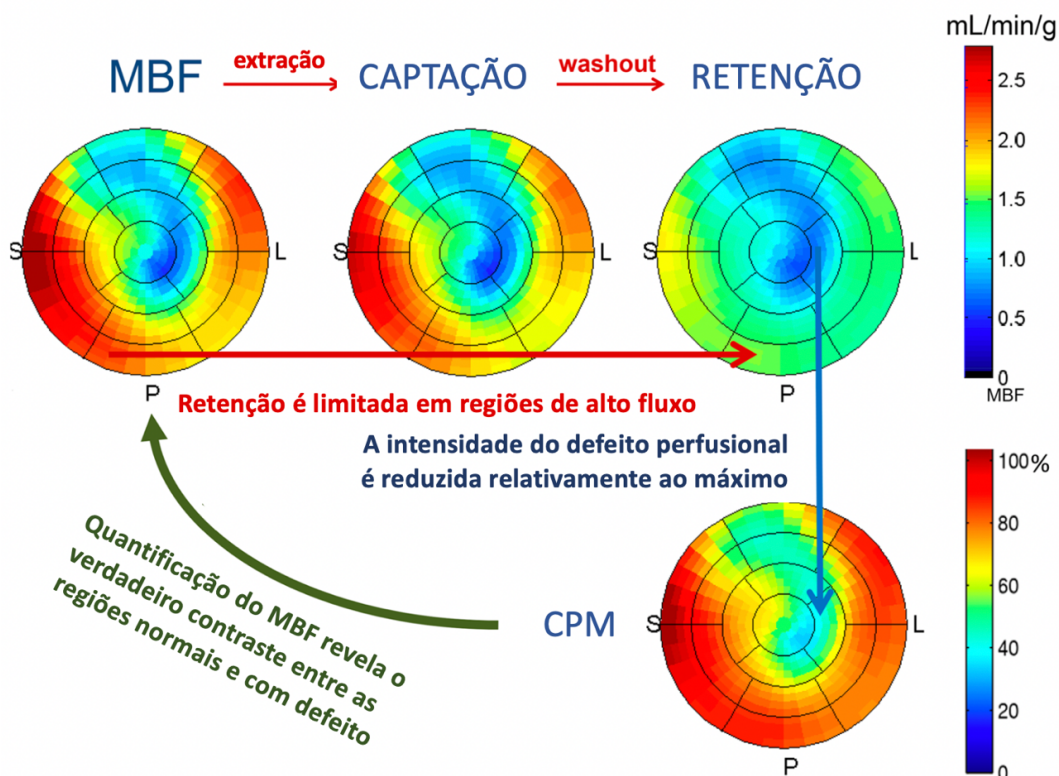


Figura 6: Mecanismo de normalização das imagens tradicionais de perfusão (CPM). As imagens de perfusão obtidas com a PET e SPECT possuem natureza relativa e são geradas a partir de mapas de retenção normalizados. Entretanto, as taxas de captação e retenção de grande parte dos radiotraçadores utilizados na CPM é incompleta, especialmente em situações de alto fluxo (ver Figura 7). Portanto, as imagens de perfusão normalizadas tendem a reduzir o contraste entre regiões com alto e baixo fluxo sanguíneo. Essa perda de contraste pode provocar a subestimação de defeitos e consequentemente, da gravidade e extensão da doença subjacente. A quantificação absoluta do MBF reestabelece esse contraste e é capaz de fornecer informações importantes acerca da gravidade e localização das áreas de defeito perfusional. Adaptado de Murthy et al. (41)

2.4.2 Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) é uma importante ferramenta na avaliação de indivíduos com DAC conhecida ou suspeita e possui valor diagnóstico e prognóstico bem estabelecidos (22,105,106). Quando comparada a outras modalidades, a PET apresenta vantagens como excelente resolução espacial e temporal, acurácia na avaliação da função e perfusão do VE, baixa exposição dos

pacientes à radiação (dada a rápida meia-vida dos radiotraçadores), além da possibilidade da quantificação do fluxo miocárdico de forma global ou regional (107,108). A MFR obtida utilizando-se PET reflete simultaneamente os efeitos hemodinâmicos da doença obstrutiva epicárdica focal, da aterosclerose difusa e da disfunção microvascular, sendo que essa última frequentemente coexiste com a DAC obstrutiva em pacientes sintomáticos (20,29,30).

Os radiofármacos utilizados para estudos de perfusão e quantificação da MFR com PET são emissores de pósitrons, partículas beta positivamente carregadas. Os pósitrons são emitidos durante o processo de decaimento radioativo, quando o núcleo atômico se torna estável. Após sua emissão do núcleo, o pósitron colide com elétrons existentes em átomos que compõem os tecidos humanos. Em seguida à colisão, pósitron e elétron são aniquilados, gerando energia sob a forma de dois raios gama com energia de 511 keV que viajam em direções diametralmente opostas. Os detectores dos equipamentos de PET são então capazes de identificar esses raios e registrar sua origem temporal e espacial (107,108). A distribuição da atividade do radiotraçador é registrada em múltiplos ângulos ao redor do paciente e as projeções geradas são utilizadas para reconstrução das imagens. Ao mecanismo de detecção coincidente podem ser atribuídas a alta resolução espacial e temporal do método. Os principais radiotraçadores empregados nessa modalidade são a amônia marcada com nitrogênio-13 (^{13}N -amônia) e o cloreto de rubídio-82 (^{82}Rb). Dada a sua rápida meia-vida, a produção de ^{13}N -amônia requer um ciclotron local, fato que aumenta significativamente os custos de produção e manutenção da instituição. O ^{82}Rb , entretanto, é produzido a partir de um gerador de rubídio/estrôncio ($^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$), cuja duração gira em torno de quatro a oito semanas (41).

O radiotraçador ideal para quantificação do fluxo coronariano apresentaria 100% de extração da corrente sanguínea para o tecido miocárdico, além de 100% de retenção neste tecido. Assim, a relação hipotética entre o fluxo coronariano e a atividade do radiotraçador captada pelo equipamento seria perfeitamente linear ao longo de uma ampla faixa de valores de fluxo. Entretanto, os radiotraçadores atualmente disponíveis não apresentam essas propriedades e quando valores mais altos de fluxo são alcançados (como durante o estresse farmacológico), suas taxas de extração decrescem (41,93,109) (**Figura 7**). O ^{82}Rb possui taxas de extração e retenção menores do que a ^{13}N -amônia, enquanto a água marcada com oxigênio-15 (^{15}O -água) apresenta taxa de retenção praticamente nula, fato que dificulta sua

utilização para aquisição de imagens estáticas de perfusão. As propriedades físico-biológicas de cada um dos radiotraçadores impacta diretamente o processo de análise das imagens e demanda o emprego de modelos cinéticos específicos que levem em consideração as taxas de extração e retenção, bem como o efeito de volume parcial (110). A contaminação devido à existência de estruturas adjacentes que captam o radiotraçador e portanto, também emitem radioatividade (*spillover*), contribui para a degradação da imagem e para perturbações na quantificação da MFR (111).

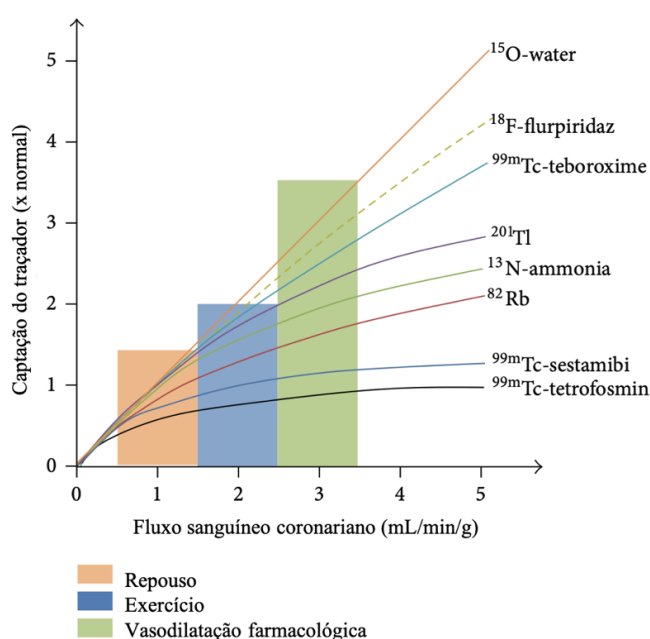


Figura 7: Relação entre a captação dos radiotraçadores existentes para PET e SPECT e o fluxo sanguíneo coronariano. O radiotraçador ideal para quantificação do fluxo coronariano apresentaria extração e retenção completas no tecido miocárdico. Entretanto, observa-se que a taxa de extração tende a decrescer com o aumento no fluxo. Adaptado de Sogbein et al. (112).

A quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico requer o registro acurado do transporte do radiotraçador do compartimento plasmático para o coração e o uso de modelos compartimentais que descrevem matematicamente esse fluxo ao longo do tempo (41,93,111,113). As curvas de tempo-atividade (TAC, do inglês *time-activity curves*) são geradas a partir do registro dinâmico do transporte do traçador até sua distribuição no órgão de interesse pelo equipamento de PET, em um modo denominado “list” (*list-mode*). Nesse modo de aquisição, todo o transporte do material radioativo é capturado de forma contínua em rápidos quadros (*frames*), desde sua injeção intravenosa, chegada às cavidades miocárdicas e distribuição para o músculo

cardíaco, no caso da determinação do fluxo miocárdico (**Figura 8**). Esses quadros, ou *frames*, tem duração bastante rápida nos primeiros momentos da aquisição, especialmente durante a chegada do material ao coração, dadas as mudanças rápidas em sua distribuição. Em oposição aos *frames* iniciais de rápida duração, os *frames* finais têm duração mais longa (de 1 a 5 minutos) e refletem a fase tecidual da aquisição, quando o radiotraçador já atingiu o equilíbrio com o tecido muscular cardíaco. É nessa fase que as imagens de perfusão também são adquiridas.

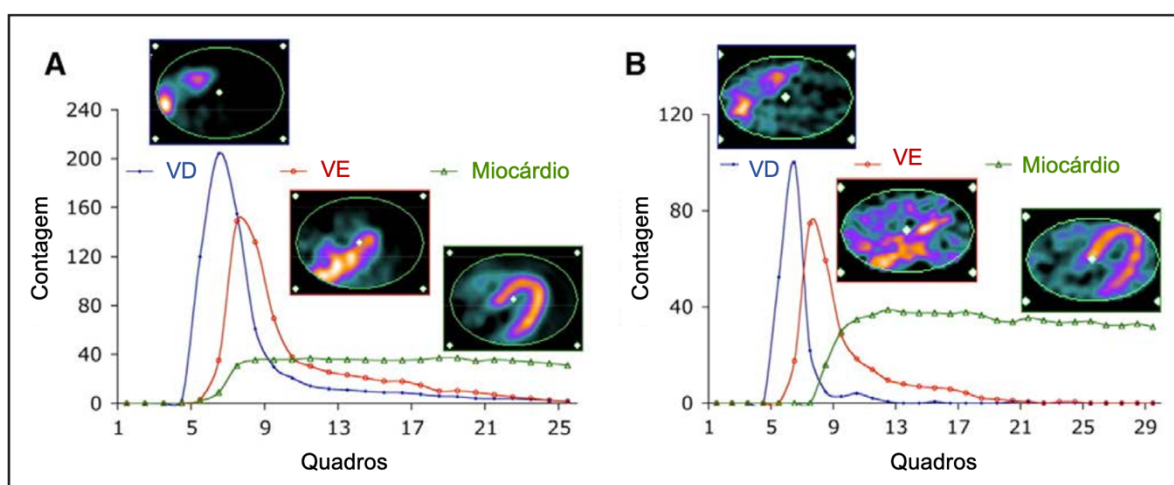


Figura 8: Esquema das curvas de tempo-atividade obtidas após processamento das imagens dinâmicas com PET utilizando-se ^{82}Rb (A) e ^{13}N -amônia (B). As curvas azuis correspondem ao pico de atividade no ventrículo direito, seguido pela chegada do material ao VE (curva vermelha). Segue-se a fase de equilíbrio do material entre o espaço intravascular e o músculo cardíaco, cuja atividade é demonstrada na curva tecidual (curva verde). Adaptado de El Fakhri et al. (114).

As séries dinâmicas adquiridas com PET são então salvas sob a forma de arquivos para em seguida serem processadas e reconstruídas utilizando-se diferentes algoritmos de reconstrução e softwares já disponíveis comercialmente. Para estimar os valores absolutos de MBF e MFR, as curvas de tempo-atividade são aplicadas a modelos matemáticos que descrevem a cinética dos traçadores no tempo e no espaço a partir de equações diferenciais complexas. Os principais modelos compartimentais utilizados atualmente são o modelo de um ou dois compartimentos, além do modelo simplificado de retenção (*net retention*). Todos os modelos levam em consideração as propriedades específicas de cada radiotraçador, como sua taxa de extração e retenção pelo tecido miocárdico. A concentração arterial do traçador pode ser definida como a atividade existente no átrio esquerdo, ventrículo esquerdo ou aorta, ao se

determinar uma região de interesse (ROI, do inglês *region of interest*) em um desses locais.

As trocas dinâmicas entre o sangue arterial e o tecido miocárdico podem ser descritas de forma simples por um modelo compartimental onde $C_a(t)$ e $C_m(t)$ representam a concentração de atividade em função do tempo no sangue e no miocárdio, respectivamente. A taxa de captação, representada pela variável K_1 , reflete a transferência do traçador oriundo do sangue arterial em direção ao tecido. Já a taxa de *washout*, ou retorno do traçador de volta ao sangue é representada por k_2 . A taxa de captação K_1 é dependente do fluxo sanguíneo (MBF) e da fração de extração (FE) específica de cada radiotraçador, e obtida como o produto dessas duas variáveis (Equação 3) (115). A FE pode ser definida como a fração do radiotraçador que é extraída para o tecido durante sua passagem pelos capilares. O conceito de FE foi expandido de forma detalhada por Renkin e Crone, cujo modelo criado considera o capilar como um tubo cilíndrico rígido (116).

$$K_1 = MBF \times FE$$

Equação 3: K_1 corresponde à taxa de captação, MBF corresponde ao fluxo sanguíneo miocárdico e a FE corresponde à taxa de extração inerente à cada radiotraçador.

O modelo de um compartimento considera que a atividade do traçador no sangue arterial é conhecida, enquanto o traçador é trocado com o compartimento tecidual (ou extravascular). Já o modelo de dois compartimentos considera o sangue como um compartimento adicional, cuja concentração do traçador também precisa ser determinada. O compartimento tecidual pode ser ainda subdividido em espaço intersticial e espaço intracelular (modelo de três compartimentos), com trocas adicionais entre esses compartimentos. O modelo de retenção simplificada, por sua vez, assume que o radiotraçador é completamente retido no interior celular, sem *washout* subsequente (93,117), podendo ser considerado uma simplificação do modelo de dois compartimentos. Nesse caso, o MBF é estimado a partir da taxa de retenção do traçador (R), conjuntamente à atividade tecidual tardia medida após sua primeira passagem. O modelo de retenção foi descrito inicialmente por Leppo (118) e Yoshida (117) e propõe que se o tempo do fluxo for adequadamente longo e distante da injeção do traçador, a concentração do mesmo no espaço livre extravascular é

negligenciável em comparação à sua concentração tecidual. O fluxo (MBF) pode então ser obtido de maneira simples determinando-se a contagem tecidual em um momento (t) correspondente à fase de retenção e a integral da função arterial até esse momento (t). Como a contagem coletada é integrada por um período mais longo de tempo, o modelo cinético de retenção é capaz de reduzir o ruído dos dados, melhorando o sinal e a qualidade das estimativas de fluxo (93,113,115).

Yoshida e colaboradores demonstraram uma excelente correlação entre os valores de MBF estimados pelo modelo simplificado de retenção e pelo modelo compartimental tradicional com ^{82}Rb e ^{13}N -amônia (117). A grande vantagem do modelo de retenção, portanto, reside na sua facilidade de aplicação na prática clínica, em comparação aos modelos compartimentais que demandam a análise de múltiplas séries dinâmicas do PET. Quanto maior o número de compartimentos incluídos em um modelo, maior a dificuldade técnica para sua implementação. Atualmente acredita-se que o modelo de retenção seja especialmente promissor na quantificação de fluxo com a CPM, dado sua melhor razão sinal-ruído e menor suscetibilidade a variações na interpretação das séries dinâmicas. Deve-se ressaltar a importância de garantir que o paciente permaneça imóvel durante o protocolo de aquisição, dado que movimentos podem alterar a curva de tempo-atividade, levando a valores erráticos da MFR (111). Entretanto, grande parte dos softwares disponíveis na atualidade oferecem a possibilidade de corrigir manualmente pequenas variações no eixo de movimento. Uma descrição mais detalhada da compartimentalização e modelagem cinética cardíaca pode ser encontrada em outros artigos (93,113).

Estudos prévios já demonstraram que a quantificação da MFR obtida usando PET adiciona informação à imagem de perfusão tradicional na identificação de doença de três vasos. Ziadi e colaboradores confirmaram que a MFR é um preditor independente para existência de doença multiarterial em pacientes encaminhados para PET cardíaco e coronariografia (22). Ademais, uma MFR preservada foi associada a probabilidade muito baixa de doença de três vasos (cerca de 11%), enquanto a redução progressiva da MFR foi associada a um aumento na probabilidade da mesma (22). Clinicamente, portanto, a MFR pode auxiliar na identificação de pacientes portadores de DAC obstrutiva multiarterial. Do ponto de vista prognóstico, a obtenção da reserva de fluxo com PET já se estabeleceu como marcador quantitativo de risco cardiovascular, ao permitir a reclassificação de pacientes de intermediário e alto risco, e fornecer informação prognóstica adicional a

fatores de risco tradicionais, função do VE, e anormalidades perfusionais (23,50,66). Dessa forma, indivíduos com uma MFR reduzida, tradicionalmente considerada menor do que dois (ou seja, uma incapacidade de ao menos dobrar o fluxo sanguíneo durante o estresse em relação ao repouso), estão sob risco aumentado de eventos cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio, hospitalização por insuficiência cardíaca e morte (23,50,51,119,120).

A quantificação da MFR é uma ferramenta diagnóstica especialmente importante em pacientes sintomáticos e sem doença obstrutiva ao exame anatômico. Esse grupo é significativamente representado por mulheres, cujos sintomas são frequentemente atribuídos a causas não-cardíacas e cujo manejo é dificultado pela ausência de ferramentas diagnósticas adequadas (121–123). Nessa população, uma reserva de fluxo reduzida sem evidência de doença obstrutiva é indicativa de disfunção microvascular, quadro que envolve alterações anatômicas e funcionais da microcirculação coronariana (30). Estudos prévios demonstraram que a disfunção microvascular é igualmente prevalente em homens e mulheres sintomáticos encaminhados para a realização de PET cardíaco e sem doença obstrutiva (51,124). Na presença de MFR reduzida, pacientes de ambos os sexos apresentaram maior taxa de eventos adversos quando comparados aqueles com MFR preservada, mesmo quando o escore de cálcio foi igual a zero (51). Adicionalmente, reduções da MFR foram associadas a maior risco de eventos cardiovasculares independentemente da gravidade angiográfica da DAC, destacando as implicações clínicas da disfunção microvascular e doença aterosclerótica não-obstrutiva (50).

2.4.3 Outros métodos não-invasivos de quantificação da MFR

2.4.3.1 Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardíaca (CMR, do inglês *cardiac magnetic resonance*) também surgiu como uma ferramenta capaz de quantificar a MFR, além de permitir uma avaliação integrada da perfusão e função do VE. Sua principal vantagem em relação ao PET é a ausência de radiação ionizante, além de uma boa resolução espacial e temporal, as quais permitem a aquisição de imagens dinâmicas. De forma semelhante à PET, a MFR obtida por ressonância magnética também é calculada como a razão entre a fluxo hiperêmico induzido farmacologicamente e o fluxo no repouso. Os protocolos de aquisição envolvem a injeção de contraste a base de gadolínio, com obtenção das imagens de primeira passagem. Curvas de tempo-intensidade são geradas a partir de modelos cinéticos apropriados e a quantificação do fluxo pode ser feita por métodos quantitativos e semiquantitativos (93,125,126). Valores reduzidos de MFR obtidos com a CMR foram recentemente associadas a eventos cardiovasculares adversos, independentemente de fatores de risco tradicionais em pacientes com DAC conhecida ou suspeita (127). Uma limitação do método consiste na possibilidade de saturação do sinal durante administração do agente de contraste sob a forma de bolus único, com comprometimento da função arterial e da estimativa dos valores de fluxo miocárdico (128,129). Uma limitação adicional é a contraindicação do uso de contraste em pacientes com doença renal crônica e baixas taxas de filtração glomerular.

2.4.3.2 Tomografia computadorizada cardíaca

Estudos recentes sugeriram a possibilidade de utilização da tomografia computadorizada (TC) cardíaca para estimar o fluxo coronariano de forma dinâmica, utilizando contraste iodado (130,131). A TC dinâmica é adquirida em repouso e após estresse farmacológico, de maneira sincronizada ao eletrocardiograma (ECG). Devido às semelhanças técnicas com a ressonância, as curvas de tempo-intensidade e a modelagem cinética foram adaptadas a partir desta última para obter estimativas absolutas do fluxo e MFR (93). O uso da TC para avaliação da MFR oferece a possibilidade de realizar avaliação funcional e anatômica de forma concomitante,

incluindo a obtenção de dados sobre a existência de doença obstrutiva, composição da placa aterosclerótica, bem como sua localização e existência de remodelamento luminal (132). Apesar de sua alta resolução espacial, uma desvantagem importante da TC envolve a maior exposição à radiação, quando comparada a outros métodos de imagem, bem como a necessidade de uma maior dose de contraste iodado. No entanto, inovações no *hardware* e *software* dos equipamentos, incluindo novos algoritmos de reconstrução, têm permitido o uso de doses mais baixas de radiação (133). A quantificação da MFR utilizando TC, entretanto, ainda permanece predominantemente restrita a centros de pesquisa.

2.4.3.3 Ecocardiograma transtorácico com Doppler

O ecocardiograma transtorácico com Doppler é uma técnica amplamente disponível, de custo relativamente baixo, que pode ser empregada para quantificar a velocidade do fluxo coronariano na artéria descendente anterior (DA) em repouso e após estresse induzido por vasodilatador. O mapeamento de fluxo com Doppler colorido é usado inicialmente para visualização da artéria e a velocidade do fluxo sanguíneo na DA média-distal é medida pelo Doppler de onda pulsada (134). A reserva de fluxo é então calculada como a razão entre a velocidade do fluxo diastólico no estresse máximo e o fluxo em repouso. Apesar de sua disponibilidade e ausência de radiação ionizante, o ecocardiograma com Doppler é operador-dependente e requer uma visualização adequada da DA. Isso pode ser particularmente desafiador em pacientes obesos e naqueles com janelas acústicas ruins (135). O comprometimento da velocidade do fluxo sanguíneo coronariano também se mostrou associado a um pior prognóstico cardiovascular em alguns estudos (136,137). Entretanto, dada a escassez de operadores treinados, a realização do ecocardiograma com análise de fluxo também permanece restrita a centros de pesquisa.

2.5 Avanços tecnológicos na cintilografia de perfusão miocárdica

Inovações tecnológicas recentes permitiram otimizar os protocolos de aquisição de imagens com a administração de menores doses de radiação aos pacientes submetidos a CPM. O primeiro avanço consistiu na incorporação de novos métodos de reconstrução, chamados de iterativos. Esses algoritmos envolvem maior complexidade computacional e se baseiam em modelos matemáticos que, resumidamente, comparam múltiplas vezes as imagens originais adquiridas pelo equipamento e as projeções calculadas pelo modelo (138). Alguns dos algoritmos iterativos mais comumente utilizados na atualidade são o *ordered subset expectation maximization* (OSEM) e *maximum likelihood expectation-maximization* (MLEM). Esses algoritmos permitem a correção de artefatos e uma melhora significativa da qualidade das imagens finais, mesmo quando doses menores de radiotraçador são empregadas. Os métodos de reconstrução iterativa estão além do escopo dessa tese e são discutidos extensivamente em outros estudos (139–143).

Novos tipos de colimadores também representaram um importante avanço ao aumentar a sensibilidade aos fótons, como os colimadores *multipinhole* e os colimadores convergentes, já descritos anteriormente. Nesse último tipo de colimador, as paredes são distribuídas de forma convergente com o foco no órgão. Essa configuração permite que uma maior área do detector seja exposta aos fótons, aumentando assim sua sensibilidade (97).

2.5.1 Gama câmaras com detectores CZT

Um expressivo progresso rumo à melhoria da qualidade das imagens da CPM e menor exposição à radiação foi o desenvolvimento de gama câmaras com detectores semicondutores em estado sólido, compostos por cristais de telureto de cádmio e zinco (CdZnTe ou CZT). Os cristais CZT são produzidos a partir do método de crescimento de cristais, baseados primordialmente no derretimento de quantidades semelhantes dos elementos em ambientes de alta pressão (144). Os detectores construídos com esse tipo de cristal possuem tamanho consideravelmente menor do que aqueles compostos de NaI e apresentam maior sensibilidade aos fótons quando comparados a esses últimos (17). Atualmente existem dois grandes fabricantes desse tipo de equipamento no mercado internacional. Ambos produzem gama câmaras com

detectores CZT dedicadas exclusivamente a estudos cardíacos (Discovery NM 530, GE Healthcare e D-SPECT, Spectrum Dynamics), porém com diferenças no número, tamanho e arranjo espacial dos detectores e colimadores (19,145).

Nos detectores CZT a energia da interação dos raios gama com o cristal é convertida diretamente em sinal eletrônico, sem a necessidade de tubos fotomultiplicadores (**Figura 5**). O processo indireto de cintilação característico das gama câmaras tradicionais é menos eficiente e gera degradação da qualidade final da imagem. Essa limitação foi resolvida com a introdução do processo direto de transdução do sinal, de forma a melhorar a resolução energética e espacial do equipamento (16–19). Além do mecanismo de otimização da conversão do sinal, os detectores CZT possuem tamanho reduzido e podem ser organizados na gama câmara de forma mais próxima entre si, garantindo que toda a área de captação ao redor do coração seja coberta. A redução global do tamanho do sistema permitiu que novos arranjos geométricos mais favoráveis fossem incorporados aos equipamentos, incluindo por exemplo, detectores estacionários com foco na região de interesse do coração. Adicionalmente, a aquisição tridimensional do sinal permite que sejam geradas imagens tomográficas mais consistentes no domínio do tempo (17).

Dada a maior sensibilidade apresentada pelas gama câmaras CZT, tornou-se possível executar protocolos mais rápidos para aquisição das imagens, além da utilização de doses reduzidas dos radiotraçadores comumente empregados na CPM (146). Do ponto de vista logístico, essas características permitem a realização de um maior número de exames nos centros de imagem, bem como o uso mais efetivo da dose total dos radiotraçadores. Clinicamente, exames mais rápidos provocam menos desconforto aos pacientes durante a aquisição das imagens, além de menor ocorrência de artefatos de movimento. O uso de doses reduzidas do radiofármaco garante que os pacientes sejam expostos a uma dose de radiação significativamente menor, reduzindo assim os riscos associados a esta exposição (147–150).

A gama câmara Discovery 530c possui 19 grupos de detectores CZT pixelados, com cada pixel medindo 2,46 x 2,46 mm de tamanho. Todos os detectores e colimadores são arranjados em um *gantry* estacionário de aproximadamente 90°, que é posicionado ao redor do tórax do paciente em posição supina. Cada detector é recoberto por um colimador do tipo *pinhole* e cada pixel que compõe o corpo do detector possui sua própria unidade de conversão e processamento do sinal (**Figura 9**) (16,17). Essa característica impede que haja contaminação do sinal por fótons

oriundos de outras estruturas, fato que melhora sobremaneira a resolução energética. Como cada detector possui uma unidade independente para conversão do raio gama em sinal eletrônico, o sistema de aquisição apresenta uma resposta de detecção linear, mesmo em situações de altas taxas de contagem. As gama câmaras tradicionais, entretanto, por possuírem apenas uma ou duas redes para conversão do sinal a partir de um detector maior, tendem a apresentar uma resposta não-linear, com saturação dos detectores (**Figura 10**). Uma resposta de detecção linear é especialmente importante para aquisição dinâmica, onde o bolus de radiotraçador atravessa as cavidades cardíacas de maneira rápida e cuja atividade precisa ser capturada integralmente pelos detectores. O estudo liderado por Bocher e colaboradores avaliou o desempenho do sistema Discovery 530c em comparação a uma gama câmara tradicional utilizando um fantoma antropomórfico (17). O grupo demonstrou que a gama câmara CZT apresenta uma sensibilidade cerca de 4 vezes maior para detecção dos fótons do que o sistema tradicional, além de uma resolução energética duas vezes maior com a utilização de ^{99m}Tc e ^{123}I . Nesse sentido, quando administrados ^{99m}Tc e ^{123}I simultaneamente, notou-se que a câmara CZT foi capaz de diferenciar com maior precisão os picos energéticos de cada isótopo.

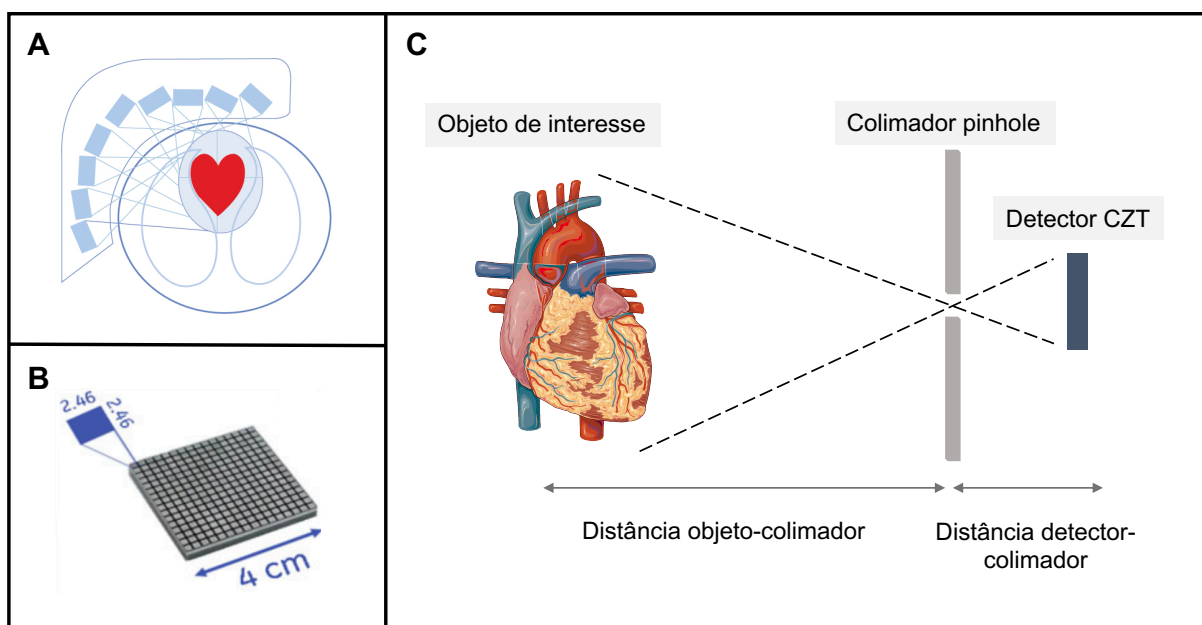


Figura 9: Componentes da gama câmara CZT Discovery NM 530c. A) Os detectores estacionários são dispostos em um ângulo de aproximadamente 90° ao redor do tórax do paciente, cobrindo toda a área cardíaca; B) Os detectores CZT possuem estrutura pixelada, com tamanho de 4cm x 4cm; C) Os colimadores do tipo pinhole e o processo de minificação da imagem garantem que toda a superfície do detector seja utilizada para captação dos fótons e formação da imagem. Adaptado de Bocher et al. (17)

O sistema D-SPECT também conta com detectores pixelados em estado sólido feitos de cristais de CZT. Os detectores encontram-se sob colunas verticais rotativas, as quais são arranjadas em um ângulo de 90° ao redor do paciente. Nessa câmara, os detectores são sobrepostos por colimadores compostos de tungstênio, do tipo orifício paralelo. Os orifícios dos colimadores são amplos, além de suas paredes possuírem um comprimento menor do que os colimadores tradicionais. De forma semelhante à Discovery 530c, o sistema D-SPECT também possui os detectores com a região de interesse focada no coração. O paciente permanece no equipamento em posição semi-reclinada, com o braço esquerdo posicionado sob o *gantry* da câmara durante a aquisição das imagens.

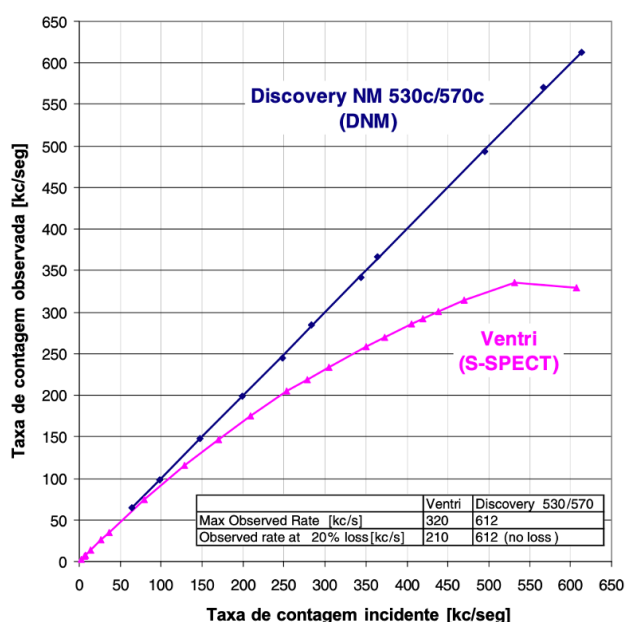


Figura 10: Desempenho da gama câmara CZT (DNM) e gama câmara Anger (Ventri) em relação a taxa de contagem. É possível observar que a gama câmara CZT apresenta uma taxa de contagem linear (linha azul), enquanto na gama câmara Anger há saturação do detector com o aumento progressivo da atividade (linha rosa). Adaptado de Bocher et al. (17)

Em um estudo piloto, Sharir e colaboradores compararam os resultados perfusionais de 44 pacientes submetidos a CPM em gama câmara tradicional (Axis, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio ou CardiaL, GE Healthcare, Haifa, Israel) e em gama câmara D-SPECT utilizando um protocolo rápido de aquisição nessa última (151). Foi demonstrada uma excelente correlação entre os escores de perfusão (SSS e SRS) obtidos nas duas câmaras, com 94.6% das imagens em repouso e 97.7% das imagens no estresse sendo classificadas visualmente como “boas”, “muito boas” ou “excelentes” na gama câmara CZT. Adicionalmente, observou-se uma taxa de contagem miocárdica entre sete e oito vezes maior na gama câmara CZT do que aquela obtida na câmara tradicional. Outros estudos clínicos posteriores confirmaram

a sua maior sensibilidade aos fótons, bem como a acurácia diagnóstica mantida, especialmente empregando-se protocolos rápidos e/ou com menores doses de radiação (18,146,152–155).

Do ponto de vista prognóstico, os resultados obtidos com gama câmaras CZT também mostraram valor semelhante ou superior àqueles das gama câmaras Anger. Estudo conduzido por Oldan e colaboradores avaliou os resultados da perfusão de 1993 pacientes encaminhados a CPM e que realizaram o exame nos dois tipos de câmara (1128 pacientes em gama câmara CZT e 865 em gama câmara convencional) (156). Utilizando modelos de regressão de Cox, os autores mostraram que o tipo de câmara não foi um preditor de eventos adversos (morte e infarto agudo do miocárdio) após ajuste para variáveis clínicas e escores de perfusão. Posteriormente, Lima e colaboradores utilizaram um escore de propensão para comparar o valor prognóstico de um protocolo rápido com baixa dose de ^{99m}Tc -sestamibi em câmara CZT e de protocolo tradicional em câmara Anger (139). Similarmente ao trabalho de Oldman, não foi identificada diferença significativa na taxa anualizada de eventos entre os pacientes que realizaram a CPM na gama câmara CZT e na câmara tradicional. Indivíduos com exames normais apresentaram excelente prognóstico, com uma baixa ocorrência de eventos independentemente do tipo de equipamento utilizado. Já aqueles com perfusão anormal apresentaram taxa anualizada de eventos significativamente maior, variando entre três e seis vezes quando comparados aos indivíduos com exames normais. Como no grupo anterior, a taxa de eventos adversos naqueles com exame anormal também não diferiu quanto ao tipo de câmara usada. Esses dados corroboram o valor prognóstico equiparável das gama câmaras CZT quando empregados protocolos rápidos e com baixa dose, sendo ambos importantes do ponto de vista clínico e logístico (150,157,158).

2.5.2 Quantificação da MFR em gama câmaras CZT

As características das gama câmaras CZT apresentadas na última seção, incluindo sua excelente sensibilidade aos fótons, taxa de contagem com resposta linear e disposição geométrica dos detectores e colimadores tornaram factível adquirir imagens dinâmicas e assim, quantificar o fluxo miocárdico e a reserva de fluxo. A quantificação absoluta permite transpor algumas das limitações da CPM tradicional, como a natureza relativa das imagens, menor resolução espacial e possível saturação

dos detectores durante a passagem do bolus de radiotraçador, situações já pormenorizadas anteriormente.

Estudos preliminares em modelos animais e humanos já descreveram a quantificação da MBF e MFR em gama câmaras CZT. Em um trabalho pioneiro, Wells e colaboradores utilizaram um modelo porcino para quantificação da MBF em repouso e estresse farmacológico com os três principais radiotraçadores empregados na CPM, ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (28). Para cada tipo de radiotraçador, foram utilizados animais normais sem obstrução coronariana (controles) e animais submetidos a cirurgia para obstrução transitória da artéria descendente anterior com fio de sutura durante o estresse. Como padrão-ouro para comparação das medidas quantitativas de fluxo, foram utilizadas microesferas de ouro ou samário ativadas por nêutrons e injetadas simultaneamente à administração dos traçadores. Os autores demonstraram excelente correlação entre os valores de MBF obtidos com ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e MBF padrão obtido com as microesferas (**Figura 11**). Resultados semelhantes foram demonstrados para valores de MFR.

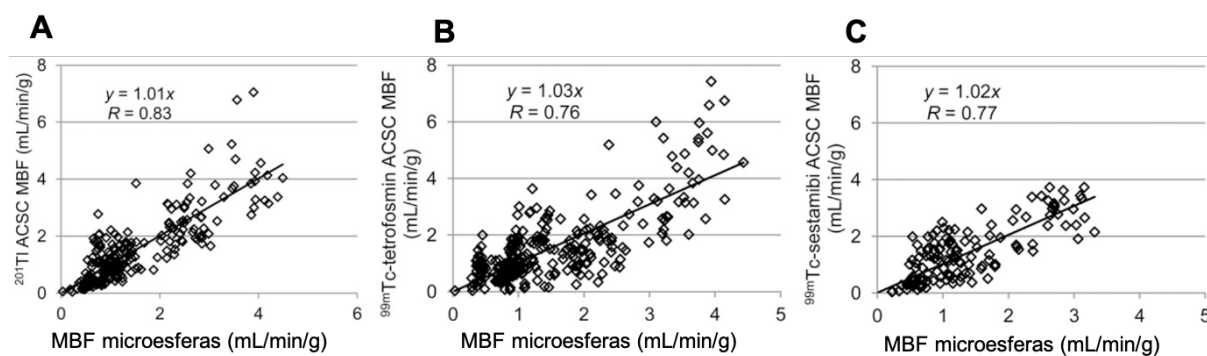


Figura 11: Correlações entre o MBF em repouso e estresse obtido com microesferas (padrão-ouro) e com os radiotraçadores (A) ^{201}Tl , (B) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin e (C) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi em 17 segmentos miocárdicos de modelo porcino em gama câmara CZT (Discovery 530c, GE Healthcare). Os valores de MBF foram obtidos a partir da conversão de K_1 em um modelo cinético bicompartimental. Adaptado de Wells et al. (28)

O estudo realizado por Wells e seu grupo solidificou o conceito de quantificação da MFR em gama câmara CZT e abriu caminho para novos estudos em humanos. Com esse intuito, Ben-Haim e colaboradores avaliaram 95 pacientes encaminhados para CPM em dois centros de imagem distintos (27). Os pacientes foram submetidos a um protocolo de imagem com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi em gama câmara CZT (D-SPECT, Spectrum Dynamics) caracterizado por aquisição dinâmica em repouso e após estresse farmacológico com adenosina ou dipiridamol. As curvas de tempo-atividade

foram geradas através de análise fatorial e modelo cinético de dois compartimentos. A MFR mostrou-se reduzida em pacientes com perfusão anormal, além de se correlacionar inversamente com o déficit de perfusão total no estresse ($p=0.001$). Em uma subpopulação de apenas 16 pacientes submetidos a coronariografia, os autores mostraram que a MFR regional se encontrava reduzida nos territórios perfundidos por vasos com lesões $\geq 50\%$ ($1.11 [1.01-1.21]$ vs. $1.30 [1.12-1.67]$, $p=0.002$).

Utilizando medidas de FFR, Ben Bouallègue e colaboradores avaliaram a acurácia diagnóstica das medidas de MBF e MFR em uma coorte de 23 pacientes com doença multivascular submetidos a coronariografia prévia (159). Após a coronariografia, os pacientes realizaram o protocolo de estudo, com aquisição das imagens em câmara CZT utilizando ^{99m}Tc -tetrofosmin. O grupo observou que territórios perfundidos por vasos com FFR anormal apresentaram uma MFR regional significativamente reduzida em comparação àqueles com FFR normal (1.48 ± 0.37 vs 2.49 ± 0.58 ; $p<0.001$). Quando adotado um ponto de corte de 2, a reserva regional mostrou uma acurácia de 81% para a detecção de obstrução ($\geq 50\%$) no vaso correspondente e 85% para detecção de FFR anormal ($\text{FFR}<0,8$) no vaso correspondente. Outros estudos também analisaram a relação entre FFR e MFR em câmaras CZT, com metodologias e resultados variados (160–162). A **Tabela 1** apresenta um sumário dos principais estudos propostos para avaliar a quantificação da MFR nesse tipo de câmara, ressaltando suas características mais relevantes do ponto de vista técnico, bem como o método padrão-ouro utilizado para comparação.

Dada a importância diagnóstica e prognóstica das medidas de fluxo obtidas de forma não invasiva, tornou-se vital a introdução de novos métodos que permitam sua quantificação de forma eficiente e menos custosa. A implementação de programas de PET permanece, em sua maioria, restrita a grandes centros acadêmicos que contam com especialistas experientes no método. Nesse contexto, estudos que demonstrem a validade de novos protocolos mais rápidos utilizando gama câmaras CZT e radiotraçadores amplamente disponíveis, como o ^{99m}Tc -sestamibi, são necessários para tornar esta uma ferramenta acessível e robusta na avaliação de pacientes com DAC conhecida ou suspeita.

Tabela 1: Estudos avaliando a reserva de fluxo miocárdico em gama câmaras com detectores CZT

Publicação	Amostra (N)	Gama câmara	Protocolo	Agente estressor	Radiotraçador	Modelo cinético	Padrão-ouro [†]
Ben-Haim et al. (27)	95	D-SPECT (Spectrum Dynamics)	1 dia (repouso/estresse) (n=85) 2 dias (n=10)	Adenosina (N=55) e dipiridamol (N=40)	^{99m} Tc-sestamibi	2 compartimentos	Coronariografia (N=16)
Ben Bouallègue et al. (159)	23	Discovery NM530c; (GE)	1 dia (repouso/estresse)	Dipiridamol	^{99m} Tc-tetrofosmin	1 compartimento	Coronariografia (N=23) e FFR (N=12)
Shiraishi et al. (163)	55	Discovery NM530c; (GE)	1 dia (estresse/repouso)	Adenosina	²⁰¹ Tl	2 compartimentos	Coronariografia (N=55)
Nkoulou et al. (164)	28	NM/CT 570c; (GE)	1 dia (estresse/repouso)	Adenosina	^{99m} Tc-tetrofosmin	1 compartimento	PET (N=28)
Wells et al. (165)	32	Discovery NM530c; (GE)	1 dia (repouso/estresse)	Dipiridamol	^{99m} Tc-tetrofosmin	1 compartimento	PET (N=31)
Miyagawa et al. (160)	153	Discovery NM530c; (GE)	1 dia (estresse/repouso)	Adenosina	^{99m} Tc-tetrofosmin (n=72) e ^{99m} Tc-sestamibi (n=81)	1 compartimento	Coronariografia (N=69) e FFR (N=23 vasos)
Agostini et al. (161)	30	D-SPECT (Spectrum Dynamics)	1 dia (repouso/estresse)	Regadenoson	^{99m} Tc-sestamibi	<i>Net retention</i>	PET (N=30) e coronariografia (N=30)

Iguchi et al. (166)	37	D-SPECT (Spectrum Dynamics)	1 dia (repouso/estresse)	Adenosina	^{99m} Tc-sestamibi	2 compartimentos	Coronariografia (N=37)
Souza et al. (167)	41	Discovery NM530c; (GE)	1 dia (repouso/estresse)	Dipiridamol	^{99m} Tc-sestamibi	<i>Net retention</i>	Coronariografia (N=41)
Zavadovsky et al. (162)	23	NM/CT 570c; (GE)	1 dia (repouso/estresse)	Adenosina	^{99m} Tc-sestamibi	<i>Net retention</i>	Coronariografia (N=23) e FFR (N=40 vasos)
Acampa et al. (168)	173	D-SPECT (Spectrum Dynamics)	1 dia (repouso/estresse)	Dipiridamol	^{99m} Tc-sestamibi	<i>Net retention</i>	Coronariografia (N=91)

† Na coluna denominada “Padrão-ouro”, o valor de N entre parênteses corresponde ao número de participantes submetidos ao teste considerado como padrão-ouro.

3 OBJETIVOS

Determinar a exequibilidade de um protocolo rápido de quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico (MBF) e reserva de fluxo miocárdico (MFR) com gama câmara CZT em pacientes com DAC conhecida ou suspeita e avaliar a associação das medidas quantitativas de fluxo com os resultados da perfusão e gravidade angiográfica da doença.

4 METODOLOGIA

4.1 Apreciação ética

O presente estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (CEP/HUCFF/FM/UFRJ) (parecer consubstanciado nº 1.585.457, emitido em 11 de junho de 2016) (**Anexo A**). Todos os participantes de pesquisa foram esclarecidos acerca do protocolo de pesquisa e assinaram duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**Anexo B**).

4.2 População de estudo

Foram selecionados participantes maiores de 18 anos de idade com DAC conhecida ou suspeita e encaminhados à coronariografia a critério de seus médicos assistentes. Todos os participantes deveriam realizar a CPM referente ao protocolo de pesquisa e a coronariografia em um intervalo máximo de 90 dias. Dessa forma, no momento da realização da CPM os participantes deveriam possuir os resultados da coronariografia realizada nos últimos 90 dias ou previsão de realização da coronariografia nos 90 dias seguintes.

Foram excluídos do estudo participantes que apresentaram os seguintes critérios: 1) contraindicações à realização de estresse farmacológico com dipiridamol (hiperreatividade das vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau na ausência de marca-passo; doença do nó sinusal; pressão sistólica < 90 mmHg, uso recente de dipiridamol ou medicamentos contendo dipiridamol e hipersensibilidade conhecida ao dipiridamol); 2) índice de massa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$; 3) insuficiência cardíaca (IC) classe funcional NYHA III/IV; 4) infarto agudo do miocárdio ou síndrome coronariana aguda nas 48 horas anteriores ao exame; 5) gravidez ou lactação; 6) uso de substâncias da classe das metilxantinas, como aminofilina ou cafeína, nas últimas 24 horas que antecederam o exame; 7) participantes submetidos a procedimentos de revascularização entre a realização da coronariografia e da CPM; 8) claustrofobia grave ou impossibilidade de permanecer em posição supina durante a aquisição das imagens.

História clínica e fatores de risco cardiovascular (idade, sexo, peso, altura, IMC, história de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, história familiar de DAC precoce, história de infarto prévio, cirurgia de revascularização miocárdica e/ou angioplastia prévias, presença de sintomas anginosos e medicamentos em uso) foram registrados em questionário próprio elaborado para o presente estudo (**Anexo C**). História familiar de DAC precoce foi definida como aquela diagnosticada em familiar de primeiro grau com idade inferior a 55 anos em homens e 65 anos em mulheres (9). Todos os participantes encontravam-se em acompanhamento ambulatorial e regime medicamentoso estável entre a realização da coronariografia e CPM.

4.3 Preparação para a realização do protocolo de imagem

Os participantes foram cuidadosamente orientados a suspender a ingestão de cafeína e medicamentos contendo metilxantinas nas 24 horas que antecederam o exame, bem como a permanecer em jejum por pelo menos quatro horas. Nenhum participante relatou uso das substâncias mencionadas em intervalo inferior a 24 horas da realização das imagens. Medicações adicionais foram mantidas ou suspensas segundo orientação do(a) médico(a) assistente, levando-se em consideração o risco cardiovascular de cada participante e o risco de complicações relacionados à realização do estresse farmacológico.

4.4 Protocolo de infusão do radiotraçador e aquisição das imagens

Os participantes foram submetidos a um protocolo de imagem com duração de um dia, em centro diagnóstico localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. A fase de repouso foi seguida pela fase de estresse farmacológico utilizando dipiridamol (**Figura 12**). O exame foi realizado em gama câmara equipada com detectores CZT (Discovery 530c, GE Healthcare, Milwaukee, USA), utilizando-se ^{99m}Tc -sestamibi como radiotraçador. Os participantes de pesquisa foram posicionados no equipamento em posição supina com os braços apoiados atrás da cabeça em suporte apropriado. Inicialmente foi administrada uma dose-teste do radiotraçador (0,5 mCi ou 18,5 MBq) para correto posicionamento do coração no campo de visão (FOV, do inglês *field of view*) da gama câmara, através de uma aquisição rápida de 60

segundos. A aquisição das imagens dinâmicas foi iniciada simultaneamente ao início da administração intravenosa do radiotraçador (10 mCi ou 370 MBq) por injeção manual com duração de 30 segundos, seguida por lavagem com soro fisiológico por mais 30 segundos. As imagens dinâmicas do repouso foram registradas durante 11 minutos em modo *list*. Após esse período, foram imediatamente obtidas as imagens de perfusão miocárdica tradicionais durante cinco minutos. Em seguida, o estresse farmacológico foi realizado com o participante ainda posicionado no interior do equipamento. O agente estressor dipiridamol foi administrado por via intravenosa na dose de 0,14 mg/kg/min durante 4 minutos, sob monitoramento eletrocardiográfico. Sete minutos após início da injeção de dipiridamol – no pico de estresse – uma segunda dose de ^{99m}Tc -sestamibi foi administrada, em uma dose três vezes maior do que a dose em repouso (1100 MBq ou 30 mCi). As imagens dinâmicas do estresse foram adquiridas imediatamente após a injeção do radiotraçador, também durante 11 minutos. De forma similar, foram obtidas imagens de perfusão tradicionais durante três minutos. Aminofilina foi administrada após 11 minutos do início do estresse farmacológico para todos os participantes, como já descrito anteriormente (165). A aminofilina pertence à classe das metilxantinas e seu mecanismo de ação envolve a inibição dos receptores de adenosina, antagonizando a ação vasodilatadora do dipiridamol (169,170). Por fim, foram obtidas imagens de perfusão em posição prona durante dois minutos, seguindo os protocolos atuais que a recomendam para facilitar a interpretação de possíveis artefatos e melhorar a avaliação de isquemia na CPM (96). O tempo total de realização do protocolo foi de aproximadamente 37 minutos.

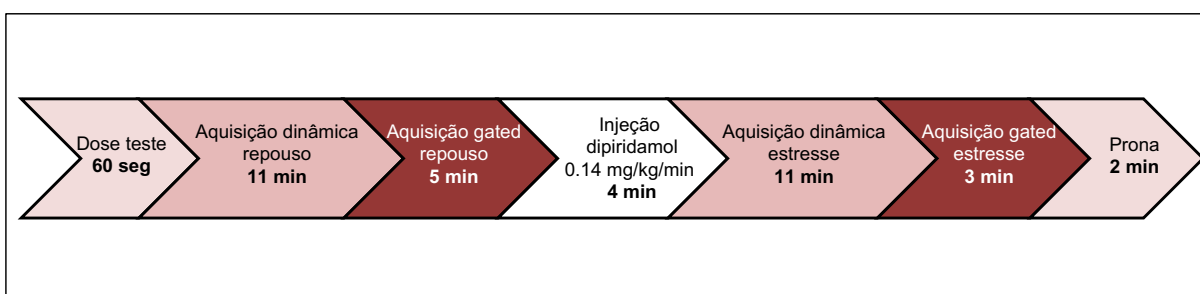


Figura 12: Protocolo de aquisição das imagens dinâmicas e estáticas em repouso e após estresse farmacológico

4.5 Quantificação do fluxo miocárdico e reserva de fluxo miocárdico

Os dados dinâmicos oriundos da aquisição foram processados em estação de trabalho (*workstation*) dedicada (Xeleris 4.0, GE Healthcare, Haifa, Israel) com software disponível comercialmente (Corridor 4DM, INVIA Medical Imaging Solutions, Ann Arbor, Michigan, USA). As imagens dinâmicas em modo *list* foram subdivididas em 22 quadros (*frames*), com os primeiros 18 quadros possuindo duração de 10 segundos (total de 180 segundos) e os quatro quadros subsequentes com duração de 120 segundos (total de 480 segundos). As imagens foram reconstruídas utilizando-se um algoritmo iterativo (MLEM, do inglês *maximum-likelihood expectation maximization*) e foi aplicado filtro de suavização 3D *Butterworth* pós-reconstrução. Não foi utilizada correção de atenuação ou *scatter*. Os contornos do VE foram delimitados de forma semiautomática a partir das imagens reconstruídas (**Figura 13**). Uma região de interesse (ROI) tridimensional na cavidade do VE foi utilizada para identificar a chegada da atividade no sangue arterial e gerar curvas de tempo-atividade (**Figuras 13 e 14**). No plano do eixo curto, a ROI se apresenta como um quadrado localizado no centro do VE, enquanto sua interseção com os planos dos eixos longos (horizontal e vertical) apresenta forma retangular de aproximadamente 30 mm de altura, localizada no plano valvar. A ROI foi posicionada de forma a capturar integralmente o bolus sanguíneo contendo o radiotraçador na sua chegada à cavidade ventricular. A curva de tempo-atividade do sangue arterial no VE é resultante da soma de todos os voxels contidos na área delimitada pela ROI.

As taxas de captação e retenção miocárdicas foram estimadas utilizando-se um modelo cinético de retenção simplificado (*net retention*) como proposto por Leppo (118) e Yoshida (117). O MBF foi estimado a partir dos dados dinâmicos utilizando-se o modelo de fluxo de Leppo Renkin-Crone para ^{99m}Tc (111,118). A MFR foi calculada como a razão entre o fluxo hiperêmico máximo durante a fase de estresse e o fluxo basal em repouso. Os resultados do MBF e MFR foram reportados global e regionalmente, como três regiões correspondentes aos territórios coronarianos (artéria descendente anterior, artéria circunflexa e artéria coronária direita).

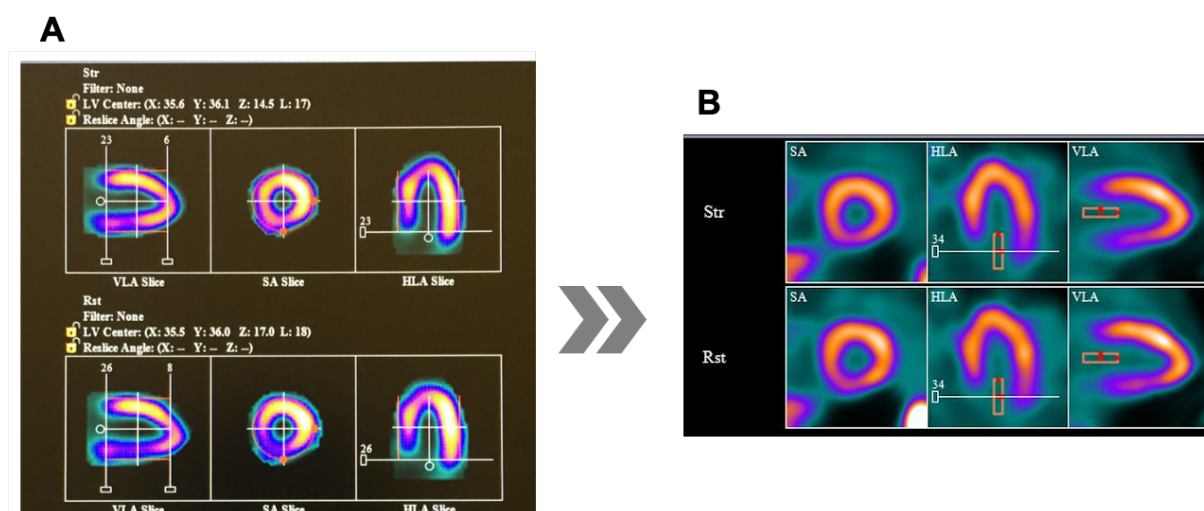


Figura 13: Telas das etapas processamento e análise das imagens. (A) Inicialmente realiza-se a delimitação semiautomática das bordas miocárdicas, seguido do (B) posicionamento da área de interesse (ROI) para captura do bolus sanguíneo contendo o radiotraçador na sua chegada à cavidade ventricular. A curva de tempo-atividade do sangue arterial no VE é resultante da soma de todos os voxels contidos na área delimitada pela ROI.

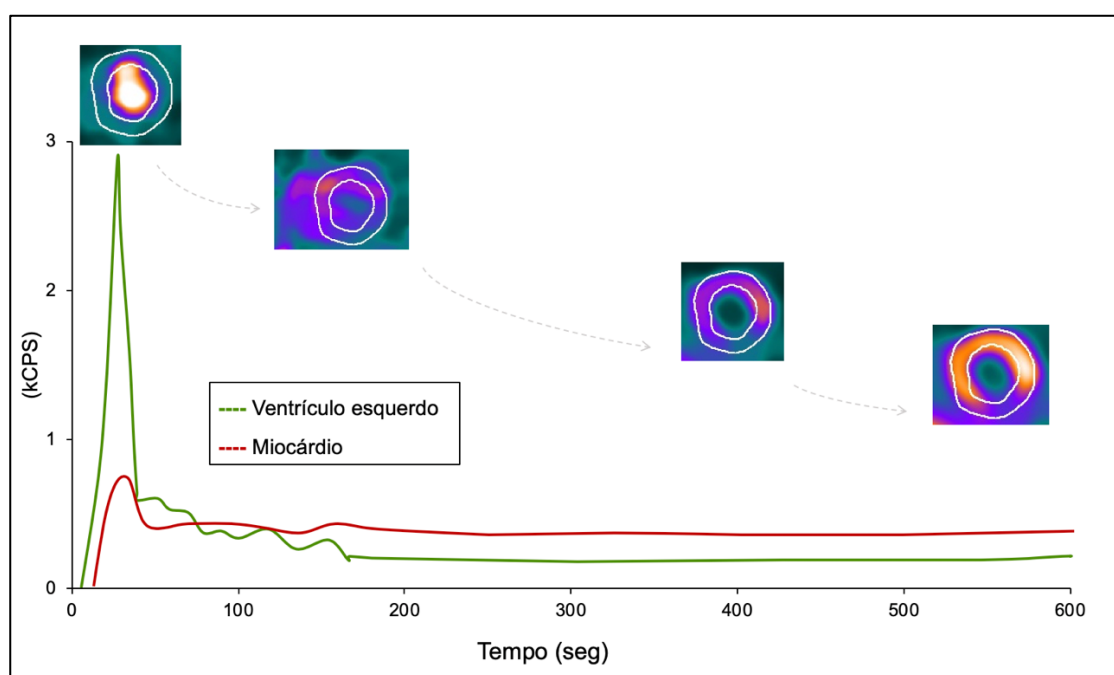


Figura 14: Resultados da aquisição dinâmica após reconstrução e obtenção das curvas de tempo-atividade (TAC) com imagens estáticas correspondentes no eixo curto. Exemplo de TAC de participante do sexo masculino, 69 anos, com DAC suspeita. Linha verde: TAC ventrículo esquerdo (*blood pool*); Linha vermelha: TAC tecidual (miocárdio).

As séries dinâmicas foram submetidas a um minucioso processo de controle de qualidade. As curvas de tempo-atividade foram inspecionadas visualmente para assegurar a presença de um quadro inicial sem atividade para amostragem correta da chegada do radiotraçador às cavidades cardíacas. As curvas também foram analisadas quanto à sua forma e presença de múltiplos picos, sugestivos de injeção ineficiente ou movimentação do acesso venoso. Foi realizada a subtração da atividade residual de repouso das séries dinâmicas do estresse, como descrito anteriormente (165). Essa etapa se faz necessária dada a meia-vida de seis horas do ^{99m}Tc , cuja dose injetada em repouso contamina a imagem da fase de estresse, aumentando a contagem e alterando a medida do fluxo. Correção de movimento foi realizada manualmente em cada quadro das séries dinâmicas quando necessário, utilizando-se o mesmo software para processamento das imagens (Corridor 4DM, INVIA, Ann Arbor, Michigan, USA).

4.6 Análise semiquantitativa da perfusão

A interpretação visual semiquantitativa foi feita utilizando-se um modelo de 17 segmentos (6). Os segmentos foram graduados em um sistema de cinco pontos de acordo com o grau de captação do traçador, onde 0 = captação normal; 1 = equívoco; 2 = moderado; 3 = grave; 4 = ausente. A partir da pontuação dos segmentos, o escore somado de estresse (SSS), escore somado de repouso (SRS) e escore somado da diferença (SDS) foram calculados. O SSS e SDS foram convertidos em percentual do defeito de perfusão total e percentual de defeito isquêmico, respectivamente, através da divisão pelo maior escore possível (cujo valor é 68) e multiplicação por 100. O déficit perfusional total automatizado (TPD, do inglês *total perfusion deficit*) foi obtido através do software de processamento e análise das imagens estáticas (QGS, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA). A perfusão foi considerada anormal quando $\text{SSS} > 3$ (171). Os exames foram ainda categorizados de acordo com o percentual de defeito perfusional total do VE em (1) normal, quando $<5\%$; (2) leve a moderado 5 – 10% e (3) grave $>10\%$. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volume sistólico final (VSF) e volume diastólico final (VDF) foram automaticamente calculados com o mesmo software.

4.7 Coronariografia

Os participantes foram submetidos à coronariografia utilizando-se as técnicas padrão em até 90 dias da realização do protocolo de estudo (61,172). Dois cardiologistas intervencionistas experientes classificaram as lesões visualmente enquanto percentual de estenose luminal do vaso. Uma lesão obstrutiva significativa foi classificada como aquela $\geq 70\%$ em artéria epicárdica nativa ou $\geq 50\%$ no tronco da artéria coronária esquerda. Vasos apresentando múltiplas lesões foram classificadas de acordo com a lesão de maior gravidade estenótica. O índice CADPI foi calculado para todos os participantes. O CADPI é um índice hierárquico de gravidade angiográfica (0-100) que atribui risco de eventos cardiovasculares a valores crescentes do grau de estenose coronariana (50% - 100%), levando em consideração o número de vasos (um, dois ou três) e se há acometimento do tronco da coronária esquerda (TCE) e/ou porção proximal da artéria descendente anterior (DA) (**Anexo D**) (65). DAC de alto risco foi definida como um CADPI ≥ 37 , equivalente a presença de doença de três vasos, dois vasos ou um vaso com estenose $\geq 95\%$ na DA ou $\geq 75\%$ no TCE. Como já mencionado, esse ponto de corte foi empregado por refletir a presença de ao menos um vaso com lesão obstrutiva. Além disso, em indivíduos com CADPI ≥ 37 observou-se benefício quando realizada revascularização por angioplastia e/ou cirurgia (65). Esse mesmo valor de corte já foi adotado anteriormente por outros grupos que avaliaram a associação entre a gravidade angiográfica da DAC e estimativas não invasivas de fluxo miocárdico (50,53,66).

4.8 Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliação da distribuição das variáveis contínuas. Dada sua distribuição não normal e o tamanho amostral do estudo, essas variáveis foram então expressas como medianas e intervalos interquartis e comparadas utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Variáveis categóricas foram representadas como valores absolutos e percentuais e comparadas utilizando-se o teste exato de Fisher. O teste de Kruskal-Wallis foi empregado para múltiplas comparações entre os grupos classificados de acordo com o grau de defeito perfusional e CADPI. Nessas análises, o nível de significância foi

ajustado utilizando-se o fator de correção de Bonferroni. Correlações entre variáveis contínuas foram obtidas com o teste de Spearman.

Um modelo de regressão linear múltipla foi construído para determinar preditores independentes da MFR. As seguintes variáveis foram incluídas no modelo multivariado: idade, sexo, IMC, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, história familiar de DAC, CADPI, FEVE, SDS e presença de angina típica. A escolha das variáveis se deu após a análise univariada e mediante sua importância clínica. Curvas ROC foram construídas para avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia da MFR, SSS (%), SDS (%) e TDP de estresse, ou uma combinação desses, na identificação de pacientes com DAC de alto risco. Também foram construídas curvas ROC para avaliar o desempenho da MFR regional na identificação de lesão obstrutiva na artéria correspondente.

De forma a avaliar o valor incremental da MFR global na identificação de pacientes com DAC de alto risco ($\text{CADPI} \geq 37$), em comparação à extensão e gravidade da isquemia, foram construídos dois modelos sequenciais de regressão logística, com adição do SDS e MFR global, respectivamente. Os modelos contendo apenas o SDS e contendo SDS e MFR foram comparados pelo teste de razão de verossimilhança.

Para avaliar a concordância intra e interobservador das medidas quantitativas de MBF e MFR obtidas após processamento das imagens dinâmicas, foram calculados coeficientes de correlação intraclass e seus respectivos intervalos de confiança (95% IC) empregando-se um modelo de efeitos mistos de duas vias com concordância absoluta. Para melhor caracterização da variabilidade, foram calculadas ainda os valores de diferença média, desvio padrão e diferença média percentual entre as duas medidas.

Todos os testes realizados foram bicaudais. Valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram realizadas com os programas SPSS versão 20.0 (IBM Statistics, Armonk, NY, USA) e SAS Studio University Edition (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

5 RESULTADOS

5.1 Características basais da população

Cinquenta e cinco participantes foram avaliados para participar no estudo. Após coleta de dados pessoais e revisão da história clínica, cinco participantes foram excluídos devido à presença de IMC ≥ 40 (n=2) ou insuficiência cardíaca com classe funcional NYHA IV e fração de ejeção reduzida (n=3), nos quais os riscos associados à CPM seriam inaceitáveis. Cinquenta pacientes foram então incluídos e submetidos ao protocolo de estudo. Nove participantes foram excluídos da análise final devido a problemas técnicos que impediram a análise dos resultados dinâmicos e perfusionais da cintilografia (N=2) ou por não possuírem informação anatômica disponível (N=7). Dentre esses últimos, cinco pacientes não realizaram coronariografia por decisão do médico assistente ou por razões logísticas e dois não foram localizados após a realização do protocolo para entregar o resultado da coronariografia. Os dois participantes cuja análise do MBF foi impossibilitada por problemas técnicos tiveram os arquivos dinâmicos irreversivelmente corrompidos após transferência da gama câmara para a estação de trabalho. Uma coorte final de 41 participantes foi analisada, cujos resultados são objeto de análise da presente seção (**Figura 15**).

As características da população de estudo são apresentadas na **Tabela 2**. A mediana de idade foi de 64 (60 – 69) anos, com 51,2% da população composta por pacientes do sexo masculino. Os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes foram hipertensão (87,8%) e dislipidemia (75,6%), seguidos de história familiar positiva de DAC (46,3%). A maior parte da população apresentava sintomas de angina típica (65,9%) e encontrava-se em uso de betabloqueadores (70,7%), bloqueadores do receptor de angiotensina (65,9%), estatinas (65,9%) e aspirina (65,9%). Nenhum participante possuía história conhecida de bloqueio de ramo esquerdo (BRE).

Realizamos uma análise de sensibilidade para comparar a população avaliada (N=41) e os sete participantes excluídos em razão da ausência de dados anatômicos quanto às suas características demográficas e clínicas (**Tabela 3**). Excetuando-se o fato de que os pacientes excluídos eram mais velhos (69 [65 – 80] anos) e apresentaram maior prevalência de angina atípica (57,1%) do que aqueles incluídos na análise, não foram observadas diferenças significativas nas demais características entre os dois grupos.

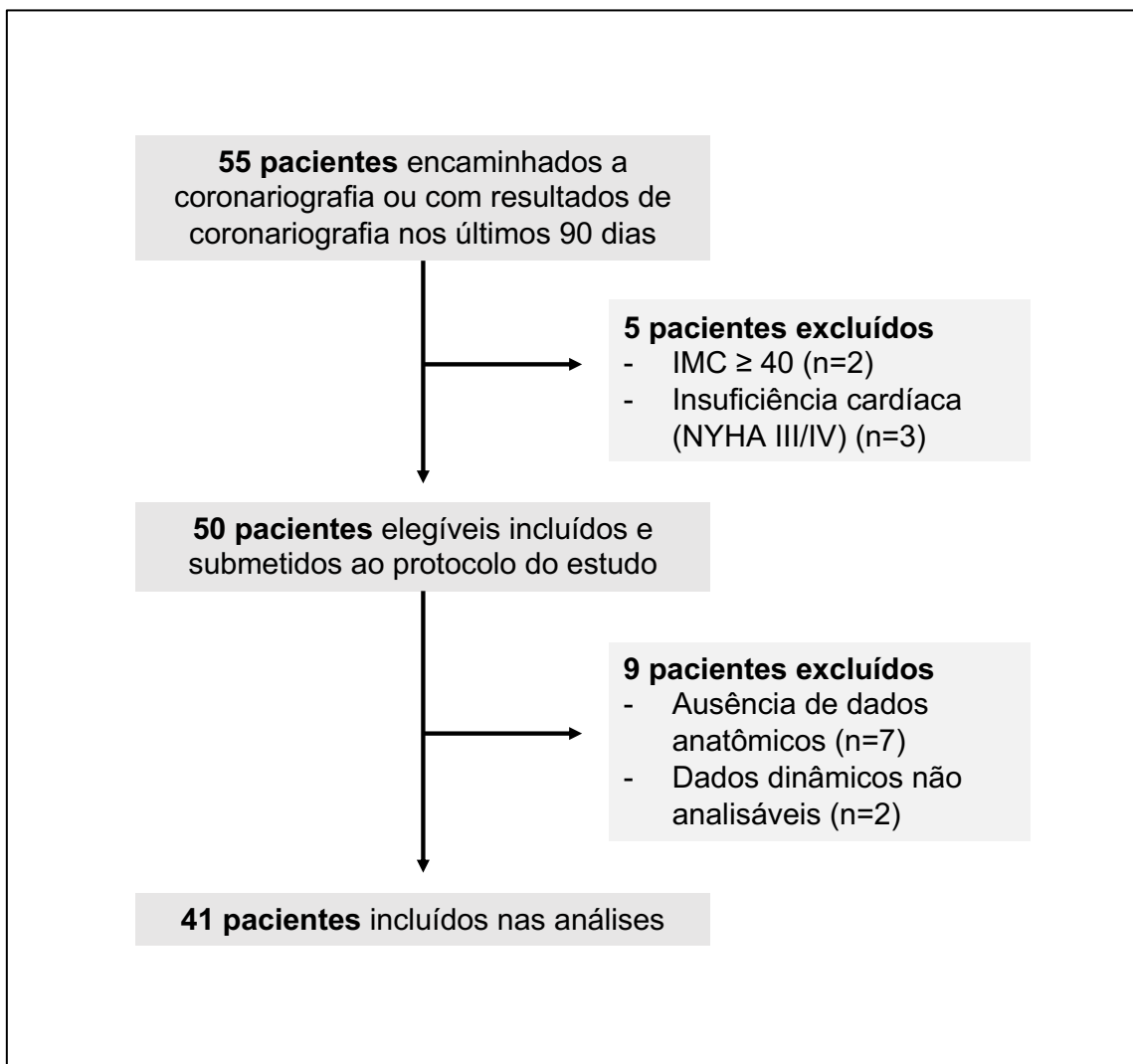
Figura 15: Fluxograma de seleção e análise da população do estudo

Tabela 2: Características da população do estudo

	População total (n=41)	CADPI <37 (n=26)	CADPI ≥37 (n=15)	P-valor[†]
Idade	64 (60 – 69)	66,5 (59,7 – 70,5)	64 (60 – 68)	0,3
Sexo masculino	21 (51,2%)	9 (34,6%)	12 (80%)	0,009
IMC	28,4 (25,7 – 32,5)	29,7 (25,7 – 35)	28,3 (25,3 – 29,2)	0,18
<i>História clínica</i>				
Hipertensão	36 (87,8%)	22 (84,6%)	14 (93,3%)	0,63
Diabetes mellitus	13 (31,7%)	9 (34,6%)	4 (26,7%)	0,73
Dislipidemia	31 (75,6%)	20 (76,9%)	11 (73,3%)	0,54
Tabagismo atual	5 (12,2%)	2 (7,7%)	3 (20%)	0,33
História familiar positiva de DAC	19 (46,3%)	11 (42,3%)	8 (53,3%)	0,53
Angioplastia prévia	3 (7,3%)	0 (0%)	3 (20%)	0,043
CRM prévia	1 (2,4%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0,36
<i>Sintomas</i>				
Angina típica	27 (65,9%)	17 (65,4%)	10 (66,7%)	0,93
Angina atípica	6 (14,6%)	4 (15,4%)	2 (13,3%)	0,86
Dor torácica não-anginosa	4 (9,8%)	2 (7,7%)	2 (13,3%)	0,56
Assintomáticos	4 (9,8%)	3 (11,5%)	1 (6,7%)	0,61
<i>Medicação</i>				
Beta bloqueadores	29 (70,7%)	18 (69,2%)	11 (73,3%)	0,78
BRA	27 (65,9%)	17 (65,4%)	10 (66,7%)	0,93
Antagonistas dos canais de cálcio	10 (24,4%)	4 (15,4%)	6 (40%)	0,08
Estatinas	27 (65,9%)	17 (65,4%)	10 (66,7%)	0,93
Nitratos	24 (58,5%)	14 (53,8%)	10 (66,7%)	0,42
AAS	27 (65,9%)	15 (57,7%)	12 (80%)	0,15
Inibidores do receptor P2Y ₁₂	8 (19,5%)	4 (15,4%)	4 (26,7%)	0,43
Diuréticos	17 (41,5%)	12 (46,2%)	5 (33,3%)	0,42

[†]P-valores se referem à comparação entre participantes com CADPI <37 e CADPI ≥37 e foram obtidos pelo teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas e teste exato de Fisher para variáveis categóricas.

IMC: índice de massa corporal; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico

Tabela 3: Análise de sensibilidade

	População analisada (n=41)	Pacientes sem coronariografia (n=7)
Idade	64 (60 – 69)	69 (65 – 80)
Sexo masculino	21 (51,2%)	5 (71,4%)
IMC	28,4 (25,7 – 32,5)	27,6 (25,9 – 30,3)
<i>História clínica</i>		
Hipertensão	36 (87,8%)	6 (85,7%)
Diabetes mellitus	13 (31,7%)	1 (14,3%)
Dislipidemia	31 (75,6%)	5 (71,4%)
Tabagismo atual	5 (12,2%)	0 (0%)
História familiar positiva	19 (46,3%)	2 (28,6%)
Angioplastia prévia	3 (7,3%)	2 (28,6%)
CRM prévia	1 (2,4%)	0 (0%)
<i>Sintomas</i>		
Angina típica	27 (65,9%)	1 (14,3%)
Angina atípica	6 (14,6%)	4 (57,1%)
Dor torácica não-anginosa	4 (9,8%)	1 (14,3%)
Assintomáticos	4 (9,8%)	1 (14,3%)
<i>Medicação</i>		
Beta bloqueadores	29 (70,7%)	5 (71,4%)
BRA	27 (65,9%)	6 (85,7%)

Antagonistas dos canais de cálcio	10 (24,4%)	1 (14,3%)
Estatinas	27 (65,9%)	5 (71,4%)
Nitratos	24 (58,5%)	3 (42,9%)
Inibidores do receptor P2Y ₁₂	8 (19,5%)	1 (14,3%)
AAS	27 (65,9%)	4 (57,1%)
Diuréticos	17 (41,5%)	2 (28,6%)

5.2 Associação entre as medidas de fluxo e perfusão miocárdica

A **Tabela 4** demonstra os resultados perfusionais e dinâmicos da CPM. A população apresentou fração de ejeção do VE primordialmente preservada, com mediana de 62% no pós-estresse. Aproximadamente metade da população (51,2%) apresentou perfusão anormal (definida como um SSS>3). Os valores das medianas de MBF no repouso, MBF no estresse e MFR foram 0,60 ml/min/g, 1,5 ml/min/g e 2,48, respectivamente.

Quando comparados aos participantes com CPM normal, aqueles com perfusão anormal apresentaram redução significativa do MBF global no estresse (1,14 [0,83 – 1,61] vs. 1,82 [1,43 – 2,12], $p=0,016$), bem como na MFR global (2,01 [1,48 – 2,77] vs. 2,94 [2,38 – 3,64], $p=0,002$) (**Figura 16**). Observou-se um decréscimo progressivo da MFR com o aumento da gravidade do defeito perfusional total, de forma que nos participantes apresentando defeitos graves (>10%) a MFR foi significativamente menor do que naqueles com defeitos menores do que 5% (2,01 [1,51 – 2,72] vs. 2,94 [2,38 – 3,64], $p=0,016$) (**Figura 17**). De forma semelhante, o MBF global do estresse também se mostrou reduzido nos participantes com defeitos graves em comparação àqueles com exames normais (1,05 [0,79 – 1,70] vs. 1,82 [1,43 – 2,12], $p=0,053$).

Tabela 4: Resultados perfusionais e dinâmicos da CPM

Perfusão	População total (n=41)	CADPI <37 (n=26)	CADPI ≥37 (n=15)	†P- valor
SSS	4 (2 – 12)	2 (0 – 7)	9 (4 – 16)	0,006
SRS	2 (0 – 7)	0,5 (0 – 3,75)	3 (0 – 9)	0,10
SDS	2 (0 – 4)	0 (0 – 2,25)	4 (2 – 9)	0,002
TPD (%)	5,88 (2,94 – 17,6)	2,9 (0 – 10,3)	13,2 (5,9 – 23,5)	0,006
Perfusão anormal	21 (51,2%)	9 (34,6%)	12 (80%)	0,009
Função				
FEVE estresse (%)	62 (54,5 – 66)	65 (57,2 – 67,7)	59 (50 – 63)	0,025
VDF estresse (ml)	79 (64 – 109,5)	73 (60,25 – 109,25)	88 (72 – 131)	0,24
VSF estresse (ml)	32 (21 – 46)	24 (18,75 – 44)	36 (25 – 54)	0,10
Parâmetros dinâmicos				
MBF global repouso	0,60 (0,48 – 0,75)	0,62 (0,49 – 0,81)	0,51 (0,45 – 0,69)	0,45
MBF global estresse	1,5 (0,95 – 2,01)	1,62 (1,36 – 2,1)	1 (0,77 – 1,7)	0,019
MFR global	2,48 (1,73 – 3,12)	2,81 (2,2 – 3,54)	1,99 (1,22 – 2,84)	0,007

†P-valores se referem à comparação entre participantes com CADPI <37 e CADPI ≥37
 FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MBF: fluxo sanguíneo miocárdico;
 MFR: reserva de fluxo miocárdico; SDS: escore somado de diferença; SRS: escore
 somado de repouso; SSS: escore somado de estresse; TPD: déficit perfusional total;
 VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final

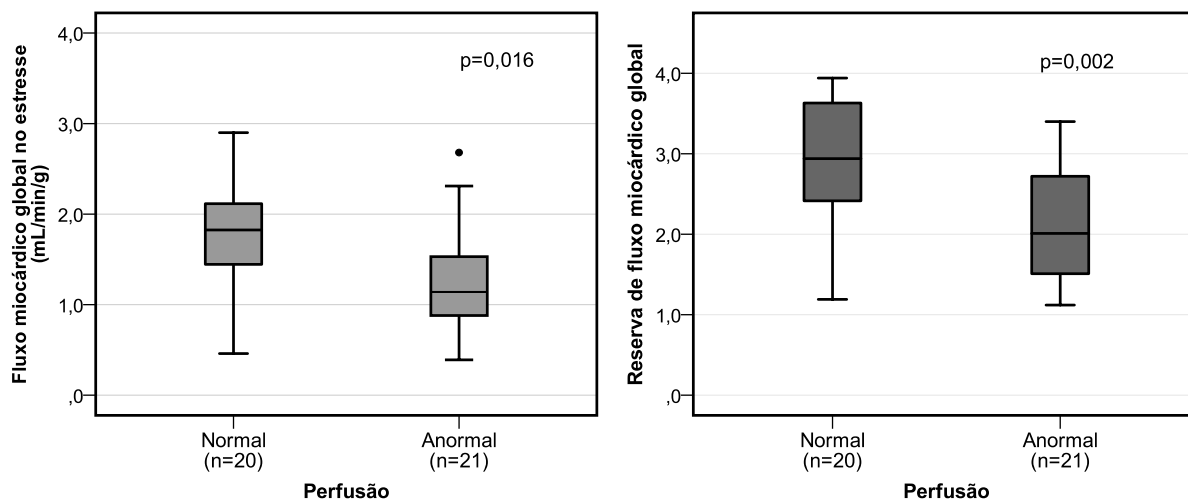


Figura 16: Distribuição do MBF global no estresse e MFR global de acordo com os resultados da CPM. Pacientes com perfusão anormal ($SSS > 3$) apresentaram MBF no estresse e MFR reduzidos em comparação àqueles com exame normal ($p=0,016$ e $p=0,002$, respectivamente).

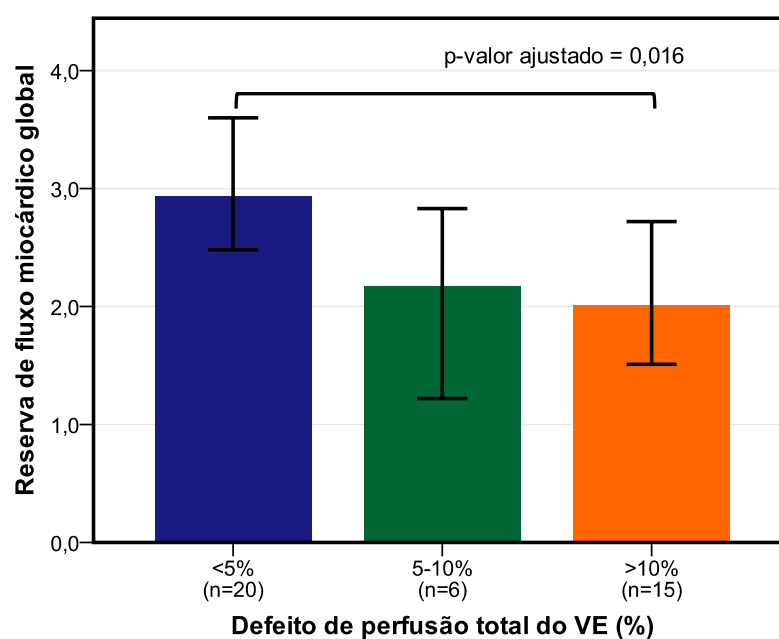


Figura 17: Distribuição da MFR global de acordo com a presença e gravidade do defeito perfusional total do ventrículo esquerdo. Dentre pacientes apresentando perfusão normal (barra azul), defeitos moderados (5 – 10%) (barra verde) e defeitos graves (>10%) (barra laranja), os últimos apresentaram uma MFR significativamente menor do que os pacientes com perfusão normal ($p\text{-valor ajustado}=0,016$). O valor de P foi ajustado utilizando-se o fator de correção de Bonferroni para comparação entre os grupos.

5.3 Associação entre as medidas de fluxo e os resultados angiográficos

De acordo com os achados à coronariografia (**Tabela 5**), 25 participantes (61%) apresentaram doença obstrutiva (definida como ao menos uma lesão obstrutiva em vaso epicárdico maior ou TCE), sendo a maioria portadora de doença de um ou dois vasos (92%). DAC de alto risco (CADPI ≥ 37) foi identificada em 15 pacientes (36,6%). Esses eram predominantemente do sexo masculino (80%) e possuíam história de angioplastia prévia (20%) (**Tabela 2**). Comparados aos participantes com CADPI < 37 , aqueles com DAC de alto risco apresentaram maior prevalência de anormalidades perfusionais, com SSS, SDS e TPD significativamente maiores, além de uma fração de ejeção discretamente reduzida. Quanto aos resultados dinâmicos, os participantes com CADPI ≥ 37 apresentaram uma redução significativa dos valores de MBF no estresse e MFR globais quando comparados àqueles com CADPI < 37 ($p < 0,02$ para ambos). Como esperado, não houve diferença significativa no fluxo em repouso entre os dois grupos ($p = 0,45$) (**Tabela 4**).

Tabela 5: Resultados da coronariografia da população do estudo

Resultados da coronariografia na população analisada (n=41)	
Coronárias normais	10 (24,4%)
Doença não-obstrutiva	6 (14,6%)
Doença obstrutiva [†]	25 (61%)
Número de vasos com estenose $\geq 70\%$	
1 vaso	13 (31,7%)
2 vasos	10 (24,4%)
3 vasos	1 (2,4%)
Tronco	1 (2,4%)
CADPI	23 (0 – 39,5)

[†] Definida como ao menos um vaso epicárdico nativo com lesão $\geq 70\%$

CADPI: índice prognóstico da doença arterial coronariana

Uma correlação negativa modesta foi observada entre a MFR global e os valores individuais de CADPI calculados a partir da coronariografia ($r = -0,44$, $p=0,004$) (**Figura 18**). Um coeficiente de correlação semelhante foi obtido entre o MBF global no estresse e CADPI ($r = -0,40$, $p=0,01$). Quando agrupados de acordo com os resultados do CADPI, participantes com DAC de alto risco demonstraram uma MFR global significativamente menor do que aqueles sem doença obstrutiva (CADPI 0 – 19) (1,99 [1,22 – 2,84] vs. 2,89 [2,22 – 3,58], $p=0,026$) (**Figura 19**). O MBF global no estresse também mostrou redução expressiva, ainda que com p-valor limítrofe (1 [0,77 – 1,70] vs. 1,76 [1,38 – 2,11], $p=0,054$).

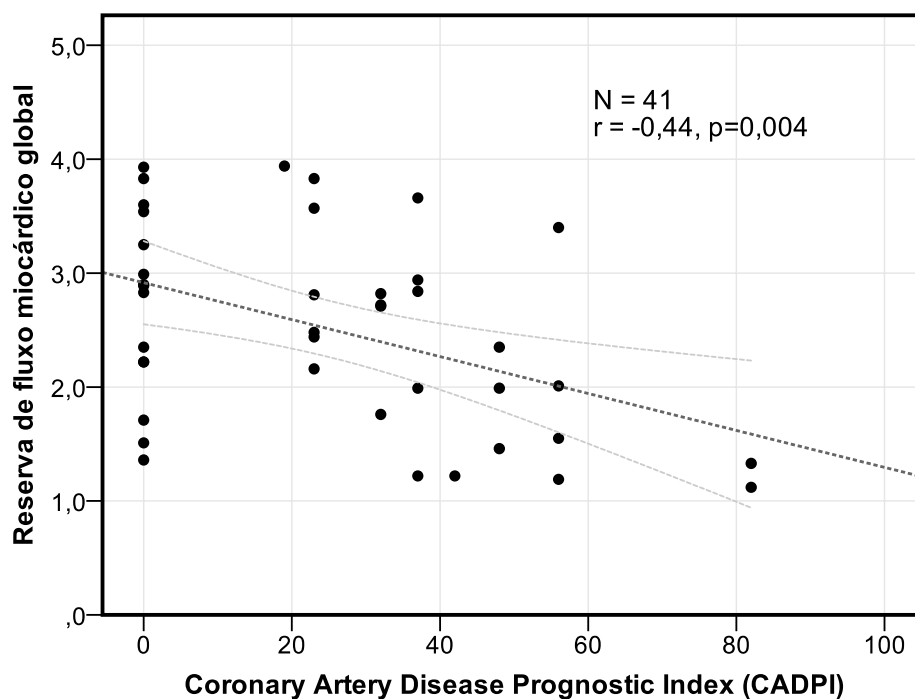


Figura 18: Correlação entre a MFR global e valores individuais de CADPI (n=41). A MFR global mostrou uma correlação inversa modesta, porém significativa com CADPI ($r = -0,44$, $p=0,004$).

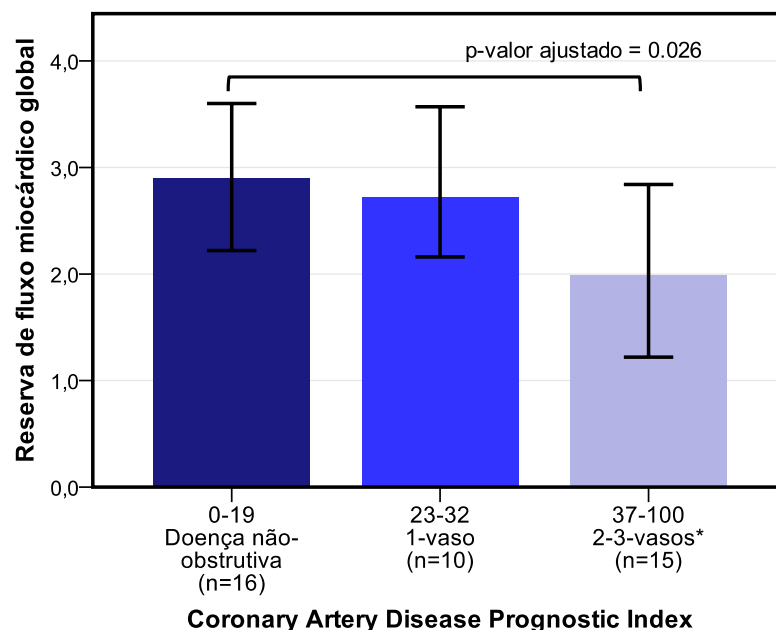


Figura 19: Distribuição da MFR entre os grupos classificados de acordo com os resultados do CADPI. Indivíduos classificados como tendo DAC de alto risco (CADPI ≥ 37) (barra lilás) apresentaram uma MFR reduzida quando comparada àqueles sem doença obstrutiva (barra azul escuro) (1,99 [1,22 – 2,84] vs. 2,89 [2,22 – 3,58], p-valor ajustado=0,026). *Valores de CADPI ≥ 37 incluem doença de um vaso com estenose proximal da descendente anterior, dois vasos, três vasos e estenose de tronco de coronária esquerda $\geq 75\%$. O valor de P foi ajustado utilizando-se a fator de correção de Bonferroni para comparações entre os grupos.

De forma a explorar o impacto de fatores anatômicos e clínicos na reserva de fluxo, construímos um modelo de regressão linear múltipla. No modelo foram incluídos fatores de risco cardiovascular, resultados angiográficos e dados perfusionais oriundos da CPM (**Tabela 6**). O valor do escore CADPI ($p=0,024$) e a presença de diabetes mellitus ($p=0,04$) se mostraram associados à MFR independentemente da extensão e gravidade da isquemia ($p=0,56$), presença de angina típica ($p=0,99$) ou demais variáveis incluídas no modelo multivariado. Mesmo após ajuste, o escore CADPI permaneceu como a variável mais fortemente associada à MFR, ressaltando o impacto da doença obstrutiva na reserva global.

Tabela 6: Modelo de regressão linear múltipla para identificação de variáveis independentemente associadas à MFR

Variáveis	Coefficiente padronizado beta	P-valor
Idade	0,18	0,24
Sexo	-0,08	0,66
IMC	0,07	0,67
Hipertensão	0,11	0,53
Diabetes	0,33	0,04
Dislipidemia	-0,29	0,06
História familiar de DAC	-0,16	0,3
CADPI	-0,48	0,024
FEVE	0,11	0,46
SDS	-0,11	0,56
Angina típica	-0,001	0,99

CADPI: *Coronary artery disease prognostic index*; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SDS: escore somado de diferença.

5.4 Análise de concordância intra e interobservador do processamento das imagens dinâmicas

A **Tabela 7** sumariza os resultados de variabilidade e concordância intra e interobservador das medidas quantitativas de MBF em MFR obtidas após processamento das imagens dinâmicas. Os dados de vinte participantes selecionados aleatoriamente foram processados em dois momentos distintos por médica treinada, com um intervalo mínimo de três meses entre os processamentos. Os valores dos coeficientes de correlação intraclasse (CCI) mostraram excelente reprodutibilidade intraobservador para as medidas de MBF global no repouso, MBF global no estresse e MFR global ($p < 0,001$ para todos). De forma a avaliar a concordância interobservador, as imagens dos mesmos participantes foram reprocessadas por um segundo médico treinado, também com um intervalo mínimo de três meses da medida índice realizada pela primeira profissional. Os valores de CCI também demonstraram excelente reprodutibilidade interobservador para todas as variáveis globais medidas ($p < 0,001$ para todos).

Tabela 7: Variabilidade intra e interobservador das medidas quantitativas de MBF e MFR após processamento das séries dinâmicas

	CCI (95% IC)	Diferença média	Desvio padrão	Diferença média percentual (%)
Intraobservador				
MBF repouso	0.98 (0.95 – 0.99)	0,002	0,04	0,3%
MBF estresse	0.98 (0.96 – 0.99)	0,001	0,11	0,1%
MFR	0.99 (0.97 – 0.99)	-0,01	0,13	0,6%
Interobservador				
MBF repouso	0.97 (0.94 – 0.99)	0,003	0,05	0,4%
MBF estresse	0.98 (0.95 – 0.99)	-0,02	0,12	-1,1%
MFR	0.97 (0.93 – 0.99)	-0,04	0,20	1,5%

5.5 Resultados regionais do MBF e MFR

Adicionalmente às análises globais, também foram avaliados os resultados regionais do fluxo sanguíneo e da reserva de fluxo. Todos os vasos da população foram analisados ($n=123$ vasos) e 38 (30,9%) demonstraram ao menos uma lesão obstrutiva ($\geq 70\%$). Territórios perfundidos por vasos com lesões obstrutivas apresentaram uma MFR significativamente menor do que aqueles sem lesões $\geq 70\%$ (1,81 [1,19 – 2,67] vs. 2,75 [2,13 – 3,42], $p<0,001$), bem como um MBF regional no estresse também reduzido (0,95 [0,55 – 1,71] vs. 1,66 [1,18 – 2,02], $p<0,001$) (**Figura 20**). O grau de estenose luminal máxima no vaso epicárdico e a MFR regional correspondente apresentaram correlação inversa modesta, porém significativa ($r = -0,35$, $p<0,001$) (**Figura 21**). Observou-se resultado semelhante para o MBF regional no estresse ($r = -0,34$, $p<0,001$).

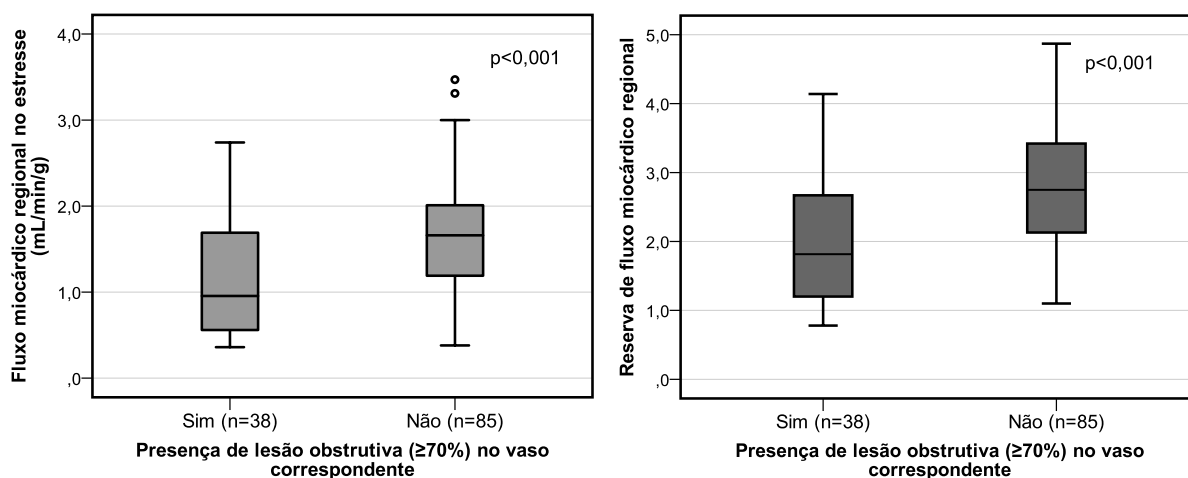


Figura 20: Resultados do MBF regional no estresse e MFR regional de acordo com os achados angiográficos. Territórios vascularizados por vasos com ao menos uma lesão obstrutiva ($\geq 70\%$) apresentaram MBF no estresse e MFR regionais significativamente reduzidos em relação a territórios sem lesão $\geq 70\%$ ($p<0,001$ para ambos).

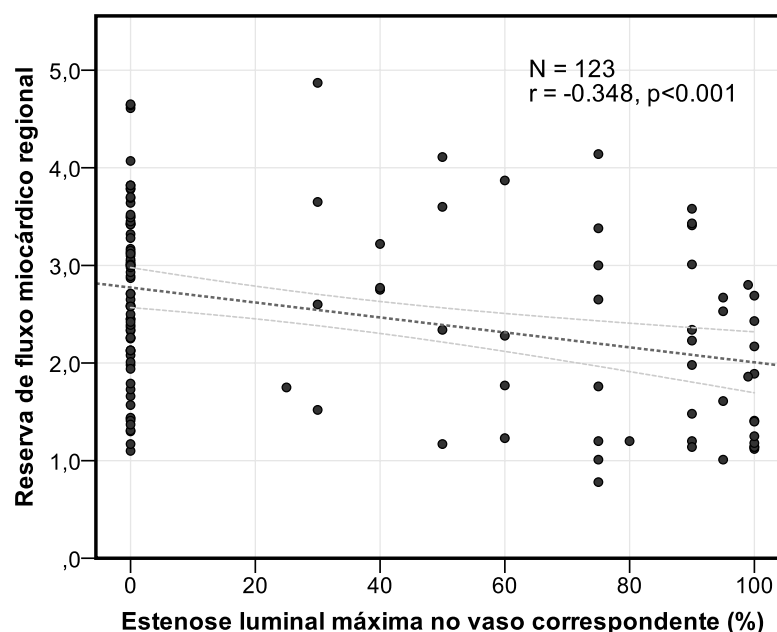


Figura 21: Associação entre a MFR regional e o grau de estenose luminal máxima no vaso correspondente. Uma correlação inversa moderada foi observada entre a MFR regional e a estenose luminal máxima no vaso correspondente àquele território ($r = -0,35$, $p < 0,001$). Uma correlação semelhante foi observada entre o MBF regional no estresse e o grau de estenose ($r = -0,34$, $p < 0,001$).

5.6 Análises de sensibilidade e especificidade

Utilizamos análises de curva ROC para determinar a sensibilidade e especificidade das medidas quantitativas da MFR e MBF globais para o diagnóstico de DAC de alto risco ($\text{CADPI} \geq 37$) (**Figura 22A**). Um valor de corte de MFR global de 2,08 mostrou uma sensibilidade de 66,7% e especificidade de 84,6% para identificação de um escore $\text{CADPI} \geq 37$. Como mencionado na metodologia, esse ponto de corte foi obtido a partir da curva ROC, como aquele que maximiza os valores de sensibilidade e especificidade. Quando comparada aos escores visuais (SSS e SDS) e ao TPD do estresse, a MFR mostrou acurácia semelhante, obtida como a área sob a curva ROC (AUC, do inglês *area under a curve*) (**Tabela 8**). Uma MFR regional de 2,2 demonstrou sensibilidade de 63,2% e especificidade de 74,1% para identificação de lesão obstrutiva no vaso correspondente (**Figura 22B**).

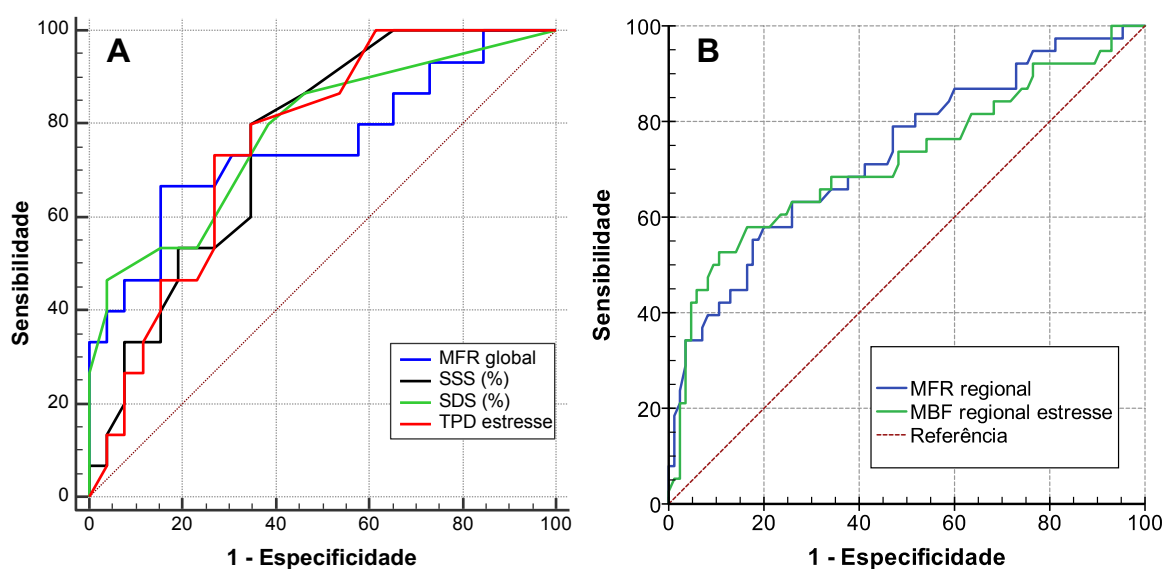


Figura 22: Análises de curva ROC para identificação de DAC de alto risco na coronariografia (CADPI ≥ 37) (A) MFR global demonstrou acurácia semelhante quando comparada aos escores visuais (SSS e SDS) e TPD de estresse isoladamente. (B) Curvas ROC para identificação de uma lesão obstrutiva ($\geq 70\%$) no vaso correspondente.

Tabela 8: Valores de área sob a curva ROC das variáveis testadas para a identificação de DAC de alto risco (CADPI ≥ 37)

Variável	AUC (95% CI)
MFR global	0,75 (0,59 – 0,92)
SSS (%)	0,76 (0,61 – 0,9)
SDS (%)	0,78 (0,63 – 0,93)
TPD estresse	0,76 (0,61 – 0,91)

5.7 Valor incremental da MFR na avaliação de pacientes com DAC de alto risco

De forma a avaliar o valor incremental da MFR global na identificação de pacientes com DAC de alto risco ($CADPI \geq 37$), em comparação à extensão e gravidade da isquemia demonstrada pelo escore SDS, construímos dois modelos sequenciais de regressão logística (**Tabela 9**). Para cada modelo, foram obtidos também a curva ROC e a área sob a curva (AUC), de forma a comparar a performance de cada um na predição de DAC grave. Observamos que a adição da MFR global ao primeiro modelo (Modelo 1), cuja única variável é o SDS, promoveu incremento significativo na sua capacidade preditiva (Modelo 2: χ^2 global = 17,25, $p = 0,027$ em comparação ao modelo 1). No modelo final (Modelo 2), tanto o SDS (OR: 1,31 [1,05 – 1,64] por +1U SDS, $p=0,015$) quanto a MFR (OR: 3,08 [1,04 – 9,09], por -1U MFR, $p=0,04$) se mostraram independentemente associados à existência de DAC de alto risco definida angiograficamente. A curva ROC correspondente ao modelo final, incorporando SDS e MFR global, demonstrou aumento significativo da área sob a curva (AUC=0,84, $p<0,001$) (**Figura 23**) em comparação às variáveis isoladamente (Tabela 8). Esses resultados demonstram o valor adicional oferecido pela MFR no diagnóstico de doença grave, em associação à quantificação tradicional de isquemia na CPM.

Tabela 9: Modelos univariado e multivariado para identificação de DAC de alto risco ($CADPI \geq 37$)

	SDS (%)		MFR*		Estatísticas do modelo			
	OR (95% IC)	P- valor	OR (95% IC)	P- valor	χ^2 global	P- valor [†]	AUC	P- valor
Modelo 1: SDS	1,34 (1,08 – 1,67)	0,009	-	-	12,35	Ref.	0,78	0,003
Modelo 2: SDS + MFR	1,31 (1,05 – 1,64)	0,015	3,08 (1,04 – 9,09)	0,04	17,25	0,027	0,84	<0,01

O Modelo 1 inclui o SDS e o modelo 2 inclui SDS e MFR global

*MFR por -1U

[†]P-valor referente à comparação com o modelo 1

AUC: área sob a curva; IC: intervalo de confiança; MFR: reserva de fluxo miocárdico; SDS: escore somado de diferença; OR: *odds ratio*

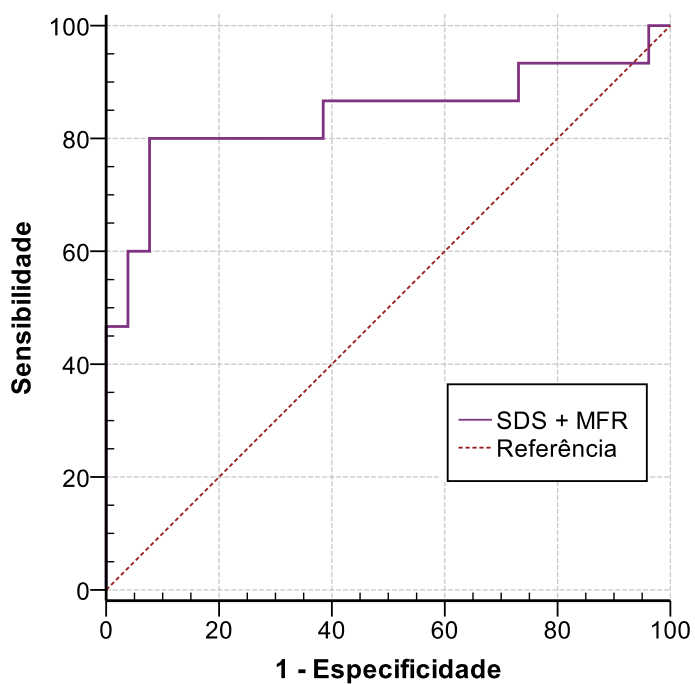


Figura 23: Curva ROC para identificação de DAC de alto risco na coronariografia (CADPI ≥ 37) obtida a partir da associação do escore SDS e da MFR global. A área sob a curva da associação (AUC = 0,84, $p < 0,001$) se mostrou superior àquelas obtidas com as duas variáveis isoladamente (Tabela 8).

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que em uma população de pacientes encaminhados a coronariografia e submetidos a um protocolo de CPM com aquisição dinâmica em gama câmara CZT, a quantificação da MFR é exequível e se associa à gravidade e extensão da DAC obstrutiva. Observamos que pacientes com DAC de alto risco, definida como um escore CADPI ≥ 37 , apresentaram maior prevalência de defeitos perfusionais, além de valores de MBF e MFR significativamente menores do que aqueles sem doença de alto risco. Valores crescentes de MFR global se associaram a uma probabilidade progressivamente menor de DAC de alto risco. Quando adotado um valor de corte de 2,08, a MFR global apresentou sensibilidade de 66,7% e especificidade de 84,6% para identificação de um escore CADPI ≥ 37 . De forma análoga, demonstramos uma redução significativa nos valores de MBF no estresse e MFR regionais quando na presença de lesões obstrutivas $\geq 70\%$ no vaso responsável pelo suprimento daquele território.

Estudos prévios em modelos animais e humanos já demonstraram a possibilidade de quantificar o fluxo e reserva de fluxo miocárdicos utilizando gama câmaras Anger (173–176). Entretanto, sua aplicabilidade clínica permaneceu restrita, dadas as limitações inerentes a esse tipo de equipamento, incluindo sua baixa resolução espacial e temporal, ocorrência de saturação dos detectores na presença de altas contagens e dificuldade logística para implementação de protocolos adequados. O desenvolvimento de novas gama câmaras com detectores CZT possibilitou a aquisição tomográfica dinâmica de forma mais acurada, tendo-se em vista a sua melhor resolução energética, espacial e temporal. A existência de detectores estacionários capazes de adquirir simultaneamente os dados oriundos de toda a extensão miocárdica, combinada a uma resposta linear à taxa de contagem, com menor chance de saturação do detector, foram essenciais à quantificação absoluta do fluxo miocárdico com esse tipo de câmara (17,18,27).

Nosso estudo foi o primeiro a avaliar a exequibilidade de um protocolo rápido incorporando a quantificação da MFR à aquisição das imagens de perfusão tradicionais em uma gama câmara CZT. Estudos anteriores incluíram intervalos entre as fases dinâmica e estática da aquisição, durante os quais o paciente deixa o equipamento (161,165), ou não incluíram a fase estática da perfusão (159). Nosso protocolo contínuo com aquisição dinâmica seguida da fase estática foi capaz de

fornecer imagens perfusionais de boa qualidade e curvas de tempo-atividade adequadas segundo os critérios de controle de qualidade adotados. Os principais benefícios de um protocolo ininterrupto são a redução da duração total do exame e consequentemente, do tempo do paciente na unidade de saúde. O protocolo avaliado no presente estudo tem duração de aproximadamente 40 minutos, período após o qual o paciente pode deixar o centro de imagem. Esse período difere significativamente dos protocolos de aquisição em gama câmaras tradicionais, que podem atingir até duas horas de duração (177). Além disso, reduz-se a ocorrência de artefatos de posicionamento, os quais podem surgir quando o paciente sai da câmara e retorna posteriormente para a fase de estresse. Uma vez que o coração pode apresentar localização distinta daquela nas imagens dinâmicas de repouso, a chegada do sangue arterial com radiotraçador ao ventrículo esquerdo pode ser registrada de forma desalinhada, gerando inconsistências na função de entrada (*input function*) e portanto, na quantificação dos parâmetros cinéticos (111,178,179).

Nosso estudo também se diferencia por empregar um radiotraçador amplamente disponível (^{99m}Tc -sestamibi), ao contrário de publicações prévias que utilizaram ^{99m}Tc -tetrofosmin (159,164,165), pouco difundido em centros de imagem no Brasil e em outros países. Ademais, o modelo cinético de retenção empregado apresenta vantagens que tornam seu uso promissor, incluindo a melhora na interpretação do sinal e redução do ruído nas sequências dinâmicas obtidas com a técnica de CPM. Isso se dá pelo emprego da taxa de retenção obtida em fases mais tardias da distribuição do traçador, o que torna o modelo menos suscetível à variabilidade regional. Como a fração de extração do ^{99m}Tc -sestamibi é incorporada ao modelo, as estimativas de fluxo se tornam mais precisas (118). Ainda que ocorra um acréscimo no tempo de processamento das imagens dinâmicas em comparação às imagens de perfusão na rotina clínica, esse não ultrapassa 15 – 20 minutos. Acreditamos que o tempo adicional de análise se encontra dentro do limite da razoabilidade, especialmente devido ao valor das informações obtidas.

Nossos resultados demonstraram que a MFR global e o MBF de estresse encontram-se reduzidos em pacientes com área de isquemia e/ou fibrose nas imagens de perfusão. Tais resultados estão em acordo com os descritos anteriormente por Ben-Haim e colaboradores em uma gama câmara D-SPECT (27). Yoshinaga e colaboradores também já haviam evidenciado que áreas apresentando defeitos de perfusão na CPM com ^{99m}Tc -tetrofosmin possuíam menor reserva de

fluxo quando comparadas a segmentos sem defeitos ou lesão coronariana correspondente ($1,82 \pm 0,54$ vs. $3,86 \pm 1,24$, $p < 0,001$), utilizando PET para obtenção da MFR (180). Os valores médios de fluxo encontrados em nosso estudo estão em acordo com descrições prévias de populações clinicamente similares, caracterizadas pela existência de fatores de risco cardiovascular e DAC conhecida ou suspeita. No estudo WATERDAY, Agostini e colaboradores descreveram os achados dinâmicos em uma população de 30 pacientes com DAC estável submetidos a CPM em gama câmara CZT em comparação às medidas não invasivas obtidas com PET cardíaco (161). Os autores descreveram uma MFR global média de $2,84 \pm 0,69$, com valores médios de MBF em repouso e estresse de respectivamente $1,15 \pm 0,31$ ml/min/g e $3,18 \pm 0,95$ ml/min/g para toda a população. Nesse estudo, nota-se que ambos os valores de MBF são superiores aos obtidos em nossa população. Essa diferença poderia ser explicada pela ausência da etapa de subtração da atividade remanescente na fase de estresse no estudo de Agostini, fato que poderia gerar valores superiores de MBF máximo. Ademais, devemos também ressaltar que 29 (70,7%) dos pacientes incluídos em nosso estudo se encontravam em uso de beta bloqueadores quando da realização do exame. Como a frequência cardíaca é um dos determinantes da demanda miocárdica de oxigênio, sua redução afeta sobremaneira o MBF em repouso, tornando seus valores mais baixos.

Como métrica de comparação, podemos também citar os dados de fluxo e MFR sumarizados por Gould e colaboradores em uma importante revisão narrativa da literatura (49), que avaliou os resultados de 14.962 pacientes submetidos a PET cardíaco, oriundos de 250 estudos originais. Nela, os autores descrevem valores médios de $0,97 \pm 0,10$ ml/min/g, $1,86 \pm 0,58$ ml/min/g e $1,93 \pm 0,48$ para o MBF em repouso, MBF no estresse e MFR globais, respectivamente, em uma população mista semelhante à analisada em nosso estudo. Nesse sentido, é importante ressaltar a grande variabilidade existente nos resultados de fluxo entre os estudos já realizados em gama câmaras CZT. A heterogeneidade advém de inúmeros fatores, incluindo distintas apresentações anatômicas da DAC, existência de fatores de risco, além do emprego de diferentes equipamentos (diferentes fabricantes, número e disposição dos detectores, geometria dos colimadores), radiotraçadores (^{99m}Tc -sestamibi, ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{201}Tl), modelos cinéticos (um, dois ou três compartimentos, retenção) e correção pós-aquisição (correção de movimento, atenuação ou *scatter*).

Além de avaliar a relação entre os resultados da perfusão e o fluxo, nosso estudo também estabeleceu a associação entre o fluxo e anatomia, ao demonstrar que a MFR global está inversamente associada ao escore CADPI, um índice hierárquico de gravidade angiográfica que abrange toda a árvore coronariana epicárdica e se relaciona ao risco cardiovascular (65). Nossos resultados se assemelham aos descritos por Taqueti e colaboradores (50) em uma população semelhante de pacientes clinicamente encaminhados ao PET cardíaco e coronariografia para avaliação de DAC conhecida ou suspeita. Em ambas as coortes, a correlação entre o CADPI e MFR foi modesta, ainda que significativa. Esse resultado fundamenta-se no conceito de que a medida não invasiva da MFR é determinada não apenas pela doença obstrutiva epicárdica, mas também pela aterosclerose difusa e disfunção coronariana microvascular (DCM), ambas não bem descritas pela abordagem angiográfica bidimensional, porém associadas a um pior prognóstico cardiovascular (50,52,56,181,182). Dessa forma, é possível compreender a ampla gama de valores de MFR global observados em pacientes sem lesão coronariana $\geq 50\%$ (CADPI = 0), bem como da MFR regional em pacientes sem lesão aterosclerótica no vaso correspondente.

Analogamente, vasos com lesões próximas ou iguais a 100% também apresentaram uma MFR regional variável, incluindo valores usualmente considerados como normais ($MFR \geq 2$). Tal fato poderia ser atribuído a uma rede de colaterais bem desenvolvida mesmo na presença de lesão suboclusiva. Estudos anteriores já demonstraram que o desenvolvimento de colaterais no leito distal de territórios supridos por coronárias com estenose grave é capaz de afetar o fluxo miocárdico durante o repouso e estresse, porém os resultados são conflitantes (183–187). Kolibash e colaboradores descreveram o impacto da circulação colateral na perfusão em pacientes com DAC estável e ao menos um vaso nativo completamente ocluído à coronariografia (183). O grupo demonstrou que mesmo na presença de colaterais bem definidas angiograficamente, aproximadamente 64% dos territórios perfundidos por um vaso ocluído apresentaram anormalidade perfusional em repouso e 74% após estresse na cintilografia com macroagregados de albumina marcados com ^{99m}Tc e ^{201}Tl . Esses resultados ressaltam que o impacto funcional de colaterais é bastante heterogêneo e pode ou não ser suficiente para garantir manutenção do fluxo em territórios supridos por vasos estenóticos.

Estudos em humanos já revelaram uma associação fraca ou inexistente entre a porcentagem de estenose determinada visual ou quantitativamente na coronariografia e a reserva de fluxo coronariano (48,188). Uma das razões para essa aparente dissociação, como já mencionado, é a presença de doença aterosclerótica difusa, disfunção endotelial e remodelamento arterial, fatores esses não existentes nos modelos caninos de doença segmentar controlada inicialmente propostos por Gould (42,44,189,190). Ademais, a presença de fatores de risco cardiovascular, tais como diabetes mellitus e hipertensão arterial, também impactam negativamente a reserva vasodilatadora coronariana (191–193). A associação entre os aspectos anatômicos e funcionais podem, portanto, afetar o fluxo miocárdico regional ou global de maneira heterogênea. O ultrassom intravascular (IVUS, do inglês *intravascular ultrasound*) é uma modalidade com grande utilidade na avaliação da doença difusa, por utilizar ondas sonoras de alta frequência que caracterizam transversalmente o lúmen vascular e suas três camadas (194,195). O IVUS é capaz de avaliar toda a circunferência luminal e fornecer informações acerca da extensão e geometria de lesões, atuando complementarmente à coronariografia tradicional. Entretanto, o IVUS também não é capaz de determinar o efeito cumulativo da doença extensa ou remodelamento arterial no fluxo coronariano, especialmente na ausência de segmentos considerados normais (38).

Em uma importante revisão da literatura, Gould et al. descrevem alguns dos possíveis cenários nos quais doença obstrutiva segmentar e difusa coexistem, na presença ou ausência de remodelamento arterial, afetando de forma distinta a reserva de fluxo (38). No mesmo estudo já mencionado anteriormente, Taqueti e colaboradores descreveram que a MFR quantificada com PET cardíaco está associada à ocorrência de eventos cardiovasculares independentemente da gravidade angiográfica da DAC, fato que ressalta a importância prognóstica da doença difusa e DCM (50). De forma semelhante, já foi demonstrado que pacientes do sexo feminino e diabéticos podem apresentar MFR reduzida na ausência de doença obstrutiva ou anormalidades perfusionais, o que não os caracteriza necessariamente como populações de baixo risco (51,52,196,197). Por sua vez, a DCM responde por uma importante parcela do risco cardiovascular atribuído a pacientes sem evidência de doença obstrutiva. Esse quadro se caracteriza por anormalidades funcionais e estruturais da microcirculação coronariana que reduzem sua capacidade vasodilatadora, incluindo proliferação das células musculares lisas

da parede arteriolar, redução do calibre e fibrose perivascular, além de rarefação capilar (30,198–200). A disfunção endotelial também contribui para o desenvolvimento e manifestação da DCM, especialmente pela redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento do estresse oxidativo, remodelamento e reatividade vascular reduzida (30). O desenvolvimento da DCM já foi associado à inflamação sistêmica e é particularmente prevalente em mulheres e portadores de doenças autoimunes, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (201–204).

Em nosso estudo, o CADPI e a presença de diabetes mellitus se mostraram independentemente associados à MFR global. Tal resultado ressalta o impacto não apenas do componente macrovascular obstrutivo na reserva global, porém também daquele oferecido pelo componente microvascular, sendo esse último particularmente afetado em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes. Nessa população, a redução da capacidade vasomotora se dá pelos efeitos deletérios da hiperglicemia e resistência insulínica no endotélio vascular, além da ação de citocinas pro-inflamatórias (como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral) liberadas pelo tecido adiposo visceral (205–208). Ademais, já foi demonstrado que pacientes diabéticos apresentam maior prevalência de doença epicárdica multiarterial (209), bem como maior prevalência de DCM (52,210), ambos refletidos pela MFR quantificada de forma não invasiva com a PET e CPM. Ao estudar uma coorte de 2.783 indivíduos submetidos à PET cardíaca e acompanhados por uma mediana de 1,4 anos, Murthy e colaboradores demonstraram que pacientes diabéticos sem DAC obstrutiva conhecida, porém com MFR global reduzida ($<1,6$) apresentaram uma mortalidade cardiovascular semelhante, ou possivelmente mais alta, do que pacientes não-diabéticos com DAC conhecida (52). Os pacientes diabéticos com uma MFR preservada, entretanto, apresentaram uma taxa de mortalidade muito baixa (0,4%/ano), comparável àquela de pacientes não-diabéticos. A presença de disfunção microvascular, portanto, auxilia na identificação de pacientes, diabéticos e não-diabéticos, sob maior risco de eventos cardiovasculares futuros.

Para avaliar o papel diagnóstico da MFR quantificada em gama câmara CZT, determinamos um valor de corte da MFR global de 2,08 para discriminar pacientes com DAC de alto risco. De forma semelhante, Naya e colaboradores (66) descreveram que uma MFR preservada - acima de 1,93 – obtida com ^{82}Rb PET tem excelente capacidade de excluir DAC de alto risco na coronariografia, com alto valor preditivo

negativo (97%). Quando comparada aos escores visuais (SSS e SDS) e ao TPD de estresse, a MFR mostrou acurácia diagnóstica (AUC) semelhante em nosso estudo. Entretanto, quando associada à quantificação tradicional de isquemia utilizando o SDS, a MFR foi capaz de adicionar informação diagnóstica para detecção de DAC de alto risco, com melhoria significativa do modelo preditivo e aumento da área sob a curva. Aqui é importante ressaltarmos que a população incluída compreendeu um número limitado de pacientes com doença multiarterial, grupo mais propenso a apresentar isquemia balanceada e perfusão normal. Dessa maneira, reduções no fluxo coronariano foram corretamente refletidas por defeitos perfusionais e, conseqüentemente, por pontuações mais altas dos escores somados (SSS e SDS), promovendo um desempenho diagnóstico similar.

Ao focar exclusivamente na obstrução dos vasos e na resposta vasodilatadora regional, observamos que o MBF regional no estresse e MFR encontram-se reduzidos na presença de uma lesão obstrutiva, conforme mostrado consistentemente em estudos anteriores com a CPM e PET (45,166,211). Demonstramos uma correlação inversa significativa entre o grau de estenose luminal máxima e os valores regionais de MBF e MFR correspondentes. Uma correlação de natureza semelhante foi descrita por Bouallègue e colaboradores em uma população de pacientes com doença multivascular submetidos a quantificação da MFR em gama câmara CZT e coronariografia com medidas de FFR (159). A correlação positiva entre a MFR e o FFR se mostrou ligeiramente melhor ($r=0,73$, $p<0,001$) do que aquela entre a MFR e o grau de estenose máxima ($r=0,51$, $p<0,001$), fato que ressalta a importância do FFR como medida do impacto funcional de uma lesão coronariana.

O FFR, ainda que atualmente bem estabelecido como uma ferramenta auxiliar na tomada de decisão quanto à revascularização, se diferencia do conceito de MFR por ser um índice de pressão pré e pós lesão, e por não refletir necessariamente a reserva de fluxo miocárdico. Nesse contexto, um grande número de estudos já demonstrou uma discordância de até 40% entre resultados de FFR e CFR medidos invasivamente (212–215). Em um cenário de doença difusa, na ausência de lesão focal, o FFR pode apresentar valores considerados normais ($>0,8$), ainda que a MFR global se encontre reduzida. De forma inversa, na presença de uma lesão focal que determina queda no gradiente de pressão observado pelo FFR, a reserva global pode estar preservada (49). Como já discutido anteriormente, durante o procedimento invasivo é possível se lançar mão de técnicas cujos resultados são sugestivos de

doença aterosclerótica difusa ou DCM, como as manobras de *pullback* e cálculo do IMR, respectivamente. Em estudo original, De Bruyne e colaboradores utilizaram FFR para investigar dois grupos de pacientes: o primeiro deles sem doença aterosclerótica ou sinais de isquemia miocárdica ao eletrocardiograma e CPM, e um segundo grupo composto por indivíduos com estenose focal em vaso distinto daquele estudado pela técnica de FFR (216). Os autores realizaram manobras de *pullback* de forma manual e automatizada e demonstraram que no segundo grupo, formado por indivíduos com DAC conhecida, o FFR foi significativamente menor do que o FFR medido em vasos de pacientes do primeiro grupo (vasos normais). Importante notar que nenhum vaso avaliado pela técnica de *pullback* demonstrou queda abrupta da pressão sugestiva de lesão focal. Nesse caso, a queda progressiva de pressão observada ao longo do vaso sugere fortemente a presença de doença difusa, especialmente nos pacientes com lesão estabelecida em outros vasos (216).

Tendo-se esse e outros resultados em vista, a MFR e o FFR não devem ser interpretados como sinônimos, porém como instrumentos que fornecem informações complementares acerca dos complexos mecanismos fisiopatológicos da DAC. O mesmo princípio se aplica a outras métricas fisiológicas, como a razão de fluxo quantitativo (QFR), uma medida baseada na coronariografia e que utiliza dinâmica de fluidos computacional (217). Por se tratar de uma razão entre o fluxo hiperêmico e o fluxo em repouso, a MFR pode se encontrar artificialmente aumentada ou reduzida diante de alterações do fluxo em repouso, como em situações de aumento na frequência cardíaca ou uso de medicamentos. Assim, os valores de MBF devem sempre ser analisados em conjunto com a MFR, de forma a se evitar equívocos, solicitação de exames desnecessários e aumento do risco ao paciente. A MFR, portanto, não deve ser interpretada como uma medida dicotômica, porém compreendida dentro de um espectro, onde valores progressivamente mais baixos associam-se a um maior risco clínico (20,41).

Do ponto de vista prático, a dose de radiação utilizada em nosso protocolo de aquisição se encontra dentro dos limites propostos pela Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear, a qual sugere a injeção de doses entre 8 – 12 mCi na fase de repouso e 24 – 36 mCi na fase de estresse em protocolos de um dia (177). Dada a maior sensibilidade das gama câmaras CZT, seria possível avaliar o uso de doses ainda menores do que aquelas empregadas em nosso protocolo, ou ainda ajustá-las de acordo com o IMC do paciente, estratégia que não adotamos em nosso estudo

para garantir maior padronização. Técnicas que reduzam a dose total de radiotraçador são desejáveis para mitigar os efeitos deletérios já conhecidos da exposição à radiação ionizante. Dentre essas técnicas, podemos mencionar o abandono de protocolos de duplo isótopo (^{99m}Tc e ^{201}Tl), dada sua dosimetria desfavorável, e a adoção de algoritmos de reconstrução que permitam melhor qualidade das imagens (96,142,177). Ainda que a dose de radiação não seja drasticamente modificada para sua quantificação, a MFR deve responder a uma pergunta clínica clara – seja ela acerca do impacto hemodinâmico de uma lesão obstrutiva focal, existência de doença multiarterial, presença de DCM ou vasculopatia pós-transplante, ou uma combinação delas. Portanto, obter e reportar os valores de MBF e MFR irrestritamente para todos os pacientes submetidos à CPM poderia gerar interpretações com pouco ou nenhum impacto no manejo do indivíduo, especialmente em pacientes com disfunção ventricular grave, grandes áreas de infarto, ou naqueles em que a aquisição dinâmica se dá de forma inadequada, como pacientes que ingeriram cafeína ou que não conseguem permanecer imóveis no equipamento (41,218).

Em conclusão, a MFR obtida de forma não invasiva fornece informações importantes acerca da presença de estenose segmentar, lesões múltiplas, aterosclerose difusa, bem como doença coronariana microvascular. Esses dados devem ser interpretados de forma cautelosa, levando-se em consideração a história individual do paciente, sintomas, existência de fatores de risco, medicações em uso e resultados de exames invasivos e não invasivos realizados anteriormente. A MFR configura-se, logo, como uma ferramenta valiosa que demanda a integração de fundamentos da fisiologia coronariana, achados perfusionais, anatômicos e dados clínicos para a sua correta aplicação na tomada de decisão. Diante de todas as evidências que fundamentam o papel diagnóstico e prognóstico da MFR, estratégias que permitam sua quantificação com uma modalidade de imagem amplamente disponível como a CPM são de extrema relevância do ponto de vista científico e social.

Nosso estudo apresenta importantes limitações, incluindo sua natureza unicêntrica e o número modesto de participantes incluídos. Nota-se também uma baixa prevalência de pacientes portadores de doença multiarterial, fato que limitou análises de subgrupos. Apesar de moderado, o tamanho da amostra - e o número resultante de vasos - é maior que a maioria dos estudos que avaliaram a quantificação

da MFR em gama câmaras CZT. Uma limitação adicional inclui o emprego de injeção manual do radiotraçador, o que poderia diminuir a reprodutibilidade das curvas de tempo-atividade e das medidas dinâmicas. No entanto, de forma a garantir maior consistência, todas as injeções do estudo foram realizadas pelo mesmo operador. As injeções tiveram duração de 30 segundos para promover taxas de infusão estáveis e, portanto, mais reprodutíveis. Consideramos de vital importância investigar de forma aprofundada o emprego da injeção manual, já que muitos centros nacionais e internacionais não possuem acesso a bombas automatizadas. Como apenas pacientes encaminhados para coronariografia foram incluídos, não é possível excluir o viés de referência, que poderia inflar os valores de sensibilidade e especificidade da MFR. Nosso centro não dispõe de testes laboratoriais para dosagem sérica de cafeína, cujo uso prévio à CPM inibiria a ação do vasodilatador farmacológico. Portanto, a ocorrência de vasodilatação incompleta não pode ser excluída. Todos os participantes, entretanto, foram cuidadosamente orientados a suspender a ingestão de cafeína na véspera do exame e foram também questionados de forma ativa no dia de sua realização. A avaliação do valor prognóstico da MFR com gama câmara CZT não foi possível, dado o número de pacientes avaliados e o tempo de seguimento insuficiente para registrar a ocorrência de eventos cardiovasculares.

Futuros estudos multicêntricos desenhados para avaliar os valores diagnóstico e prognóstico da MFR obtida com gama câmara CZT em comparação à PET são necessários para validar essa técnica e, possivelmente, incorporá-la enquanto instrumento acessível no manejo da doença isquêmica cardíaca.

7 CONCLUSÃO

A quantificação da reserva de fluxo miocárdico com emprego de um protocolo rápido em gama câmara CZT é exequível e o processamento dos dados dinâmicos se mostrou reproduzível. A MFR e o MBF no estresse refletem moderadamente a gravidade da doença angiográfica em pacientes com DAC conhecida ou suspeita encaminhados para coronariografia. Quando associada à quantificação tradicional de isquemia na CPM, a MFR oferece valor adicional para a detecção de doença de alto risco. Por sua vez, a MFR e o MBF regionais reduzidos estão associados à presença de lesões obstrutivas $\geq 70\%$ e se correlacionam com o grau de estenose luminal no vaso correspondente.

8 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2017. [Acessado em 03 de fevereiro de 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Ministério da Saúde. DATASUS: Informações de saúde. Mortalidade [Internet]. 2017. Acessado em 03 de fevereiro de 2020 Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>
3. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, Circulation. 2019. 56–66 p.
4. Khavjou O, Phelps D, Leib A. Projections of Cardiovascular Disease Prevalence and Costs: 2015-2035. RTI Int. 2016;(0214680):1–54.
5. Wilmot KA, O’Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: Evidence for stagnation in young adults, especially women. Circulation. 2015;132(11):997–1002.
6. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1995;26(3):639–47.
7. Berman DS, Kang X, Train KFVAN, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, et al. Comparative Prognostic Value of Automatic Quantitative Analysis Versus Semiquantitative Visual Analysis of Exercise Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography. 1998;32(7):1987–95.
8. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: An evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. Circulation. 2002;105(7):823–9.

9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407–77.
10. Aarnoudse WH, Botman K-JB, Pijls NH. False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003 Jan 10;5(2):67–71.
11. Dahlberg S, Leppo J. Risk stratification of the normal perfusion scan: Does normal stress perfusion always mean very low risk? *J Nucl Cardiol*. 2003;10(1):87–91.
12. Lima RSL, Watson DD, Goode AR, Siadat MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):64–70.
13. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2007 Jul;14(4):521–8.
14. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(11):1445–53.
15. Leipsic J, Taylor CM, Gransar H, Shaw LJ, Ahmadi A, Thompson A, et al. Sex-based prognostic implications of nonobstructive coronary artery disease: Results from the international multicenter CONFIRM study. *Radiology*. 2014;273(2):393–400.
16. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Wells Askew J, Rispler S, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: Multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):927–34.
17. Bocher M, Blevins IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: Design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1887–

902.

18. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(4):773–8.
19. Garcia E V, Faber TL, Esteves FP. Cardiac Dedicated Ultrafast SPECT Cameras: New Designs and Clinical Implications. *J Nucl Med*. 2011;52(2):210–7.
20. Taqueti VR, Di Carli MF. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):662–9.
21. Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K, Klein R, DaSilva JN, DeKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with ⁸²Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(11):1765–74.
22. Ziadi MC, DeKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):670–80.
23. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215–24.
24. Hlatky MA, Shilane D, Hachamovitch R, Dicarli MF. Economic outcomes in the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease registry: The SPARC study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(10):1002–8.
25. Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, Knaapen P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(7):1021–31.
26. Cardiovascular Business. Making the Case for Cardiac PET: Before Buying in, Evaluate Clinical & Business Considerations [Internet]. 2020. 2020 [cited 2020 Feb 3]. Available from: <https://www.cardiovascularbusiness.com/topics/cardiovascular->

imaging/making-case-cardiac-pet-buying-evaluate-clinical-business

27. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. *J Nucl Med*. 2013;54(6):873–9.
28. Wells RG, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT Measurement of Absolute Myocardial Blood Flow in a Porcine Model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685–91.
29. Douglas Mann, Douglas Zipes, Peter Libby RB. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th Editi. 2014. p. 2040.
30. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2625–41.
31. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC, Eastham CL, Marcus ML. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1989 Feb 1;256(2):H383–90.
32. De Bruyne B, Oldroyd KG, Pijls NHJ. Microvascular (Dys)Function and Clinical Outcome in Stable Coronary Disease *. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar;67(10):1170–2.
33. Canty JM. Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circ Res*. 1988 Oct 1;63(4):821–36.
34. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation*. 1990;82(1):1–7.
35. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *Molecular, Cellular, and Vascular Behavior*. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(25):2379–93.
36. Sato A, Terata K, Miura H, Toyama K, Loberiza FR, Hatoum OA, et al. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with

- heart disease. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2005;288(4):H1633–40.
37. Tune JD. Control of Coronary Blood Flow During Hypoxemia. In: Roach RC, Wagner PD, Hackett PH, editors. *Hypoxia and the Circulation*. Boston, MA: Springer US; 2007. p. 25–39.
 38. Gould KL. Does Coronary Flow Trump Coronary Anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Aug;2(8):1009–23.
 39. Camici P, Chiriatti G, Lorenzoni R, Bellina RC, Gistri R, Italiani G, et al. Coronary vasodilation is impaired in both hypertrophied and nonhypertrophied myocardium of patients with hypertrophic cardiomyopathy: A study with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar;17(4):879–86.
 40. Choudhury L, Rosen SD, Patel D, Nihoyannopoulos P, Camici PG. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy: A study with positron emission tomography. *Eur Heart J*. 1997 Jan 1;18(1):108–16.
 41. Murthy VL, Bateman TM, Beanlands RS, Berman DS, Borges-Neto S, Chareonthaitawee P, et al. Clinical quantification of myocardial blood flow using PET: Joint position paper of the SNMMI cardiovascular council and the ASNC. *J Nucl Med*. 2018;59(2):273–93.
 42. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974 Jan 1;33(1):87–94.
 43. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation*. 1987 Apr 1;75(4):723–32.
 44. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):459–74.
 45. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between Myocardial Blood Flow and the Severity of Coronary-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 1994 Jun 23;330(25):1782–8.

46. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*. 1986 Mar;73(3):444–51.
47. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang S-C, et al. Relation Among Stenosis Severity, Myocardial Blood Flow, and Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1995 Apr 1;91(7):1944–51.
48. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does Visual Interpretation of the Coronary Arteriogram Predict the Physiologic Importance of a Coronary Stenosis? *N Engl J Med*. 1984 Mar 29;310(13):819–24.
49. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1639–53.
50. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131(1):19–27.
51. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of Sex on Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation*. 2014 Jun 17;129(24):2518–27.
52. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012;126(15):1858–68.
53. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess Cardiovascular Risk in Women Relative to Men Referred for Coronary Angiography Is Associated with Severely Impaired Coronary Flow Reserve, Not Obstructive Disease. *Circulation*. 2017;135(6):566–77.
54. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable

- Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136(24):2325–36.
55. Osborne MT, Bajaj NS, Taqueti VR, Gupta A, Bravo PE, Hainer J, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Identifies Patients at High Risk of Adverse Events Across Cardiometabolic Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2835–7.
 56. Bajaj NS, Osborne MT, Gupta A, Tavakkoli A, Bravo PE, Vita T, et al. Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(7):707–17.
 57. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2014 Nov 4;130(19):1749–67.
 58. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Socie. *Eur Heart J*. 2017 Aug 26;39(2):119–77.
 59. Mason PJ, Shah B, Tamis-Holland JE, Bittl JA, Cohen MG, Safirstein J, et al. An Update on Radial Artery Access and Best Practices for Transradial Coronary Angiography and Intervention in Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018 Sep 1;11(9):e000035.
 60. Kapoor AS. Techniques of Cardiac Catheterization and Coronary Angiography. In: Kapoor AS, editor. *Interventional Cardiology*. New York, NY: Springer New York; 1989. p. 10–21.
 61. Di Mario C, Sutaria N. Coronary angiography in the angioplasty era: projections with a meaning. *Heart*. 2005 Jul 1;91(7):968–76.
 62. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: An evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J*. 2012;164(4):547-552.e1.
 63. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al.

- Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest.* 1983 Jun 1;71(6):1854–66.
64. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983 Feb 1;51(3):606.
 65. Mark DB, Nelson CL, Calift RM. Continuing Evolution of Therapy for Coronary Artery Disease Initial Results From the Era of Coronary Angioplasty. *Circulation.* 1994;89(5):2015–25.
 66. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved Coronary Flow Reserve Effectively Excludes High-Risk Coronary Artery Disease on Angiography. *J Nucl Med.* 2014;55(2):248–55.
 67. Sianos G, Morel M, Kappetein A, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* 2005 Aug 1;1:219–27.
 68. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2009;360(10):961–72.
 69. DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation.* 1977 Feb;55(2):324–8.
 70. Kussmaul WG, Popp RL, Norcini J. Accuracy and reproducibility of visual coronary stenosis estimates using information from multiple observers. *Clin Cardiol.* 1992 Mar;15(3):154–62.
 71. Fleming RM, Kirkeeide RL, Smalling RW, Gould KL, Stuart Y. Patterns in visual interpretation of coronary arteriograms as detected by quantitative coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(4):945–51.
 72. Sant’Anna FM, Silva ER da, Batista LA, Brito MB, Ventura FM, Ferraz HA, et al. Qual o erro da angiografia na definição de isquemia miocárdica durante intervenções coronarianas percutâneas? *Arq Bras Cardiol.* 2008 Sep;91(3):179–84.
 73. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of

- coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation*. 1977;55(2):329–37.
74. McMahon MM, Brown BG, Cukingnan R, Rolett EL, Bolson E, Frimer M, et al. Quantitative coronary angiography: measurement of the “critical” stenosis in patients with unstable angina and single-vessel disease without collaterals. *Circulation*. 1979;60(1):106–13.
 75. Garrone P, Biondi-Zocai G, Salvetti I, Sina N, Sheiban I, STELLA PR, et al. Quantitative Coronary Angiography in the Current Era: Principles and Applications. *J Interv Cardiol*. 2009;22(6):527–36.
 76. Nallamothu BK, Spertus JA, Lansky AJ, Cohen DJ, Jones PG, Kureshi F, et al. Comparison of Clinical Interpretation With Visual Assessment and Quantitative Coronary Angiography in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in Contemporary Practice. *Circulation*. 2013 Apr 30;127(17):1793–800.
 77. Shah R, Yow E, Jones WS, Kohl LP, Kosinski AS, Hoffmann U, et al. Comparison of visual assessment of coronary stenosis with independent quantitative coronary angiography: Findings from the Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) trial. *Am Heart J*. 2016/10/26. 2017 Feb;184:1–9.
 78. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. *N Engl J Med*. 1996 Jun 27;334(26):1703–8.
 79. Mendes F, Anna S, Brito MB. Fluxo Fracionado de Reserva do Miocárdio : conceitos e aplicações. *Rev SOCERJ*. 2009;22(1):43–55.
 80. Hwang D, Lee JM, Koo BK. Physiologic assessment of coronary artery disease: Focus on fractional flow reserve. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):307–20.
 81. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous Coronary Pressure and Flow Velocity Measurements in Humans. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):1842–9.
 82. Kumbhani DJ, Bhatt DL. Fractional Flow Reserve in Serial Coronary Artery Stenoses. *JAMA Cardiol*. 2016 Jun 1;1(3):359.

83. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van 't Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):213–24.
84. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1208–17.
85. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct;64(16):1641–54.
86. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, Taqueti VR. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2772–88.
87. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J-W, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 May;49(21):2105–11.
88. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991–1001.
89. De Bruyne B, Pijls NHJ, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary Thermodilution to Assess Flow Reserve. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2003–6.
90. Barbato E, Aarnoudse W, Aengevaeren WR, Werner G, Klauss V, Bojara W, et al. Validation of coronary flow reserve measurements by thermodilution in clinical practice. *Eur Heart J*. 2004;25(3):219–23.
91. Xaplanteris P, Barbato E, De Bruyne B. Catheter-based functional metrics of the coronary circulation. *J Nucl Cardiol*. 2017 Aug 7;24(4):1178–89.
92. Fearon WF, Kobayashi Y. Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature: The Index of Microcirculatory Resistance. *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10(12):1–11.
93. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic

- Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):1–21.
94. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients with Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1158–69.
 95. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. *Nuclear Cardiology*. Ninth Edit. Braunwald's Heart Disease. Elsevier Inc.; 293-e28 p.
 96. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, Chareonthaitawee P, DePuey EG, Einstein AJ, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(5):1784–846.
 97. Van Audenhaege K, Van Holen R, Vandenberghe S, Vanhove C, Metzler SD, Moore SC. Review of SPECT collimator selection, optimization, and fabrication for clinical and preclinical imaging. *Med Phys*. 2015 Jul 24;42(8):4796–813.
 98. Funk T, Kirch DL, Koss JE, Botvinick E, Hasegawa BH. A novel approach to multipinhole SPECT for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2006;47(4):595–602.
 99. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation*. 2002 Jan 29;105(4):539–42.
 100. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise Myocardial Perfusion SPECT in Patients Without Known Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):905–14.
 101. Berman DS, Abidov A, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Sciammarella MG, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2004 Jul;11(4):414–23.
 102. Burrell S, MacDonald A. Artifacts and Pitfalls in Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med Technol*. 2006 Dec 1;34(4):193–211.
 103. Rubeaux M, Xu Y, Germano G, Berman DS, Slomka PJ. Normal Databases for the Relative Quantification of Myocardial Perfusion. *Curr Cardiovasc Imaging*

Rep. 2016 Aug 30;9(8):22.

104. Souza AC do AH de, Gonçalves BKD, Tedeschi A, Lima R de SL. Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol.* 2018;635–7.
105. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, Thomas D, Vangala D, Kwong RY, et al. Incremental Prognostic Value of Gated Rb-82 Positron Emission Tomography Myocardial Perfusion Imaging Over Clinical Variables and Rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(7):846–54.
106. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-Term Prognostic Value of ¹³N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. Added Value of Coronary Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(2):150–6.
107. Zanzonico P. Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems. *Semin Nucl Med.* 2004 Apr;34(2):87–111.
108. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Gropler RJ, et al. PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging. *J Nucl Cardiol.* 2009 Aug 4;16(4):651–651.
109. Salerno M, Beller GA. Noninvasive Assessment of Myocardial Perfusion. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009 Sep 1;2(5):412–24.
110. Iida H, Kanno I, Takahashi A, Miura S, Murakami M, Takahashi K, et al. Measurement of absolute myocardial blood flow with H₂¹⁵O and dynamic positron-emission tomography. Strategy for quantification in relation to the partial-volume effect. *Circulation.* 1988 Jul;78(1):104–15.
111. Klein R, Beanlands RSB, DeKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol.* 2010 Aug 2;17(4):555–70.
112. Sogbein OO, Pelletier-Galarneau M, Schindler TH, Wei L, Wells RG, Ruddy TD. New SPECT and PET Radiopharmaceuticals for Imaging Cardiovascular Disease. Gutfilen B, editor. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–24.
113. Gullberg GT, Reutter BW, Sitek A, Maltz JS, Budinger TF. Dynamic single photon emission computed tomography—basic principles and cardiac

- applications. *Phys Med Biol*. 2010 Oct 21;55(20):R111–91.
114. El Fakhri G, Kardan A, Sitek A, Dorbala S, Abi-Hatem N, Lahoud Y, et al. Reproducibility and Accuracy of Quantitative Myocardial Blood Flow Assessment with ⁸²Rb PET: Comparison with ¹³N-Ammonia PET. *J Nucl Med*. 2009;50(7):1062–71.
 115. Morris ED, Endres CJ, Schmidt KC, Christian BT, Muzic RF, Fisher RE. Kinetic Modeling in Positron Emission Tomography. In: *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. Elsevier; 2004. p. 499–540.
 116. Renkin EM. Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am J Physiol*. 1959 Dec 1;197(6):1205–10.
 117. Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary Flow and Flow Reserve by PET Simplified for Clinical Applications Using Rubidium-82 or Nitrogen-13-Ammonia. *J Nucl Med*. 1996 Oct 1;37(10):1701–12.
 118. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the Myocardial Uptake of a Technetium-Labeled Isonitrile Analogue and Thallium. *Circ Res*. 1989;65(3):632–9.
 119. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Dorbala S, et al. Coronary vascular dysfunction and prognosis in patients with chronic kidney disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):1025–34.
 120. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, Desai AS, Groarke JD, Osborne MT, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39(10):840–9.
 121. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular cor. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 SUPPL.):S21–9.
 122. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb;47(3):S4–20.
 123. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next

- Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018 Feb;11(2).
124. Taqueti VR. Sex Differences in the Coronary System. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1065:257–78.
 125. Costa MA, Shoemaker S, Futamatsu H, Klassen C, Angiolillo DJ, Nguyen M, et al. Quantitative Magnetic Resonance Perfusion Imaging Detects Anatomic and Physiologic Coronary Artery Disease as Measured by Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(6):514–22.
 126. Van Dijk R, Van Assen M, Vliegenthart R, De Bock GH, Van Der Harst P, Oudkerk M. Diagnostic performance of semi-quantitative and quantitative stress CMR perfusion analysis: A meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):1–16.
 127. Indorkar R, Kwong RY, Romano S, White BE, Chia RC, Trybula M, et al. Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;1–10.
 128. Gatehouse PD, Elkington AG, Ablitt NA, Yang G-Z, Pennell DJ, Firmin DN. Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Jul 1;20(1):39–45.
 129. Papanastasiou G, Williams MC, Kershaw LE, Dweck MR, Alam S, Mirsadraee S, et al. Measurement of myocardial blood flow by cardiovascular magnetic resonance perfusion: comparison of distributed parameter and Fermi models with single and dual bolus. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015 Dec 17;17(1):17.
 130. Kühl JT, George RT, Mehra VC, Linde JJ, Chen M, Arai AE, et al. Endocardial–epicardial distribution of myocardial perfusion reserve assessed by multidetector computed tomography in symptomatic patients without significant coronary artery disease: insights from the CORE320 multicentre study. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging*. 2016 Jul;17(7):779–87.
 131. Vliegenthart R, De Cecco CN, Wichmann JL, Meinel FG, Pelgrim GJ, Tesche C, et al. Dynamic CT myocardial perfusion imaging identifies early perfusion abnormalities in diabetes and hypertension: Insights from a multicenter registry. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016 Jul 1;10(4):301–8.

132. Baldassarre LA, Raman S V., Min JK, Mieres JH, Gulati M, Wenger NK, et al. Noninvasive Imaging to Evaluate Women with Stable Ischemic Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):421–35.
133. Mayo-Smith WW, Hara AK, Mahesh M, Sahani D V, Pavlicek W. How I Do It: Managing Radiation Dose in CT. *Radiology*. 2014;273(3):657–72.
134. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005 Dec 25;3(1):8.
135. Takeuchi M, Lodato JA, Furlong KT, Lang RM, Yoshikawa J. Feasibility of Measuring Coronary Flow Velocity and Reserve in the Left Anterior Descending Coronary Artery by Transthoracic Doppler Echocardiography in a Relatively Obese American Population. *Echocardiography*. 2005 Mar 1;22(3):225–32.
136. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Bovenzi F, Sicari R. Prognostic Meaning of Coronary Microvascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: A Transthoracic Doppler Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(7):742–8.
137. Gan L, Svedlund S, Wittfeldt A, Eklund C, Gao S, Matejka G, et al. Incremental Value of Transthoracic Doppler Echocardiography-Assessed Coronary Flow Reserve in Patients With Suspected Myocardial Ischemia Undergoing Myocardial Perfusion Scintigraphy. *J Am Heart Assoc*. 2017 Apr 5;6(4):e004875.
138. Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009 Apr 26;16(2):255–76.
139. Lima R, De Lorenzo A, Camargo G, Oliveira G, Reis TB, Peclat T, et al. Prognostic value of myocardium perfusion imaging with a new reconstruction algorithm. *J Nucl Cardiol*. 2014 Feb;21(1):149–57.
140. Zoccarato O, Scabbio C, De Ponti E, Matheoud R, Leva L, Morzenti S, et al. Comparative analysis of iterative reconstruction algorithms with resolution recovery for cardiac SPECT studies. A multi-center phantom study. *J Nucl Cardiol*. 2014 Feb;21(1):135–48.
141. Marcassa C, Zoccarato O. Advances in image reconstruction software in nuclear cardiology: Is all that glitters gold? *J Nucl Cardiol*. 2017 Feb;24(1):142–4.

142. Abbott BG, Case JA, Dorbala S, Einstein AJ, Galt JR, Pagnanelli R, et al. Contemporary Cardiac SPECT Imaging—Innovations and Best Practices: An Information Statement from the American Society of Nuclear Cardiology. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;11(9):e000020.
143. Okuda K, Nakajima K, Yoneyama H, Shibutani T, Onoguchi M, Matsuo S, et al. Impact of iterative reconstruction with resolution recovery in myocardial perfusion SPECT: phantom and clinical studies. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–9.
144. Schlesinger T., Toney J., Yoon H, Lee E., Brunett B., Franks L, et al. Cadmium zinc telluride and its use as a nuclear radiation detector material. *Mater Sci Eng R Reports*. 2001 Apr;32(4–5):103–89.
145. Alenazy AB, Wells RG, Ruddy TD. New solid state cadmium-zinc-telluride technology for cardiac single photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging. *Expert Rev Med Devices*. 2017;14(3):213–22.
146. Herzog BA, Buechel RR, Katz R, Brueckner M, Husmann L, Burger IA, et al. Nuclear Myocardial Perfusion Imaging with a Cadmium-Zinc-Telluride Detector Technique: Optimized Protocol for Scan Time Reduction. *J Nucl Med*. 2010 Jan 1;51(1):46–51.
147. Duvall WL, Croft LB, Godiwala T, Ginsberg E, George T, Henzlova MJ. Reduced isotope dose with rapid SPECT MPI imaging: Initial experience with a CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2010 Dec 12;17(6):1009–14.
148. Gimelli A, Bottai M, Genovesi D, Giorgetti A, Di Martino F, Marzullo P. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan 2;39(1):83–90.
149. Gimelli A, Bottai M, Giorgetti A, Genovesi D, Filidei E, Marzullo P. Evaluation of ischaemia in obese patients: feasibility and accuracy of a low-dose protocol with a cadmium-zinc telluride camera. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(8):1254–61.
150. Gimelli A, Achenbach S, Buechel RR, Edvardsen T, Francone M, Gaemperli O, et al. Strategies for radiation dose reduction in nuclear cardiology and cardiac computed tomography imaging: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the Cardiovascular Committee of European

- Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2017;39(4):286–96.
151. Sharir T, Ben-Haim S, Merzon K, Prochorov V, Dickman D, Ben-Haim S, et al. High-Speed Myocardial Perfusion Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008 Mar;1(2):156–63.
 152. Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, Nagler M, Sandler M, Patton J, et al. A Novel High-Sensitivity Rapid-Acquisition Single-Photon Cardiac Imaging Camera. *J Nucl Med*. 2009 Mar 16;50(4):635–43.
 153. Sharir T, Slomka PJ, Hayes SW, DiCarli MF, Ziffer JA, Martin WH, et al. Multicenter Trial of High-Speed Versus Conventional Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010 May;55(18):1965–74.
 154. Verger A, Djaballah W, Fourquet N, Rouzet F, Koehl G, Imbert L, et al. Comparison between stress myocardial perfusion SPECT recorded with cadmium-zinc-telluride and Anger cameras in various study protocols. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(3):331–40.
 155. Zoccarato O, Lizio D, Savi A, Indovina L, Scabbio C, Leva L, et al. Comparative analysis of cadmium-zinc-telluride cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: A phantom study. *J Nucl Cardiol*. 2016 Aug 2;23(4):885–93.
 156. Oldan JD, Shaw LK, Hofmann P, Phelan M, Nelson J, Pagnanelli R, et al. Prognostic value of the cadmium-zinc-telluride camera: A comparison with a conventional (Anger) camera. *J Nucl Cardiol*. 2016 Dec 27;23(6):1280–7.
 157. Lima RSL, Peclat TR, Souza ACAH, Nakamoto AMK, Neves FM, Souza VF, et al. Prognostic value of a faster, low-radiation myocardial perfusion SPECT protocol in a CZT camera. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;1–8.
 158. De Lorenzo A, Peclat T, Amaral AC, Lima RSL. Prognostic evaluation in obese patients using a dedicated multipinhole cadmium-zinc telluride SPECT camera. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(2):355–61.
 159. Ben Bouallegue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT Myocardial Perfusion Reserve in Patients with Multivessel Coronary Disease: Correlation with Angiographic Findings and Invasive Fractional Flow Reserve Measurements. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1712–7.

160. Miyagawa M, Nishiyama Y, Uetani T, Ogimoto A, Ikeda S, Ishimura H, et al. Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *Int J Cardiol.* 2017 Oct;244:347–53.
161. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J-J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(7):1079–90.
162. Zavadovsky K V., Mochula A V., Boshchenko AA, Vrublevsky A V., Baev AE, Krylov AL, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol.* 2019 Mar 7;
163. Shiraishi S, Sakamoto F, Tsuda N, Yoshida M, Tomiguchi S, Utsunomiya D, et al. Prediction of Left Main or 3-Vessel Disease Using Myocardial Perfusion Reserve on Dynamic Thallium-201 Single-Photon Emission Computed Tomography With a Semiconductor Gamma Camera. *Circ J.* 2015;79(3):623–31.
164. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Assessed by Gated SPECT with Cadmium-Zinc-Telluride Detectors Using 99mTc-Tetrofosmin: Head-to-Head Comparison with 13N-Ammonia PET. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1887–92.
165. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud JM, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT Measurement of Myocardial Blood Flow with Corrections for Attenuation, Motion, and Blood-Binding Compared to PET. *J Nucl Med.* 2017;(613):jnumed.117.191049.
166. Iguchi N, Utanohara Y, Suzuki Y, Suzuki M, Hagiya K, Higuchi R, et al. Myocardial flow reserve derived by dynamic perfusion single-photon emission computed tomography reflects the severity of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(9):1493–501.
167. de Souza AC do AH, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Lima RSL. Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-

- telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2019 Jun 20;
168. Acampa W, Assante R, Mannarino T, Zampella E, D'Antonio A, Buongiorno P, et al. Low-dose dynamic myocardial perfusion imaging by CZT-SPECT in the identification of obstructive coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;
 169. Afonso S. Inhibition of Coronary Vasodilating Action of Dipyridamole and Adenosine by Aminophylline in the Dog. *Circ Res*. 1970;26(6):743–52.
 170. Lin L-F, Cheng C-Y, Hou C-H, Ku C-H, Tseng N-C, Shen DHY. Experience of low-dose aminophylline use to relieve minor adverse effects of dipyridamole in patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2014 Jun 14;21(3):563–9.
 171. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011 Apr 1;32(8):1012–24.
 172. Meijboom WB, Van Mieghem CAG, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive Assessment of Coronary Artery Stenoses. Computed Tomography Coronary Angiography Versus Conventional Coronary Angiography and Correlation With Fractional Flow Reserve in Patients With Stable Angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):636–43.
 173. Ito Y, Katoh C, Noriyasu K, Kuge Y, Furuyama H, Morita K, et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by ^{99m}Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of [¹⁵O]H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(2):281–7.
 174. Petretta M, Soricelli A, Storto G, Cuocolo A. Assessment of coronary flow reserve using single photon emission computed tomography with technetium ^{99m}-labeled tracers. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(3):456–65.
 175. Iida H, Eberl S, Kim K-M, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, et al. Absolute quantitation of myocardial blood flow with ²⁰¹Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.

2008;35(5):896–905.

176. Daniele S, Nappi C, Acampa W, Storto G, Pellegrino T, Ricci F, et al. Incremental prognostic value of coronary flow reserve assessed with single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. 2011;18(4):612.
177. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(3):606–39.
178. Hunter CRRN, Klein R, Beanlands RS, DeKemp RA. Patient motion effects on the quantification of regional myocardial blood flow with dynamic PET imaging. *Med Phys*. 2016 Mar 22;43(4):1829–40.
179. Lee BC, Moody JB, Poitrasson-Rivière A, Melvin AC, Weinberg RL, Corbett JR, et al. Blood pool and tissue phase patient motion effects on 82rubidium PET myocardial blood flow quantification. *J Nucl Cardiol*. 2019 Dec 23;26(6):1918–29.
180. Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K, Iwado Y, Furuyama H, Ito Y, et al. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: A study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(3):275–83.
181. Camici PG, D'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Jan 14;12(1):48–62.
182. AlBadri A, Bairey Merz CN, Johnson BD, Wei J, Mehta PK, Cook-Wiens G, et al. Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(6):684–93.
183. J. Kolibash A, A. Bush C, A. Wepsic R, P. Schroeder D, R. Tetelman M, P. Lewis R. Coronary collateral vessels: Spectrum of physiologic capabilities with respect to providing rest and stress myocardial perfusion, maintenance of left ventricular function and protection against infarction. *Am J Cardiol*. 1982;50(2):230–8.
184. Freedman SB, Dunn RF, Bernstein MBL, Morris J, Kelly DT. Influence of coronary collateral blood flow on the development of exertional ischemia and Q wave infarction in patients with severe single-vessel disease. *Circulation*.

1985;71(4):681–6.

185. Bonow RO. Contractile reserve and coronary blood flow reserve in collateral-dependent myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):705–7.
186. He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Myocardial perfusion in patients with total occlusion of a single coronary artery with and without collateral circulation. *J Nucl Cardiol*. 2001;8(4):452–7.
187. Seiler C. The human coronary collateral circulation. *Heart*. 2003;89(11):1352–7.
188. Harrison DG, White CW, Hiratzka LF, Doty DB, Barnes DH, Eastham CL, et al. The value of lesion cross-sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenoses. *Circulation*. 1984;69(6):1111–9.
189. Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(1):103–13.
190. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371–5.
191. Czernin J, Sun K, Brunken R, Böttcher M, Phelps M, Schelbert H. Effect of Acute and Long-term Smoking on Myocardial Blood Flow and Flow Reserve. *Circulation*. 1995;91(12):2891–7.
192. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehmann J. Improvement in Coronary Flow Reserve Determined by Positron Emission Tomography After 6 Months of Cholesterol-Lowering Therapy in Patients With Early Stages of Coronary Atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(22):2871–5.
193. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, Ganz P, Dorbala S, Schelbert HR. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1369–77.
194. Nissen SE, Yock P. Intravascular Ultrasound: Novel Pathophysiological Insights and Current Clinical Applications. *Circulation*. 2001 Jan 30;103(4):604–16.

195. Schoenhagen P, Nissen S. Understanding coronary artery disease: Tomographic imaging with intravascular ultrasound. *Heart*. 2002;88(1):91–6.
196. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: Lessons from the NHLBI WISE study. Vol. 35, *Clinical Cardiology*. 2012. p. 141–8.
197. Taqueti VR. Sex Differences in the Coronary System. In: *Physiology & behavior*. 2018. p. 257–78.
198. Antonios TFT, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DRJ. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J*. 2001;22(13):1144–8.
199. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac fibrosis: The fibroblast awakens. *Circ Res*. 2016;118(6):1021–40.
200. Ytrehus K, Hulot JS, Perrino C, Schiattarella GG, Madonna R. Perivascular fibrosis and the microvasculature of the heart. Still hidden secrets of pathophysiology? *Vascul Pharmacol*. 2018;107:78–83.
201. Reis SE, Holubkov R, Smith AJC, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: Results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141(5):735–41.
202. Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009 Jun 5;30(15):1837–43.
203. Motivala AA, Rose PA, Kim HM, Smith YR, Bartnik C, Brook RD, et al. Cardiovascular risk, obesity, and myocardial blood flow in postmenopausal women. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(4):510–7.
204. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):660–7.
205. Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, Bulnes-Enriquez I, Jimenez X, Hernandez G, et al. Coronary Vasomotor Abnormalities in Insulin-

- Resistant Individuals. *Ann Intern Med*. 2004;140(9):700–8.
206. Prior JO, Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;111(18):2291–8.
 207. Valenta I, Dilsizian V, Quercioli A, Schelbert HR, Schindler TH. The influence of insulin resistance, obesity, and diabetes mellitus on vascular tone and myocardial blood flow. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(2):217–25.
 208. Williams SB, Cusco JA, Roddy M-A, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(3):567–74.
 209. Ertek S, Cicero AF, Cesur M, Akcil M, Kayhan TA, Avcioglu U, et al. The severity of coronary atherosclerosis in diabetic and non-diabetic metabolic syndrome patients diagnosed according to different criteria and undergoing elective angiography. *Acta Diabetol*. 2011 Mar 3;48(1):21–7.
 210. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1387–93.
 211. Anagnostopoulos C, Almonacid A, El Fakhri G, Curillova Z, Sitek A, Roughton M, et al. Quantitative relationship between coronary vasodilator reserve assessed by ⁸²Rb PET imaging and coronary artery stenosis severity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(9):1593–601.
 212. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):193–202.
 213. Ahn SG, Suh J, Hung OY, Lee HS, Bouchi YH, Zeng W, et al. Discordance Between Fractional Flow Reserve and Coronary Flow Reserve: Insights From Intracoronary Imaging and Physiological Assessment. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(10):999–1007.
 214. Garcia D, Harbaoui B, van de Hoef TP, Meuwissen M, Nijjer SS, Echavarria-Pinto M, et al. Relationship between FFR, CFR and coronary microvascular

- resistance – Practical implications for FFR-guided percutaneous coronary intervention. De Rosa S, editor. PLoS One. 2019 Jan 7;14(1):e0208612.
215. Johnson NP, Gould KL, Di Carli MF, Taqueti VR. Invasive FFR and Noninvasive CFR in the Evaluation of Ischemia: What Is the Future? *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(23):2772–88.
 216. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech J-W, Heyndrickx GR, et al. Abnormal Epicardial Coronary Resistance in Patients With Diffuse Atherosclerosis but “Normal” Coronary Angiography. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2401–6.
 217. Xu B, Tu S, Qiao S, Qu X, Chen Y, Yang J, et al. Diagnostic Accuracy of Angiography-Based Quantitative Flow Ratio Measurements for Online Assessment of Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec;70(25):3077–87.
 218. Juneau D, Erthal F, Ohira H, Mc Ardle B, Hessian R, DeKemp RA, et al. Clinical PET Myocardial Perfusion Imaging and Flow Quantification. *Cardiol Clin*. 2016 Feb;34(1):69–85.

ANEXO A – Parecer consubstanciado de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (CEP/HUCFF/UFRJ)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Quantificação da reserva de fluxo coronariano obtida em gama-câmara CZT.

Pesquisador: Ronaldo de Souza Leão Lima

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55179616.7.0000.5257

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Patrocinador Principal: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.585.457

Apresentação do Projeto:

Protocolo 084-16. Respostas recebidas em 27.5.2016.

As informações colocadas nos campos denominados "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento intitulado "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_691886.pdf, incluído na Plataforma Brasil em 27/5/2016.

Introdução

A cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) configura-se na atualidade como uma importante ferramenta de diagnóstico, estratificação e seguimento de pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC), devido a sua grande disponibilidade, sensibilidade e baixo custo quando comparada a outros métodos. Entretanto, a CMP apresenta limitações no estudo de pacientes com DAC multiarterial, podendo subestimar a extensão e gravidade da doença. Diante deste quadro, a quantificação do fluxo coronariano e da reserva de fluxo coronariano (CFR) emergiram como uma importante alternativa para avaliação diagnóstica e prognóstica destes pacientes. A reserva de fluxo coronariano pode ser

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

definida como a magnitude do aumento do fluxo sanguíneo secundário a um estresse de qualquer natureza, quando comparado ao fluxo em repouso. Na presença de uma estenose, o fluxo sanguíneo é mantido através de uma dilatação autoregulatória do leito arteriolar. Entretanto, com o aumento na severidade da estenose, em situações de estresse – tanto físico quanto farmacológico – a capacidade vasodilatadora chega ao seu valor máximo e

ocorre uma redução na reserva de fluxo coronariano. Dessa forma, se estabelece uma heterogeneidade no fluxo, a qual pode ser captada através do uso de radiotraçadores. Estudos prévios mostraram que a medida da reserva coronariana utilizando o PET através de diferentes radiotraçadores como rubídio (^{82}Rb), amônia (NH_3) e água (H_2O) são bastantes precisos porém pouco disponível e de elevado custo. Sendo a cintilografia miocárdica uma ferramenta amplamente disponível e com bom valor diagnóstico e prognóstico, trabalhos mostraram a possibilidade de aquisição de imagens dinâmicas e da quantificação da reserva miocárdica utilizando o SPECT, porém também ressaltaram algumas limitações das gama câmaras tradicionais, ou câmaras Anger, como limitada resolução temporal. Com o advento de gama-câmaras com detectores de telureto-cádmiozinco (CZT), que apresentam maior sensibilidade para detecção dos fótons e melhor resolução temporal e espacial, tornou-se possível sua utilização para quantificar a reserva de fluxo coronariano.

Hipótese:

A análise da reserva de fluxo coronariano (CFR) aumenta a acurácia da cintilografia miocárdica de perfusão na detecção de doença coronariana obstrutiva. Objetivo Primário: Avaliar se a reserva de fluxo coronariano obtida em gama-câmara CZT aumenta a acurácia no diagnóstico da doença arterial coronariana obstrutiva, quando comparada as imagens padrão de perfusão miocárdica obtidas rotineiramente.

Metodologia

Proposta:

Serão selecionados pacientes maiores de 18 anos encaminhados por seus médicos assistentes para avaliação funcional através de cintilografia miocárdica de perfusão na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI, Leblon) e que possuam anatomia coronariana definida através de exames de angiotomografia de coronárias ou cateterismo cardíaco realizados até 90 dias antes da realização do exame cintilográfico. Os pacientes serão convidados a participar e esclarecidos acerca do

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

estudo e do protocolo utilizado, e em caso positivo, assinarão documento de consentimento informado. Os pacientes que não desejarem participar serão submetidos ao protocolo habitual da instituição. Os pacientes serão orientados a suspender a ingestão de cafeína e alimentos contendo metil-xantinas nas 24 horas que antecedem o exame.

A história clínica e fatores de risco dos pacientes serão coletados. Os pacientes serão submetidos ao protocolo de um dia, com fase de repouso seguida da fase de estresse farmacológico utilizando dipiridamol. O exame será realizado em gama-câmara CZT (Discovery 530, GE Healthcare), com ^{99m}Tc -sestamibi como radiotraçador. Para obtenção das imagens em repouso, uma dose-teste será administrada para um pre-scan de aproximadamente 60 segundos para possibilitar o posicionamento do coração no campo de visão. Para obtenção das imagens dinâmicas, será administrado uma dose de 370 MBq (10 mCi) de ^{99m}Tc sestamibi manualmente, seguida pela imediata aquisição das imagens durante 11 minutos (list-mode).

Cerca de 15 minutos após a injeção inicial do radiotraçador, são obtidas as imagens de perfusão miocárdica de rotina também durante 5 minutos. Para a obtenção das imagens na fase de estresse, o estresse farmacológico será realizado com injeção de dipiridamol na dose de 0,14 mg/kg/min durante período de 5 minutos, sob monitoramento eletrocardiográfico. Após cerca de 3 minutos da injeção inicial de dipiridamol – no pico de estresse – uma segunda dose de ^{99m}Tc sestamibi será administrada, com o paciente já posicionado no interior do equipamento, em uma dose três vezes maior do que a dose do repouso (1100 MBq ou 30 mCi). As imagens serão adquiridas imediatamente após a injeção do radiotraçador, durante 11 minutos. Imediatamente em seguida serão obtidas as imagens de rotina, durante 5 minutos, totalizando um total de cerca de 110 minutos. As imagens obtidas através do protocolo descrito

serão reconstruídas e formatadas em 60 frames, com matriz de suavização. Análise fatorial será utilizada para geração das curvas de tempo-atividade global dos ventrículos direito e esquerdo. Curvas regionais correspondentes a regiões de interesse (ROI) definidas na parede miocárdica serão obtidas também por análise fatorial. O modelo compartimental escolhido é o de dois compartimentos. As curvas regionais e global serão obtidas a partir deste modelo cinético bicompartimental, considerando k_2 com valor igual a zero (fluxo para fora da célula miocárdica igual a zero), enquanto o valor de k_1 (uptake de sestamibi) (counts/cm³ ou mL/cm³/min) será obtido para as fases de repouso e estresse. A reserva de fluxo coronariano será então obtida através da razão entre os valores de k_1 no stress e no repouso (k_1 stress/ k_1 repouso). Será realizada a interpretação visual semi-quantitativa por médicos experientes através

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

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

de mapas polares, com cálculo dos escores de estresse (SSS), repouso (SRS) e da diferença (SDS) e déficit de perfusão total (TPD). As imagens da angio-tomografia de cada paciente serão obtidas e avaliadas por médicos experientes os quais desconhecem os resultados da cintilografia miocárdica ou do cateterismo. As artérias coronarianas serão subdivididas em regiões segmentares e as lesões classificadas em 50% ou <50% e em 70% e <70%. As imagens de coronariografia também serão analisadas da mesma forma e as lesões estenóticas serão classificadas como 50% ou <50% e como 70% ou <70%, bem como descrita a presença de doença em um, dois ou três vasos.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos em nosso estudos os pacientes com indicação de realização da cintilografia miocárdica de perfusão com estresse farmacológico utilizando dipiridamol, a total critério de seus médicos assistentes, e que possuírem exames de angio-tomografia de coronárias ou cateterismo prévio, no intervalo de até 90 dias precedendo a cintilografia miocárdica. Após convite e esclarecimento sobre a natureza do estudo, os pacientes que aceitarem participar assinarão termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e serão incluídos no estudo.

Critério de Exclusão:

Serão excluídos do nosso estudo os pacientes que, após convite e esclarecimento, não desejarem participar, bem como pacientes com contraindicações à realização do estresse farmacológico, como:

- a) hiperreatividade das vias-aéreas, sendo o broncoespasmo uma contraindicação absoluta;
- b) bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau na ausência de marca-passo;
- c) doença do nó sinusal;
- d) pressão sistólica < 90 mmHg; e) uso recente de dipiridamol ou medicamentos contendo dipiridamol;
- f) uso de metilxantinas, como aminofilina ou cafeína, nas últimas 12 horas que antecedem o exame;
- g) hipersensibilidade conhecida ao dipiridamol; h) infarto agudo do miocárdio a menos de 48 horas ou síndrome coronariana aguda instável.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Avaliar se a reserva de fluxo coronariano obtida em gama-câmara CZT aumenta a acurácia no diagnóstico da doença arterial coronariana obstrutiva, quando comparada as imagens padrão de perfusão miocárdica obtidas rotineiramente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a pesquisadora:

Riscos:

O estudo utilizará o mesmo radiotraçador e as mesmas doses do protocolo já utilizado para obtenção das imagens de perfusão miocárdica e validado pela Sociedade Americana de Medicina Nuclear (ASNC; Holly et al, 2010), sendo modificados apenas os momentos de início de aquisição das imagens e posicionamento do paciente no interior da gama-câmara. A principal diferença do protocolo proposto neste estudo quando comparado ao protocolo habitual realizado na instituição reside no momento de posicionamento do paciente no interior da gama-câmara, uma vez que neste protocolo não haverá intervalo entre a injeção do radiotraçador e a aquisição das imagens, ou seja, as imagens cinéticas serão adquiridas imediatamente após a injeção do radiotraçador com o paciente já posicionado dentro da gama-câmara. Desta forma, não há acréscimo na exposição individual à radiação bem como não ocorre mudança do radiofármaco (99m-Tc) ou do fármaco utilizado para indução da fase de estresse (dipiridamol), permanecendo as doses inalteradas e dentro dos valores padrão estabelecidos pela Sociedade Americana de Cardiologia Nuclear (ASNC). Importante ressaltar que diferente das técnicas de Radiologia, nos exames de cintilografia a radiação é emitida pelo paciente para ser detectada pelo equipamento e portanto sua permanência por tempo maior não acarreta nenhum risco ou dano ao paciente.

Benefícios:

Se mostrado o aumento na acurácia da cintilografia miocárdica de perfusão pela reserva de fluxo coronariano, haverá uma melhora significativa no diagnóstico de pacientes portadores de doença arterial coronariana, sem aumento de risco inerente ao exame .

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Respostas ao parecer Cep n. 1.541.387, datado de 12/05/2016.

cintilografia miocárdica uma ferramenta amplamente disponível e com bom valor diagnóstico e prognóstico. Com o advento de gama-câmaras com detectores de telureto-cádmiozinco (CZT), que apresentam maior sensibilidade para detecção dos fótons e melhor resolução temporal e espacial, tornou-se possível sua utilização para quantificar a reserva de fluxo coronariano.

Serão selecionados pacientes maiores de 18 anos encaminhados por seus médicos assistentes para avaliação funcional através de cintilografia miocárdica de perfusão na Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI, Leblon) e que possuam anatomia coronariana definida através de exames de angio-tomografia de coronárias ou cateterismo cardíaco realizados até 90 dias antes da realização do exame cintilográfico.

São previstos 40 pacientes.

A instituição coparticipante é a Clínica de Diagnóstico por Imagem – CDPI.

Não haverá aquisição de material biológico.

A duração prevista é de 1 ano e oito meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide item conclusões ou pendências e Lista de inadequações.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao parecer Cep n. 1.541.387, datado de 12/05/2016:

1. Quanto à folha de rosto:

1.1 Na pesquisa em questão, tese de doutorado, a instituição proponente é a Faculdade de Medicina da UFRJ e não o Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, conforme assinalado na folha de rosto pela própria pesquisadora. Assim, a assinatura da mesma deve ser realizada pelo Diretor da Faculdade de Medicina ou substituto. Solicita-se adequação.

Resposta: De acordo com o exposto e tendo em vista que trata-se de um projeto de doutorado, a instituição proponente foi substituída para Faculdade de Medicina da UFRJ e a folha de rosto foi

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

assinada por seu respectivo substituto eventual do Diretor (Prof. Gil Fernando da C. M. De Salles). A nova folha foi anexada na Plataforma Brasil.

Análise : pendência atendida

1.2. 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: De acordo com o exposto, o campo patrocinador principal da Folha de Rosto foi assinada pelo representante institucional da Faculdade de Medicina da UFRJ.

Análise: pendência atendida

2. Quanto ao projeto de pesquisa:

ORÇAMENTO

2.1 Norma Operacional CNS N° 001 de 2013, item 3.3.e:

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. 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 explicitação 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. Solicita-se adequação.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

Resposta: Foram adicionados ao orçamento todos os custos relacionados aos procedimentos que serão realizados no estudo, bem como os gastos materiais e de recursos humanos. Entretanto, gostaríamos de esclarecer que o principal valor do orçamento – relacionado ao custo de realização do exame de cintilografia miocárdica de perfusão – faz parte da rotina assistencial da instituição e nosso protocolo não implicará em nenhum custo extra para o paciente, sendo o valor integral do exame coberto pelos planos de saúde dos pacientes. Vale também ressaltar que os participantes da pesquisa foram indicados para a cintilografia por seus médicos assistentes, sem qualquer interferência por parte dos pesquisadores deste estudo. Os pacientes serão apenas convidados a participar de nosso protocolo – o qual não interferirá no laudo do exame e em seus resultados fornecidos ao médico assistente. A descrição do valor do exame, bem como dos valores de recursos humanos com técnicos e radiofarmacêuticos são apenas descritivos, uma vez que são de responsabilidade da Clínica de Diagnóstico por Imagem, e não são pagos diretamente pelo pesquisador ou qualquer participante do grupo de pesquisa.

Análise: pendência atendida

2.2

CRONOGRAMA

De acordo com a Norma Operacional CNS N° 001 de 2013, item 3.4.1.9. e a Norma Operacional CNS N° 001 de 2013, item 3.4.1.9.: “Todos os protocolos de pesquisa devem conter, obrigatoriamente: (...)

Cronograma: informando a duração total e as diferentes etapas da pesquisa, em número de meses, com compromisso explícito do pesquisador de que a pesquisa somente será iniciada a partir da aprovação pelo Sistema CEP-Conep”. No projeto, o cronograma de execução deve apontar o início do estudo em data compatível com a tramitação do protocolo no Sistema Cep/Conep. Deve-se apresentar compromisso explícito de iniciar o estudo somente após a aprovação final do Sistema Cep/Conep. Solicita-se adequação.

Resposta: A data de início do estudo foi ajustada para uma data compatível com a tramitação no sistema do CEP (agosto de 2016), bem como foi apresentado no documento CRONOGRAMA o compromisso explícito de apenas iniciar o estudo após aprovação do CEP. Tal compromisso também foi adicionado ao documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO através do campo “Outras informações, justificativas ou considerações a critério do Pesquisador” na Plataforma Brasil. O novo Cronograma foi anexado a plataforma Brasil, sob o nome de CRONOGRAMA.pdf.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

Análise : pendência atendida

3. 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); e (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).

Solicita-se adequação.

Resposta: Este compromisso foi adicionado ao documento PROJETO_DETALHADO.pdf no item 4.9.2 (Da obtenção e divulgação dos resultados do estudo) e anexado na Plataforma Brasil, bem como adicionado ao documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO.pdf através do campo "Outras informações, justificativas ou considerações a critério do Pesquisador" na Plataforma Brasil.

Análise: pendência atendida

4.Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, descrito no arquivo intitulado " TCLE.pdf" postado na Plataforma Brasil em 10/04/2016

4.1 O termo de consentimento é um documento que deve ser redigido no formato de convite.O TCLE deve ser um documento conciso, com linguagem fácil, redigido no formato de convite. Deve-se rever cuidadosamente o TCLE em busca de termos técnicos e inapropriadamente empregados ou traduzidos. Termos de consentimento longos e excessivamente detalhados não são desejáveis. O título do documento deve conter a expressão "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido", conforme definição disposta no item II.24 da Resolução CNS nº 466 de 2012". A Resolução CNS Nº 466 de 2012 substituiu o termo "sujeito de pesquisa" (previsto na Resolução CNS Nº 196 de 1996) por "participante de pesquisa". Entende-se que a terminologia adotada pela Resolução CNS Nº 466 de 2012 deva ser empregada em todos os documentos do protocolo de pesquisa, incluindo o TCLE.

Assim, solicita-se revisão da redação e adequação, visando maior clareza e concisão conforme acima

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

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

exposto.

Resposta: De acordo com o exposto, o TCLE foi reescrito com linguagem mais clara e de fácil acesso a indivíduos leigos. Foram retirados termos como “reserva de fluxo coronariano”, “doença arterial coronariana obstrutiva”, “estresse farmacológico”, bem como demais termos excessivamente técnicos. O protocolo do estudo foi exposto de maneira mais concisa, de maneira a facilitar o entendimento do projeto, bem como explicitados o objetivo, riscos e possíveis desconfortos, assegurados o direito a retirada do consentimento sem prejuízos e assegurados o direito a indenizações ou atendimento médico quando necessário. Vale ressaltar que além deste termo de consentimento livre e esclarecido, o participante da pesquisa também tem acesso, como parte do protocolo assistencial da instituição, acesso ao termo de consentimento e esclarecimento do exame, o qual também explicita as características e riscos do exame, reforçando tudo aquilo que foi descrito detalhadamente em nosso TCLE.

Foi utilizado o termo “participante da pesquisa” no documento, substituindo qualquer outro termo antes utilizado. O novo TCLE foi anexado na Plataforma Brasil, sob o nome de TCLE.pdf

Análise: pendência atendida

4.2 MEIOS DE CONTATO COM O PESQUISADOR RESPONSÁVEL E MEIOS DE CONTATO COM O SISTEMA CEP/CONEP. CAMPO DE ASSINATURAS E DE RUBRICAS. FORNECIMENTO DE UMA VIA ORIGINAL DO DOCUMENTO, COM ASSINATURAS E RUBRICAS

O TCLE deve conter os meios de contato com o pesquisador responsável e com o Cep, visto que o participante de pesquisa (ou seu responsável legal) pode querer orientações, esclarecer dúvidas, reclamar, fazer denúncia, etc. 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”. Solicita-se adequação.

Resposta: De acordo com o exposto, foram adicionados ao TCLE o endereço e telefone para contato direto com o pesquisador responsável (telefone profissional e celular pessoal), bem como o contato do CEP do HUCFF, com telefones, endereço e horário de funcionamento. Constam também os campos para assinatura e a informação da necessidade de rubrica em todas as folhas e de fornecimento de uma via original ao participante de pesquisa.

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ**



Continuação do Parecer: 1.585.457

Análise: pendência atendida

Considerações Finais a critério do CEP:

1. De acordo com o item X.1.3.b, da Resolução CNS n.º 466/12, 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/conep/aquivos/conep/relatorio_final_encerramento.pdf
2. Eventuais emendas (modificações) ao protocolo devem ser apresentadas, com justificativa, ao CEP, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_691886.pdf	27/05/2016 13:48:25		Aceito
Outros	APENDICE.pdf	27/05/2016 13:39:47	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	APENDICE.doc	27/05/2016 13:39:26	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.pdf	27/05/2016 13:35:37	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.doc	27/05/2016 13:35:15	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	27/05/2016 13:34:37	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.doc	27/05/2016 13:34:26	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.pdf	27/05/2016 13:33:09	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito

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

Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

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

**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ**



Continuação do Parecer: 1.585.457

Ausência	TCLE.pdf	27/05/2016 13:33:09	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	27/05/2016 13:32:53	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.pdf	27/05/2016 13:32:38	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO.doc	27/05/2016 13:32:24	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	27/05/2016 12:57:34	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	Carta_de_apresentacao_nao_assinada.doc	13/04/2016 20:37:23	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	Carta_de_apresentacao.doc	13/04/2016 12:24:25	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	Carta_de_apresentacao.pdf	13/04/2016 12:24:05	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	Curriculo.doc	10/04/2016 13:14:45	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Outros	Curriculo.pdf	10/04/2016 13:14:29	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao.doc	10/04/2016 12:49:07	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_Instituicao.pdf	10/04/2016 12:48:51	Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
CLEMENTINO FRAGA FILHO
/HUCFF/ UFRJ



Continuação do Parecer: 1.585.457

RIO DE JANEIRO, 11 de Junho de 2016

Assinado por:
Carlos Alberto Guimarães
(Coordenador)

Endereço: Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco N°255 Sala 01D-46
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 21.941-913
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3938-2480 **Fax:** (21)3938-2481 **E-mail:** cep@hucff.ufrj.br

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO DE JANEIRO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo “Quantificação da reserva de fluxo coronariano obtida em gama-câmara CZT”

Versão 2.0

Convidamos você a participar voluntariamente deste estudo, que visa avaliar através do exame de cintilografia miocárdica a capacidade do seu coração aumentar o fluxo sanguíneo em resposta a um estresse. O exame de cintilografia utiliza substâncias radioativas para gerar imagens do coração e diagnosticar possíveis doenças deste órgão.

Sua participação é absolutamente voluntária e se dará por meio da realização de um exame de cintilografia miocárdica em duas fases. As duas fases do exame são realizadas no mesmo dia com uma duração prevista de até 3 horas. A primeira fase consiste na fase de repouso e a segunda fase consiste na fase de estresse. A fase de estresse é gerada pela injeção de uma substância chamada dipiridamol, que provoca o aumento do fluxo sanguíneo no coração. Neste estudo, utilizaremos apenas a substância dipiridamol para a fase de estresse, por indicação de seu médico assistente. Para a realização desta fase serão colocados eletrodos em seu tórax para monitorizar o ritmo do coração e haverá necessidade da punção de uma veia de seu braço.

Nas duas fases é administrada o material radioativo chamado de tecnécio-99m (Tc-99m) através da veia que foi puncionada. Neste estudo para o qual você está sendo convidado, na fase de repouso o tecnécio-99m será injetado com você já acomodado dentro do aparelho de cintilografia e a aquisição das imagens será feita imediatamente após a injeção, para obter as imagens do coração, com duração de 11 minutos. Cerca de 15 minutos após a injeção inicial do tecnécio-99m, serão realizadas novas imagens de rotina no repouso também durante 5 minutos. Na fase do estresse, é injetado o medicamento dipiridamol, para dilatar os vasos do coração, e após três minutos, o tecnécio-99m é injetado, com você novamente já acomodado no interior do aparelho e as imagens do estresse serão adquiridas imediatamente durante 11 minutos. Em seguida serão obtidas as imagens de rotina, durante 5 minutos. Pode ser necessário repetir o exame ou a

aquisição das imagens por questões técnicas (como por exemplo, caso você acidentalmente se movimente dentro do aparelho).

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa devido à exposição radioativa são mínimos, visto que não há nenhuma diferença na dose de radiação entre o exame habitual e o protocolo de nosso estudo. Durante a injeção do dipiridamol podem ocorrer dor de cabeça leve e sensação de calor, mas esses sinais são de curta duração e rapidamente revertidas com uma medicação específica, chamada aminofilina.

Se você aceitar participar, estará contribuindo para a possível melhora do exame de cintilografia, podendo ajudar a torná-lo melhor para o diagnóstico de doenças do coração. Somente ao final do estudo poderemos concluir se tal benefício será comprovado. Você não terá nenhuma despesa extra e também não receberá nenhuma remuneração decorrente de sua participação no estudo.

Você receberá uma cópia deste termo e se depois de consentir em sua participação, você desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da realização do exame, independente do motivo e sem nenhum prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos nesse estudo, você terá total direito às indenizações legalmente estabelecidas, bem como ao atendimento médico de emergência em caso de necessidade.

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Todos os dados oriundos de sua participação na pesquisa serão utilizados apenas para os fins propostos no protocolo. O resultado dos exames, bem como a avaliação do prontuário, serão de competência apenas dos pesquisadores envolvidos no projeto e dos profissionais relacionados ao atendimento, não sendo permitido acesso a terceiros.

Para qualquer outra informação e em qualquer etapa do estudo, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Ronaldo de Souza Leão Lima, no endereço Av. Ataulfo de Paiva, 669 - Leblon, Rio de Janeiro - RJ, 22440-032 e pelos telefones (21) 2111-9150 e (21) 99428-8727. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, nº 255 – Cidade Universitária/Ilha do Fundão – Sala 01D-46/1º andar – pelo telefone 3938-2480, de segunda a sexta-feira, das 08 às 16 horas, ou por meio do email: cep@hucff.ufrj.br.

Consentimento

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou foram lidas para mim. Eu discuti com o pesquisador Ronaldo de Souza Leão Lima sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que possa ter adquirido. Eu receberei uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do participante de pesquisa

Assinatura do participante de pesquisa

Data: ____/____/____ Local: _____

Nome do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador responsável

Data: ____/____/____ Local: _____

ANEXO C – Instrumento de coleta de dados dos participantes de pesquisa

Ficha do participante de pesquisa

Projeto de pesquisa: “Quantificação da reserva de fluxo coronariano em gama câmara CZT”

Data de realização do exame:

Dados demográficos		
Nome:		
Prontuário:		
Data de nascimento:		Sexo:
Endereço:		
Telefone(s) para contato:		
E-mail:		
Peso:	Altura:	
IMC:		
	Sim (data)	Não
Hipertensão arterial sistêmica		
Diabetes mellitus		
Dislipidemia		
Tabagismo (atual ou passado)		
História familiar de DAC		
Infarto agudo do miocárdio prévio		
Cirurgia de revascularização miocárdica prévia		
Angioplastia prévia		
Presença de sintomas (se sim, especificar quais)		
Medicamentos em uso (doses)		

Data da coronariografia:

Resultados da coronariografia (anexar cópia e CD se disponível):

Resultados de outros exames anteriores (anexar cópia se disponível):

Outras informações relevantes:

ANEXO D – Cálculo do CADPI (*Coronary Artery Disease Prognostic Index*)

Extensão da doença	Peso prognóstico
Sem lesão $\geq 50\%$	0
1 vaso 50-74%	19
> 1 vaso 50-74%	23
1 vaso (75%)	23
1 vaso ($\geq 95\%$)	32
2 vasos	37
2 vasos (ambos $\geq 95\%$)	42
1 vaso, $\geq 95\%$ DA proximal	48
2 vasos, $\geq 95\%$ DA	48
2 vasos, $\geq 95\%$ DA proximal	56
3 vasos	56
3 vasos, $\geq 95\%$ em pelo menos 1 vaso	63
3 vasos, 75% DA proximal	67
3 vasos, $\geq 95\%$ DA proximal	74
Tronco de coronária esquerda 75%	82
Tronco de coronária esquerda $\geq 95\%$	100

DA: artéria descendente anterior

O paciente é designado à categoria hierárquica de maior gravidade na qual se encaixe. Adaptado de Mark et al. (65) e Taqueti et al. (50).

ANEXO E – Relato de caso publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia



Relato de Caso

Quantificação da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida em Gama Câmara CZT na Avaliação de Doença Coronariana Multiarterial

Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease

Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza,¹ Bernardo Kremer Diniz Gonçalves,¹ Angelo Tedeschi,¹ Ronaldo de Souza Leão Lima^{1,2}

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Clínica de Diagnóstico por Imagem,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Introdução

A avaliação de pacientes com doença coronariana multiarterial por meio da cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) permanece um desafio, dada a possibilidade de subestimação da extensão e gravidade da doença. Esse fenômeno ocorre em parte devido à isquemia balanceada e inabilidade dos equipamentos tradicionais de identificar pequenas mudanças no fluxo coronariano na fase de estresse.^{1,2} Novas gama câmara com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT), já comercialmente disponíveis, apresentam maior resolução temporal e espacial,³⁻⁵ teoricamente possibilitando a aquisição dinâmica de imagens e a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e da reserva de fluxo coronariano (RFC) de forma absoluta.^{6,7} Essa ferramenta, já bem estabelecida com a tomografia por emissão de pósitrons (PET),⁸⁻¹⁰ pode ser promissora para acessar de forma não invasiva a doença coronariana obstrutiva de três vasos, utilizando a cintilografia e seus radiotraçadores convencionais. O objetivo desse relato é descrever o cálculo da reserva de fluxo coronariano no contexto diagnóstico de um paciente com doença multiarterial, cuja imagem de perfusão miocárdica mostrava defeito não compatível com a coronariografia.

Caso clínico

Paciente de 58 anos foi atendido pela primeira vez em ambulatório universitário de Cardiologia com queixa de dispnéia aos médios esforços e melhora com repouso. A história clínica incluía hipertensão arterial, dislipidemia e história familiar positiva. O paciente não se encontrava em acompanhamento clínico regular ou com medicação otimizada. Ecocardiograma transtorácico realizado há nove meses não mostrava alterações e o paciente foi encaminhado para realização de cintilografia miocárdica de perfusão em serviço especializado. Seguiu-se protocolo de um dia, com fase de repouso seguida de fase de estresse farmacológico com dipiridamol e ^{99m}Tc-sestamibi como radiotraçador, nas

doses de 10 e 30mCi em repouso e estresse, respectivamente. As imagens foram adquiridas em uma gama câmara CZT (Discovery 530, GE Healthcare), tendo sido realizada a quantificação do FSM e da RFC em um contexto de pesquisa clínica, acoplada ao protocolo de aquisição das imagens perfusionais. O protocolo foi iniciado pela injeção endovenosa de 1 mCi de ^{99m}Tc-sestamibi para posicionamento do coração no campo de visão da gama câmara. A fase de repouso se deu com a aquisição das imagens dinâmicas por onze minutos, seguida imediatamente das imagens de perfusão durante cinco minutos. Com o paciente ainda posicionado na gama-câmera, realizou-se a fase de estresse farmacológico com dipiridamol (0,56 mg/kg) para aquisição de imagens dinâmicas durante onze minutos e perfusionais durante três minutos. As imagens mostraram pequena área de isquemia inferolateral, sem alterações contráteis. Foram identificados valores reduzidos de RFC em todos os territórios coronarianos, bem como do fluxo absoluto (ml/min/g) nas fases de repouso e estresse (Figura 1). Após a cintilografia, os sintomas persistiram, apesar da otimização terapêutica, e o paciente foi encaminhado para realização de coronariografia, que revelou doença coronariana obstrutiva de três vasos, com lesão segmentar de 90% do terço proximal da artéria descendente anterior, lesão proximal de 75% no segundo ramo diagonal, circunflexa com lesão de 75% ostial em primeiro e terceiro ramos marginais, além de lesão segmentar de 75% no ramo ventricular posterior. Na coronária direita, foi constatada lesão longa de 50% no terço médio, além de lesão de 75% na bifurcação dos ramos descendente e ventricular posteriores (DP/VP), comprometendo em 90% o ramo VP.

Discussão

Esse é o primeiro relato de quantificação da RFC utilizando uma gama câmara CZT em nosso país. O protocolo para aquisição das imagens se mostrou seguro e adequado para a geração de imagens de boa qualidade. O caso apresentado representa claramente uma situação em que a CMP não é capaz de identificar a extensão da isquemia em razão de doença multiarterial. Tal fenômeno encontra-se em conformidade com a literatura, que já descreveu baixa prevalência de defeitos perfusionais em populações de pacientes com doença obstrutiva de três vasos.¹ Uma das razões para a ocorrência deste fenômeno é a isquemia balanceada. Tendo em vista que a CMP avalia apenas o fluxo relativo, ou seja, baseia-se na comparação de uma parede miocárdica com outra cuja captação de radiotraçador é maior, em situações como a descrita ocorre uma redução global do fluxo, o que gera pouca ou nenhuma heterogeneidade e, portanto, uma imagem possivelmente normal.

Palavras-chave

Reserva Fracionada de Fluxo Miocárdico; Doença Arterial Coronariana; Reserva de fluxo coronariano/métodos; Diagnóstico por Imagem; Imagem de Perfusão do Miocárdio.

Correspondência: Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza •

Av. Jornalista Alberto Francisco Torres, 67 apto 601, CEP 24230-000, Icaraí, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: ana_carolina_amaral@hotmail.com

Artigo recebido em 24/01/2018, revisado em 10/05/2018, aceito em 10/05/2018

DOI: 10.5935/abc.20180196

Relato de Caso

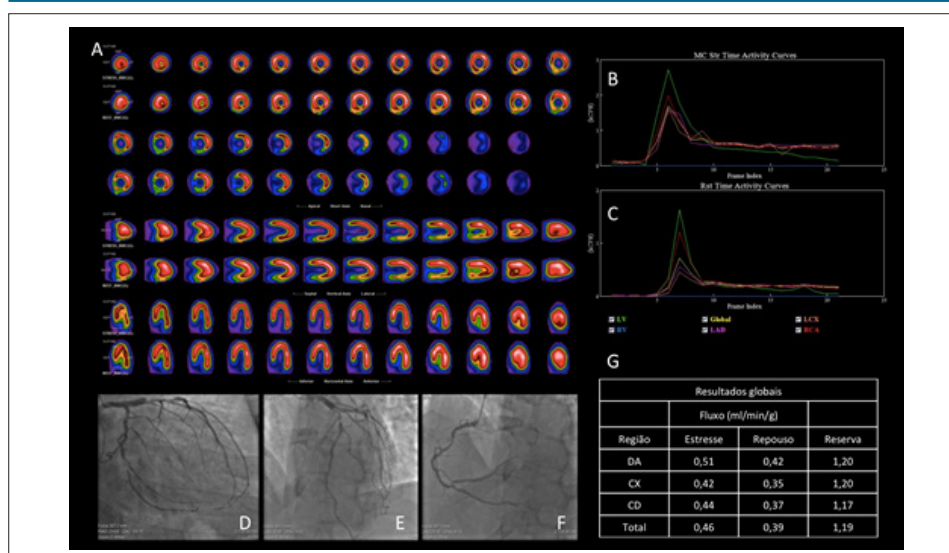


Figura 1 – Avaliação de paciente com DAC suspeita. A) CMP com pequena área de isquemia inferolateral. B e C) Curvas de tempo-atividade nas fases de estresse e repouso, respectivamente, derivadas da aquisição dinâmica em gama câmara CZT. D, E e F) Imagens angiográficas mostrando lesão de 90% na artéria descendente anterior, 75% na artéria circunflexa e 50% no terço médio da artéria coronária direita, com 90% de obstrução no ramo ventricular posterior. G) Resultados globais da quantificação do FSM (em ml/min/g) e RFC nos territórios coronarianos (artéria descendente anterior, artéria circunflexa e coronária direita, respectivamente), seguidos dos valores totais (última linha). São observados valores reduzidos de FSM e RFC em todos os territórios, o que é compatível com lesões obstrutivas descritas na coronariografia. DAC: doença arterial coronariana; CMP: cintilografia miocárdica de perfusão; FSM: fluxo sanguíneo miocárdico; RFC: reserva de fluxo coronariano.

Nesse contexto, a determinação do fluxo miocárdico e a quantificação da RFC mostra-se útil para identificar pacientes de alto risco, por apresentarem resultados absolutos e não relativos, como na CMP convencional. A RFC pode ser definida como a magnitude do aumento do fluxo sanguíneo miocárdico secundário a um estresse de qualquer natureza em comparação ao fluxo em repouso. Dessa forma, é possível descrever não apenas os efeitos de obstruções epicárdicas focais, mas também da aterosclerose difusa e disfunção microvascular, ambas bastante comuns em mulheres e portadores de síndrome metabólica. Estudos prévios utilizando PET demonstraram que a medida da RFC pode classificar pacientes em baixo e alto risco para eventos cardiovasculares,⁹ podendo, portanto, ser utilizada como uma nova ferramenta para estratificação de risco.

Novas gama câmaras com detectores sólidos e estacionários de telureto de cádmio e zinco são vantajosas quando comparadas às tradicionais, com detectores de iodo de sódio, pois possibilitam imagens tomográficas dinâmicas e, teoricamente, a quantificação da RFC. Wells et al.⁶ demonstraram, em um trabalho pioneiro, a quantificação precisa da RFC em um modelo porcino de repouso e oclusão transitória no estresse com gama câmara CZT, abrindo caminho para novas possibilidades de estudos-piloto em humanos. Bouallégue et al.,⁷ avaliaram a RFC de 23 pacientes em comparação a seus dados angiográficos, incluindo reserva de fluxo fracionado (FFR), e demonstraram boa correlação entre a RFC e o número de vasos obstruídos, bem como valores reduzidos da RFC nos territórios de vasos obstruídos.

O cálculo da RFC e os novos métodos de aquisição dinâmica do fluxo sanguíneo miocárdico constituem um campo de pesquisa atual, como visto no presente relato, que poderá gerar conhecimentos acerca de novas aplicações da cintilografia e melhorias do diagnóstico e manejo de pacientes coronariopatas, incluindo aqueles com doença multivascular.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima RSL; Obtenção de dados: Souza ACAH, Gonçalves BKD, Tedeschi A, Lima RSL; Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Souza ACAH; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Tedeschi A, Lima RSL, Gonçalves, BKD.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ana Carolina do Amaral Henrique de Souza pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Referências

1. Lima RSL, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):64–70.
2. Beller GA. Underestimation of coronary artery disease with SPECT perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(2):151–3.
3. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Wells Askew J, Rispler S, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: Multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):927–34.
4. Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1887–902.
5. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: new designs and clinical implications. *J Nucl Med*. 2011;52(2):210–7.
6. Wells RC, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685–91.
7. Ben Bouallegue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1712–7.
8. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography. Added Value of Coronary Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150–6.
9. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215–24.
10. Ziadi MC, DeKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):670–80.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

ORIGINAL ARTICLE



Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery disease

Ana Carolina do A. H. de Souza, MD,^a Bernardo K. D. Gonçalves, MD,^a
Angelo L. Tedeschi, MD,^a and Ronaldo S. L. Lima, MD, PhD^{a,b,c}

^a Department of Cardiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^b Fonte Imagem, Rio de Janeiro, Brazil

^c Clínica de Diagnóstico por Imagem, Rio de Janeiro, Brazil

Received Mar 1, 2019; accepted May 23, 2019

doi:10.1007/s12350-019-01775-z

Background. Previous studies have suggested using gamma cameras with cadmium-zinc-telluride (CZT) detectors to quantify myocardial blood flow (MBF) and flow reserve (MFR). In this study, we aimed to evaluate the feasibility and accuracy of MFR quantification using a CZT camera compared to coronary angiography.

Methods. Forty-one participants referred for coronary angiography underwent a rest/stress one-day myocardial perfusion imaging protocol using a CZT gamma camera. Rest and stress dynamic phases were followed by acquisition of traditional perfusion images and time-activity curves were generated. Angiographic and perfusion results were compared to MFR.

Results. Patients with abnormal perfusion presented reduced MFR (2.01 [1.48-2.77] vs. 2.94 [2.38-3.64], $P = 0.002$), and reduced stress MBF. Patients with high-risk CAD had lower global MFR compared to patients without obstructive disease (1.99 [1.22-2.84] vs. 2.89 [2.22-3.58], $P = 0.026$). Obstructed vessels showed lower regional MFR when compared to non-obstructed (1.81 [1.19-2.67] vs. 2.75 [2.13-3.42], $P < 0.001$). A regional MFR of 2.2 provided a sensitivity of 63.2% and specificity of 74.1% to identify an obstructive lesion in the corresponding artery.

Conclusion. In patients undergoing invasive coronary angiography for the evaluation of CAD, quantifying MBF and MFR in a CZT gamma camera is feasible and reflects underlying disease. In these patients, reduced regional MFR suggests the presence of obstructive lesion(s).

Key Words: SPECT • myocardial blood flow • MPI • CAD

Abbreviations		PET	Positron emission tomography
CAD	Coronary artery disease	SPECT	Single photon emission computed tomography
CADPI	Coronary artery disease prognostic index		
CZT	Cadmium-zinc-telluride		
MBF	Myocardial blood flow		
MFR	Myocardial flow reserve		

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12350-019-01775-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

The authors of this article have provided a PowerPoint file, available for download at SpringerLink, which summarises the contents of the paper and is free for re-use at meetings and presentations. Search for the article DOI on SpringerLink.com.

Funding This study was financed in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brazil (CAPES) Finance

Code 001. There were no additional sources of funding for this study.

Reprint requests: Ana Carolina do A. H. de Souza, MD, Department of Cardiology, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ana_carolina_amara@hotmail.com

J Nucl Cardiol
1071-3581/\$34.00

Copyright © 2019 American Society of Nuclear Cardiology.

INTRODUCTION

Single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI) is an established non-invasive method to evaluate patients with known or suspected coronary artery disease (CAD).^{1–3} Despite its diagnostic and prognostic values, the relative nature of perfusion images may limit the ability of SPECT to identify patients with high-risk, multivessel disease.^{4,5} The underestimation of CAD extent and severity is associated with inadequate discrimination of diffuse non-obstructive and small vessel disease, due to the restrained resolution of traditional sodium-iodine systems. More recently, the introduction of gamma cameras with cadmium-zinc-telluride (CZT) detectors has improved temporal and spatial resolution, facilitating the acquisition of dynamic images and quantification of absolute myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR).^{6–9} MFR is now considered a robust approach that provides incremental value on diagnosis and risk assessment of patients, including those with multivessel disease.^{10–13} Although positron emission tomography (PET) is the current gold standard for non-invasively quantifying MFR, it is not widely available. As such, there is great interest in the development of alternative approaches for quantification of myocardial blood flow. In this study, we aimed to determine the feasibility of MBF and MFR quantification using a fast acquisition protocol in a commercially available CZT camera and evaluate whether it relates to perfusion imaging and angiographic severity of disease.

METHODS

Study Population

We prospectively screened 55 adult patients with known or suspected CAD, referred for coronary angiography according to medical indication in a single center in Rio de Janeiro, Brazil. Exclusion criteria included contraindications for pharmacological stress with dipyridamole, BMI > 40 kg/m², heart failure (NYHA class III/IV), acute coronary syndrome within 30 days prior to inclusion in the study, coronary interventions between SPECT and angiography, and pregnancy. Five patients were excluded due to the presence of heart failure or severe obesity. Fifty patients were then enrolled and underwent the study protocol. All of them were on a stable medication regimen. Nine patients were excluded due to either being deferred from coronary angiography or not having analyzable SPECT dynamic data. A final cohort of forty-one patients was employed for analysis. Medical history and cardiovascular risk factors were collected in a standard questionnaire. The study was approved by the Institutional Review Board and all participants signed written informed consent.

Radiotracer Infusion and Imaging Protocol

Patients underwent a 1-day protocol, with rest phase followed by pharmacological stress using dipyridamole (Figure 1). They were instructed to abstain from caffeine, methylxanthines-containing substances and smoking 24 hour before the scan. Additional medications were maintained at the discretion of referring physicians, considering individual cardiovascular risk profiles and risk of stress-related complications. 29 (70.7%) patients were in current use of beta-blockers at the time of the scan. Scans were performed in a gamma camera with a multi-pinhole collimator and stationary solid-state pixelated detectors made of cadmium-zinc-telluride (Discovery 530, GE Healthcare, Milwaukee, USA) with ^{99m}Tc-sestamibi as the radiotracer. To enable positioning of the heart in the camera field of view, a test dose (0.5 mCi) was administered for a pre-scan of 60 seconds. List mode rest dynamic acquisition was initiated simultaneously to a 30-second manual intravenous injection of ^{99m}Tc-sestamibi,¹⁴ in a dose of 370 MBq (10 mCi), followed by a 30-second saline injection, and lasted 11 minutes with patient positioned in supine position. Routine-gated rest perfusion images were obtained immediately after dynamic acquisition during 5 minutes. With the patient still positioned inside the camera, dipyridamole intravenous injection was performed at a dose of 0.14 mg/kg/min during 4 minutes, under electrocardiographic monitoring. At peak stress, a second dose of radiotracer was administered (1100 MBq or 30 mCi) during 30 seconds, simultaneously to the start of dynamic stress acquisition, also lasting 11 minutes. Similarly, stress-gated perfusion images were obtained immediately after dynamic stress phase during 3 minutes. Aminophylline was injected 11 minutes after the start of pharmacological stress for all patients, as previously described.¹⁴ All patients underwent final prone imaging to improve ischemia evaluation.

Quantification of Myocardial Blood Flow and Flow Reserve

Static and dynamic data were processed using a dedicated workstation (Xeleris 4.0, GE Healthcare, Haifa, Israel) and commercially available software (Corridor4DM, INVIA Medical Imaging Solutions, Ann Arbor, Michigan, USA). List mode dynamic images were rebinned into 22 frames, consisting of first 18 frames of 10 seconds (180 seconds) and four frames of 120 seconds (480 seconds). Images were reconstructed using a maximum-likelihood expectation maximization (MLEM) iterative algorithm, with a 3D Butterworth post-filter type, without attenuation or scatter correction. Left ventricular (LV) contours were automatically generated from myocardial images summed from 2 minutes to the end of the acquisition and a 3D region of interest (ROI) in the middle of the LV was used to sample the blood pool activity. Myocardial uptake was estimated using a generalized net retention model as proposed by Leppo¹⁵ and Yoshida.¹⁶ The spillover from the myocardium to the blood pool was set to zero, as it has already been described to be negligible.¹⁷ MBF was computed using the Leppo Renkin-Crone flow model for

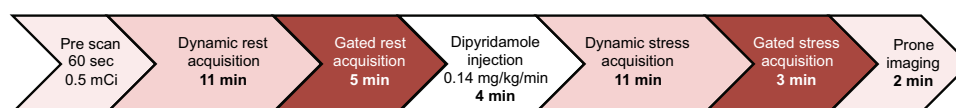


Figure 1. Rest/stress, 1-day study imaging protocol.

^{99m}Tc ^{15,18} and MFR was calculated as the ratio of the stress to rest MBF. Subtraction of rest residual activity from the stress dynamic series was performed as previously described.¹⁴ Results were reported globally and regionally, as three vascular regions or 17-segment polar map regions. Motion correction was performed to each frame when appropriate. Image processing showed excellent inter- and intraobserver reproducibility (Supplemental material).

Quantitative Perfusion Imaging Analyses

Semiquantitative visual interpretation using a 17-segment model was performed.¹ Segments were scored using a standard five-point system and summed stress (SSS), summed rest (SRS), and summed difference scores (SDS) were obtained. SSS was converted into percentage of left ventricular total perfusion defect. Automated total perfusion deficit (TPD) was also recorded. An abnormal study was considered when $\text{SSS} > 3$.¹⁹ Perfusion defects were classified into three groups: (1) normal $< 5\%$, (2) mild to moderate 5-10%, and (3) severe $> 10\%$. Left ventricular ejection fraction (LVEF), end-systolic (ESV), and end-diastolic volumes (EDV) were automatically calculated using commercially available software (QGS, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, USA).

Coronary Angiography

All patients underwent coronary angiography using clinical standard techniques within 90 days from the study protocol. Two experienced interventional cardiologists classified stenotic lesions visually as percentage of luminal diameter stenosis. A significant obstructive lesion was classified as $\geq 70\%$ in a major epicardial artery or $\geq 50\%$ in the left main. Vessels presenting multiple lesions were classified based on the highest degree of stenosis. Coronary artery disease prognostic index (CADPI) was calculated for all patients. CADPI is an angiographic risk index that considers the number of obstructed vessels and any significant involvement of the left anterior descending coronary artery.²⁰ High-risk coronary artery disease was defined as the presence of 3-vessel disease, 2-vessel disease, or 1-vessel disease with $\geq 95\%$ proximal left anterior descending artery stenosis or left main $\geq 75\%$, equivalent to a CADPI ≥ 37 .

Statistical Analyses

Continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges and were compared using Mann-Whitney *U* Test. Categorical variables were expressed as absolute

numbers and percentages and compared using Fisher exact test. Independent samples Kruskal-Wallis and Dunn pairwise tests were used for multiple comparisons between perfusion defect groups and between CADPI classification groups. In this regard, the level of significance was adjusted for multiple testing using Bonferroni error correction. Correlations were performed using Spearman test. A stepwise multiple linear regression model was performed to determine independent predictors of MFR, using an entry criterion of < 0.005 and removal criterion of > 0.1 . The following variables were entered into the model: age, sex, body mass index (BMI), hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, family history of CAD, known CAD, CADPI, stress LVEF, and stress TPD. ROC curve analyses were performed to evaluate accuracy of global MFR, SSS (%), SDS (%), and stress TPD to diagnose patients with high-risk CAD, as well as regional MFR to identify an obstructive lesion in the corresponding artery. To assess processing intra and interobserver reproducibility, two-way mixed effects intraclass correlation coefficients (ICC) were calculated. A two-sided *P* value < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using SPSS version 20.0 (IBM Statistics, Armonk, NY, USA).

RESULTS

Baseline Characteristics

Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. Median age was 64 (60-69), 51.2% were male, and the most frequent risk factors were hypertension and dyslipidemia. From coronary angiography results, 25 patients (61%) demonstrated obstructive disease and 15 (36.6%) were classified as having high-risk CAD (CADPI ≥ 37). The latter were more likely to be male, have a history of previous PCI, and demonstrated a significant higher TPD and lower global stress MBF and MFR.

Relationship Between MFR, Perfusion Results, and Angiographic Findings

There was a significant reduction in both stress MBF (1.14 [0.83-1.61] vs. 1.82 [1.43-2.12], $P = 0.016$) and global MFR (2.01 [1.48-2.77] vs. 2.94 [2.38-3.64], $P = 0.002$) in patients with abnormal compared to normal SPECT scans (Figure 2a). There was a decrease in median MFR values along total perfusion defect

Table 1. Baseline characteristics of the study population

Demographics	Overall population (n = 41)	CADPI < 37 (n = 26)	CADPI ≥ 37 (n = 15)	P value*
Age	64 (60-69)	66.5 (59.7-70.5)	64 (60-68)	0.3
Sex (male)	21 (51.2%)	9 (34.6%)	12 (80%)	0.009
Body mass index	28.4 (25.7-32.5)	29.7 (25.7-35)	28.3 (25.3-29.2)	0.18
Medical history				
Hypertension	36 (87.8%)	22 (84.6%)	14 (93.3%)	0.63
Diabetes mellitus	13 (31.7%)	9 (34.6%)	4 (26.7%)	0.73
Dyslipidemia	31 (75.6%)	20 (76.9%)	11 (73.3%)	0.54
Current smoker	5 (12.2%)	2 (7.7%)	3 (20%)	0.33
Positive family history	19 (46.3%)	11 (42.3%)	8 (53.3%)	0.53
Previous PCI	3 (7.3%)	0 (0%)	3 (20%)	0.043
Previous CABG	1 (2.4%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0.36
Invasive coronary angiography				
Obstructive CAD	25 (61%)	10 (38.5%)	15 (100%)	< 0.001
1-vessel disease	13 (31.7%)	10 (38.5%)	3 (20%)	0.36
2-vessel disease	11 (26.8%)	0 (0%)	11 (73.3%)	<0.001
3-vessel disease	1 (2.4%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0.36
CADPI	23 (0-39.5)	0 (0-23)	48 (37-56)	< 0.001
SPECT and dynamic findings				
Abnormal scan	21 (51.2%)	9 (34.6%)	12 (80%)	0.009
Stress LVEF	62 (54.5-66)	65 (57.2-67.7)	59 (50-63)	0.025
TPD (%)	5.88 (2.94-17.6)	2.9 (0-10.3)	13.2 (5.9-23.5)	0.006
Global stress MBF	1.5 (0.95-2.01)	1.62 (1.36-2.1)	1 (0.77-1.7)	0.019
Global rest MBF	0.60 (0.48-0.75)	0.62 (0.49-0.81)	0.51 (0.45-0.69)	0.45
Global MFR	2.48 (1.73-3.12)	2.81 (2.2-3.54)	1.99 (1.22-2.84)	0.007

Values are presented as medians and interquartile ranges (IQR) or absolute numbers and percentages (%). CAD, coronary artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; CADPI, Coronary artery disease prognostic index; LVEF, left ventricular ejection fraction; TPD, total perfusion defect; MBF, myocardial blood flow; MFR, myocardial flow reserve.

*P values are for the comparison between patients with a CADPI < 37 and CADPI ≥ 37.

groups, with a significantly reduced MFR in patients showing severe defects (> 10%) when compared to those with values smaller than 5% ($P = 0.016$) (Figure 2b).

A modest but significant negative correlation was observed between global MFR and CADPI values ($r = -0.44$, $p = 0.004$) (Figure 3a). When divided into groups according to CADPI results, patients with high-risk CAD had a lower global MFR when compared to those with non-obstructive disease (CADPI 0-19) (Figure 3b).

To further explore the impact of both anatomical and clinical factors on MFR, a multivariate linear regression was performed, including cardiovascular risk factors, perfusion, and angiographic findings in the model (Table 2). CADPI, DM, and dyslipidemia remained independently associated with MFR. Even

after model adjustment, CADPI remained most strongly associated with MFR, highlighting the significant impact of obstructive disease on global flow reserve.

Regional MBF and MFR Results

In addition to global assessment, regional MBF and MFR were evaluated. 123 vessels were analyzed and 38 (30.9%) demonstrated at least one obstructive lesion. Obstructed vessels showed a lower regional MFR when compared to non-obstructed (Figure 4a), as well as a lower median regional stress MBF (0.95 [0.55-1.71] vs. 1.66 [1.18-2.02], $P < 0.001$). There was a significant inverse relationship between maximal luminal stenosis in the major epicardial coronary artery and the corresponding regional MFR ($r = -0.348$, $P < 0.001$) (Figure 4b).

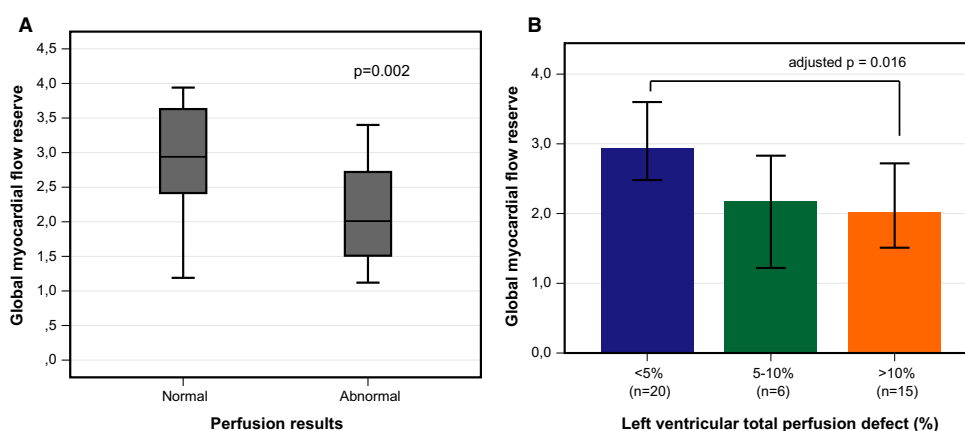


Figure 2. Global MFR and stress MBF according to perfusion results. **A** Individuals presenting an abnormal perfusion scan ($SSS > 3$) showed significantly reduced MFR when compared to those with a normal scan ($P = 0.002$). **B** Median global MFR across groups with (a) normal scans, (b) moderate, and (c) severe total LV defect. Individuals with severe defects (orange bar) showed a significantly reduced MFR when compared to their counterparts with normal scans (dark blue bar) (adjusted $P = 0.016$). P value was adjusted using the Bonferroni error correction for comparisons between defect groups.

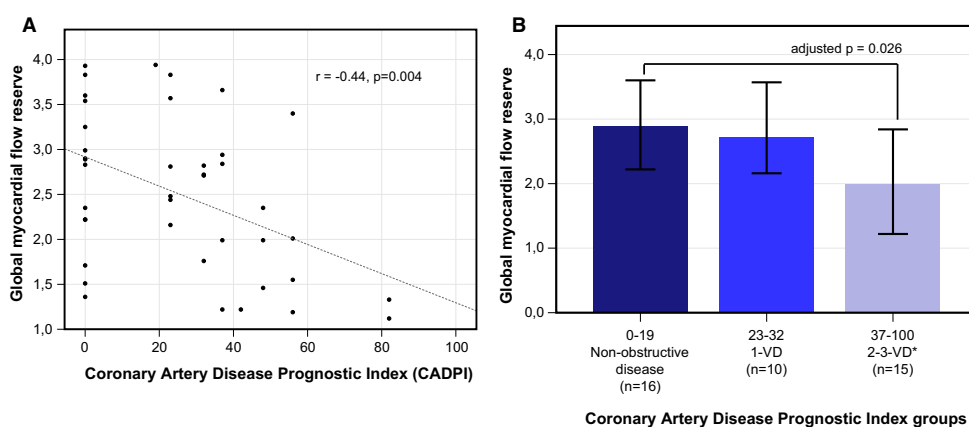


Figure 3. To investigate the relation between MFR and angiographic findings, we first performed correlation between global MFR and CADPI values. **A** MFR showed a modest but significant correlation to CADPI in univariate analysis ($r = -0.44, P = 0.004$); **B** Individuals classified as having high-risk CAD (light purple bar), equivalent to a $CADPI \geq 37$, presented a reduced MFR when compared to their counterparts without obstructive disease (dark blue bar) ($1.99 [1.22-2.84]$ vs. $2.89 [2.22-3.58]$, adjusted $P = 0.026$). A $CADPI \geq 37$ include 1-vessel disease with $\geq 95\%$ proximal LAD stenosis, 2-vessel, 3-vessel disease, as well as left main stenosis above 75% . P value was adjusted using the Bonferroni error correction for comparisons between CADPI groups.

Sensitivity and Specificity Analyses

Using ROC curve analysis, a global MFR cutpoint of 2.08 provided a sensitivity of 66.7% and a specificity of 84.6% for the diagnosis of high-risk CAD. When compared to visual scores (SSS and SDS) and stress

TPD, global MFR showed similar accuracy (Figure 5a). A regional MFR cutoff point of 2.2 provided a sensitivity of 63.2% and specificity of 74.1% for the identification of an obstructive lesion in the corresponding artery (Figure 5b).

Table 2. Multiple linear regression model to identify independent predictors of MFR

Final Model	Standardized coefficient beta	P value
(Constant)		< 0.001
CADPI	– 0.495	0.001
Diabetes mellitus	– 0.381	0.006
Dyslipidemia	0.275	0.042
Excluded variables		
BMI	0.821	0.898
Hypertension	0.273	0.920
Sex	0.528	0.735
Age	0.297	0.976
Family history	0.539	0.907
Known CAD	0.546	0.801
Stress TPD	– 0.128	0.78
LVEF	0.105	0.882

The final model showed that CADPI, diabetes, and dyslipidemia were independently associated to MFR, with CADPI showing the strongest relationship after adjustment

DISCUSSION

Previous animal and human studies have quantified myocardial blood flow and flow reserve using traditional Anger gamma cameras.^{21–24} However, clinical applicability of this technique has been limited by inherent poor resolution in dynamic acquisition and difficulties in protocol implementation. The development of new CZT cameras has made tomographic dynamic sampling a more reachable possibility due to the improved resolution and stationary detectors that acquire the data simultaneously from the heart, combined with a linear count rate response and reduced possibility of detector saturation.^{7,8,25} To our knowledge, this is the first description of a fast acquisition protocol incorporating MFR quantification to clinical perfusion imaging using a CZT gamma camera. Most of previous studies had intervals between dynamic and static acquisitions^{14,26} or did not include static perfusion imaging in the MFR protocol.²⁷ The benefits of a faster protocol rely on overall reduced time of patients in the healthcare facility and improvement of positioning artifacts that may occur when patients exit the camera. Our protocol has some additional differences when compared to previous

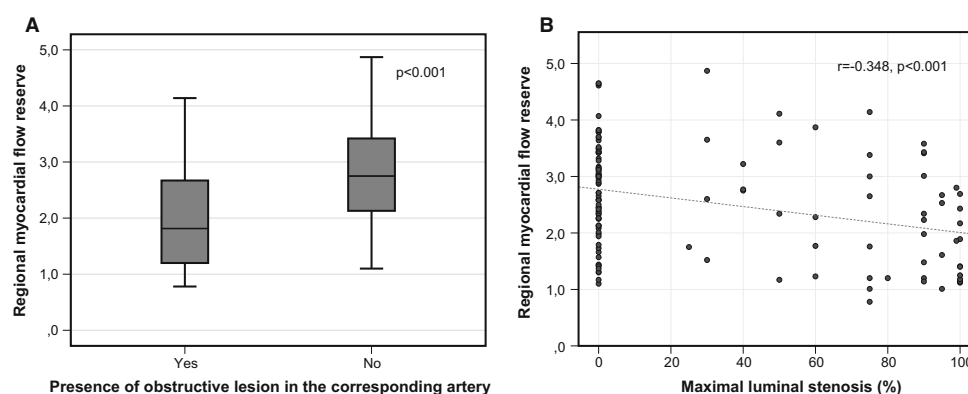


Figure 4. Regional MFR and stress MBF across myocardial territories according to angiographic findings. **A** Lower regional MFR were found in territories supplied by obstructed vessels when compared to non-obstructed ones (1.81 [1.19–2.67] vs. 2.75 [2.13–3.42], $P < 0.001$) **B** A moderate but significant correlation is observed between regional MFR and the maximal luminal degree of stenosis in the corresponding vessel ($r = -0.348$, $P < 0.001$).

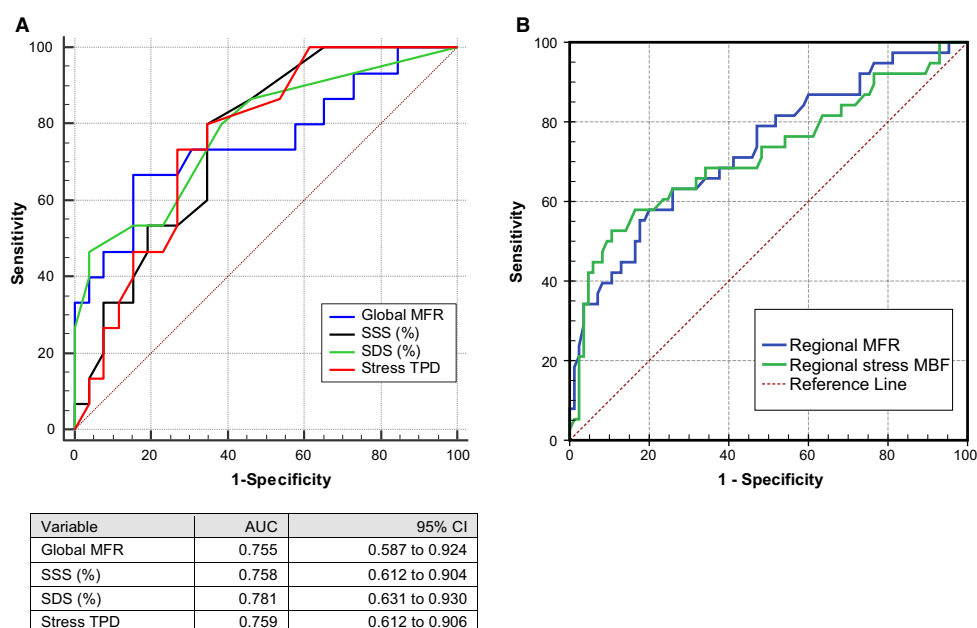


Figure 5. A ROC curve analyses for the identification of high-risk CAD at invasive coronary angiography (CADPI ≥ 37). Global MFR showed similar accuracy when compared to visual scores (SSS and SDS) and automated quantitative stress TPD. B ROC curves for the identification of an obstructive lesion above 70% by regional MFR and stress MBF. A MFR cutpoint of 2.2 provided a sensitivity of 63.2% and specificity of 74.1%. AUC indicates area under the curve. CI, confidence intervals.

publications, such as the use of ^{99m}Tc -sestamibi instead of ^{99m}Tc -tetrofosmin.^{14,27,28}

Our results show that both global MFR and stress MBF were reduced in patients with abnormal perfusion results, as previously described by Bem-Haim et al²⁹ Yoshinaga et al³⁰ have also reported that areas with perfusion defects on ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT demonstrated lower myocardial flow reserve using PET with ^{15}O -labeled water. Besides assessing perfusion, our study demonstrated that global MFR is inversely associated with CADPI, an hierarchical index that encompasses all epicardial coronary tree and is related to overall cardiovascular risk.²⁰ Our results are in close agreement with those described by Taqueti et al³¹ in a similar population of patients who underwent both clinically indicated PET and coronary angiography for the evaluation of known or suspected CAD. In both of these patient cohorts, the correlation between CADPI and MFR was modest, reflecting that MFR is determined not only by epicardial obstructive disease, but also by

diffuse CAD and microvascular dysfunction, both not well described by the two-dimensional angiographic approach. This likely accounts for the wide range of MFR values in those patients who did not demonstrate obstructive disease.

We determined a global MFR threshold value of 2.08 to discriminate patients with high-risk CAD. Similarly, Naya et al¹³ have found using ^{82}Rb -PET that a preserved MFR—above 1.93—was highly effective to exclude high-risk CAD on coronary angiography, with a high negative predictive value (97%). When compared to visual scores (SSS and SDS) and to quantitative stress TPD, MFR showed similar diagnostic accuracy in our study. It is important to highlight that our study population comprised a limited number of patients with three-vessel or left-main disease, who could potentially present balanced ischemia. In that context, impaired flow values were correctly reflected by perfusion defects and consequently, higher scores in our study, leading to similar diagnostic performances.

When focusing exclusively on vessel obstruction and regional vasodilator response, we observed that regional stress MBF and MFR were reduced in the presence of an obstructive lesion, as consistently shown by previous studies with both SPECT and PET using a variety of radiotracers.^{32–34} We demonstrated a significant inverse correlation between maximal epicardial luminal stenosis and the corresponding regional values of stress MBF and MFR, as similarly described by Bouallègue et al.²⁷ Despite moderate, our sample size—and resulting number of vessels—is higher than most studies comparing SPECT MFR and coronary angiography. It should be noted that multiple factors can affect the hemodynamic flow response to luminal stenosis, including lesion geometry and location and the presence of collateral vessels, impacting overall regional flow. When adopting a cutoff value of 2.2 for regional MFR, we obtained a sensitivity of 63.2% and specificity of 74.1% for identifying an obstructive lesion.

Our study presents some limitations, including its single-center nature, modest number of participants and low prevalence of severe multivessel disease, limiting the possibility of subgroup analyses. An additional limitation consists of the use of manual injection, which could diminish reproducibility. However, to avoid this issue the same operator performed all injections throughout the study to increase consistency. All injections lasted 30 seconds, to promote steady and reproducible infusion rates. We consider it innovative and important to evaluate the use of manual injection, since many sites worldwide do not have access to automated pumps. As only patients referred for coronary angiography were included, it is not possible to exclude referral bias. Future large, multicenter studies, evaluating the diagnostic and prognostic values of SPECT-derived MFR compared to PET are necessary to further validate this technique into a clinically useful tool.

CONCLUSION

Quantification of MFR using a fast protocol in a CZT gamma camera is feasible and reproducible in a clinical setting and reflects the severity of angiographic disease in patients referred for invasive coronary angiography. Reduced regional MFR and hyperemic MBF are associated with the presence of obstructive lesions and correlate to the degree of luminal stenosis.

NEW KNOWLEDGE GAINED

It is possible to obtain MFR using a fast acquisition protocol in a CZT gamma camera in a reproducible way that reflects both functional and anatomical severity of CAD. From a practical perspective, it holds the potential

to enable more centers to start quantifying MFR and turn it accessible to developing countries and places where PET is not economically available.

Disclosures

There are no conflicts of interest.

References

1. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: A basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
2. Berman DS, Kang X, Train KFVAN, Lewin HC, Cohen I, Areeeda J, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission. *Comput Tomogr* 1998;32:1987-95.
3. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: An evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002;105:823-9.
4. Berman DS, Kang X, Slomka PJ. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14:521-8.
5. Lima RSL, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:64-70.
6. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Wells Askew J, Rispler S, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: Multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol* 2009;16:927-34.
7. Bocher M, Blevis IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: Design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1887-902.
8. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: First clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:773-8.
9. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: New designs and clinical implications. *J Nucl Med* 2011;52:210-7.
10. Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K, Klein R, DaSilva JN, DeKemp RA. Quantification of myocardial blood flow with ⁸²Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1765-74.
11. Ziadi MC, DeKemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJW, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol* 2012;19:670-80.

12. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124:2215-24.
13. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med* 2014;55:248-55.
14. Wells RG, Marvin B, Poirier M, Renaud JM, deKemp RA, Ruddy TD. Optimization of SPECT measurement of myocardial blood flow with corrections for attenuation, motion, and blood-binding compared to PET. *J Nucl Med* 2017;58:2013-9.
15. Leppo JA, Meerdink DJ. Comparison of the myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium. *Circ Res* 1989;65:632-9.
16. Yoshida K, Mullani N, Gould KL. Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia. *J Nucl Med* 1996;37:1701-12.
17. Tsuchida T, Yonekura Y, Takahashi N, Nakano A, Lee J-D, Sadato N, et al. A trial for the quantification of regional myocardial blood flow with continuous infusion of Tc-99m MIBI and dynamic SPECT. *Ann Nucl Med* 1999;13(1):61-4.
18. Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol* 2010;17:555-70.
19. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24.
20. Mark DB, Nelson CL, Calift RM. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994;89:2015-25.
21. Ito Y, Katoh C, Noriyasu K, Kuge Y, Furuyama H, Morita K, et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by 99mTc-sestamibi imaging: comparison with the results of [15O]H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:281-7.
22. Petretta M, Soricelli A, Storto G, Cuocolo A. Assessment of coronary flow reserve using single photon emission computed tomography with technetium 99m-labeled tracers. *J Nucl Cardiol* 2008;15:456-65.
23. Iida H, Eberl S, Kim K-M, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, et al. Absolute quantitation of myocardial blood flow with 201Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:896-905.
24. Daniele S, Nappi C, Acampa W, Storto G, Pellegrino T, Ricci F, et al. Incremental prognostic value of coronary flow reserve assessed with single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2011;18:612.
25. Ben-Haim S, Agostini D. Dynamic SPECT: Evolution of a widely available tool for the assessment of coronary flow reserve. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:302-4.
26. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic Tc-sestamibi CZT-SPECT camera : head to head comparison with 15 O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1079-90.
27. Ben Bouallegue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia J-C, Gervasoni R, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med* 2015;56:1712-7.
28. Nkoulou R, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Kuest SM, Ghadri JR, Stehli J, et al. Absolute myocardial blood flow and flow reserve assessed by gated SPECT with cadmium-zinc-telluride detectors using 99mTc-tetrofosmin: head-to-head comparison with 13N-ammonia PET. *J Nucl Med* 2016;57:1887-92.
29. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: A feasibility study. *J Nucl Med* 2013;54:873-9.
30. Yoshinaga K, Katoh C, Noriyasu K, Iwado Y, Furuyama H, Ito Y, et al. Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: A study using oxygen 15-labeled water PET. *J Nucl Cardiol* 2003;10:275-83.
31. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation* 2015;131:19-27.
32. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782-8.
33. Anagnostopoulos C, Almonacid A, El Fakhri G, Curillova Z, Sitek A, Roughton M, et al. Quantitative relationship between coronary vasodilator reserve assessed by 82Rb PET imaging and coronary artery stenosis severity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1593-601.
34. Iguchi N, Utanohara Y, Suzuki Y, Suzuki M, Hagiya K, Higuchi R, et al. Myocardial flow reserve derived by dynamic perfusion single-photon emission computed tomography reflects the severity of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2018;34:1493-501.