

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA  
SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**MAURO ROGÉRIO DE BARROS WANDERLEY JR.**

**AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
TESTE ERGOMÉTRICO DE ALTO RISCO PELO ESCORE DE DUKE E  
PERFUSÃO NORMAL PELA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA**

**CURITIBA**

**2014**

**MAURO ROGÉRIO DE BARROS WANDERLEY JR.**

**AVALIAÇÃO DO PROGNOSTICO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
TESTE ERGOMÉTRICO DE ALTO RISCO PELO ESCORE DE DUKE E  
PERFUSÃO NORMAL PELA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção de grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha

**CURITIBA**

**2014**

## DEDICATÓRIA

*“...E por isso não pergunte por quem os sinos dobram; eles dobram por ti.”*

(John Donne)

Só por ti!

**À minha Rê**

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha pela orientação e oportunidade.

Ao amigo Dr. José Antônio da Silva pela idéia da dissertação.

Ao Dr. João V. Vítola pela coorientação.

Ao Dr. Rodrigo J. Cerci, pela realização da estatística, revisão do artigo, orientação em todo o desenvolvimento do trabalho, tempo empreendido, amizade, sem o qual não teria conseguido realizar este projeto.

Ao Dr. Carlos Cunha Pereira Neto e a Sandra Zier pelo auxílio com o banco de dados.

À equipe da Quanta, exemplo de empresa e profissionais.

A todos os colegas a quem solicitei dados de paciente durante esta trajetória.

Aos pacientes que participaram, pela paciência e confiança.

Ao meu pai Mauro, pelo exemplo de ser humano e médico que foi (*in memoriam*).

Ao meu avô Edgar, pelo exemplo de homem e médico que é.

À minha mãe Maria Helena, pelo amor, constante presença, apoio, exemplo e pelo esforço bem sucedido de criar os três filhos.

Ao meu filho Henrique, por me mostrar a verdadeira felicidade.

E, finalmente, à minha amada esposa Renata por tolerar minha ausência e ter me dado suporte durante todo o tempo do desenvolvimento deste trabalho e desde que nos conhecemos.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>11</b>
1.1 TESTE ERGOMÉTRICO .....	13
1.2 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA .....	16
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>23</b>
3.1 REVISÃO DE LITERATURA .....	23
3.2 DESENHO DO ESTUDO .....	24
3.3 PACIENTES .....	24
3.4 TESTE ERGOMÉTRICO E CÁLCULO DO ESCORE DE DUKE .....	25
3.5 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA .....	27
<b>3.5.1 Protocolo de aquisição da imagem</b> .....	<b>27</b>
<b>3.5.2 Interpretação da imagem da CPM-SPECT</b> .....	<b>27</b>
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DO TESTE ERGOMÉTRICO .....	29
4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA .....	32
4.3 ANÁLISE UNIVARIADA DE RISCO DE COX UTILIZANDO MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL COMO DESFECHO .....	35
4.4 ANÁLISE MULTIVARIADA DE RISCO DE COX UTILIZANDO MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL COMO DESFECHO .....	36
4.5 EXEMPLO DE PACIENTE QUE APRESENTOU TE ALTO RISCO PELO ESCORE DE DUKE E CPM-SPECT NORMAL .....	36
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>51</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>60</b>
ANEXO 1 – ARTIGO ENVIADO AO JACC IMAGING .....	61
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) .....	75
ANEXO 3 – ABSTRACT DA APRESENTAÇÃO ORAL REALIZADA NO CONGRESSO EUROPEU DE CRADIOLOGIA -ESC 2013 EM AMSTERDAM E PUBLICADO NO EUROPEAN HEART JOURNAL .....	78

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM CPM-SPECT NORMAL E ANORMAL.....	30
TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DO TESTE ERGOMÉTRICO E ESCORE DUKE EM PACIENTES COM CPM-SPECT NORMAL E ANORMAL.....	31
TABELA 3 – MORTALIDADE TOTAL, MORTALIDADE CARDIOVASCULAR, IAM NÃO FATAL E DESFECHOS COMBINADOS EM PACIENTES COM CPM-SPECT NORMAL E ANORMAL.....	32
TABELA 4 – ANÁLISE UNIVARIADA DE RISCO DE COX UTILIZANDO MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL COMO DESFECHO .....	35
TABELA 5 – ANÁLISE MULTIVARIADA DE RESULTADOS (COX).....	36

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESCORE DE DUKE .....	31
FIGURA 2 – CURVAS DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL.....	33
FIGURA 3 – CURVAS DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL.....	33
FIGURA 4 – CURVAS DE MORTALIDADE TOTAL EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL.....	34
FIGURA 5 – CURVAS DE MORTALIDADE TOTAL E IAM NÃO FATAL EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL .....	34
FIGURA 6 – ECG EM REPOUSO DA PACIENTE A.P. ....	37
FIGURA 7 – TE PROTOCOLO DE BRUCE AOS 3 E 6 MINUTOS DO EXEMPLO DA PACIENTE A.P. ....	38
FIGURA 8 – TE PROTOCOLO DE BRUCE AOS 9 MINUTOS DE ESFORÇO COM PACIENTE A.P. APRESENTANDO ANGINA NÃO LIMITANTE E INFRADES NIVELAMENTO DE ST DE 4 MM .....	39
FIGURA 9 – TE PROTOCOLO DE BRUCE DA PACIENTE A.P. AOS 4 MINUTOS DA FASE DE RECUPERAÇÃO .....	40
FIGURA 10 – CPM-SPECT COM PERFUSÃO NORMAL DA PACIENTE A.P. ....	41
FIGURA 11 – FOTO DE CINE NORMAL DA PACIENTE A.P.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	– Acidente vascular cerebral
BRE	– Bloqueio do ramo esquerdo
CINE	– Cinecoronariografia
CEP	– Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CPM	– Cintilografia de perfusão miocárdica
CPM–SPECT	– Cintilografia de perfusão miocárdica - <i>single photon emission tomography</i>
DAC	– Doença arterial coronariana
DSL	– Dislipidemia
DST	– Desvio máximo do segmento ST
DM	– Diabetes melito
ECG	– Eletrocardiograma
ECO	– Ecocardiograma
ED	– Escore de Duke
ER	– Escore de risco
EST	– Escore de stress total
FC	– Frequência cardíaca
FEVE	– Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	– Hipertensão arterial sistêmica
HR	– <i>Hazard ratio</i>
HVE	– Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	– Infarto agudo do miocárdio
IC	– Intervalo de confiança

IMC	– Índice de massa corporal
METs	– Equivalente metabólico
PA	– Pressão arterial
SPECT	- <i>Single photon emission tomography</i>
SSS	– <i>Summed stress score</i>
TCLE	– Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido
TE	– Teste ergométrico
TEARED	– Teste ergométrico de alto risco pelo escore de Duke
VDF	– Volume diastólico final
VPN	– Valor preditivo negativo
VSF	– Volume sistólico final
$^{99m}\text{Tc}$	– $^{99m}\text{Tc}$ Tecnécio
$^{201}\text{Tl}$	– $^{201}\text{Tl}$ Tálío

## RESUMO

WANDERLEY JR., MRB. **Avaliação do risco cardiovascular em pacientes com teste ergométrico de alto risco pelo escore de Duke e perfusão normal pela cintilografia de perfusão miocárdica.** [dissertação]. Universidade Federal do Paraná; 2014. 79 p.

**Introdução:** O prognóstico de pacientes de alto risco pelo escore de Duke (TEARED) e perfusão miocárdica normal-single photon emission tomography (CPM-SPECT) é desconhecido. O índice de mortalidade anual pode variar de 0.45% a 5% baseado em CPM-SPECT normal isolada ou TEARED isolado respectivamente. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi determinar o prognóstico em pacientes com TEARED sem defeitos de perfusão na CPM-SPECT. **Métodos:** Um extenso banco de dados de um único centro no Brasil foi revisado. Um total de 340 pacientes referenciados à CPM-SPECT e que apresentaram TEARED (escore  $\leq -11$ ) foi identificado. CPM-SPECT anormal foi definida como presença de isquemia e/ou fibrose. Mortalidade total, mortalidade cardiovascular e desfechos combinados (IAM não fatal e mortalidade cardiovascular e IAM não fatal e mortalidade total) foram obtidos e o método de Kaplan-Meier foi aplicado. Uma média de seguimento de  $4.01 \pm 1.5$  anos foi completada em 310(91%) dos pacientes. **Resultados:** Duzentos e quarenta pacientes (70.9%) apresentaram CPM-SPECT anormal. O grupo com CPM-SPECT anormal era mais velho (média de 65.6 versus 62.8 anos;  $p=0.025$ ), apresentavam maiores índices de fração de ejeção anormal (26.1 versus 0%;  $p<0.0001$ ), doença arterial coronariana (DAC) prévia (35.9 versus 7.8%;  $p<0.0001$ ) e menor desvio máximo do segmento ST (DTS) (-14.5 versus -13.2;  $p=0.0006$ ). Índices de mortalidade total, mortalidade cardiovascular, IAM não fatal, mortalidade cardiovascular e IAM não fatal e mortalidade total e IAM não fatal foram de 6.8%, 5.4%, 9.5%, 15% e 16,4% respectivamente no grupo CPM-SPECT anormal e 2.2%, 0%, 4.4%, 4.4% e 6.7% respectivamente no grupo CPM-SPECT normal. ( $p=0.11$ , 0.02, 0.13, 0.009, 0.02 respectivamente). Análise de mortalidade cardiovascular e desfecho combinado (IAM não fatal e mortalidade cardiovascular) através do método de Kaplan-Meier demonstraram diferença significativa de mortalidade baseado no grupo CPM-SPECT normal e anormal **Conclusão:** TEARED é usualmente associado com CPM-SPECT anormal. Pacientes com TEARED e CPM-SPECT normal apresentam risco de mortalidade cardiovascular muito baixo, similar à população geral referida ao método.

**Palavras-chave:** Escore de Duke; teste ergométrico de alto risco pelo escore de Duke; CPM-SPECT normal; prognóstico; mortalidade.

## ABSTRACT

Wanderley Jr., MRB. **Long Term Outcome of Patients with High -Risk Exercise Testing and Normal Myocardial Perfusion Imaging.** [dissertation] “Universidad Federal do Paraná”; 2014. 79 p.

**Objectives:** The purpose of this study was to determine the prognosis in patients with high risk Duke treadmill score (HRDTS) without myocardial perfusion defects on SPECT. **BACKGROUND:** The prognosis of patients with HRDTS and normal myocardial perfusion imaging (MPI) by SPECT is unknown. Mean annual mortality rate can range from 0.45% to 5% based on an isolated normal SPECT or a HRDTS. **Methods:** A large database from a single center in Brazil was reviewed. A total of 340 patients referred for a SPECT and with a HRDTS (score  $\leq$  -11) were identified. An abnormal SPECT was defined as having ischemia and/or fibrosis. Total and cardiovascular mortality data were obtained and Kaplan-Meier method was applied. A mean follow-up time of  $4.01 \pm 1.5y$  was completed in 310 (91%) patients. **Results:** Two hundred and twenty patients (70.9%) had an abnormal SPECT. The group with abnormal SPECT was older (mean 65.6 versus 62.8y;  $p = 0,025$ ), had higher rates of abnormal ejection fraction (26.1 versus 0%;  $p < 0.0001$ ), known CAD (35.9 versus 7.8%;  $p < 0.0001$ ) and lower DTS (-14.5 versus -13.2;  $p = 0.0006$ ). Total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction (MI), MI and cardiovascular mortality and MI and total mortality rates were 6.8%, 5.4%, 9.5%, 15% and 16,4% respectively in the abnormal and 2.2%, 0%, 4.4%, 4.4% and 6.7% respectively in the normal SPECT groups ( $p = 0.11, 0.02, 0.13, 0.009, 0.02$  respectively). Kaplan-Meier method demonstrated a significant statistical difference on cardiovascular mortality and combined outcome of MI and cardiovascular mortality when comparing normal and abnormal MPI-SPECT. **Conclusions:** HRDTS is usually associated with an abnormal perfusion SPECT. Patients with a HRDTS and normal SPECT have very low cardiovascular mortality rates, similar to the general population referred for the method.

**Key Words:** high risk Duke treadmill score; normal SPECT-MPI; prognosis; mortality.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo. Aproximadamente 17.3 milhões de pessoas morreram decorrente de causas cardiovasculares em 2008, o que representa 30% de todas as mortes no mundo. Destes óbitos, aproximadamente 7.3 milhões foram devido a doença arterial coronariana (DAC) e 6.2 milhões foram decorrentes de acidente vascular cerebral (AVC)<sup>1</sup>. Mais de 80% dos óbitos secundários às causas cardiovasculares ocorrem em países em desenvolvimento, e praticamente acomete o mesmo número de mulheres e homens. A projeção é de que este número aumente para 23.3 milhões em 2030.<sup>1</sup> A estimativa é de que a DAC permanecerá sendo a principal causa isolada de morte.<sup>2</sup>

No mundo todo, a expansão da urbanização e industrialização promoveu mudanças no estilo de vida, acelerando o risco de DAC. Populações de países em desenvolvimento estão mais expostas a fatores de risco como tabaco e, frequentemente, não usufruem dos benefícios dos programas de prevenção comparados aos países desenvolvidos. O acesso aos serviços de detecção de DAC nestes países é mais tardio e menos efetivo, o que leva à morte precoce da população, geralmente nos anos mais produtivos. Isto representa um grande impacto negativo na economia.<sup>3</sup>

Estima-se que um em cada três adultos norte-americanos tem alguma forma de doença cardiovascular, incluindo mais de 17 milhões com DAC e aproximadamente 10 milhões com angina pectoris.<sup>1</sup> No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, as doenças cardiovasculares são responsáveis por 29,4% de todas as mortes registradas no país, o que significa que mais de 308 mil pessoas morrem por ano decorrente de infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular

cerebral (AVC). Aproximadamente 60% dessas vítimas são homens, com média de idade de 56 anos. A alta frequência do problema coloca o Brasil entre os 10 países com maior índice de mortes por doenças cardiovasculares do mundo.<sup>4</sup>

Um evento coronariano agudo é a primeira manifestação da doença aterosclerótica em pelo menos metade dos indivíduos que apresentam essa complicação. Desta forma, a identificação dos indivíduos assintomáticos que estão mais predispostos é crucial para a prevenção efetiva com a correta definição das metas terapêuticas individuais. Diversos algoritmos foram criados com base em análises de regressão de estudos populacionais, por meio dos quais a identificação do risco global é aprimorada substancialmente<sup>5</sup>. Entre os algoritmos existentes, o Escore de Risco de Framingham<sup>6,7</sup>, o Escore de Risco de Reynolds<sup>8,9</sup> – que inclui a proteína C-reativa e o antecedente familiar de doença coronariana prematura, o Escore de Risco Global<sup>10</sup> e o Escore de Risco pelo Tempo de Vida<sup>11-13</sup> são opções de escores de risco (ER), que são importantes para estratificação de risco clínica inicial e posterior investigação diagnóstica de DAC baseada em exames complementares.

Portanto, a realização de exame complementar periódico para a detecção e prevenção desta doença se impõe. Este exame deve aliar custo-eficácia e bom valor preditivo negativo (VPN) para excluir doença. Diversas diretrizes, estudos e editoriais recomendam a avaliação do risco pré-teste e estudos não invasivos no diagnóstico e manejo de pacientes com DAC.<sup>14-26</sup> Devido à história natural da doença, a avaliação por teste ergométrico (TE) e cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) tem papel destacado nesse contexto. O teste ergométrico permanece como o mais frequente teste de estresse não invasivo utilizado para detecção de doença arterial

coronariana<sup>27</sup>, tendo finalidade diagnóstica, prognóstica e para fins de monitoramento da terapia, já com acurácia bem definida.<sup>28,29</sup>

## 1.1 TESTE ERGOMÉTRICO

As primeiras observações do eletrocardiograma (ECG) após o exercício físico datam de 1908 e foram descritas por Eithoven, o criador do eletrocardiógrafo, que evidenciou a presença de depressão do segmento ST após esforço.<sup>30</sup> Porém, só uma década após, Bousfield<sup>31</sup> descreveu as alterações da repolarização ventricular em pacientes com episódios sucessivos de angina, associando esta alteração à redução do fluxo sanguíneo. As primeiras publicações da literatura sobre o teste ergométrico foram feitas por Master em 1929, o qual criou a escada de dois degraus – o primeiro ergômetro conhecido – que avaliava a capacidade do coração através das medidas do pulso e pressão arterial após exercício. Na década de 50 surgiram os ergômetros e protocolos específicos como o de Bruce (1956). Em 1970 o teste ergométrico foi introduzido no Brasil no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Na década de 1980, o TE computadorizado associou outras medidas eletrocardiográficas como slope, índice e integral do segmento ST melhorando a sensibilidade e especificidade do método<sup>32</sup> e tornando-se um teste de grande acessibilidade, baixo custo e fácil execução.

O TE tem por objetivo submeter o paciente a estresse físico programado e personalizado com a finalidade de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço.<sup>33</sup> O exercício proporciona um incremento do consumo de oxigênio miocárdico e a isquemia ocorre quando a demanda de oxigênio é maior que a oferta proveniente do fluxo coronariano.<sup>34</sup> A

cascata isquêmica inicia-se com a diminuição do fluxo sanguíneo secundário a estenose coronariana levando a hipoperfusão miocárdica [portanto, alteração na CPM], seguida de anormalidades da mobilidade segmentar do miocárdio [portanto levando à disfunção ventricular regional com consequente alteração do ecocardiograma (ECO)] com posterior alteração eletrocardiográfica [alteração do TE] e dor.<sup>35</sup> A isquemia, portanto, determina alterações no ECG assim como dor anginosa durante o TE. A avaliação através do TE, por conseguinte, possibilita a detecção de isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e distúrbios hemodinâmicos esforço-induzido, avaliação da capacidade funcional, avaliação diagnóstica e prognóstica das doenças cardiovasculares, prescrição de exercícios, avaliação objetiva dos resultados de intervenções terapêuticas, demonstrações aos pacientes e familiares de suas reais condições físicas e para fins de perícia médica.<sup>28,29,33</sup>

O valor do TE na detecção e quantificação da isquemia miocárdica, na predição de mortalidade e eventos cardíacos, tem sido bem documentado.<sup>36-45</sup> Os critérios prognósticos incluem: depressão de segmento ST, tolerância ao esforço, comportamento da pressão arterial (PA) durante e pós-esforço, desencadeamento de arritmia ventricular e angina. A depressão do segmento ST induzida pelo esforço, na ausência de outras cardiopatias e uso de medicamentos, é o sinal mais fidedigno e o melhor preditor de isquemia miocárdica no TE. A maioria dos estudos realizados demonstra sensibilidade entre 50 e 72% (média de 67%) e especificidade entre 69 e 74% (média de 71%).<sup>34,46-48</sup> O valor preditivo do teste ergométrico está diretamente relacionado à prevalência da doença na população estudada, por isto a análise pré – teste é fundamental para a interpretação do teste ergométrico. A análise Bayesiana cita que “a probabilidade de um indivíduo ter a doença é igual à probabilidade pré-teste deste indivíduo versus o índice de probabilidade do teste ser positivo (que

depende de características peculiares do teste, tais como sensibilidade e especificidade)”.<sup>33</sup>

Balady e cols<sup>49</sup> demonstraram em mais de 3.000 pacientes assintomáticos com fatores de risco para DAC, acompanhados num período superior a 18 anos, que o TE pôde auxiliar a detectar pessoas com maior risco de eventos, tanto em pacientes que apresentavam escore de Framingham de alto risco, quanto os de risco baixo. Três variáveis obtidas no TE foram importantes: a depressão de segmento ST >1 mm, a capacidade de exercício expressa em equivalente metabólico (METs) e a incapacidade de atingir a frequência cardíaca (FC) submáxima prevista. Para cada MET acrescido ao desempenho no esforço, ocorreu uma redução de 13% no risco de eventos. O infradesnivelamento de segmento ST e o número de METs atingido no esforço, dois dos dados mais significativos que, isoladamente, acrescentaram informações sobre o risco ao escore de Framingham, são também aplicados para obter o Escore de Duke.<sup>34</sup>

Portanto, para melhorar a acurácia diagnóstica do teste ergométrico, a utilização de escores para avaliação de DAC tem sido empregada. O escore ergométrico desenvolvido em pacientes internados na Universidade de Duke<sup>50</sup> e subsequentemente testado prospectivamente em pacientes ambulatoriais na mesma Universidade<sup>51</sup> é uma ferramenta prognóstica validada em pacientes com suspeita de DAC. Este escore considera três variáveis: tempo de exercício, desvio do segmento ST (DST) e presença de angina durante o teste. Baseado nestas variáveis, este escore estima a mortalidade anual destes pacientes classificando-os em risco baixo, intermediário e alto.

## 1.2 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A primeira imagem CPM foi adquirida em 1964 por Carr e cols.<sup>53</sup>. A partir de então, a CPM vem sendo aperfeiçoada e se tornando uma ferramenta cada vez mais importante para avaliar a perfusão do miocárdio e a função ventricular esquerda. As aplicações clínicas da CPM são fundamentadas no diagnóstico de uma eventual obstrução coronariana e sua repercussão funcional por meio de análises qualitativas da gravidade e da extensão dos defeitos da perfusão.<sup>34,54</sup>

Nos anos 70 a CPM foi introduzida na prática clínica. Inicialmente o estudo era realizado com cloreto de Tálcio ( $^{201}\text{Tl}$ ), cuja energia de 69 a 83 keV não é a ideal para equipamentos de cintilografia. As imagens com  $^{201}\text{Tl}$  resultam em imagens com menor qualidade devido a artefatos de atenuação causadas pelos tecidos adjacentes ao coração assim como das mamas, degradando assim a imagem. O exame, nesse período, se resumia à obtenção de imagens planas, adquiridas de modo analógico, nas projeções anterior, oblíqua anterior esquerda e lateral esquerda. As imagens planas apresentam sensibilidade menor para a detecção de defeitos perfusionais de pequena extensão.<sup>34</sup>

No fim da década de 80, com a introdução de traçadores de perfusão marcados com Tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) com meia vida de 6 horas e energia de 140 keV, houve uma melhora na qualidade das imagens pelas características físicas inerentes ao  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Os agentes ligados ao  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  mais utilizados são o Sestamibi e o Tetrofosmin.<sup>57</sup> Paralelamente, com o avanço da tecnologia digital, introduziu-se a capacidade da aquisição por tomografia computadorizada por fóton único (*single photon emission tomography* – SPECT). O estudo tomográfico da perfusão miocárdica adquirido documenta a concentração do traçador no miocárdio em cortes

de  $6,4 \pm 0,4$  mm. Após a reconstrução axial, o ventrículo é reorientado e a documentação do estudo é feita em três planos: eixo curto, eixo longo vertical e eixo longo horizontal. O incremento na resolução da imagem proporcionou uma melhora na detecção de defeitos perfusionais de pequena extensão e magnitude.<sup>34</sup>

Nos anos 90 foram introduzidos programas de cálculos automáticos que proporcionaram a avaliação de dados funcionais em adição ao estudo perfusional através da aquisição sincronizada com o eletrocardiograma denominado gated-SPECT.<sup>58</sup> A partir de então, foi possível avaliar a mobilidade e espessamento das paredes do miocárdio, além de avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volumes sistólico final (VSF) e diastólico final (VDF).<sup>59</sup> Assim, desde o primeiro aparelho de cintilografia desenvolvido por Anger<sup>60</sup>, houve uma melhora significativa nos equipamentos, bem como um significativo avanço nos programas computacionais utilizados.<sup>34</sup>

As técnicas de diagnóstico de DAC que utilizam estresse, o fazem com finalidade de promover alterações do fluxo sanguíneo e perfusão, contratilidade do ventrículo esquerda e elétrica (cascata isquêmica), permitindo sugerir etiologia obstrutiva vascular para a anormalidade detectada. Normalmente, em condição de esforço máximo ou sob estímulo de vasodilatação (dipiridamol ou adenosina) pode-se obter respostas de aumento de fluxo da ordem de 2,7 a 3,2 vezes.<sup>34,54,55</sup>

Como mencionado anteriormente, o primeiro sinal da cascata isquêmica é a heterogeneidade de fluxo sanguíneo com conseqüente alteração da perfusão miocárdica, que tem alta sensibilidade para detecção de obstrução significativa do ponto de vista funcional.<sup>56</sup> A CPM-SPECT nos dias atuais é o procedimento de imagem mais comumente empregado na medicina nuclear para avaliação de perfusão miocárdica. Após injeção do radiotraçador desejado ( $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi,

$^{201}\text{Tl}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin), o isótopo é extraído do sangue por miócitos viáveis e retido no mesmo por determinado tempo. Fótons são emitidos do miocárdio em proporção à magnitude da captação do radiotraçador e, portanto, relacionados à perfusão miocárdica. A câmara padrão utilizada nos estudos de medicina nuclear, gama câmara, captura os fótons de raios gama e converte a informação em dados digitais, que representam a magnitude da captação e a localização da emissão. O resultado final da imagem CPM-SPECT é a criação de múltiplos cortes do órgão de interesse, compondo uma imagem digital que representa a distribuição do radiotraçador através do órgão.<sup>61</sup>

A CPM realizada complementarmente ao teste ergométrico, associada ao estresse físico ou farmacológico está indicada em situações como avaliação pré e pós-procedimento de revascularização miocárdica, complementação de TE não conclusivo em pacientes com probabilidade intermediária de DAC, caracterização da intensidade dos defeitos de perfusão e da extensão da área isquêmica, situações em que fica prejudicada a identificação de sinais de isquemia como áreas extensas de necrose e pesquisa de viabilidade miocárdica.<sup>62</sup>

Em uma metanálise de dezessete estudos que incluíam avaliação do VPN da CPM após estresse físico, foram incluídos 8.008 pacientes com média de idade de 54 anos, dos quais 34% eram mulheres. A CPM considerada normal foi definida como ausência de qualquer defeito fixo ou reversível em todos os estudos. O risco de infarto agudo do miocárdio ou morte por causa cardíaca após teste normal foi de 1,2% com um VPN de 98,8% e seguimento médio de 36 meses, correspondendo a um índice de eventos anuais de 0,45%.<sup>63</sup>

A ampla utilização da CPM decorre da maior sensibilidade e especificidade em relação ao TE na detecção de DAC. Em particular, o alto VPN é muito útil para

identificar o TE falso-positivo para a presença de isquemia, excluindo a necessidade de posterior investigação da anatomia por cinecoronariografia (CINE).<sup>28</sup> Pacientes com CPM-SPECT normal são considerados de baixo risco para eventos cardíacos com taxa de evento anual inferior a 1% durante os primeiros anos após o teste. Nestes pacientes, devido ao alto VPN, procedimentos diagnósticos e terapêuticos podem ser evitados. Em estudo com seguimento de 15 anos após CPM com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, a mortalidade por todas as causas foi de 1.1%/ano, tendo sido significativamente maior em pacientes com DAC conhecida. Porém a mortalidade cardíaca foi de apenas 0,3%/ano e aumenta para 0,7% ano se associado a infarto agudo do miocárdio não fatal. Particularmente nos primeiros cinco anos, a taxa de eventos cardiovasculares foi muito baixa.<sup>64</sup>

O escore de Duke (ED) estratifica pacientes em grupos de risco que podem ser utilizados para manejo do paciente. A diretriz americana atual recomenda a seguinte estratégia: sem teste adicional para pacientes com ED de baixo risco, estratificação com imagem de stress para pacientes com risco intermediário e considerar teste invasivo para paciente com alto risco.<sup>28</sup> Apesar das recomendações das diretrizes, muitos pacientes que apresentam teste ergométrico de alto risco pelo escore de Duke (TEARED) são referenciados à CPM-SPECT. No entanto, segundo estudo prévio, 19% dos pacientes que apresentam TEARED, também apresentam cintilografia miocárdica normal ou com isquemia leve.<sup>65</sup>

O reconhecimento de DAC por imagens de perfusão requer demonstração de diferenças na concentração regional do traçador, o que é uma marca das diferenças no fluxo sanguíneo miocárdico regional. Depressão do segmento ST requer a presença de isquemia miocárdica. Sendo assim, a disparidade entre TE e CPM sugere que diferenças no fluxo durante exercícios são mais comuns que a

isquemia responsável pela alteração eletrocardiográfica. A maior sensibilidade da CPM em comparação com TE é respaldada e consistente com esta hipótese. Estes resultados também sugerem que anormalidades no fluxo sanguíneo miocárdico durante exercício ocorrem precocemente na patogênese da doença e podem ser detectados por imagens de perfusão antes que a isquemia verdadeira ocorra.<sup>14</sup> Portanto, é um paradoxo o achado de TE positivo para isquemia com CPM normal. Este paradoxo se torna mais pronunciado à medida que encontramos pacientes com TEARED e CPM normal, o que torna a decisão do manejo desafiadora, pois o TE sugere que o paciente é de alto risco enquanto a cintilografia sugere que o mesmo é de baixo risco.

Estudos prévios demonstraram que nestes casos paradoxais deve-se valorizar o resultado da CPM e desconsiderar o resultado do TE. No entanto, foram estudos com TE de baixo risco<sup>66</sup> e risco intermediário<sup>67</sup> pelo escore de Duke, não tendo sido publicado até o momento estudo sobre avaliação prognóstica de pacientes com TEARED e CPM normal. Schalet e col. avaliaram o prognóstico de pacientes que apresentaram SPECT-MPI normal e teste ergométrico considerado fortemente positivo baseado unicamente em critérios eletrocardiográficos (apenas um dos critérios avaliados pelo escore de Duke). Desta forma, pacientes que apresentaram depressão segmento ST de dois mm ou mais ao eletrocardiograma de esforço com padrão ascendente lento, retificado ou descendente e cintilografia normal foram incluídos. Dos 154 pacientes que completaram o seguimento, nenhum apresentou evento cardiovascular, corroborando com a hipótese de que o prognóstico cardiovascular é determinado pela cintilografia.<sup>68</sup>

O Escore de Duke, ao avaliar capacidade de exercício e angina desencadeada ao esforço além do desvio de segmento ST, melhora a acurácia do teste ergométrico em relação a análise isolada do segmento ST. Desta forma, faz-se necessário conhecer o prognóstico destes pacientes com TEARED e CPM-SPECT normal.

## **2 OBJETIVOS**

O objetivo do presente estudo é avaliar o valor prognóstico cardiovascular do teste ergométrico de alto risco pelo Escore de Duke e CPM-SPECT normal em pacientes avaliados em laboratório de medicina nuclear no período de julho de 2004 a fevereiro de 2010.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada uma ampla revisão de literatura de forma sistemática para investigação de DAC com CPM-SPECT e TE. Em relação ao TE foi enfatizado a avaliação prognóstica, especialmente com Escore de Duke, sendo valorizada a procura por TE de alto risco pelo ED com busca de estudos clínicos de avaliação de estratégias de diagnóstico de DAC, bem como protocolos clínicos e diretrizes de órgãos de classe nacional e internacional.

A busca foi realizada nas bases indexadas *MedLine-PubMed/NLMNIH, Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination* (NHS EED, DARE and HTA), *EuroScan databases*, e Ovid mediante a estratégia incluindo os seguintes termos padronizados *{((Coronary Disease[MESH]) AND (Radionuclide Imaging) AND (Exercise Test) OR (Myocardial Perfusion Imaging) AND (Radionuclide Imaging) AND ((Exercise Test) OR (Exercise Test) AND (Mortality Rate or Mortality) OR (Exercise Test) AND (Prognosis)* e os seguintes termos livres *((sensitivity) OR (specificity) OR (accuracy)*. Na base bibliográfica LILACS/Bireme-OMS, a busca foi realizada mediante a tradução destes termos no DECS *{((Doença arterial Coronariana) OU (cintilografia) OU (Imagem de Perfusão do Miocárdio) E (Teste de Esforço) E (Coeficiente de Mortalidade ou Mortalidade) E (Prognóstico)*, bem como os seguintes termos livres *(sensibilidade) OU (especificidade) OU (acurácia)*. Os estudos clínicos randomizados ou controlados ou observacionais em humanos, relatando número igual ou superior a 20 pacientes, foram adquiridos em texto pleno para análise, restrito aos idiomas português e inglês.

### 3.2 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo observacional, descritivo, retrospectivo incluiu os pacientes com TEARED referenciados para avaliação por CPM-SPECT na Quanta-Diagnóstico Nuclear no período de 12 de julho de 2004 a 9 de fevereiro de 2010.

### 3.3 PACIENTES

Os pacientes que participaram deste estudo foram selecionados retrospectivamente através de pesquisa no banco de dados do laboratório de cardiologia nuclear, localizado em Curitiba, Brasil. O banco de dados referido é constituído por pacientes submetidos à CPM-SPECT para avaliação de DAC conhecida ou suspeita entre 12 de julho de 2004 e 9 de fevereiro de 2010. Foi realizado seleção na ferramenta FILTRAR do Microsoft Excel 2010, onde foram selecionados todos os pacientes com  $ED \leq -11$ . O único critério de exclusão foi teste ergométrico não interpretável devido a bloqueio de ramo esquerdo (BRE), ritmo de marca-passo e pré-excitação ventricular. De 17972 pacientes referenciados à CPM-SPECT, 12813 (71,29%) foram submetidos a TE e 5159 (28,71%) foram submetidos a stress farmacológico. Dos pacientes submetidos a TE, apenas 341 (2,66%) apresentavam TEARED ( $ED \leq -11$ ). Um paciente não realizou a CPM-SPECT por motivo não esclarecido, o que resultou em 340 pacientes elegíveis para análise.

As informações clínicas foram coletadas de forma prospectiva antes da realização da CPM-SPECT e confirmadas quando realizado o contato com o paciente. As seguintes informações clínicas foram analisadas: idade, sexo, índice de massa corporal (IMC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito (DM),

dislipidemia (DSL), tabagismo, história familiar de DAC precoce (pai com IAM em idade inferior a 55 anos e mãe com idade inferior a 65 anos), sedentarismo, história prévia de DAC [infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, revascularização prévia ou DAC confirmada por CINE prévia].

Foi realizado seguimento dos pacientes selecionados através de contato telefônico (ao menos três tentativas) com levantamento da evolução clínica em um período mínimo de dezoito meses. Ao aceitar a entrevista por telefone, os pacientes concordaram em participar da pesquisa. Foi enviado Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido (TCLE), aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná via Correios com selo de envio e devolução para que não houvesse custo ao participante da pesquisa (anexo 2). Quando na impossibilidade de contato direto com pacientes ou familiares foram efetuados contatos com o médico assistente na tentativa de localizar o paciente. As informações de mortalidade foram confirmadas por dados da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná.

Os desfechos foram definidos como mortalidade total, mortalidade cardiovascular e IAM não fatal. Os desfechos combinados foram definidos como mortalidade total e IAM não fatal e mortalidade cardiovascular e IAM não fatal.

### 3.4 TESTE ERGOMÉTRICO E CÁLCULO DO ESCORE DE DUKE

Teste ergométrico padrão e sintoma-limitante foi realizado em todos os pacientes.<sup>28</sup> Frequência cardíaca em repouso, pressão arterial e ECG de doze derivações foram obtidos antes do exercício. ECG de doze derivações foi continuamente gravado durante o exercício até os seis minutos da fase de

recuperação. Pressão arterial foi aferida a cada 2 minutos durante exercício e na fase de recuperação. Desvio do segmento ST foi analisado automaticamente e interpretado manualmente por um cardiologista experiente, que desconhecia o resultado da CPM (realizada posteriormente). Na maioria dos pacientes foi aplicado o protocolo de Bruce.<sup>69</sup> Para pacientes que utilizaram outros protocolos que não o de Bruce, um fator de conversão foi aplicado para equalizar a duração do exercício com a duração do exercício no protocolo de Bruce.<sup>70</sup> Desvio máximo do segmento ST (DST) foi definido como o desvio máximo exercício-induzido do segmento ST 80 milissegundos (mseg) após o ponto J [definido como a intersecção do QRS com o segmento ST<sup>33</sup>]. Só foi considerado desvio patológico se o DST apresentasse padrão horizontalizado ou descendente. O DST foi calculado subtraindo-se o máximo desvio do segmento ST durante ou após exercício do desvio do segmento ST basal na derivação correspondente. Apesar da análise do TE em pacientes com depressão segmento ST basal ter sido validada através do cálculo da diferença do desvio do segmento ST, a acurácia do método diminuiu.<sup>28</sup> O TE foi considerado positivo se o paciente apresentasse angina típica esforço induzida ou desvio do segmento ST (horizontal ou descendente  $\geq 1$  mm). A carga de trabalho foi expressa em METs. A terapia anti-isquêmica (betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores do canal If) foi suspensa no mínimo 48 horas antes da realização do teste ergométrico.

O ED foi calculado como se segue:

ED = capacidade de exercício em METs – (5 x máximo desvio de ST em mm) – (4 x índice de angina), sendo que o índice de angina foi definido como valor 0 se não houvesse angina, 1 se angina típica não limitante e 2 se houvesse angina

limitante<sup>50</sup>. Através do cálculo do ED, pacientes eram classificados em baixo risco se  $ED \geq 5$ , risco intermediário se entre -10 e 4 e alto risco se  $\leq -11$ .<sup>50</sup>

### 3.5 CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

#### 3.5.1 Protocolo de aquisição da imagem

Todos os pacientes, submetidos a estudo em repouso e após stress físico, receberam injeção intravenosa de 20 a 25 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, baseado no peso do paciente. Protocolo de aquisição de imagem convencional utilizando janela de energia padrão para  $^{99m}\text{Tc}$  em gama-câmara CardioMD(Philips, Milpitas, CA - USA) ou Vertex (ADAC, Milpitas, CA – USA) com colimador de baixa energia foi realizado. Não foi utilizada atenuação ou varredura. Obtiveram-se imagens padrão 30 a 60 minutos após injeção em repouso e 15 a 30 minutos após injeção no pico do stress. Também foi realizado aquisição de ECG-gated SPECT.

#### 3.5.2 Interpretação da imagem da CPM-SPECT

Interpretação visual semiquantitativa da imagem da CPM-SPECT foi realizada em consenso por dois cardiologistas nucleares certificados , utilizando cortes eixo curto e eixos longo vertical e horizontal, divididos em 17 segmentos padrão para cada paciente.<sup>71</sup> A cada segmento era atribuído um escore baseado na captação do traçador como se segue: 0, normal; 1, redução leve; 2, redução moderada; 3, redução severa e 4, ausência de captação do radiotraçador nas imagens de repouso e stress. O escore de stress total (EST), ou *summed stress*

score (SSS) foi obtida pela soma dos escores de cada um dos dezessete segmentos em imagens de repouso e stress, respectivamente. Os estudos foram classificados como normais (SSS <4) ou anormais (SSS  $\geq$  4). As imagens foram processadas por software gated SPECT (QGS, Cedars-Sinai, Los Angeles, Califórnia) para obter fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) pós-stress.<sup>72</sup>

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis contínuas foram expressas como média e desvio padrão [mean value (SD)] e todas as variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção. Utilizaram-se os testes de Kruskal-Wallis e de análise de variância (ANOVA) para a comparação de variáveis entre os grupos de pacientes. O valor de  $p$  considerado estatisticamente significativo foi de 0,05.

O efeito do resultado da perfusão miocárdica, avaliada pela CPM-SPECT na mortalidade cardiovascular foi determinado através de modelo de regressão de Cox. Hazard ratio (HR) e 95% intervalo de confiança (IC) foram calculados.

Curvas cumulativas de mortalidade total, mortalidade cardiovascular, mortalidade total combinado a IAM não fatal e mortalidade cardiovascular combinada a IAM não fatal em função do tempo foram calculadas através do método de Kaplan-Meier e comparadas utilizando-se o teste de log-rank. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software Stata Statistical, Release 11 (College Station, Tx:StataCorp LP).

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DO TESTE ERGOMÉTRICO

De 17972 pacientes referidos a CPM-SPECT, 12813 (71,29%) foram submetidos a teste ergométrico e apenas 341 (2,66%) apresentavam TEARD. Um paciente não realizou CPM-SPECT devido à razão não esclarecida, resultando em 340 (2,65%) pacientes elegíveis para estudo. Destes, 244 (71,76%) pacientes apresentavam CPM-SPECT anormal e 96 (28,23%) apresentavam CPM-SPECT normal. Do total da amostra dos pacientes submetidos ao teste ergométrico, 0,75% apresentavam as características combinadas de TEARED e CPM-SPECT normal.

Portanto, a população em estudo incluiu 340 pacientes. Porém, trinta pacientes (8,8%) não aceitaram participar da pesquisa ou não foram encontrados, resultando em amostra final constituída por 310 pacientes. Dos pacientes entrevistados, 90 participantes (29%) apresentavam CPM-SPECT normal e 220 participantes (71%) CPM-SPECT anormal. O seguimento médio foi de  $4.01 \pm 1.5$  anos.

A idade média da população do estudo foi de  $65,6 \pm 9,8$  anos para o grupo CPM-SPECT anormal e  $62,8 \pm 10,5$  anos para o grupo CPM-SPECT normal ( $p=0,025$ ). Aproximadamente 30% dos participantes em cada grupo eram mulheres. A prevalência de HAS, história prévia de DAC, história familiar de DAC e sintomas foram significativamente maiores no grupo CPM-SPECT anormal (respectivamente  $p<0,001$ ,  $p=0,006$ ,  $p<0,001$  e  $p < 0,001$ ). Embora a prevalência de sintomas tenha sido maior no grupo CPM-SPECT anormal, esta diferença resultou principalmente da ocorrência de angina típica (29,5% versus 8,9%), enquanto a angina atípica ocorreu

em maior proporção no grupo CPM-SPECT normal (40% versus 35%). As demais características clínicas foram similares nos dois grupos (DM, DSL, IMC e tabagismo). A tabela 1 apresenta as características clínicas dos pacientes.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM CPM-SPECT NORMAL E ANORMAL

<b>Características Clínicas</b>	<b>CPM-SPECT anormal (n = 220)</b>	<b>CPM-SPECT normal (n = 90)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade (anos)</b>	65.6 (9.8)	62.8 (10.5)	0,025
<b>Sexo feminino (%)</b>	33,3	31,4	0,74
<b>HAS (%)</b>	78,6	66,7	0,027
<b>DM (%)</b>	21,8	13,3	0,08
<b>DSL (%)</b>	59,5	55,6	0,52
<b>Tabagismo (%)</b>	7,8	6,7	0,94
<b>DAC conhecida (%)</b>	35,9	7,8	< 0.001
<b>História familiar de DAC (%)</b>	23,7	10	0,006
<b>IMC (média)</b>	26.6 (3.4)	26.2 (3.1)	0,33
<b>Sintomas</b>			<0.001
<b>Assintomáticos (%)</b>	35,4	51,1	
<b>Angina Atípica (%)</b>	35	40	
<b>Angina Típica (%)</b>	29,5	8,9	
<b>Seguimento (média em anos)</b>	4.1 (1.5)	3.8 (1.5)	0,22

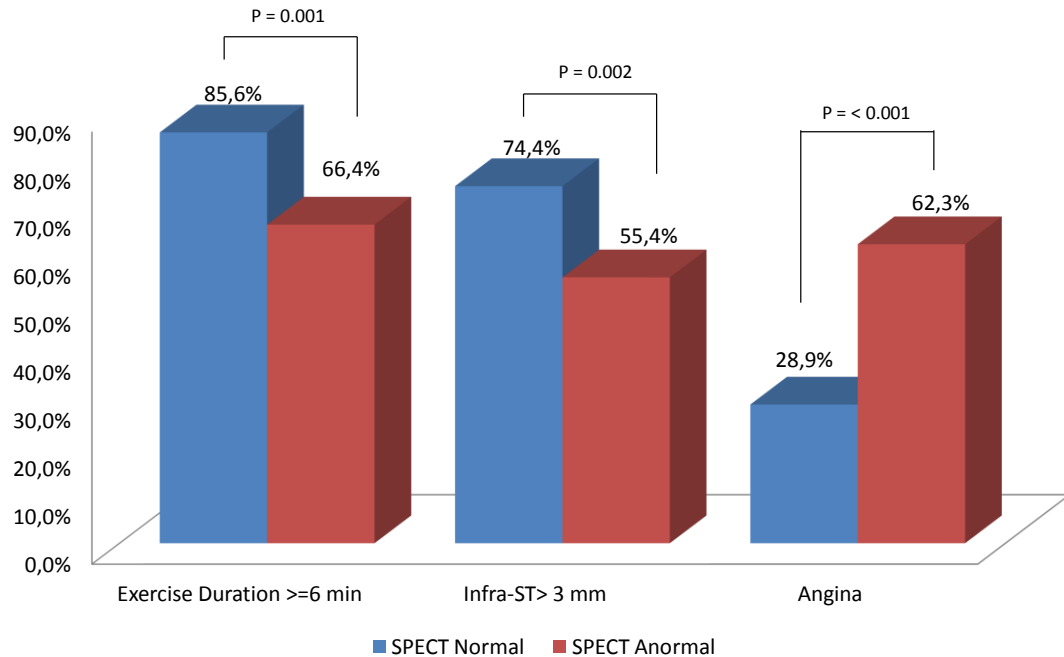
\* Valor de P considerado significativo se <0.05

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DSL: dislipidemia; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal.

Em ambos os grupos, o protocolo de Bruce foi o mais empregado para a realização do teste ergométrico. O grupo com CPM-SPECT normal apresentou um valor absoluto menor do ED ( $-13,2 \pm 1,8$  versus  $-14,5 \pm 3,4$ ,  $p= 0,0006$ ), melhor desempenho no exercício físico ( $8.5 \pm 2.7$  METs versus  $6.6 \pm 2.2$  METs,  $p < 0.0001$ ), maior desvio máximo do segmento ST ( $4 \pm 0.9$  mm versus  $3.5 \pm 1$  mm,  $p < 0.0001$ ), menor incidência de angina durante o TE (62,3% versus 28.9%,  $p < 0.001$ ) (Figura 1) e menor porcentagem de pacientes com fração de ejeção (FE) < 50% após o exercício (0% versus 26.1%,  $p < 0.001$ ). Características do teste ergométrico estão apresentadas na tabela 2.

FIGURA 1 – COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS DO ESCORE DE DUKE

## DUKE variables X SPECT result



& Valor de p considerado estatisticamente significativo se  $p < 0.05$

SPECT: single photon emission tomography

NOTA: (Capacidade de exercício em METs, desvio segmento ST > 3 mm e angina desencadeada durante teste ergométrico) em pacientes com CPM-SPECT normal e anormal.

TABELA 2 – CARACTERÍSTICAS DO TESTE ERGOMÉTRICO E ESCORE DUKE EM PACIENTES COM CPM-SPECT NORMAL E ANORMAL

Características do TE	CPM-SPECT anormal (n = 220)	CPM-SPECT normal (n = 90)	Valor p
Escore de Duke (média)	- 14.5 (3.4)	-13.2 (1.8)	0,0006
Capacidade de exercício em METs (média)	6.6 (2.2)	8.5 (2.7)	< 0.0001
Desvio máximo segmento ST, (média)	3.5 (1.0)	4.0 (0.9)	< 0.0001
Angina durante TE (%)	62,3	28,9	< 0.001

Valor de p considerado estatisticamente significativo se  $p < 0.05$

TE: teste ergométrico; METs: equivalente metabólico.

## 4.2 ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Durante seguimento médio de 1466,3 dias (SD 562) com mínimo de 274 e máximo de 2852 dias, equivalente a  $4.01 \pm 1.5$  anos com mínimo de 0,75 ano e máximo de 7,81 anos, um total de 17 mortes ocorreram [6,8% (15/220 pacientes) no grupo CPM-SPECT anormal versus 2,2% (2/90 pacientes) no grupo CPM-SPECT normal;  $p=0,16$ ]. Um total de 12 mortes ocorreu em consequência de causa cardiovascular (5,4% versus 0%,  $p=0,03$ ), todas no grupo CPM-SPECT anormal.

Durante este período, 25 pacientes apresentaram IAM não fatal. No grupo CPM-SPECT anormal, 21 pacientes tiveram IAM não fatal enquanto 4 pacientes apresentaram este evento no grupo CPM-SPECT normal ( $p=0,134$ ) (Tabela 3). Referente à análise de mortalidade cardiovascular e à análise do desfecho combinado para mortalidade cardiovascular e IAM não fatal pelo método de Kaplan-Meier, houve diferença estatisticamente significativa, enquanto não houve diferença pelo mesmo método para avaliar mortalidade total e o desfecho combinado mortalidade total e IAM não fatal (Figuras 2, 3, 4 e 5).

TABELA 3 – MORTALIDADE TOTAL, MORTALIDADE CARDIOVASCULAR, IAM NÃO FATAL E DESFECHOS COMBINADOS EM PACIENTES COM CPM-SPECT NORMAL E ANORMAL

Variáveis	CPM-SPECT anormal (n = 220)	CPM-SPECT normal (n = 90)	Valor p
Seguimento (média em anos)	4.1 (1.5)	3.8 (1.5)	0,22
Mortalidade (%)			
Total	6,8	2,2	0,11
Cardiovascular	5,4	0	0,024
IAM não fatal (%)	9,5	4,4	0,13
Mortalidade total + IAM (%)	16,4	6,7	0,02
Mortalidade Cardiovascular + IAM (%)	15	4,4	0,009

Valor de p considerado estatisticamente significativo se  $< 0.05$

IAM: infarto agudo do miocárdio

FIGURA 2 – CURVAS DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL

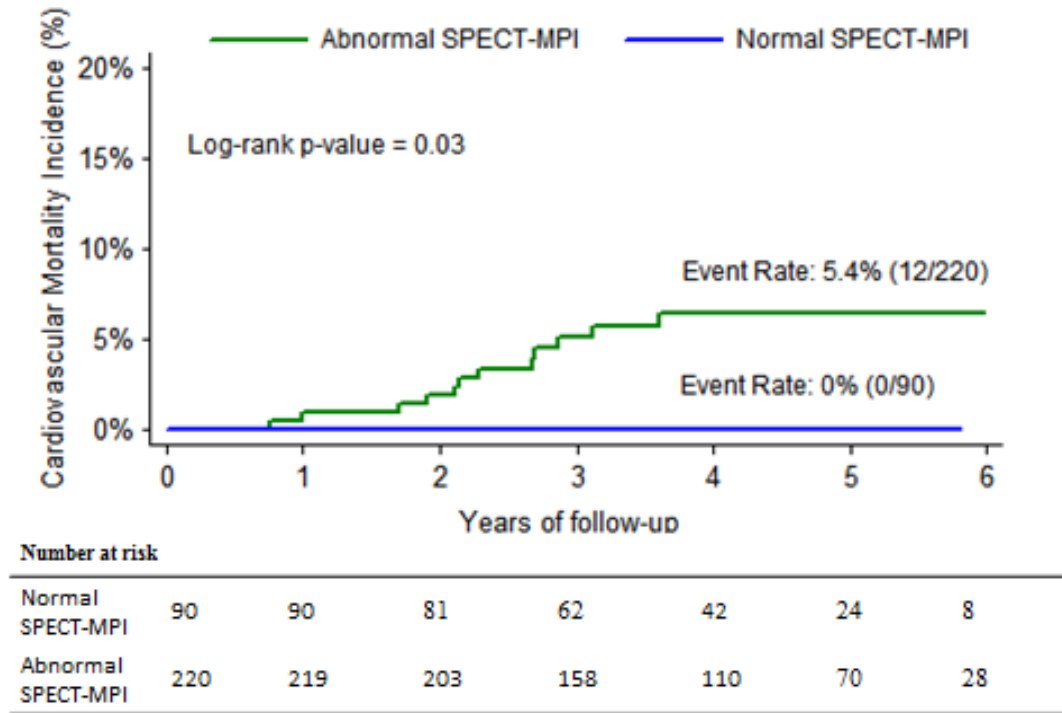


FIGURA 3 – CURVAS DE MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL

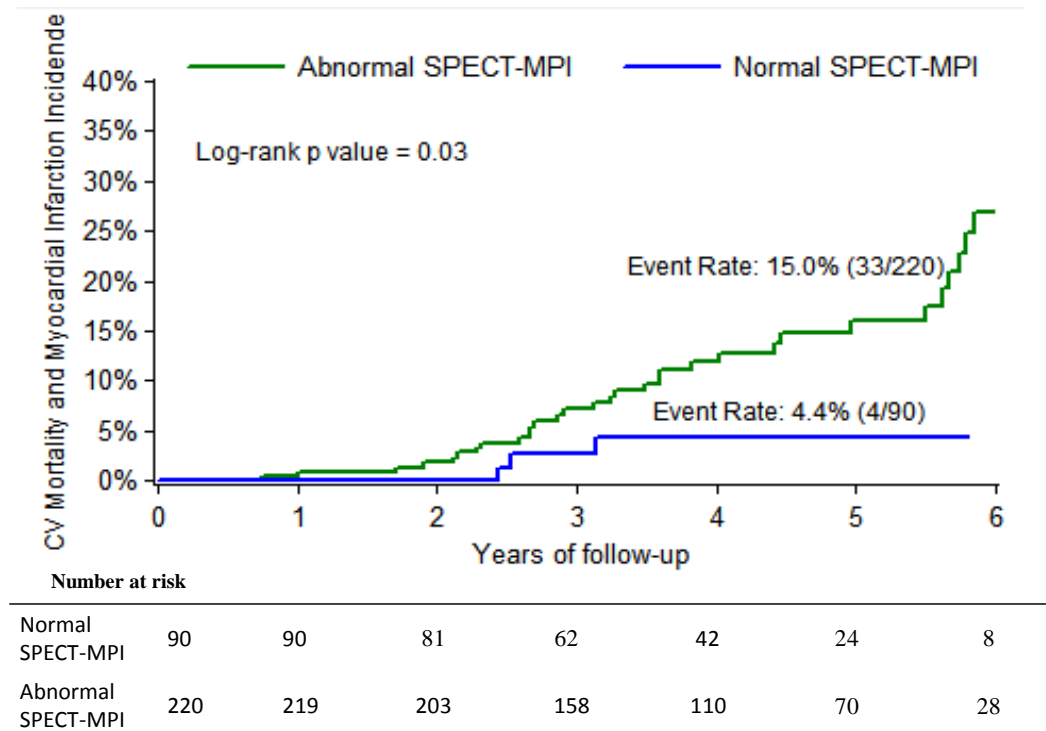


FIGURA 4 – CURVAS DE MORTALIDADE TOTAL EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL

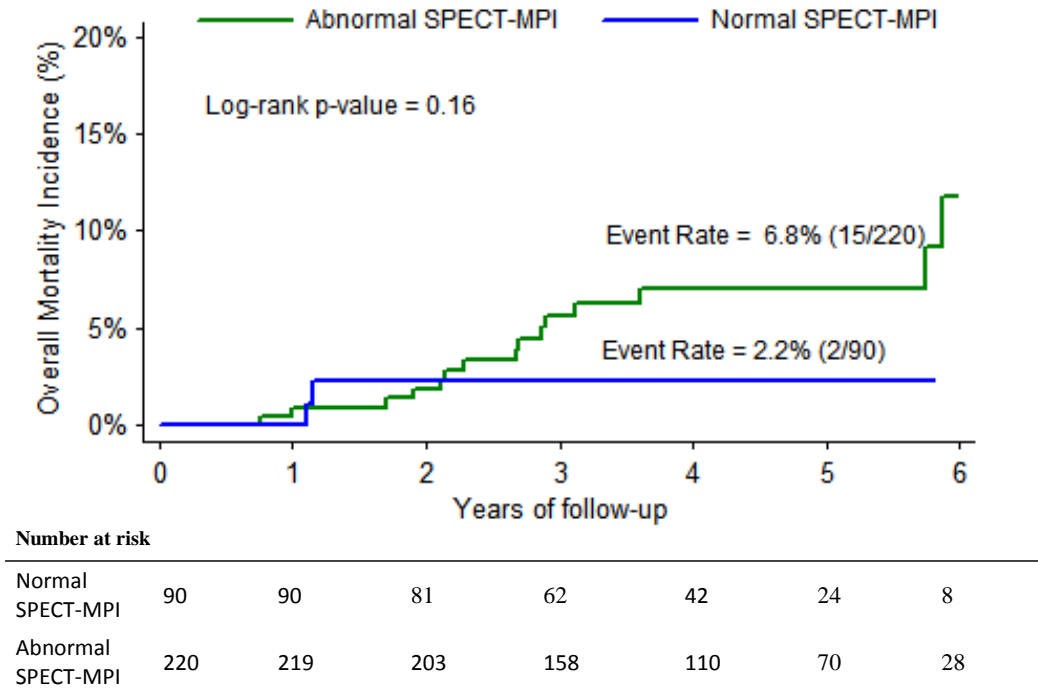
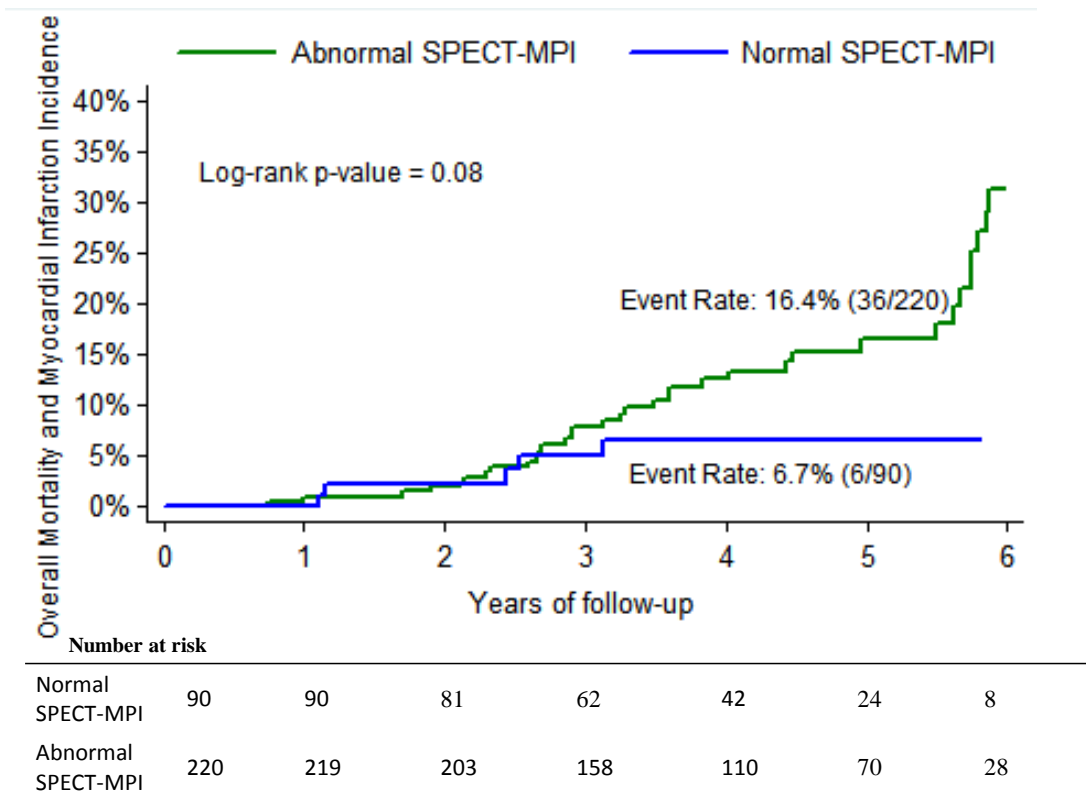


FIGURA 5 – CURVAS DE MORTALIDADE TOTAL E IAM NÃO FATAL EM PACIENTES COM CPM NORMAL E ANORMAL



### 4.3 ANÁLISE UNIVARIADA DE RISCO DE COX UTILIZANDO MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL COMO DESFECHO

Em uma análise univariada de Cox, DAC conhecida (HR 2,24, 95% IC 1,2-4,3, p=0,015), capacidade de exercício (HR 0,83, 95% IC 0,7-0,96, p=0,015) e SPECT normal (HR 0,34, 95% IC 0,12-0,97, p=0,04) foram os preditores de mortalidade cardiovascular e IAM não fatal combinados. (Tabela 4)

TABELA 4 – ANÁLISE UNIVARIADA DE RISCO DE COX UTILIZANDO MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL COMO DESFECHO

<b>Análise Univariada de Resultados (Cox)</b>	<b>HR*</b>	<b>95% IC*</b>	<b>Valor p<sup>&amp;</sup></b>
<b>Variáveis</b>			
Idade (anos)	1.03	0,99 - 1,06	0.085
Sexo feminino (%)	0.84	0,40 - 1,75	0.65
HAS (%)	1.02	0,46 - 2,23	0.97
DM (%)	1.16	0,53 - 2,54	0.7
DSL (%)	0.96	0,5 - 1,85	0.9
Tabagismo (%)	0.84	0,53 - 1,35	0.48
DAC conhecida (%)	2.24	1,2 - 4,3	0.015
História familiar de DAC (%)	0.51	0,2 - 1,3	0.16
IMC (média)	0.99	0,89 - 1,09	0.82
Sintomas			
Angina Atípica (%)	1.03	0,46 - 2,3	0.94
Angina Típica (%)	1.5	0,69 - 3,3	0.3
FE < 50 (%)	0.51	0,26 - 1,01	0.054
Escore de Duke (média)	0.93	0,86 - 1,01	0.1
Capacidade de exercício em METs (média)	0.83	0,7 - 0,96	0.015
DST (média)	0.89	0,65 - 1,2	0.5
Angina durante TE (%)	1.37	0,7 - 2,7	0.36
CPM-SPECT normal	0.34	0,12 - 0,97	0.04

<sup>&</sup> Valor de P considerado significativo se <0.05

\* Resultados apresentados como Hazard Ratios com 95% de Intervalo de Confiança.

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito; DSL: dislipidemia; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corporal; FE: Fração de ejeção; METS: equivalente metabólico; DST: desvio máximo do segmento ST; CPM-SPECT: Cintilografia de perfusão miocárdica- single photon emission tomography.

#### 4.4 ANÁLISE MULTIVARIADA DE RISCO DE COX UTILIZANDO MORTALIDADE CARDIOVASCULAR E IAM NÃO FATAL COMO DESFECHO

Em uma análise multivariada, o resultado da CPM-SPECT não alcançou significância estatística como preditor de morte cardiovascular combinado a IAM não fatal (HR 0,56, 95% IC 0,19-1,68,  $p=0,3$ ), enquanto DAC conhecida (HR 1,98, 95% IC 1,02-3,87,  $p=0,044$ ) e capacidade de exercício (HR 0,84, 95% IC 0,72-0,99,  $p=0,039$ ) permaneceram como preditores. (Tabela 5).

TABELA 5 – ANÁLISE MULTIVARIADA DE RESULTADOS (COX)

Análise Multivariada de Resultados (Cox)	HR*	95% IC*	Valor p <sup>§</sup>
Variáveis			
DAC conhecida; %	1.98	1.02 – 3.87	<b>0.044</b>
Capacidade de exercício em METs, média (SD)	0.84	0,72 - 0,99	<b>0.039</b>
SPECT normal	0.56	0.19 – 1.68	0.3

<sup>§</sup> Valor de P considerado significativo se  $<0.05$

\* Resultados apresentados como Hazard Ratios com 95% de Intervalo de Confiança

DAC: doença arterial coronariana; METs: equivalente metabólico; SPECT: single photon emission tomography

#### 4.5 EXEMPLO DE PACIENTE QUE APRESENTOU TE ALTO RISCO PELO ESCORE DE DUKE E CPM-SPECT NORMAL

Paciente A.P. do sexo feminino, 63anos, dislipidêmica, admitida na unidade de emergência queixando-se de dor precordial atípica, apresentando exame físico sem alterações, ECG de repouso (Figura 6) com ritmo sinusal e alteração difusa da repolarização ventricular e marcadores de síndrome coronariana aguda (troponina T e Ck-mb massa) normais. Após a investigação inicial para síndrome coronariana aguda, que resultou negativa, foi encaminhada ao TE, que se mostrou alterado por dor e alteração eletrocardiográfica (Figuras 7, 8 e 9), e, portanto, classificado como

alto risco pelo Escore de Duke [ED= capacidade de exercício em Mets (9) - DST (4x5) - Angina não limitante (1x4)]= -15]. Complementarmente, foi realizado CPM-SPECT (figura 10) para investigação de DAC que apresentou resultado normal. Neste caso, foi opção do médico assistente da paciente conhecer a anatomia coronariana através de CATE que apresentou coronárias sem aterosclerose. (figura 11).

FIGURA 6 – ECG EM REPOUSO DA PACIENTE A.P.



FIGURA 7 – TE PROTOCOLO DE BRUCE AOS 3 E 6 MINUTOS DO EXEMPLO DA PACIENTE A.P.

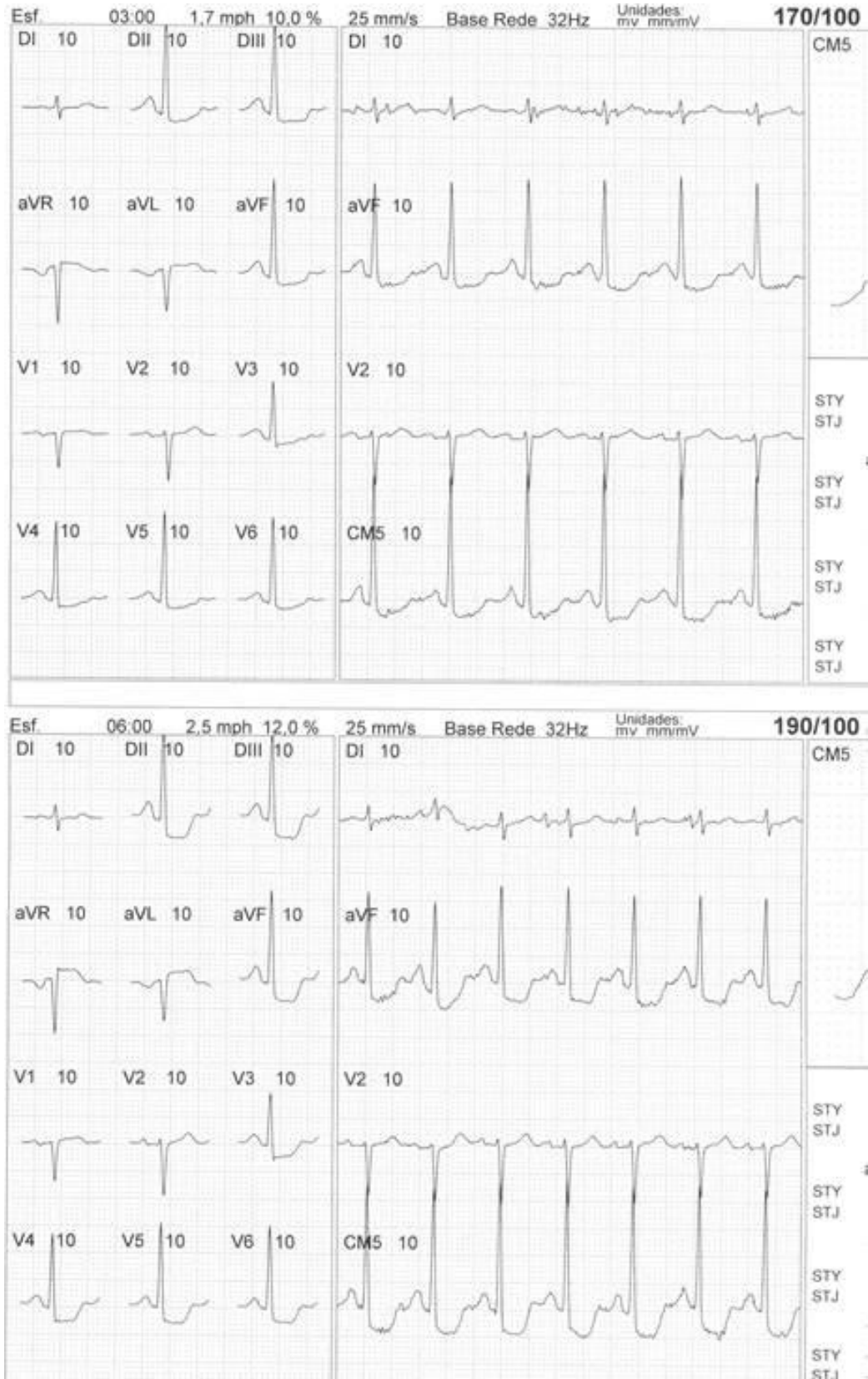


FIGURA 8 – TE PROTOCOLO DE BRUCE AOS 9 MINUTOS DE ESFORÇO COM PACIENTE A.P. APRESENTANDO ANGINA NÃO LIMITANTE E INFRADESNIVELAMENTO DE ST DE 4 MM



FIGURA 9 – TE PROTOCOLO DE BRUCE DA PACIENTE A.P. AOS 4 MINUTOS DA FASE DE RECUPERAÇÃO



FIGURA 10 – CPM-SPECT COM PERFUSÃO NORMAL DA PACIENTE A.P.

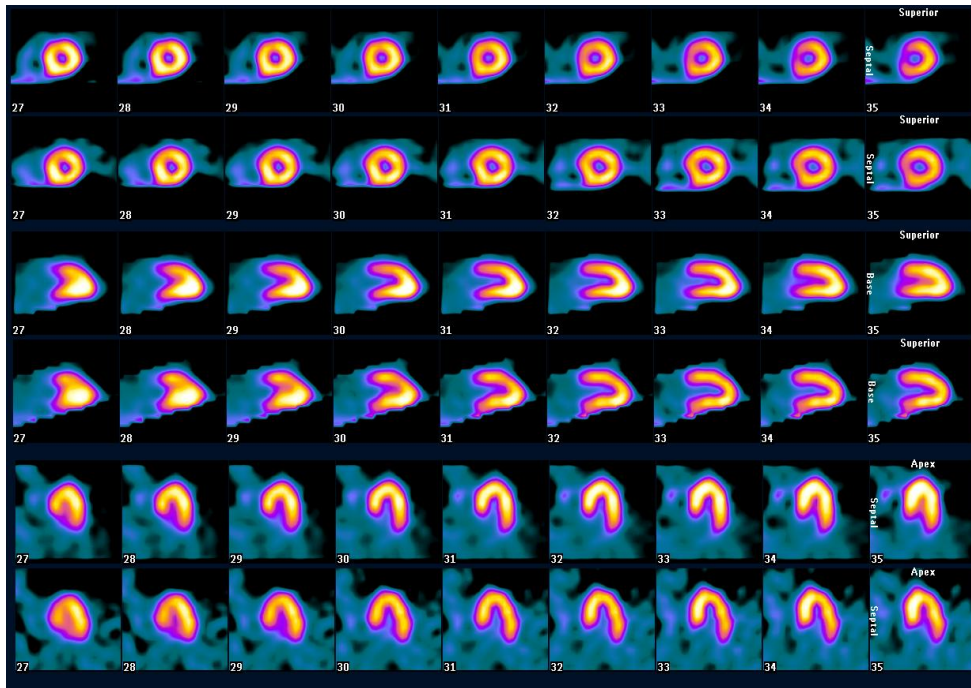
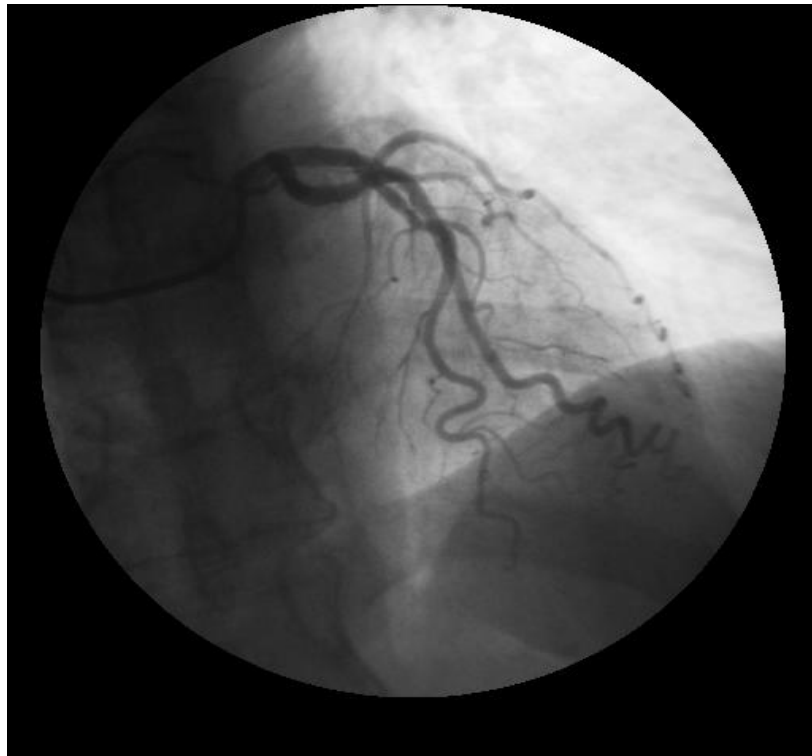


FIGURA 11 – FOTO DE CINE NORMAL DA PACIENTE A.P.



## 5 DISCUSSÃO

O Escore de Duke é muito utilizado na prática clínica para estimar o prognóstico cardiovascular no TE e é uma ferramenta validada em pacientes com suspeita de DAC. Como o TE é o teste não invasivo mais utilizado e com melhor custo-eficácia para a detecção de DAC<sup>27,73,75</sup>, este exame determina os rumos da avaliação subsequente. O ED classifica os pacientes em baixo risco (62% dos pacientes ambulatoriais com 99% de sobrevida após 4 anos), risco intermediário (34% dos pacientes ambulatoriais com 95% de sobrevida após 4 anos) e alto risco (4% dos pacientes ambulatoriais com 79% de sobrevida após 4 anos).<sup>51</sup> Além disto, baseado em análise retrospectiva posterior realizada por Shaw e cols., que avaliou e consolidou o poder prognóstico e diagnóstico do ED, foi permitido concluir que o ED é também capaz de diferenciar extensão e gravidade da DAC. Neste estudo, 83% dos pacientes com TEARED tinham DAC biarterial (com envolvimento de DA proximal), triarterial ou lesão de tronco de coronária esquerda e apenas 0,4% não apresentavam DAC.<sup>73</sup> Similarmente, Iskandrian e cols. descreveram que 75% dos pacientes com TEARED apresentavam DAC multiarterial em uma série de 834 pacientes submetidos à CPM.<sup>74</sup> Em relação a subgrupos populacionais, o ED já foi testado em vários subgrupos e é bem validado para ser aplicado com objetivo diagnóstico e prognóstico em mulheres.<sup>76</sup> Porém, em relação ao subgrupo de pacientes acima de 75 anos de idade, este escore não tem poder para prever sobrevida cardiovascular.<sup>77</sup> Existem várias hipóteses para explicar a não validação do ED para este grupo específico de pacientes: a maioria dos pacientes com idade superior ou igual a 75 anos são classificados como risco intermediário pelo ED, tem maior prevalência de DAC, a DAC é mais importante, tem menor tolerância ao

exercício e a carga de exercício atingida pode ser inadequada para induzir isquemia e, conseqüentemente, depressão do segmento ST, que são condições para que o ED de alto risco aconteça.<sup>77</sup> Por outro lado, CPM-SPECT estratifica eficazmente o risco de mortalidade cardiovascular em pacientes idosos e pode auxiliar no manejo terapêutico pós CPM.<sup>78</sup>

No presente estudo, encontramos uma mortalidade total menor para TEARED, independente do resultado da CPM-SPECT, que foi de 1,25% ao ano. Esta marcante diferença provavelmente ocorreu por uma série de motivos. Primeiramente, a evolução do tratamento medicamentoso, pois este estudo incluiu pacientes entre os anos de 2004 e 2010 e os estudos iniciais sobre ED incluíram pacientes entre 1969 e 1981<sup>50</sup> e 1984 e 1990<sup>51</sup> respectivamente. Portanto, os estudos iniciais foram desenvolvidos antes da introdução da estatina na prática clínica e antes do uso dos betabloqueadores em larga escala.<sup>79-84</sup> Atualmente, a eficácia do tratamento clínico é bem estabelecida para DAC estável, baseado em uma série de estudos clínicos randomizados que compararam revascularização associado a tratamento clínico otimizado versus tratamento clínico otimizado isolado.<sup>85-88</sup> Além disso, houve uma grande evolução nos resultados cirúrgicos e de pós-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, bem como marcante evolução das técnicas de angioplastia e surgimento e evolução do stent. Segundo, a maior prevalência de angina nos estudos clínicos prévios<sup>50,51</sup>, uma vez que 100 % dos pacientes apresentavam angina prévia ao TE e 51 % apresentaram angina durante o exercício no estudo inicial do ED<sup>50</sup>, o que exemplifica a maior severidade de DAC nestes pacientes. No presente estudo, 51% dos pacientes eram assintomáticos no grupo da CPM-SPECT normal (apenas 8,9% com angina típica) e 35% eram assintomáticos no grupo CPM-SPECT anormal (29% com angina típica).

Terceiro ao poder atribuído pelo ED ao desvio do segmento ST. Como um dos critérios de interrupção do TE nos estudos do ED<sup>50,51</sup> foi o marcante e progressivo desvio do segmento ST ( $\geq 2$  mm na presença de angina típica ou no primeiro estágio de exercício do protocolo de Bruce) e, considerando a maior prevalência e maior severidade da angina nos pacientes destes estudos clínicos se comparados ao presente estudo, torna-se uma argumentação lógica dizer que os pacientes do estudo atual apresentaram um maior desvio do segmento ST (média de 4 mm DST no grupo CPM-SPECT normal e 3.5 mm no grupo CPM-SPECT anormal enquanto apenas 15% dos pacientes no primeiro estudo<sup>50</sup> e 4% no segundo estudo<sup>51</sup> do ED apresentaram DST  $\geq 2$  mm) devido à menor incidência de angina e a maior duração do teste, que não foi interrompido precocemente. Como o valor atribuído ao desvio do segmento ST pelo ED corresponde a cinco vezes o valor absoluto, nossos pacientes apresentaram um ED numericamente similar, mas de menor risco.

Embora o ED tenha várias limitações como a ausência de dados de sobrevida cardiovascular nos dias atuais e o valor atribuído às mudanças eletrocardiográficas na ausência de características clínicas importantes como idade, DM e DAC prévia, este score permanece ainda como o mais útil, de mais fácil aplicação e mais empregado em todo o mundo. Como um exemplo do valor excessivo atribuído ao DST, utilizando o ED em paciente assintomático que apresente bom desempenho físico no protocolo de Bruce (8 METs), não apresente angina durante o TE mas desenvolva um grande desvio do segmento ST (4 mm), este paciente seria considerado de alto risco pelo score de Duke [ED= (8) – (4x5)– (0x4) = -12].

A diretriz americana atual para o manejo de doentes com DAC estável<sup>28</sup> recomenda o seguinte seguimento e investigação para pacientes submetidos ao TE

de acordo com o ED: sem investigação adicional para os pacientes com baixo risco, imagem após stress físico ou farmacológico para pacientes com risco intermediário e considerar avaliação invasiva para pacientes com alto risco<sup>28</sup>. Foi demonstrado que 19% dos pacientes com TEARED apresentam uma CPM-SPECT normal ou com isquemia leve.<sup>65</sup> O presente estudo demonstra uma associação ainda maior, com 29% dos pacientes apresentando TEARED e CPM-SPECT normal, mesmo não considerando isquemia leve. Uma possível explicação para este achado é a inclusão de pacientes que já haviam sido submetidos à revascularização percutânea ou cirúrgica, que foi considerado critério de exclusão em estudos prévios.<sup>50,51,67,73</sup> Considerando que quase 30% dos pacientes com TEARED apresentaram CPM-SPECT normal e, somado ao fato da CINE ser um exame invasivo com custo aproximado de quatro vezes o valor da CPM-SPECT, não parece conduta inadequada considerar encaminhar uma parcela dos pacientes com TEARED para CPM-SPECT. Porém, deve-se aprimorar a identificação do perfil deste paciente que apresenta maior probabilidade de CPM-SPECT normal, para melhorar a seleção dos pacientes encaminhados ao laboratório de cardiologia nuclear.

A comparação entre os grupos normal e anormal da CPM-SPECT permite identificar as variáveis clínicas e de esforço que podem aumentar a probabilidade do achado TEARED associado à CPM-SPECT normal. Eles geralmente são mais jovens, apresentam menor prevalência de HAS, menor prevalência de DM e muito menor prevalência de DAC conhecida. Outra grande diferença foi a presença de sintomas. A maioria dos pacientes encaminhados à CPM-SPECT que obtiveram resultado normal eram assintomáticos, e, aqueles que apresentavam sintomas, queixavam-se de angina atípica em sua maioria. Este achado reforça o importante

valor preditivo da DAC estabelecida e da angina típica como importantes preditores clínicos de isquemia.<sup>63,89,90</sup>

Além da diferença nas características clínicas entre os grupos, nota-se diferença nas características do TE. Os pacientes do grupo da CPM-SPECT normal apresentaram menor incidência de angina desencadeada pelo esforço durante TE, maior tempo e capacidade de exercício e um maior desvio do segmento ST, o que resultou em menor valor absoluto do escore de Duke. Consequentemente, a maioria dos componentes deste grupo apresentavam TEARED exclusivamente devido à magnitude do DST. Por conseguinte, para o grupo de pacientes com estas características, parece aceitável solicitar CPM-SPECT em detrimento da CINE. Devido ao baixo índice de mortalidade cardiovascular em pacientes com CPM-SPECT normal<sup>63,64,67,91,92</sup>, e da ausência de benefício em se proceder a revascularização miocárdica nestes pacientes de baixo risco<sup>93</sup>, conhecer a anatomia coronariana pode ter menor valor do que inicialmente se pressupunha.

Além das características clínicas e do TE, a aplicação de um escore clínico poderia ajudar a melhorar a seleção dos pacientes com TEARED que poderiam se beneficiar de CINE sem CPM-SPECT prévia, pois ajudaria a identificar um perfil de paciente de maior risco. Um estudo realizado em pacientes com TE com baixo risco pelo ED ajudou a identificar pacientes de maior risco entre eles, que apresentaram índice de mortalidade anual de 1,1% apesar do TE de baixo risco.<sup>66</sup> O mesmo princípio poderia ser aplicado em pacientes com TEARED e escore clínico de alto risco, pois este grupo de pacientes provavelmente se beneficiaria de CINE sem necessidade de realizar CPM-SPECT.

Vários estudos tem demonstrado que pacientes com CPM-SPECT normal apresentam um índice de evento cardíaco anual muito baixo (< 1%) durante os

primeiros anos após o teste de stress, principalmente nos primeiros cinco anos, independente do traçador nuclear utilizado. Este risco foi tão baixo quanto 0,3% ao ano em um estudo com 15 anos de seguimento.<sup>63,64,91,92,94</sup> Mesmo em pacientes com alta probabilidade pré-teste de DAC significativa, como aqueles com IAM prévio ou TE alterado por isquemia eletrocardiográfica, a taxa de eventos com CPM-SPECT normal é relativamente baixa.<sup>63,67,68,89,95-98</sup> No presente estudo, a mortalidade cardiovascular no grupo CPM-SPECT normal foi 0% e a mortalidade cardiovascular associado a IAM não fatal foi 1,1% ao ano. Este achado está em acordo com um estudo prévio, que avaliou pacientes com imagens cintilográficas utilizando <sup>201</sup>Tl e TE com alteração eletrocardiográfica fortemente positiva, e concluiu que o prognóstico cardiovascular dos pacientes foi determinado pela cintilografia.<sup>68</sup>

Dois questionamentos podem ser levantados: por que os médicos assistentes não encaminharam estes pacientes para CINE e se os mesmos ficaram confortáveis em não encaminhar estes pacientes com CPM normal para CATE. A principal explicação é que a maioria dos médicos assistentes que solicitaram CPM-SPECT já o fez contrariando a diretriz corrente, pois provavelmente suspeitavam que o teste ergométrico pudesse ser falso-positivo, uma vez que os pacientes apresentavam características clínicas e de exercício benignas (excetuando-se o desvio de ST) como ausência de angina típica, ausência de DAC prévia, idade precoce e bom desempenho ao exercício sem angina.

Em uma análise univariada, os preditores mais significativos de mortalidade cardiovascular e IAM não fatal foram DAC prévia, menor duração do exercício e o resultado da CPM-SPECT. Mas, em uma análise multivariada, apenas menor capacidade de exercício e DAC prévia atingiram significância. Mais uma vez, foi reforçada a presença de DAC prévia como a principal característica clínica e

ênfatizada a importância da capacidade de exercício como preditores de mortalidade, sustentando a hipótese que o ED subestima esta importante variável atribuindo peso um ao exercício, enquanto atribui peso cinco a alteração eletrocardiográfica.

A contribuição deste estudo na prática clínica é sugerir uma alternativa de conduta para pacientes que apresentam TEARED. Se os mesmos não apresentarem angina prévia ou durante o TE, desenvolverem uma boa performance física e não tiverem história prévia de DAC, eles terão maior chance de apresentar uma CPM-SPECT normal e, se isto ocorrer, terão bom prognóstico cardiovascular em 4 anos.

Este estudo apresenta algumas limitações. Os resultados são baseados em população que foi referenciada para laboratório de cardiologia nuclear e podem apresentar DAC mais severa que a população em geral submetida a TE. Além disso, 55 pacientes (16%) tinham 75 anos de idade ou mais. Somado a isso, foi uma análise retrospectiva baseada em banco de dados de um único centro e os dois médicos nucleares que laudaram os exames conheciam o resultado do TE e as características clínicas dos doentes, o que pode ter influenciado a análise.

Os dois grupos não eram homogêneos e apresentavam diferença significativa, embora o objetivo principal deste estudo não fosse comparar os dois grupos. Soma-se o fato de que o estudo não foi realizado para avaliar estratégias de manejo e nenhuma conclusão pode ser tirada a este respeito. Além disto, a realização de angioplastia coronariana transluminal percutânea e cirurgia de revascularização miocárdica pode ter alterado a mortalidade total da população, embora tenha sido registrada esta informação no momento da entrevista. Fatores que poderiam influenciar o resultado do teste ergométrico e reduzir sua acurácia

(falso positivo) como hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e depressão basal do segmento ST basal  $\geq 0,5 \text{ mm}^{28}$  não foram considerados critérios de exclusão neste estudo. Pacientes com bloqueio de ramo direito, que potencialmente pode dificultar a análise do segmento ST<sup>28</sup> principalmente nas derivações precordiais direitas, não foram excluídos.

## 6 CONCLUSÃO

Pacientes com teste ergométrico de alto risco pelo escore de Duke frequentemente apresentam cintilografia de perfusão miocárdica anormal. Porém, a parcela de pacientes que apresentam a associação teste ergométrico de alto risco pelo escore de Duke e cintilografia de perfusão miocárdica normal tem um índice de mortalidade cardiovascular muito baixo, similar à população geral referida ao método.

## REFERÊNCIAS

1. Disponível em: <[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)> Acesso em: 10 jan. 2014.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*, 2006; 3(11):442.
3. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>>. Acesso em: 10 jan. 2014.
4. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares>>. Acesso em: 10 jan. 2014.
5. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diament J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, 2013; 101(4Supl.1): 1-22.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998; 97(18):1837-47.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001; 285(19):2486-97.
8. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 2007; 297(6):611-9.
9. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*, 2008; 118(22):2243-51.
10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117(6):743-53.
11. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*, 2006; 113(6):791-8.
12. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.*, 2012; 366(4):321-9.

13. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PW, Paynter NP, Vasan RS, D'Agostino RB Sr. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*, 2008; 31(8):1582-4.
14. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2008; 300:1765-73.
15. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*, 2003; 107(23):2900-2907.
16. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ *et al.* Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*, 2008; 117(10):1283-1291.
17. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC *et al.* ACCF/AHA/SCAI 2011 guideline for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.*, 2011; 58(24):e44-e122.
18. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS *et al.* Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *J Am Coll Cardiol.*, 1999; 33(3):661-669.
19. Diamond GA, Kaul S. The Disconnect Between Practice Guidelines and Clinical Practice-Stressed Out. *JAMA*, 2008; 300(15):1817-1819.
20. Diretrizes de Doença Coronariana Crônica - Angina Estável. *Arq Bras Cardiol.*, 2004; 83(Supl II).
21. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heindenreich PA *et al.* ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging. *J Am Coll Cardiol.*, 2009; 53(23):2201-2229.
22. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, *et al.* Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006; 27:1341-81.
23. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med.*, 2005; 35:62-72.
24. Reyes E, Underwood SR. Myocardial perfusion scintigraphy: An important step between clinical assessment and coronary angiography in patients with stable chest pain. *Eur Heart J.*, 2006; 27:3-4.

25. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation.*, 2012; 126:e354-e471
26. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, *et al.* ACC-National Cardiovascular Data Registry. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current “stent era” of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.*, 2003; 92:389-94.
27. Bokhari S, Shahzad A, Bergmann, SR Superiority of exercise myocardial perfusion imaging (MPI) compared with the exercise ECG in the diagnosis of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*, 2008,19: 399-404.
28. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O’Reilly MG, Winters WL. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee On Exercise Testing). *American College of Cardiology Web site*. 2002. Available at: <[www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm)>. Acesso em: 10 jan. 2014.
29. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Balady GJ, Bittner VA, Coke, LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA. Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2013; 128:873-934.
30. Einthoven W. Weiteres über das Elektrokardiogramm. *Pflügers Archges Physiol.*, 1908; 122: 517-84.
31. Bousfield G. Angina Pectoris: changes in eletrocardiogram during paroxysm. *Lancet*, 1918; 2:457
32. Falcão AM, Chalela WA. Protocolos, Indicações e Contraindicações do Teste Ergométrico. In: Pastore CA, Grupi CJ, Moffa PJ, Ramires JAF. *Eletrocardiografia Atual: curso do serviço de eletrocardiografia do Incor*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 111-123.
33. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 78, suplemento II, 2002.
34. Cerci MSJ. *Valor prognóstico da cintilografia de perfusão em mulheres*. [Tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2011. 68 p.
35. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.*, 1987; 59:23C-30C.
36. Selwyn AP, Fox K, Eves M, Oakley D, Dargie HJ, Shillingford JP. Myocardial ischemia in patients with frequent angina pectoris. *Br MedJ*, 1988; 2: 1594-12.

37. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, de Landsheere CM, Horlock P, Selwyn PA. Transient ST - segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol.*, 1984; 54: 2295-200.
38. Gordon DJ, Elelund LG, Karon JM et al. Predictive value of exercise test for mortality in North American men: The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation*, 1986; 72: 252-61.
39. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D et al - Circadian variations of total ischaemic burden and its alterations with antianginal agents. *Lancet*, 1988; ii: 7110-9.
40. Sharma B, Francis G, Hodges M, Asinger R. Demonstration of exercise-induced ischemia without angina in patients who recover from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol.*, 1981; 47: 445.
41. Kannel WB. Common electrocardiographic markers for subsequent clinical coronary events. *Circulation* 1984; 75(suppl ii): 25-7.
42. Hess OM, Schneider J, Nonogi H et al. Myocardial structure in patients with exercise induced ischemia. *Circulation*, 1988; 77: 967-77.
43. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM et al. Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J*, 1982; 48: 311-20.
44. Detrano R, Froelicher VF. Exercise testing: uses and limitations considering recent studies. *Prog Cardiovasc Dis*, 1988; 31: 173-204.
45. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32:173-206.
46. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a metaanalysis. *Circulation*, 1989; 80:87-98.
47. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 270-7.
48. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation*, 1975; 51: 363-9.
49. Balady GK, Larson MG, Vasan RS et al. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation*, 2004; 110:1920-5.
50. Mark DB, Hlatky MA, Harrell Jr FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*, 1987, 106:793-800.

51. Mark DB, Shaw L, Harrell Jr. FE, Hlatky MA, Lee KL, Bengston JR, McCants CB, Califf RM, Pryor DB. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, 1991; 325(12):849-853, 1991.
52. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 1991;67:1073-8.
53. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*, 1986; 111:383-90.
54. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flowreserve and resistance. *Am J Cardiol*, 1974; 34:48-55.
55. Leppo JA. Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. *J Nucl Med*, 1989; 30:281-7.
56. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*, 1974; 34:48-55.
57. Sporn V, Balino N, Holman L, et al. Simultaneous measurement of ventricular function and myocardial perfusion using technetium-99misonitriles. *Clin Nucl Med.*, 1988;13:77-81.
58. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, Van Train KF, Berman DS. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.*, 1995 Nov; 36(11):2138-47. PubMed PMID: 7472611.
59. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, Berman DS. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: major tool of modern nuclear imaging. *J Nucl Cardiol.*, 2006; 13(2):261-79.
60. Anger HO. Use of a gamma-ray pinhole camera for in vivo studies. *Nature*, 1952.2;170:200-1.
61. Braunwald E *et al.* Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. *Ninth Edition*, 1:293.
62. Meneghelo, R.S.; Araújo, C.G.S.; Stein, R.; Mastrocolla, L.E.; Albuquerque, P.F.; Serra, S.M. et al/ Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2010; 95 (5 supl.1): 1-26.
63. Metz, LD; Beattie, M; Hom, R; Redberg, RF; Grady, D; Fleischmann, KE.; The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol.*, 2007; 49 (2): 227-237.

64. Schinkel, AFL; Boiten, HJ; Van der Sijde, JN; Ruitinga, PR; Sijbrands, EJG; Valkema, R; van Domburg, RT. 15-Year Outcome after normal exercise  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi myocardial perfusion imaging: What is the duration of low risk after a normal scan? *J Nuclear Cardiology*, 2012; 19:901-906.
65. Muzzarelli S, Pfisterer ME, Muller-Brand J, Zellweger M J. Gate-Keeper to coronary angiography: comparison of exercise testing, myocardial perfusion SPECT and individually tailored approach for risk stratification. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2010; 26:871-879.
66. Poornima IG, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Bailey KR, Gibbons RJ. Utility of Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Low-Risk Treadmill Scores. *JACC*, 2004, 43(2)194-199.
67. Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, Akinboboye OO, Heo J, Hachamovitch R, Bailey KR, Iskandrian AE. Long-Term Outcome of Patients with Intermediate-Risk Exercise Elettrocardiograms Who Do Not Have Myocardial Perfusion Defects on Radionuclide Imaging. *Circulation*, 1999; 100:2140-2145.
68. Schalet BD, Kegel JG, Heo J, Segal BL, Iskandrian AS. Prognostic Implications of Normal Exercise SPECT Thallium Images in Patients with Strongly Positive Exercise Elettrocardiograms. *The American Journal of Cardiology*. 1993; 72:1201-1203.
69. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res*, 1971; 3:323-333.
70. Pollock ML, Wilmore JH. *Exercise in Health and Disease: Evaluation and Prescription for Prevention and Rehabilitation*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1990.
71. Cerqueira, Manuel D., et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*, 2002; 105(4):539-542.
72. Cerci MSJ, Cerci JJ, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, Pereira da Cunha CL, Vítola JV. Myocardial Perfusion Imaging Is a Strong Predictor of Death in Women. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 2011; 4:880-87.
73. Shaw LJ, Peterson ED, Shaw KL, Kesler KL, DeLong ER, Harrell FE Jr, Muhlbaier LH and Mark, DB. Use of a Prognostic Treadmill Score in Identifying Diagnostic Coronary Disease Subgroups. *Circulation*, 1998; 98:1622-1630.
74. Iskandrian AS, Ghods M, Helfeld H, Iskandrian B, Cave V, Heo J. The treadmill exercise score revisited: coronary arteriographic and thallium perfusion correlates. *Am Heart J.*, 1992; 124: 1581-1586.
75. Diercks DB, Gibler WB, Liu T, Sayre MR, Storrow AB. Identification of patients at risk by graded exercise testing in an emergency department chest pain center. *Am J Cardiol*, 2000; 86: 289-292.

76. Alexander KP, Shaw LJ, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of Exercise Treadmill Testing in Women. *J Am Coll Cardiol.*, 1998; 32:1657-1664.
77. Kwok JMF, Miller, TD, Hodge, DO, Gibbons, RJ. Prognostic Value of the Duke Treadmill Score in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.*, 2002; 39(9):1475-81.
78. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Yhomson LEJ, Germano G, Berman DS. Prognostic Implications of Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography in the Elderly. *Circulation*, 2009; 120:2197-2206.
79. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, Hunnigake DB, Lefkowitz DS, Probstfield J, Riley WA, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Assymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*, 1994;90: 1679-1687.
80. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary Prevention of Acute Coronary Events with Lovastatin in Men and Women with Average Cholesterol Level. *JAMA*, 1998; 279:1615-1622.
81. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.*, 1994; 344(8934):1383-9.
82. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LW, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ; MARS Research Group. Coronary Angiographic Changes with Lovastatin therapy: the monitored atherosclerosis regression study ( MARS). *Ann Internal Medicine*, 1993; 119(10):969-976.
83. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, Holmberg S, Málek I, Nyberg G, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, Waagstein F, Waldenström A, Waldenström J, Wedel H, Wilhelmsen L, Wilhelmsson C. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomized trial. *Lancet.*, 1981; 2(8251):823-7.
84. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr . Diabetic patients and betablockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart Journal*, 1990; 11(1): 43-50.
85. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.*, 2007; 356(15):1503-16.

86. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.*, 2009; 360(24):2503-15.
87. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol.*, 2003; 42(7):1161-70.
88. Hueb WA, Bellotti G, de Oliveira SA, Arie S, de Albuquerque CP, Jatene AD, Pileggi F. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): a prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol.*, 1995;26(7):1600-5.
89. Poornima I G, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Bailey KR, Gibbons RJ. Utility of Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Low-Risk Treadmill Scores. *JACC*, 2004; 43(2):194-199.
90. Hubbard BL, Gibbons RJ, Lapeyre AC 3rd, Zinsmeister AR, Clements IP. Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters. *Arch Intern Med.*, 1992;152(2):309-12.
91. Boiten HJ, Van der Sijde JN, Ruitinga PR, Valkema R, Geleijnse ML, Sijbrands EJJ, Van Domburg RT, Schinkel AFL . Long-term prognostic value of exercise technetium-99 tetrofosmin myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol*, 2012; 19:907-913.
92. Duvall WL, Hiensch RJ, Levine EJ, Croft LB, Henzlova MJ. The Prognosis of a normal TI-201 stress-only SPECT MPI study. *Nucl Cardiol*. 2012; 19:914-921.
93. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.*, 1994; 344(8922):563-70.
94. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, Krawczynska E, Cerqueira M, Maddahi J. Prognostic Value of Normal Exercise and Adenosine<sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin SPECT Imaging: results from the Multicenter Registry of 4728 Patients. *The Journal of Nuclear Medicine*, 2003; 44(2):134-39.
95. He Z, Dakik HA, Vaduganathan P, Qureshi U, Mahmarian JJ, Verani MS. Clinical and Angiographic Significance of a Normal Thallium-201 Tomographic Study in Patients with a Strongly Positive Exercise Electrocardiogram. *Am J Cardiol*, 1996; 78:638-641.
96. Hilton TC, Shaw LJ, Chaitman BR, Stocke KS, Goodgold HM, Miller DD. Prognostic significance of exercise thallium-201 testing in patients aged greater than or equal to 70 years with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1992; 69:45-50.

97. Galassi AR, Azzarelli S, Tomaselli A *et al.* Incremental prognostic value of technetium-<sup>99m</sup>-tetrofosmin exercise myocardial perfusion imaging for predicting outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2001; 88:101-106.
98. Patillo RW, Fuchs S, Johnson J, *et al.* Predictors of prognosis by quantitative assessment of coronary angiography, single photon emission computed tomography thallium imaging, and treadmill exercise testing. *Am Heart J*, 1996; 131:582-590.

**ANEXOS**

**ANEXO 1 – ARTIGO ENVIADO AO JACC IMAGING**

**Manuscript Title:** LONG TERM OUTCOME OF PATIENTS WITH HIGH-RISK EXERCISE TESTING AND NORMAL MYOCARDIAL PERFUSION IMAGING. A SINGLE CENTER STUDY IN BRAZIL.

**Running Head:** PATIENTS WITH HIGH RISK DUKE TREADMILL SCORE AND NORMAL SPECT-MPI HAVE A GOOD CARDIOVASCULAR PROGNOSIS

**Authors:** Mauro R. B. Wanderley Jr.<sup>1</sup>, Cláudio L. Pereira da Cunha<sup>1</sup>, Isabella Shin-Ike<sup>1</sup>, José Antônio da Silva<sup>2</sup>, Arnaldo L. Stier<sup>2</sup>, Otávio Kormann<sup>2</sup>, Olímpio França Neto<sup>2</sup>, Carlos C. Pereira Neto<sup>2</sup>, Rodrigo J. Cerci<sup>2</sup>, João V. Vítola<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná, Curitiba- Brazil.

<sup>2</sup> Quanta – Diagnóstico e Terapia, Curitiba – Brazil.

**Correspondence:** João V. Vítola, M.D. PhD., Division of Nuclear Cardiology, Quanta – Diagnóstico e Terapia. R. Almirante Tamandaré, 1000. CEP 80045-170, Curitiba (PR), Brazil. joavitola@quantamn.com.br

Phone/Fax: + 55413362 9778

**DISCLOSURE STATEMENT:** The authors have no conflict of interest.

Number of Words (text): 3233

Number of Words (Abstract): 288

Number of Tables: 3

Number of Figures: 2

**OBJECTIVES:** The purpose of this study was to determine the prognosis in patients with high risk Duke Treadmill score (HRDTS) without myocardial perfusion defects on SPECT. **BACKGROUND:** The prognosis of patients with HRDTS and normal myocardial perfusion is unknown. Mean annual mortality rate can range from 0.45% to 5% based on an isolated normal myocardial perfusion imaging (MPI) by SPECT or a HRDTS. **METHODS:** A large database from a single center in Brazil was reviewed. A total of 340 patients referred for a SPECT and with a HRDTS (score  $\leq -11$ ) were identified. An abnormal SPECT was defined as having ischemia and/or fibrosis. Total and cardiovascular mortality data were obtained and Kaplan-Meier method was applied. A mean follow-up time of  $4.01 \pm 1.5$ y was completed in 310 (91%) patients. **RESULTS:** Two hundred and twenty patients (70.9%) had an abnormal SPECT. The group with abnormal SPECT was older (mean 65.6 versus 62.8y;  $p = 0,025$ ), had higher rates of abnormal ejection fraction (26.1 versus 0%;  $p < 0.0001$ ), known CAD (35.9 versus 7.8%;  $p < 0.0001$ ) and lower DTS (-14.5 versus -13.2;  $p = 0.0006$ ). Total mortality, cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction (MI), MI and cardiovascular

mortality and MI and total mortality rates were 6.8%, 5.4%, 9.5%, 15% and 16.4% respectively in the abnormal and 2.2%, 0%, 4.4%, 4.4% and 6.7% respectively in the normal SPECT groups ( $p=0.11,0.02,0.13,0.009,0.02$  respectively). Kaplan-Meier method demonstrated a significant statistical difference on cardiovascular mortality and combined outcome of MI and cardiovascular mortality when comparing normal and abnormal MPI-SPECT. CONCLUSIONS: HRDTS is usually associated with an abnormal perfusion SPECT. Patients with a HRDTS and normal SPECT have very low cardiovascular mortality rates, similar to the general population referred to the method.

**Key Words:** high risk Duke Treadmill score; normal SPECT-MPI; prognosis; mortality.

## INTRODUCTION

Treadmill exercise test remains the most frequently used noninvasive stress test for the detection of coronary artery disease <sup>1</sup>. The exercise treadmill score developed at Duke University <sup>2</sup> and tested prospectively on outpatients <sup>3</sup> at the same university, is a well-validated treadmill prognostic tool in patients with suspected coronary artery disease (CAD). This score classifies patients in low, moderate and high risk mortality groups based on exercise treadmill variables.

Current guideline <sup>4</sup> recommends referral to coronary angiography (Cath) for patients with HRDTS. However, 19% of patients with HRDTS have a normal or mildly ischemic myocardial perfusion imaging (MPI-SPECT) <sup>5</sup>.

Patients with a normal exercise MPI have a very low cardiac event rate (< 1%) <sup>6</sup>. The prognosis of patients with HRDTS without myocardial perfusion defects on single-photon emission computed tomography (SPECT) is unknown. The purpose of this study was to determine the long term prognostic value of a normal MPI-SPECT in patients with HRDTS.

## METHODS

### Study population

The study population was identified retrospectively by searching the existing database of the nuclear cardiology laboratory QUANTA DIAGNOSTICO E TERAPIA, located in Curitiba, Brazil. Patients who underwent exercise MPI for the evaluation of known or

suspected coronary artery disease between July 12, 2004 and February 9, 2010 and had a high risk Duke treadmill score (HRDTS) were eligible for the study. The only exclusion criterion was a non-interpretable exercise test [left bundle branch block (LBBB), paced rhythm, pre excitation syndrome]. From 17972 patients referred to SPECT-MPI, 12,813 (71.29%) were submitted to treadmill stress test and only 341 (2.7%) had a HRDTS. One did not perform the MPI, resulting in 340 patients eligible for analysis. The study was approved by the institutional review board and all participants gave written informed consent.

### **Treadmill Exercise Testing and DUKE Score calculation**

A standardized and symptom limited treadmill exercise test was performed in all subjects to the endpoints as defined in the current guideline <sup>4</sup>. Resting heart rate, blood pressure and 12-lead ECG were recorded before exercise. A 12-lead ECG was continuously recorded during exercise and recovery. Blood pressure was recorded every two minutes during exercise and recovery. ST-segment deviation was assessed automatically and interpreted manually by an experienced cardiologist, who was blinded for the MPI-SPECT results. The vast majority applied protocol was Bruce <sup>7</sup>. For patients who had exercise tests using protocols other than the standard Bruce protocol, a conversion factor was applied to equate exercise duration with the duration of exercise on the Bruce protocol <sup>8</sup>. Maximum ST-segment deviation (STD) was defined as the maximal exercise-induced ST-segment deviation 80 milliseconds after the J point, which was horizontal or downsloping. It was calculated by subtracting the maximum ST-segment deviation during exercise or post exercise from the resting ST-segment level in the corresponding lead. Exercise testing was considered positive if typical exercise induced angina or significant STD (horizontal or downsloping and  $\geq 1$  mm) were present. The workload was expressed in metabolic equivalents (METs). The Duke treadmill score (DTS) was calculated as follow: exercise capacity in METS – (5x maximum ST-segment depression in mm) – (4 x angina index) with angina index defined as a value of 0 if no angina occurred, 1 if typical non-test limiting angina, and 2 if test limiting angina occurred. Patients were stratified as low-risk if the DTS was  $\geq 5$ , intermediate between -10 and 4, and high risk if  $\leq -11$ .<sup>2,3,4</sup>

## **Myocardial Perfusion Imaging**

### **Imaging acquisition protocol**

All participants were submitted to exercise stress and rest studies after intravenous injection of 20 to 25 mCi of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, based on patient weight. Conventional image protocol acquisition using standard energy windows for <sup>99m</sup>Tc in dual-head gamma cameras with a low-energy all-purpose collimator was performed. No attenuation or scatter correction was used. Images started 30 to 60 min after injection in the resting state and 15 to 30 min after injection at peak stress. An electrocardiography-gated SPECT acquisition was also performed.

### **Image Interpretation.**

Semi quantitative visual interpretation of SPECT-MPI was performed by consensus of 2 experienced, board-certified observers using short-axis and vertical long-axis slices, divided into 17 standard segments for each patient<sup>9</sup>. Each segment was scored based on the tracer uptake as: 0, normal; 1, mildly reduced; 2, moderately reduced; 3, severely reduced; and 4, absent tracer uptake in rest and stress images. A summed stress score (SSS) were obtained by adding the scores of the 17 segments of the rest and stress images, respectively. Studies were classified as normal (SSS <4) or abnormal (SSS ≥4). The gated images were processed by quantified gated SPECT software (QGS, Cedars-Sinai, Los Angeles, California) to obtain post-stress Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)<sup>10</sup>.

### **Clinical data and patient follow-up.**

Clinical data including age, gender, body mass index, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking status, family history of premature CAD, physical activity, prior history of known CAD (prior myocardial infarction, revascularization or CAD confirmed by coronary angiography) were collected prospectively at study entrance, before the SPECT-MPI study. Follow-up was performed by telephone interviews. A minimum of 3 telephone contact attempts to patients and family members were made.

The outcomes were all-cause mortality, cardiovascular mortality, a combined outcome of cardiovascular mortality and myocardial infarction (MI) and overall mortality and MI. The deaths were confirmed by death certificate in government records in all cases.

Subjects not confirmed to be deceased by death certificate and without any follow-up information were considered lost to follow-up.

### **Statistical analysis**

All continuous data are present as mean value (SD), and all categorical data are reported as a percentage or absolute number. Comparisons between patient groups were performed using Kruskal-Wallis and analysis of variance tests. A P value of 0.05 was considered statistically significant.

The effect of the myocardial perfusion result by SPECT-MPI on cardiovascular mortality was determined using Cox regression analysis. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Cumulative all-cause mortality, cardiovascular mortality, combined overall mortality and non-fatal MI and combined cardiovascular mortality and non-fatal MI rate curves as a function of time after the index cardiac SPECT-MPI were calculated using the Kaplan-Meier method and compared using the log-rank test. Model assumptions were tested (proportional hazards and linearity) when appropriate. All statistical analyses were performed using Stata Statistical Software, Release 11 (College Station, TX: StataCorp LP).

## **Results**

### **Clinical characteristics and SPECT-MPI results**

The study population included 340 patients. Of these, 244 (71.76%) had an abnormal SPECT-MPI and 96 (28.23%) had a normal one. Only 0.76% of the total patients submitted to exercise test had HRDTS and normal SPECT. Follow-up information was not available for 30 individuals (8.8%), leaving a final study cohort of 310 participants, in which 90 participants (29%) had a normal and 220 (71%) had an abnormal SPECT-MPI. The mean follow up was  $4.01 \pm 1.5$  years. The baseline clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

The mean age was  $65.6 \pm 9.8$  years for the abnormal SPECT group and  $62.8 \pm 10.5$  for the normal one ( $p=0.025$ ). Approximately 30% of the participants in each group were women. The prevalence of hypertension, known CAD, history family of CAD and symptoms were significantly higher in the abnormal SPECT group (respectively  $p=0.027$ ,  $p < 0.001$ ,  $p =$

0.006 and  $p < 0.001$ ). Although the prevalence of symptoms were higher in the abnormal SPECT group, it happened mostly because of typical angina (29.5% versus 8.9%), while atypical angina occurred more in the normal SPECT group (40% versus 35%). The remaining clinical characteristics were similar in both groups.

The Bruce protocol was the most applied in both groups. The normal SPECT group had a lower risk DTS absolute value ( $-13.2 \pm 1.8$  versus  $-14.5 \pm 3.4$ ,  $p=0.0006$ ), exercised more ( $8.5 \pm 2.7$  METs versus  $6.6 \pm 2.2$  METs,  $p < 0.0001$ ), had a greater infra ST depression ( $4 \pm 0.9$  mm versus  $3.5 \pm 1$  mm,  $p < 0.0001$ ), a lower incidence of angina during stress test (62,3% versus 28.9%,  $p < 0.001$ ) (Figure 1), and a lower percentage of patients with EF  $< 50\%$  after the exercise (0% versus 26.1%,  $p < 0.001$ ).

### **Survival Analysis**

During a mean follow up of  $4.01 \pm 1.5$  years (minimum 0.75y and maximum 7.81y) a total of 17 deaths occurred [6.8% (15/220 patients) in the abnormal SPECT group versus 2.2% (2/90 patients) in the normal SPECT group;  $p=0.16$ ]. A total of 12 deaths were due to cardiovascular cause (5.4% versus 0%,  $p=0.03$ ), all in the group of abnormal SPECT.

During this period, 25 patients had a nonfatal myocardial infarction (MI). In the abnormal SPECT group 21 patients had a MI, while 4 patients had such event in the normal SPECT group ( $p=0.134$ ). Analyzing the cardiovascular mortality and the combined outcome for both cardiovascular mortality and non-fatal MI by Kaplan-Meier method, there were a significant statistical difference, while there were no significant statistical difference when overall mortality and the combined outcome for overall mortality and non-fatal MI were analyzed. Kaplan-Meier analysis of the four endpoints (overall mortality, cardiovascular mortality, MI and overall mortality and MI and cardiovascular mortality) are presented in Figure 2.

### **Cox Univariate and Multivariate analysis having Cardiovascular Mortality and Non-fatal MI as Outcome**

On a univariate Cox proportional hazards analysis, known CAD (HR 2.24, 95%CI 1.2-4.3,  $p=0.015$ ), exercise duration (HR 0.83, 95%CI 0.7-0.96,  $p=0.015$ ) and normal SPECT (HR0.34, 95% CI 0.12-0.97,  $p=0.04$ ) were the predictors of cardiovascular mortality and non-fatal MI combined (Table 2).

On a multivariate Cox proportional hazards analysis, the SPECT-MPI result did not reach statistical significance to predict cardiovascular and non-fatal-MI survival as shown in Table 3.

## Discussion

The DTS is a well-validated treadmill prognostic tool in patients with CAD. As the exercise treadmill test is the most used and cost-effectiveness noninvasive stress test for the detection of CAD<sup>1,11,12</sup>, it determines the direction of the subsequent evaluation. The DTS classifies patients in low-risk (62% of outpatients with 99% of survival after 4 years), moderate risk (34% of outpatients with 95% of survival after 4 years) and high risk (4% of outpatients with 79% of survival after 4 years)<sup>2</sup>. Moreover, based on a posterior retrospectively analysis, Shaw and colleagues concluded that DTS is also able to differentiate relevant coronary artery subsets. In this study, 83% of the HRDTS patients had 2- vessel (with proximal left anterior descending), 3-vessel or left main coronary disease and only 0.4% did not have CAD<sup>11</sup>. Similarly, Iskandrian and colleagues reported that 75% of HRDTS had multivessel disease in a series of 834 patients undergoing MPI-SPECT.<sup>13</sup>

In the current study, we found a lower overall mortality rate for HRDTS, independent of the MPI result which was 1.25%/year. This difference may be due to several aspects. First, to the marked medical treatment improvement, as our study included patients between 2004 to 2010, and the studies aforementioned included patients between 1969 to 1981<sup>2</sup> and 1984 to 1990<sup>3</sup> respectively; which was before the introduction of statins and before the widespread use of beta blockers<sup>14-19</sup>. Nowadays, the medical treatment efficacy is well-established for stable CAD, based on a series of large trials comparing revascularization plus clinical treatment versus clinical treatment isolated<sup>20-23</sup>. Furthermore, there was a great improvement in revascularization techniques such angioplasty and stents and enhancement in surgical coronary revascularization. Second, to the higher prevalence of angina in the previous trials<sup>2,3</sup>, where 100% of the patients had previous angina and 51% in the first DTS study had angina during exercise, which may suggest a higher risk population. In our study, 51% of the patients were asymptomatic in the normal SPECT group (only 8,9% with typical angina) and 35% were asymptomatic in the abnormal SPECT group (29% with typical angina). Third, to the power attributed to ST changes. As one of the interruption criteria of the two DTS trials<sup>2,3</sup> was marked and progressive ST displacement (0.20 mv or more in the presence

of typical angina or in the first stage of exercise) and regarding the severity and higher prevalence of angina in the patients of this trials comparing to our study, it is a reasonable conclusion that our patients had a larger ST displacement because they had less angina and the test was not interrupted so soon. As the power attributed to ST displacement is five times the absolute value, our patients had a similar DTS but a lower risk. In our study the average ST displacement was 4.0 mV for the normal SPECT group and 3.5 mV for the abnormal one, while only 15% of the patients in the first DTS trial and 4% in the second had 2 mm or more ST displacement<sup>2,3</sup>.

Although the DTS has several limitations as the lack of survival data in the recent years, and the power attributed to ECG changes in the absence of important clinical characteristics as age, diabetes and known CAD, it is still the most useful and worldwide applied exercise score. As an example, using the DTS score, a patient who has a good exercise performance in Bruce protocol (8 METs), no angina but a great ST depression (4 mm), would be considered a high risk patient because  $DTS = 8 - 20 \cdot 0 = -12$ .

Current guideline recommends the following patient management based on DTS: no further testing for low-risk patients, consideration for invasive testing for high-risk patients and stress imaging for the intermediate-risk patients<sup>4</sup>. It has been reported that 19% of patients with HRDTS have a normal or mild ischemic MPI<sup>5</sup>. Our results show an even higher association, with 29% of patients with HRDTS and normal MPI, not even considering mild ischemia. One reason that might explain this finding is the inclusion of patients who have already been submitted to revascularization, which was an exclusion criteria in the other studies<sup>2,3,11,24</sup>. Considering that almost 30% of patients had a normal MPI in our study and the fact that angiography cost is approximately four times the MPI<sup>25</sup>, besides being an invasive exam, sounds reasonable to consider referring patients with HRDTS to MPI-SPECT. An effort must be made to identify the profile of this patient to improve the exam selection.

The comparison between the abnormal and the normal MPI-SPECT groups allows identifying the clinical and exercise test variables that may predict which patients with HRDTS have normal SPECT-MPI. They usually are younger, have a lower prevalence of hypertension, a lower prevalence of diabetes and a much lower prevalence of known CAD. Another great difference was the presence of symptoms. The majority of patients referred to SPECT with a normal result were asymptomatic and the ones whose had symptoms, had

atypical angina. These data only reinforce the great predictive value of known CAD and typical angina as important clinical predictors of ischemia<sup>26,27,28</sup>.

Besides the clinical characteristics, the treadmill test itself has significant differences between the groups as well. The normal SPECT patients had lower incidence of angina during stress test, a higher exercise time and exhibit a higher grade of infra ST, resulting in a lower absolute DTS. As a result, most of them were classified as high risk exclusively because the infra-ST magnitude. In this regard, requesting MPI instead angiography for these subgroups of patient sounds reasonable. Due to the low mortality rate of patients with normal MPI<sup>6, 24,28,29,30</sup> and the absence of benefit to proceed revascularization in this patients, knowing the coronary anatomy invasively may be of lower value than previously thought<sup>31</sup>.

A variety of studies have demonstrated that patients with a normal exercise MPI have a very low annual cardiac event rate (<1%) during the first years after the stress test, mainly in the first five years, independently of the radionuclide tracer used. It was as low as 0.3%/year in one study with 15-year of follow-up<sup>6,28-30,32</sup>. Even in patients with high pre-test probability, such as those with a prior myocardial infarction or positive exercise treadmill tests, the primary event rate with normal exercise MPI or echocardiography is relatively low<sup>24,26,28,33-37</sup>. In our study the cardiovascular mortality in the normal MPI group was 0% and the cardiovascular mortality plus myocardial infarction were 1.1%/year. This finding is on agreement with a previous study, which have evaluated patients with normal exercise thallium images and strongly positive electrocardiogram, and concluded that the prognosis is determined by the normal SPECT<sup>36</sup>.

Two questions might have been raised by the readers : why the clinicians did not referred these patients directly to angiography and how were they feel of keeping these patients without knowing the coronary anatomy? The main explanation is that the majority of clinicians who ordered for MPI have recognized that, despite the high DTS, the patients had benign clinical and exercise test characteristics, inasmuch as they did not have typical angina, did not have known CAD, were young and had achieved a good exercise performance without angina.

On univariate Cox proportional hazards analysis, the strongest predictors of cardiovascular mortality and myocardial infarction were known CAD, lower exercise duration and SPECT MPI result. But, in a multivariate analysis, only less exercise duration and know

CAD reach significance. Once more, we found the presence of previous CAD as the major clinical characteristic and reinforced the importance of exercise duration, corroborating with the hypothesis that DTS belittle this aspect by attributing load one for this meaningful aspect of treadmill exercise.

The main contribution of this study is to establish an alternative for the management of patients submitted to exercise test with HRDTS. If they have no previous angina or no angina during the test, a good exercise tolerance and no history of CAD they will have a higher chance of having normal perfusion on SPECT, with a good prognosis.

This study has several limitations. Results are based on a population referred to cardiac SPECT-MPI who may have more severe disease than a nonreferral population and 16% (55 patients) were 75 years or above. Besides, it was a retrospective analysis based on the existing database of one single center. Furthermore, the nuclear image readers were not blinded to the results of the treadmill test. Our follow up was completed in 91%, but not 100% of the patients. Nevertheless, fulfill the good quality criteria of more than 90% of patients with follow up completed<sup>28</sup>

The two groups were not homogeneous and have significant differences, even though the main point of this study was not to compare two groups. Also, the study was not designed to evaluate management strategies, and no conclusions can be drawn in this regard.

The performance of angioplasty or surgical coronary revascularization may have altered the total mortality of the population, despite censoring at the time of the procedure when the information was available.

## **Conclusion**

HRDTS is usually associated with an abnormal perfusion SPECT. The minority of patients who present a HRDTS and normal SPECT have very low cardiovascular mortality and non-fatal MI rates, similar to the general population referred to the method.

### Tables and Figures

**Table 1:** Clinical characteristics, ejection fraction, time of follow-up, overall mortality, cardiovascular mortality, non-fatal MI, combined overall mortality and MI and combined cardiovascular mortality and MI stratified by the SPECT-MPI results ( normal and abnormal).

Variable	Abnormal Perfusion MPI-SPECT	Normal Perfusion MPI-SPECT	P Value
	(n=220)	(n=90)	
Age, yrs	65.6 (9.8)	62.8 (10.5)	<b>0.025</b>
Female;%	33.3	31.4	0.74
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.6 (3.4)	26.2 (3.1)	0.33
Hypertension	78.6%	66.7%	<b>&lt;0.027</b>
Diabetes mellitus	21.8%	13.3%	0.08
Hyperlipidemia	59.5%	55.6%	0.52
Smoking	7.8%	6.7%	0.94
Known CAD	35.9%	7.8%	<b>&lt;0.001</b>
Family History CAD;%	23.7	10	<b>0.006</b>
Symptoms			<b>&lt;0.001</b>
Typical Angina	29.5%	8.9%	
Atypical Angina	35%	40%	
Asymptomatic	35.4%	51.1%	
EF <50%, %	26.1	0	<b>0.001</b>
DTS; mean(SD)	-14.5(3.4)	-13.2(1.8)	<b>0.0006</b>
Exercise duration, mean(SD)	6.6(2.2)	8.5(2.7)	<b>&lt;0.0001</b>
Infra ST (STD), mean (SD)	3.5(1.0)	4.0(0.9)	<b>&lt;0.0001</b>
Follow-up; mean years (SD)	4.1(1.5)	3.8(1.5)	0.22
Mortality rate;%			
Overall	6.8	2.2	0.11
Cardiovascular	5.4	0	<b>0.024</b>
Non-fatal MI;%	9.5	4.4	0.13
Overall Mortality + MI;%	16.4	6.7	<b>0.02</b>
Cardiovascular Mortality +MI;%	15	4.4	<b>0.009</b>

Data presented as means (SD), percentage of patients and absolute numbers

BMI: body mass index, CAD: coronary artery disease, EF: ejection fraction, DTS: Duke treadmill score, STD: maximum ST-segment deviation; MI: myocardial infarction; MPI-SPECT: myocardial perfusion imaging by single photon emission tomography

**Table 2:** Cox Univariate proportional hazards analysis having Cardiovascular Mortality and Non-fatal MI as outcome

Univariate Analysis Results (Cox)			
Variable <sup>&amp;</sup>	HR	95% CI	P value
Age; yrs <sup>&amp;</sup>	1.03	0,99 - 1,06	0.085
Female <sup>&amp;</sup> ; %	0.84	0,40 - 1,75	0.65
Hypertension <sup>&amp;</sup> ; %	1.02	0,46 - 2,23	0.97
Diabetes Mellitus <sup>&amp;</sup> ; %	1.16	0,53 - 2,54	0.7
Hyperlipidemia <sup>&amp;</sup> ; %	0.96	0,5 - 1,85	0.9
Smoking <sup>&amp;</sup> ; %	0.84	0,53 - 1,35	0.48
Known CAD <sup>&amp;</sup> ; %	2.24	1,2 - 4,3	0.015
Family History of CAD <sup>&amp;</sup> ; %	0.51	0,2 - 1,3	0.16
BMI <sup>&amp;</sup> ; mean (SD)	0.99	0,89 - 1,09	0.82
Symptoms <sup>&amp;</sup>			
Atypical Angina <sup>&amp;</sup> ; %	1.03	0,46 - 2,3	0.94
Typical Angina <sup>&amp;</sup> ; %	1.5	0,69 - 3,3	0.3
EF < 50 <sup>&amp;</sup> ; %	0.51	0,26 - 1,01	0.054
Duke Treadmill Score <sup>&amp;</sup> ; mean (SD)	0.93	0,86 - 1,01	0.1
Exercise duration <sup>&amp;</sup> , mean (SD)	0.83	0,7 - 0,96	0.015
Infra ST (STD) <sup>&amp;</sup> , mean (SD)	0.89	0,65 - 1,2	0.5
Angina during stress test <sup>&amp;</sup> , %	1.37	0,7 - 2,7	0.36
Normal SPECT <sup>&amp;</sup>	0.34	0,12 - 0,97	0.04

<sup>&</sup> Data presented as Hazard Ratios with 95% confidence intervals.

\* P value <0.05 was considered statically significant

CAD: coronary artery disease; BMI: body mass index; EF: ejection fraction; STD ( maximum ST-segment deviation); SPECT: single photon emission computed tomography

**Table 3:** Cox Univariate proportional hazards analysis having Cardiovascular Mortality and Non-fatal MI as outcome

Multivariate Analysis Results (Cox)			
Variable	HR	95% CI	P value
Known CAD; %	1.98	1.02 – 3.87	0.044
Exercise duration, mean (SD)	0.84	0,72 - 0,99	0.039
Normal SPECT	0.56	0.19 – 1.68	0.3

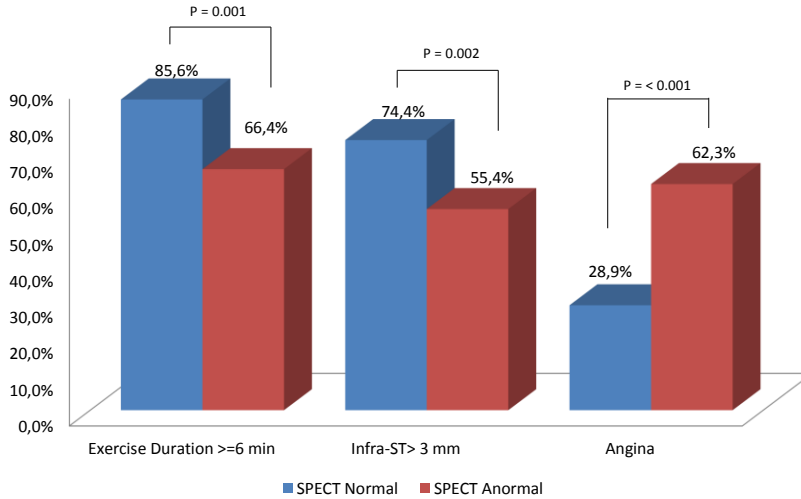
<sup>&</sup> Data presented as Hazard Ratios with 95% confidence intervals.

\* P value <0.05 was considered statically significant

CAD: coronary artery disease; SPECT: single photon emission tomography

Figure 1: Comparison between abnormal and normal MPI-SPECT based on Duke variables ( exercise duration  $\geq 6$  minutes; infra-ST  $> 3$  mm and angina)

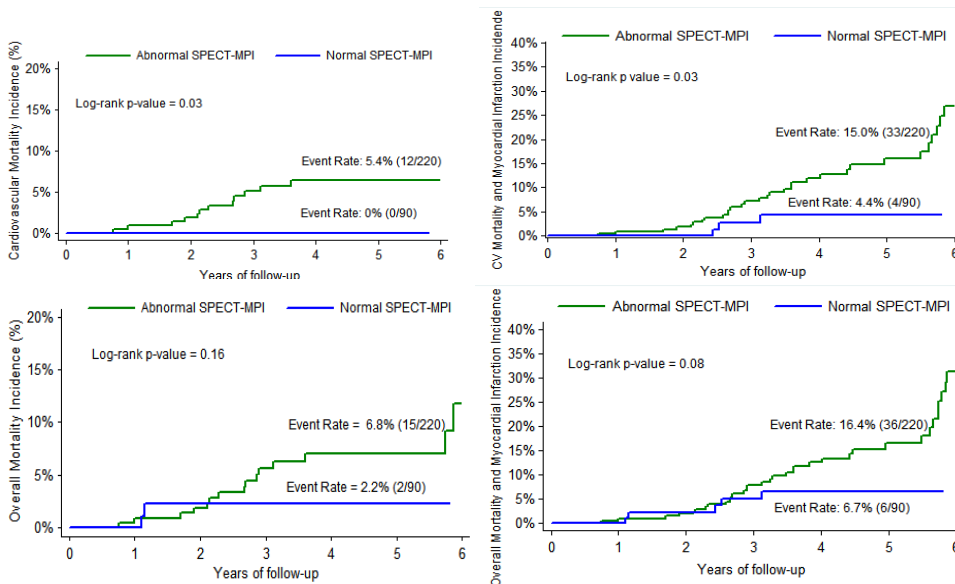
### DUKE variables X SPECT result



& P value  $< 0.05$  was considered statically significant

Figure 2: Kaplan-Meir Survival Curves: A) Cardiovascular mortality; B) Combined Outcome of Cardiovascular mortality and Myocardial Infarction; C) Overall Mortality; D) Combined Outcome of Overall Mortality and Myocardial Infarction

### KM Survival Curves



**ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

**Título do Projeto: AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES APRESENTANDO TESTE ERGOMÉTRICO DE ALTO RISCO PELO ESCORE DE DUKE E PERFUSÃO MIOCÁRDICA NORMAL PELA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA**

**Investigador: Mauro Rogério de Barros Wanderley Junior**

**Local da Pesquisa: Quanta Diagnóstico Nuclear e Hospital de Clínicas da UFPR**

**Endereço e telefone (celular): Rua Colombo, número 236 apto 303 celular: 96022996**

### **PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO**

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

### **INTRODUÇÃO**

O estudo tem como objetivo avaliar o risco cardiovascular de pacientes submetidos à teste ergométrico considerados de alto risco cardiovascular pelo escore de Duke e que após foram submetidos à cintilografia de perfusão miocárdica de resultado normal. Estes pacientes apresentam o mesmo risco cardiovascular consagrado pelo escore de Duke ( mortalidade anual  $\geq 5\%$  para pacientes considerados de alto risco), ou apresentando cintilografia de perfusão normal o escore de Duke pode ser ignorado?

### **PROPÓSITO DO ESTUDO**

O objetivo deste estudo é investigar o risco cardiovascular ( seguimento de 1 à 5 anos) de pacientes que apresentaram teste ergométrico considerados de alto risco pelo escore de Duke com cintilografia de perfusão miocárdica sem alterações.

### **SELEÇÃO**

Preenchem os critérios de inclusão para este estudo todos os pacientes provenientes do banco de dados da clínica Quanta Diagnóstico Nuclear que apresentaram teste ergométrico considerado de alto risco pelo escore de Duke ( $\geq - 11$ ). Serão excluídos todos os pacientes que não preencherem este critério.

### **PROCEDIMENTOS**

Os pacientes que preencherem os critérios de inclusão receberão o TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO via correio. Através deste termo consentirão ou não em participar de um questionário cuja finalidade é investigar a ocorrência de eventos cardiovasculares ( IAM não fatal e revascularização percutânea ou cirúrgica) desde a data do exame até o presente momento e em caso de óbito, o termo será destinado ao familiar responsável que será questionado sobre a causa e data do falecimento. O termo será reenviado por correio sem custos ao participante da consulta.

**Este trabalho tem importância científica pois ajudará a esclarecer uma questão ainda sem resposta na cardiologia.** O nome do participante não será divulgado sob hipótese alguma. O participante não corre risco e não sofrerá dano algum nesta pesquisa por ser de CARÁTER INFORMATIVO.

### **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:**

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

### **CUSTOS**

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

### **PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO**

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

**PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:**

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

**CONTATO PARA PERGUNTAS**

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe. Nome: Mauro Rogério de Barros Wanderley Junior, Cardiologista, CRM 21009, telefones: (41)96022996. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

**DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:**

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

---

NOME DO PACIENTE	ASSINATURA	DATA
------------------	------------	------

---

NOME DO RESPONSÁVEL	ASSINATURA	DATA
---------------------	------------	------

(Se menor os responsáveis ou incapacitado)

---

NOME DO INVESTIGADOR	ASSINATURA	DATA
----------------------	------------	------

(Pessoa que aplicou o TCLE)

**ANEXO 3 – ABSTRACT DA APRESENTAÇÃO ORAL REALIZADA NO  
CONGRESSO EUROPEU DE CRADIOLOGIA -ESC 2013 EM AMSTERDAM E  
PUBLICADO NO EUROPEAN HEART JOURNAL**

## 157 | BEDSIDE

## Long term outcome of patients with high -risk exercise testing and normal myocardial perfusion imaging

M.R. Wanderley<sup>1</sup>, C.L. Pereira Da Cunha<sup>1</sup>, C. Cunha<sup>2</sup>, J.A. Da Silva<sup>2</sup>, A. Stier<sup>2</sup>, O. Franca Neto<sup>2</sup>, O.J. Kormann<sup>2</sup>, I. Shin Ike<sup>1</sup>, R. Cerci<sup>2</sup>, J. Vitola<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Federal University of Parana, Curitiba, Brazil; <sup>2</sup>Quanta Diagnostico e Terapia, Curitiba, Brazil

**Background:** The prognosis of patients with high risk Duke treadmill score (HRDTS) and normal myocardial perfusion imaging by SPECT is unknown. Mean annual mortality rate can range from 0.45% to 5% based on an isolated normal SPECT or a HRDTS. The purpose of this study was to determine the mortality rate in patients with HRDTS without myocardial perfusion defects on SPECT.

**Methods:** A large database from a single center in Brazil was reviewed. A total of 340 patients referred for a SPECT and with a HRDTS (score <-10) were identified. An abnormal SPECT was defined as having ischemia and/or fibrosis. Total and cardiovascular mortality data were obtained and Kaplan-Meier method was applied. A mean follow-up time of 1466.3 (SD 562) days was completed in 310 (91%) patients.

**Results:** Two hundred and twenty patients (70.9%) had an abnormal SPECT. The group with abnormal SPECT was older (mean 65.6 vs 62.8y; p=0.025), had higher rates of abnormal ejection fraction (26.1 vs 0%; p<0.0001), known CAD (35.9 vs 7.8%; p<0.0001) and lower DTS (-14.5 vs -13.2; p=0.0006). Total and cardiovascular mortality rates were 6.8% and 5.4% in the abnormal and 2.2% and 0% in the normal SPECT groups (p=0.11 and 0.02). Cardiovascular mortality curves are shown (Figure 1).

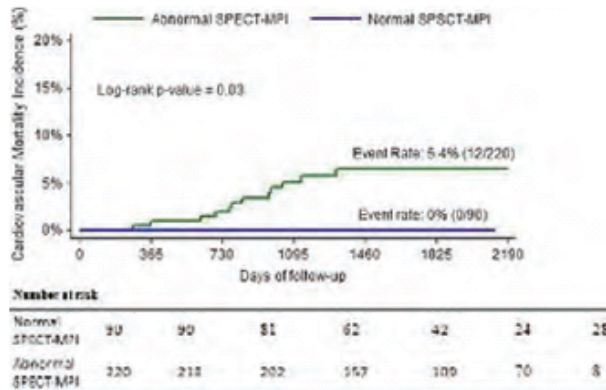


Figure 1

**Conclusions:** HRDTS is usually associated with an abnormal perfusion SPECT. Patients with a HRDTS and normal SPECT have very low cardiovascular mortality rates, similar to the general population referred for the method.

## 158 | BEDSIDE

## Prognostic value of coronary CT angiography for the prediction of major cardiovascular events

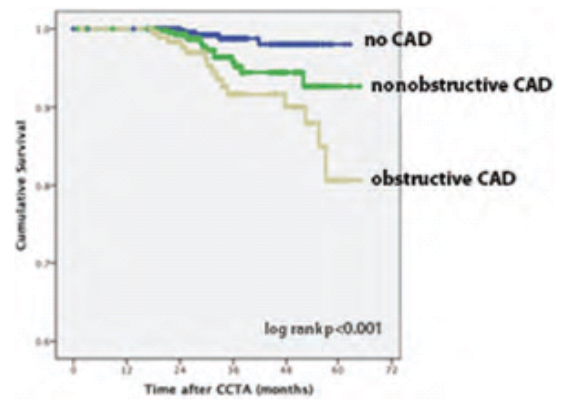
P. De Araujo Goncalves<sup>1</sup>, A. Silva Ferreira<sup>1</sup>, H. Marques<sup>1</sup>, H. Soares<sup>2</sup>, M.S. Carvalho<sup>2</sup>, M.S. Santos<sup>2</sup>, N. Cardim<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Hospital Luz, Imaging Center, Lisbon, Portugal; <sup>2</sup>Hospital Santa Cruz, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisbon, Portugal

**Introduction:** The evidence on the prognostic value of coronary CT angiography (CCTA) is increasing, but data on its predictive value over longer periods of follow-up are still scarce. The "warranty time" of a normal CCTA is particularly important since it may impact on the downstream use of other tests. The purpose of this study was to assess the midterm prognostic value of a normal CCTA.

**Methods:** We followed up 1443 consecutive patients (pts) who underwent CCTA (Dual Source 64 slice) from February 2007 through May 2011. Patients with known coronary artery disease and/or those undergoing CCTA for suspected acute coronary syndrome were excluded from this analysis. The presence of coronary plaque and the severity of stenosis ( $\geq$  or  $<$  50%) were assessed. Follow-up on major adverse events (all cause mortality, non fatal myocardial infarction or coronary revascularization  $>$ 90 days after CCTA) was obtained for 1284 patients by telephone interview and/or review of clinical records.

**Results:** 561 pts (43.7%) had a normal CCTA (without visible plaque), 524 (40.8%) had plaque(s) with  $<$ 50% stenosis and 199 pts (15.5%) had at least one stenosis  $\geq$ 50%. During a median follow-up of 2.5 years (interquartile range 2.0-3.4 years, 89% completion rate), 36 events occurred (13 deaths, 2 myocardial infarctions and 21 late revascularizations). The annualized event rates were 0.33% (95% CI: 0.00-0.87%) for patients without plaque on CCTA, 1.00% (95% CI: 0.09-1.9%) for patients with plaques causing  $<$ 50% stenosis, and 2.28% (95% CI: 0.16-4.40%) for those with stenosis  $\geq$ 50% (figure).

**Conclusions:** CCTA provides important and durable prognostic information. Pa-



Kaplan-Meier survival curves

tients with normal CCTA seem to have excellent prognosis up to at least 2.5 years. Patients with nonobstructive CAD have an intermediate risk of events.

## CHALLENGING CLINICAL ISSUES IN PULMONARY HYPERTENSION

## P226 | BEDSIDE

## Demythologizing pulmonary artery aneurysm: prevalence and associated complications in a large pulmonary arterial hypertension population

J.M. Montero Cabezas, M.J. Ruiz Cano, L. Alvarez Acosta, B. Barrios Garrido-Lestache, J. Delgado Jimenez, M.A. Gomez Sanchez, A. Jurado Roman, J. Molina Martin De Nicolas, E. Gomez Mariscal, P. Escribano Subias. University Hospital 12 de Octubre, Department of Heart Transplant and Pulmonary Hypertension, Madrid, Spain

**Purpose:** Pulmonary artery aneurysm (PAA) is a rare condition, usually described as an autopsy finding. Severe pulmonary hypertension (PH) is an important factor involved in its pathogenesis. Few data is available about PAA prevalence in group 1 PH patients, but incidence is increasing in living individuals due to PA imaging techniques. Nevertheless, evolution, prognosis and treatment of this disease are not well established. Potentially fatal complications associated to PAA can occur, and its prevalence and management remain uncertain

**Methods:** Among 566 patients followed in our national reference PH unit, 393 were categorized as group 1 and 1' PH of Dana Point Classification. PAA was defined as PA diameter  $>$ 40 mm. Computed tomography or magnetic resonance was performed as part of PH study protocol or due to symptoms suggesting complications. Haemodynamic and clinical parameters were collected. Average follow-up time from PAA diagnosis was 2,58 $\pm$ 1,5 years

**Results:** 48 PAA (12,2% of cohort, mean pulmonary vascular resistances 13,7 $\pm$ 8,7mmHg) were detected by CT (92%) or MR (8%). Associated PH etiologies: idiopathic (31%), congenital (35%), toxic oil syndrome (14%), connective tissue diseases (6%), veno-occlusive disease (4%) and others (8%). Mean PA diameter was 48 $\pm$ 8 mm, and both right (RPA) and left (LPA) PA were dilated in 64% cases. 10 patients died during follow-up (21%) and 1 (2%) underwent lung transplantation. 37 patients (77%) were asymptomatic and PAA was an incidental finding. 11 patients (23%) showed symptoms suggesting associated complications: 5 left main coronary artery compression (LCMAC); 2 both LMCAC and PAA partial thrombosis; 2 compressive lung atelectasis; 1 LPA dissection and 1 RPA thrombosis. Complicated PAA showed higher diameter than non-complicated PAA (58 $\pm$ 10 vs 46 $\pm$ 5 mm). There was no mortality related to complications. No changes were observed in mean PA diameter (49 $\pm$ 12mm) during follow-up, despite optimization of specific PH treatment (49% received endothelin receptor antagonists, 56% phosphodiesterase type 5 inhibitors, 35% prostanoids)

**Conclusion:** Prevalence of PAA in our group 1 PH cohort was 12,2%. Immediate diagnosis when clinical suspicion of complicated PAA is high, could explain why even though complications rate was 23%, there was no mortality associated with them. According to our results a closer follow-up might be considered in those PAA with diameters greater than 55 mm. Treatment of these complications in this high risk patients remain uncertain. To the best of our knowledge, this is the largest series of PAA in group 1 PH patients reported in literature

## P227 | BEDSIDE

## Genotype to phenotype correlations in heritable pulmonary arterial hypertension

F. Terzi, M. Palazzini, C. Bachetti, A. Albini, E. Monti, F. Dardi, G. Mazzanti, A. Manes, A. Branzi, N. Galie'. Department of Specialized, Diagnostic and Experimental Medicine, BOLOGNA, Italy

**Purpose:** Autosomal dominant inheritance of germline mutations of the bone