

O Valor Prognóstico e o uso Clínico da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Pacientes Assintomáticos após Intervenção Coronariana Percutânea

The Prognostic Value and Clinical Use of Myocardial Perfusion Scintigraphy in Asymptomatic Patients after Percutaneous Coronary Intervention

Larissa Franco de Andrade,^{1,2} Ana Carolina Souza,¹ Thais Peclat,¹ Caio Bartholo,¹ Thalita Pavanelo,¹ Ronaldo de Souza Leão Lima^{1,2}

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Clínica de Diagnóstico por Imagem,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamentos: O papel da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) no seguimento de pacientes assintomáticos após intervenção coronariana percutânea (ICP) não está estabelecido.

Objetivos. Avaliar o valor prognóstico e o uso clínico da CPM em pacientes assintomáticos após ICP.

Métodos: Foram selecionados pacientes que realizaram CPM consecutivamente entre 2008 e 2012 após ICP. As CPM foram classificadas em normais e anormais, os escores de perfusão, escore somado do estresse (SSS) e escore somado da diferença (SDS) foram calculados e convertidos em porcentagem de defeito perfusional total e de defeito isquêmico. O seguimento foi por meio de entrevistas telefônicas e consulta ao Sistema de Informação de Mortalidade. Desfechos primários foram morte, morte cardiovascular e infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal e desfecho secundário foi revascularização. Regressão logística e método de COX foram utilizados para identificar os preditores de eventos e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: 647 pacientes foram acompanhados por $5,2 \pm 1,6$ anos. 47% das CPM foram normais, 30% anormais com isquemia e 23% anormais sem isquemia. Ocorreram 61 mortes, 27 cardiovasculares, 19 IAM não fatais e 139 revascularizações. A taxa anual de óbitos foi superior naqueles com perfusão anormal sem isquemia comparada aos grupos com isquemia e perfusão normal ($3,3\% \times 2\% \times 1,2\%$, $p = 0,021$). A taxa anual de revascularização foi 10,3% no grupo com isquemia, 3,7% naqueles com CPM normal e 3% naqueles com CPM anormal sem isquemia. Foram preditores independentes de mortalidade e revascularização, respectivamente, defeito perfusional total maior que 6% e defeito isquêmico maior que 3%. Quarenta e dois por cento dos pacientes realizaram CPM menos de 2 anos após ICP e não foram observadas diferenças relevantes em relação aos que realizaram após esse período.

Conclusão: Embora esta informação não esteja contemplada em diretrizes, neste estudo a CPM foi capaz de prever eventos em pacientes assintomáticos após ICP, independente do momento de realização. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Palavras-chave: Infarto do Miocárdio; Doença da Artéria Coronariana; Revascularização Miocárdica; Prognóstico; Coração/diagnóstico por imagem; Intervenção Coronária Percutânea.

Abstract

Background: The role of myocardial perfusion scintigraphy (MPS) in the follow-up of asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention (PCI) is not established.

Objectives: To evaluate the prognostic value and clinical use of MPS in asymptomatic patients after PCI.

Methods: Patients who underwent MPS consecutively between 2008 and 2012 after PCI were selected. The MPS were classified as normal and abnormal, the perfusion scores, summed stress score (SSS), and the summed difference score (SDS) were calculated and converted into percentage of total perfusion defect and ischemic defect. The follow-up was undertaken through telephone interviews and consultation with the Mortality Information System. Primary endpoints were death, cardiovascular death, and nonfatal acute myocardial infarction (AMI), and secondary endpoint was revascularization. Logistic regression and COX method were used to identify the predictors of events, and the value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: A total of 647 patients were followed for 5.2 ± 1.6 years. 47% of MPS were normal, 30% were abnormal with ischemia, and 23% were abnormal without ischemia. There were 61 deaths, 27 being cardiovascular, 19 non-fatal AMI, and 139 revascularizations. The annual death rate was higher in those with abnormal perfusion without ischemia compared to the groups with ischemia and normal perfusion ($3.3\% \times 2\% \times 1.2\%$, $p = 0.021$). The annual revascularization rate was 10.3% in the ischemia group, 3.7% in those with normal MPS, and 3% in those with abnormal MPS without ischemia. The independent predictors of mortality and revascularization were, respectively, total perfusion defect greater than 6%, and ischemic defect greater than 3%. Forty-two percent of the patients underwent MPS less than 2 years after PCI, and no significant differences were observed in relation to those who underwent it after that period.

Conclusion: Although this information is not contemplated in guidelines, in this study MPS was able to predict events in asymptomatic after PCI patients, regardless of when they were performed. (Arq Bras Cardiol. 2018; [online].ahead print, PP.0-0)

Keywords: Myocardial Infarction; Coronary Artery Disease; Myocardial Revascularization; Heart/diagnostic imaging; Percutaneous Coronary Intervention.
Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Larissa Franco de Andrade •

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 - 8ª. Andar. CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: larifandrade@yahoo.com.br

Artigo recebido em 23/01/2018, revisado em 04/06/2018, aceito em 02/07/2018

Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) constitui a principal causa de morte no mundo.¹ A intervenção coronária percutânea (ICP) é atualmente o método de revascularização do miocárdio mais empregado em todos os cenários clínicos da DAC.² Entretanto, apesar dos avanços técnicos e farmacológicos ocorridos nas últimas décadas, os pacientes submetidos à revascularização percutânea permanecem sob risco de desenvolver eventos cardiovasculares e os principais mecanismos responsáveis são a reestenose e a progressão da doença aterosclerótica.^{3,4}

Os testes funcionais, incluindo a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), são recomendados na avaliação de pacientes que desenvolvem sintomas após a ICP.^{2,5} Na presença de isquemia significativa, uma nova revascularização pode ser aventada. Em contrapartida, no seguimento de pacientes assintomáticos, apesar de estudos terem demonstrado a capacidade da CPM de prever eventos futuros,⁶ as diretrizes não recomendam a solicitação de testes funcionais de rotina no período inferior a 2 anos, sendo aceitável a sua realização nesse intervalo apenas em subgrupos específicos, como naqueles submetidos à revascularização incompleta ou com passado de isquemia silenciosa, nos quais uma nova abordagem é viável.^{2,5}

O estudo atual tem como objetivos avaliar a associação entre os fatores clínicos e cintilográficos dos pacientes assintomáticos submetidos à CPM após ICP e a ocorrência de desfechos, estimar a prevalência de isquemia e seus preditores, avaliar as indicações e o momento de realização da CPM nesses pacientes e comparar as características dos pacientes que realizaram CPM no intervalo inferior e superior a 2 anos após a ICP.

Métodos

População

Entre as 6.698 CPM realizadas de forma consecutiva na Clínica de Diagnóstico por Imagem no Rio de Janeiro entre março de 2008 e novembro de 2012, foram identificados 1.220 exames de pacientes previamente submetidos à ICP. Desses, 322 foram excluídos pois os pacientes apresentavam sintomas no momento da sua realização e 186 por já terem sido submetidos à cirurgia de revascularização. Quarenta e seis pacientes fizeram mais de um exame no período e, nesses casos, apenas o primeiro exame foi considerado. Assim, 647 pacientes constituíram a amostra do estudo, como demonstrado na Figura 1.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Clementino Fraga Filho e cada paciente assinou um termo de consentimento para inclusão de suas informações no banco de dados, incluindo características clínicas e os dados do exame.

Protocolo das imagens

As CPM foram realizadas utilizando o protocolo de 2 dias. Na fase de repouso foi injetada uma dose de 20 mCi ^{99m}Tc-sestamibi com aquisição das imagens após 30 a 40 minutos, e na fase de estresse foi injetada uma dose de

20 mCi de ^{99m}Tc-sestamibi durante o teste ergométrico ou estresse farmacológico e realizada aquisição das imagens após 15 a 30 minutos. Os protocolos de estresse físico e farmacológico foram executados conforme descrito em estudo prévio.⁷ As imagens da CPM foram adquiridas pela técnica de gated-SPECT em gama câmara Ventri, GE Healthcare.

Os exames foram classificados como normais ou com defeitos de perfusão reversíveis; fixos ou mistos. A análise visual semiquantitativa foi realizada por dois cardiologistas com ampla experiência, de forma independente, por meio do escore padrão de 17 segmentos, no qual a quantificação da captação do radiotraçador foi avaliada em cada segmento, de forma graduada em uma escala de 0 a 4, sendo 0 = captação normal; 1 = leve redução da captação; 2 = moderada redução da captação, 3 = grave redução da captação; 4 = ausência de captação.⁸

Os valores atribuídos a cada um dos 17 segmentos foram adicionados na fase de estresse, denominado escore somado do estresse (SSS) e na fase de repouso, denominado escore somado de repouso (SRS). A diferença entre esses dois escores é denominada escore somado da diferença (SDS) e representa o grau de reversibilidade transitória. CPM anormal foi definida pelo SSS > 3 e CPM anormal com isquemia pelo SDS > 1. SSS e SDS foram convertidos, respectivamente, em porcentagem de defeito perfusional total e de defeito isquêmico dividindo o escore por 68 (valor máximo do escore) e, em seguida, multiplicando por 100. A fração de ejeção (FE) e os volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo foram medidos de forma automática utilizando o *software*.

Seguimento

O seguimento dos pacientes foi realizado por meio de entrevistas telefônicas semestrais e aplicação de questionário padronizado. Os óbitos foram confirmados por consulta à base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), sendo identificada a causa básica de morte e considerada cardiovascular todas aquelas incluídas no capítulo IX da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), que engloba as doenças do aparelho circulatório. Os pacientes não contatados por meio de ligações foram considerados vivos se não encontrados no banco de dados do SIM, porém foram considerados como perda de seguimento em relação aos demais desfechos. Os desfechos primários foram mortalidade, mortalidade cardiovascular e IAM não fatal, e a revascularização cirúrgica ou percutânea foi considerada desfecho secundário.

Análise estatística

A análise foi realizada no programa SPSS versão 23.0. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências e percentagens e comparadas utilizando o teste qui-quadrado. As variáveis numéricas são apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com o padrão de distribuição de normalidade avaliado pelo teste de Kolmogorov-Sminorv, e comparadas utilizando testes *t* de Student ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Variáveis com significância estatística na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado, utilizando a

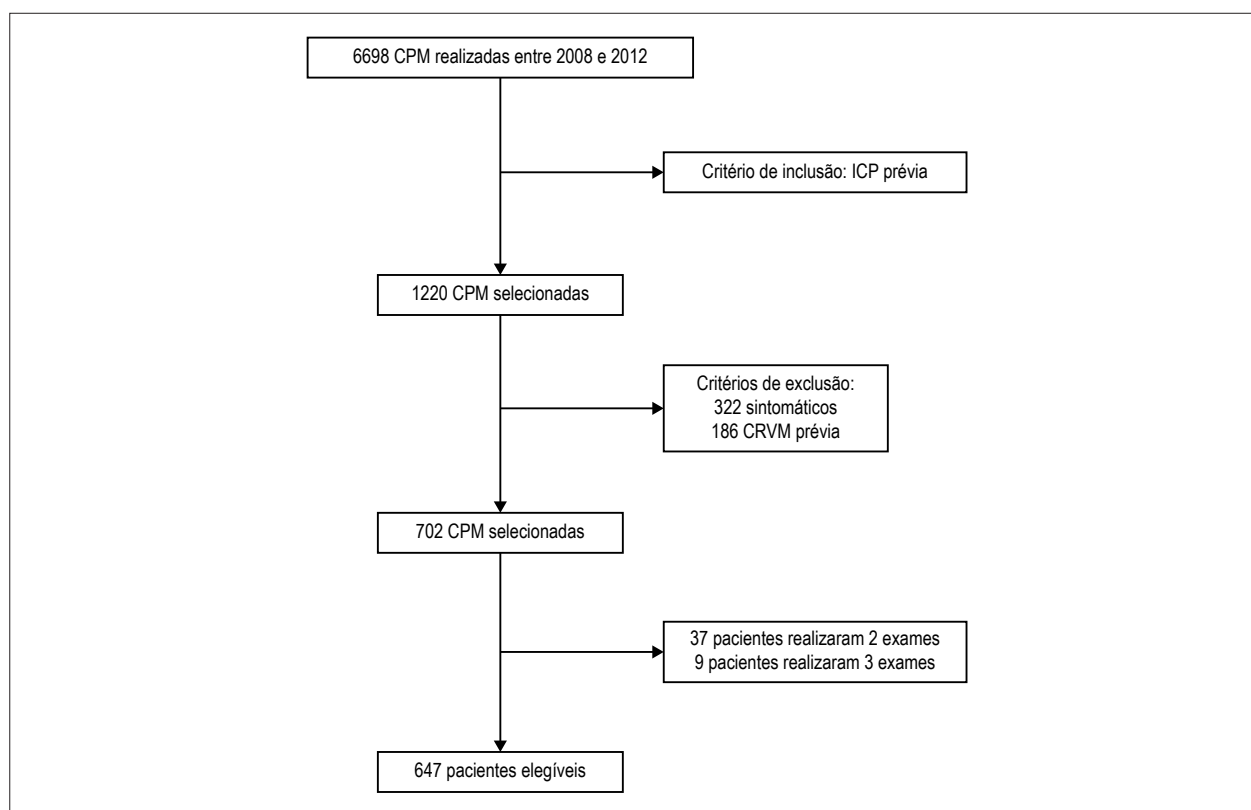


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos pacientes. CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; ICP: intervenção coronariana percutânea; CRVM: cirurgia de revascularização do miocárdio.

regressão logística e o modelo de COX. Variáveis com correlações significativas entre si foram excluídas do modelo. Curvas de sobrevivência de diferentes subgrupos foram avaliadas pelo estimador de Kaplan Meier e comparadas entre si pelo teste *logrank*. Significância estatística foi definida como um valor de $p < 0,05$.

Resultados

Foram incluídos 647 pacientes e o tempo médio de seguimento foi de $5,2 \pm 1,6$ anos para análise da mortalidade. Na análise dos demais desfechos, houve perda de seguimento de 18 pacientes e o tempo médio de acompanhamento foi de $3,9 \pm 1,5$ anos. A análise das características demográficas da população, conforme demonstrado na Tabela 1, revelou média de idade de $66,1 \pm 10$ anos e predomínio do sexo masculino. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi o fator de risco mais frequente, seguido de dislipidemia e diabetes melito (DM). Cinquenta e três por cento apresentavam história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM). Os 18 pacientes perdidos no seguimento foram comparados aos 629 contatados e não foram observadas diferenças clínicas estatisticamente significantes entre os dois grupos.

A mediana das datas das ICP prévias foi março de 2008 e 44% foram realizados no contexto de síndrome coronariana aguda (SCA). O intervalo de entre a ICP e a CPM obteve mediana de 3 anos e foi inferior a 2 anos em 42% dos casos.

Tabela 1 – Características da população do estudo

Características	N (%) ou média \pm DP
Idade (anos), média \pm DP	66,1 \pm 10
Sexo masculino	464 (72%)
Hipertensão arterial	411 (64%)
Dislipidemia	378 (58%)
Diabetes melito	189 (29%)
IAM prévio	342 (53%)
Tabagismo atual	48 (7%)
Tabagismo prévio	204 (32%)
História familiar de DAC	193 (30%)

DP: desvio padrão; DAC: doença arterial coronariana; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Entre as indicações da CPM, a realização de exame de controle após ICP foi a mais frequente, chegando a 75% dos casos. A revascularização incompleta foi a segunda justificativa mais comum (12%), seguida de avaliação pré-operatória (7%). O protocolo de estresse físico foi utilizado em 59,5% dos exames. As CPM foram normais em 47% dos pacientes, anormais sem isquemia em 23% e anormais com isquemia em 30%. IAM prévio e a revascularização incompleta como indicação da CPM

estiveram associados de forma independente à presença de isquemia, como mostra a Tabela 2.

Durante o seguimento, foram registradas 61 mortes, sendo 27 por causas cardiovasculares. A mortalidade foi maior entre os pacientes com CPM anormal sem isquemia, seguido pelo grupo com CPM anormal com isquemia, e menos encontrada no grupo com perfusão normal, sendo a taxa anual de óbitos em cada grupo, respectivamente, 3,3%, 2% e 1,2%. A mortalidade cardiovascular seguiu o mesmo padrão de incidência nos grupos, com taxa anual de 1,4%, 0,9% e 0,5%, respectivamente.

Ocorreram 19 IAM não fatais e esse desfecho também foi mais prevalente entre aqueles com CPM anormal sem isquemia comparado aos demais participantes, porém sem relevância estatística.

Foram documentadas 139 revascularizações, 10 pacientes realizaram cirurgia de revascularização miocárdica, 126 foram submetidos à ICP e 3 realizaram ambas. Entre os grupos, a revascularização foi mais frequente entre os pacientes com isquemia, com taxa anual de 10,3%, e menos expressiva entre os pacientes com perfusão normal e anormal sem isquemia, nos quais teve taxa anual de 3,7% e 3%, respectivamente. Os dados sobre a ocorrência dos desfechos de acordo com os grupos de perfusão estão demonstrados na Tabela 3.

Na análise univariada, incluindo características clínicas e cintilográficas, foram considerados preditores de mortalidade idade maior que 70 anos, HAS, DM, utilização do protocolo de estresse farmacológico, indicação da CPM de avaliação pré-operatória e defeito perfusional total maior que 6%. Após ajuste multivariado, com exceção da HAS, as demais variáveis emergiram como preditores independentes de morte (Tabela 4). A curva de Sobrevida de Kaplan-Meier estratificada por faixas do defeito perfusional total na Figura 2 revela a relação direta entre a extensão do defeito e a mortalidade, em especial, quando o mesmo atinge valores maiores que 6%.

Os preditores independentes de nova revascularização foram a revascularização incompleta como indicação da CPM, o intervalo entre a ICP e a CPM menor que 2 anos e o defeito isquêmico maior que 3%, como mostra a Tabela 5. A curva de Kaplan-Meier estratificada por faixas do defeito

isquêmico demonstra a forte associação entre a extensão da isquemia e a ocorrência do desfecho (Figura 2). O único fator associado de forma independente à mortalidade cardiovascular foi o defeito perfusional total maior que 6% e ao IAM não fatal foi a presença de DM.

Ao analisar o grupo de pacientes com isquemia na CPM ($n = 189$), observou-se entre aqueles submetidos à nova revascularização (36%), maior presença do sexo masculino ($73\% \times 63\%$, $p = 0,031$), maior frequência de revascularização incompleta como indicação da CPM ($39\% \times 14\%$, $p = 0,02$) e maior prevalência do intervalo entre a ICP prévia e a CPM menor que 2 anos ($54\% \times 30\%$, $p = 0,001$), comparado ao grupo que não sofreu a intervenção (64%). A extensão do defeito isquêmico foi maior entre os pacientes revascularizados ($7\% \times 6\%$, $p = 0,162$), porém, diferente do esperado, sem significância estatística. De forma semelhante, a mortalidade foi menor entre os revascularizados ($9\% \times 12\%$, $p = 0,453$), entretanto, sem valor estatístico.

Ao comparar as populações que realizaram CPM no intervalo inferior e superior a 2 anos após a ICP, não foram observadas diferenças clínicas ou cintilográficas significativas entre as mesmas. A mortalidade no período de seguimento também foi semelhante, como demonstrado na Figura 3.

Discussão

A utilização da CPM no seguimento de pacientes assintomáticos após ICP vem sendo estudada nas últimas décadas. Os primeiros estudos avaliaram a realização da CPM nos primeiros 6 meses após o procedimento,⁹⁻¹² em seguida, autores procuraram estabelecer o uso desse teste funcional mais tardiamente nesse subgrupo;^{13,14} A maioria das publicações incluiu pacientes que realizaram CPM após intervalos fixos após a ICP, que variaram de 4 meses¹² a 60 meses.¹⁴ No estudo atual, esse intervalo foi variável, de dias a anos, permitindo a avaliação do valor prognóstico da CPM quando realizada em intervalos variados após a revascularização percutânea.

No presente estudo, foram incluídos 647 pacientes e o tempo médio de seguimento foi de 5,2 anos. Estudos prévios selecionaram um número menor de participantes, variando de 196¹³ a 370 pacientes,¹¹ e tiveram tempo de acompanhamento inferior, em média de 3 anos. Em relação às características da

Tabela 2 – Preditores de isquemia

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

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

Tabela 3 – Desfechos de acordo com perfusão

Desfechos	Normal	Anormal com isquemia	Anormal sem isquemia	Valor de p
Pacientes, n	304	193	150	
Morte (61)	19 (6,3%)	21 (10,9%)	21 (14%)	0,021
Morte cardiovascular (27)	7 (2,3%)	9 (4,7%)	11 (7,3%)	0,064
Pacientes, n	295	289	245	
IAM não fatal (19)	10 (3,4%)	3 (1,5%)	6 (4,1%)	0,855
Revascularização (139)	52 (17,6%)	68 (36%)	19 (13,1%)	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio.

Tabela 4 – Preditores de mortalidade

Características	Análise univariada HR (95% CI)	Valor de p	Análise multivariada HR (95% CI)	Valor de p
Idade > 70 anos	4,27 (2,40 a 7,60)	< 0,001	3,40 (1,85 a 6,24)	< 0,001
Hipertensão arterial	2,26 (1,20 a 4,28)	0,010	1,48 (0,73 a 3,00)	0,276
Diabetes melito	3,50 (2,04 a 5,99)	< 0,001	2,37 (1,30 a 4,31)	0,004
Indicação CPM: pré-operatório	3,85 (1,88 a 7,90)	< 0,001	2,25 (1,02 a 4,98)	0,044
Estresse farmacológico	4,67 (2,56 a 8,50)	< 0,001	2,51 (1,35 a 4,67)	0,003
DPT > 6%	2,40 (1,40 a 4,08)	0,001	2,33 (1,31 a 4,12)	0,004

CPM: cintilografia de perfusão miocárdica; DPT: defeito perfusional total.

população, o predomínio do sexo masculino e a média de idade de 66 anos foram comuns às demais publicações e compatível com dados de literatura.¹⁵ Em contrapartida, a prevalência de comorbidades foi bastante variável. O trabalho atual apresentou maior frequência de diabéticos. Além disso, mais da metade dos participantes teve IAM prévio e a prevalência de HAS foi próxima das maiores descritas.^{11,14} Tais variações podem ser atribuídas ao emprego de diferentes definições diagnósticas das patologias. Por outro lado, podem refletir a seleção de populações com perfis de gravidade distintos, logo, com aspectos prognósticos também diferentes.

Apesar da ausência de informações sobre a ICP prévia, tendo em vista que apenas 11% dos procedimentos foram realizados antes de 2003, momento a partir do qual foram introduzidos *stents* farmacológicos, e que os exames de CPM foram efetuados em uma clínica privada em pacientes com amplo acesso ao atendimento, incluindo 30% diabéticos, acredita-se que os *stents* utilizados nas angioplastias prévias tenham sido quase que em sua totalidade, *stents* farmacológicos. Nos estudos anteriores, os pacientes foram tratados com angioplastia por balão e implante *stent* convencional⁹⁻¹³ com exceção do estudo de Zellweger et al. no qual 69% dos participantes foram abordados com *stent* farmacológico.¹⁴ Tais achados devem ser levados em consideração na interpretação dos desfechos, visto que sabidamente após o advento dos *stents* farmacológicos houve queda na incidência de complicações precoces e tardias do procedimento e, consequentemente, na ocorrência de eventos.

À despeito de as diretrizes atuais^{2,5,16} não indicarem a realização de testes funcionais de rotina, principalmente, no período inferior a 2 anos em pacientes assintomáticos após ICP, no presente estudo, 42% das CPM foram realizadas

no intervalo inferior a 2 anos após a revascularização e a realização de exame de controle foi a indicação mais frequente, independente do período. De forma semelhante, Luca et al.,¹⁷ em um estudo observacional incluindo 12.380 pacientes submetidos a ICP no Canadá no período de 2004 a 2012 e Shah et al.,¹⁸ em estudo incluindo 21046 pacientes submetidos à revascularização percutânea entre 2004 e 2007 nos EUA, observaram que 60% e 61%, respectivamente, realizaram ao menos um teste funcional no período de 2 anos.^{17,18} Uma possível justificativa para a avaliação funcional permanecer uma prática clínica frequente entre os assintomáticos após ICP é a carência de informações robustas acerca do tema que definam o correto manejo desses pacientes e o fato de as recomendações vigentes estarem baseadas na opinião de especialistas.^{2,5,16}

A prevalência de 30% de isquemia entre os pacientes foi superior à encontrada em estudos prévios. Zellweger et al.,¹⁴ detectaram isquemia em 19% dos pacientes após 60 meses da ICP e Rajagopal et al.,¹¹ em 23% dos avaliados após 3,9 meses. A exceção foi o trabalho de Galassi et al.,¹² que incluiu somente pacientes sabidamente submetidos à revascularização incompleta e conforme esperado, detectaram mais perfusões anormais. Semelhante a estudos prévios,^{9,11} a revascularização incompleta como indicação da CPM e a presença de IAM prévio foram considerados preditores independentes de isquemia. Em contrapartida, a presença de DM não foi associada de forma independente à isquemia, como descrito por outros autores. Uma possível explicação, tendo em vista que todos os pacientes são assintomáticos, é a valorização da presença da comorbidade levando à maior indicação de exames. Setenta por cento dos diabéticos desse estudo tiveram como indicação da CPM exame de controle.

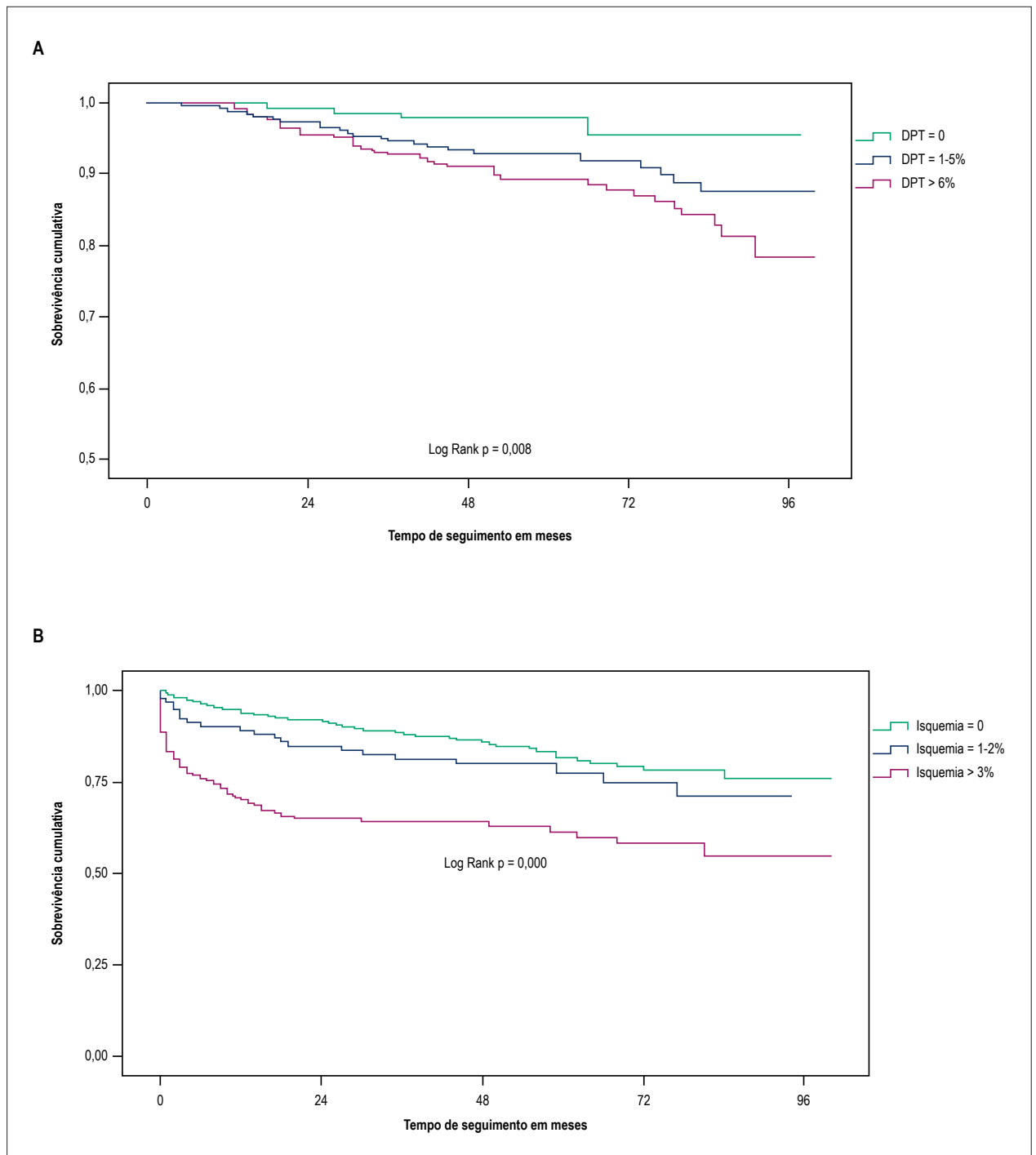


Figura 2 – A. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com faixas do defeito perfusional total (DPT). B. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de revascularização de acordo com faixas de extensão de isquemia.

Os estudos prévios que analisaram o papel da CPM no seguimento após a revascularização percutânea utilizaram o modelo de desfecho composto, o que prejudicou a comparação dos resultados. Cabe destacar que a avaliação dos eventos de forma separada, como realizada nesse trabalho, é importante porque os desfechos analisados (morte,

morte cardiovascular, IAM não fatal e revascularização) têm relevância clínica distintas e ocorreram em frequências diferentes em todos os trabalhos descritos.⁹⁻¹⁴

A taxa de mortalidade observada foi de 2% ao ano, comparável à taxa descrita por Leon et al.,¹⁹ no seguimento de 5 anos de pacientes tratados com *stent* convencional e

Tabela 5 – Preditores de resvascularização

Características	Análise univariada OR (95%)	Valor de p	Análise multivariada OR (95% CI)	Valor de p
Idade > 70 anos	0,78 (0,52 a 1,16)	0,223	0,84 (0,55 a 1,28)	0,419
Diabetes melito	1,30 (0,87 a 1,95)	0,198	1,38 (0,89 a 2,15)	0,145
IAM prévio	1,04 (0,71 a 1,52)	0,823	0,69 (0,45 a 1,06)	0,092
Indicação CPM: controle	0,41 (0,27 a 0,61)	0,000	0,86 (0,46 a 1,63)	0,655
Indicação CPM: revascularização incompleta	4,80 (2,93 a 7,87)	0,000	3,55 (1,65 a 7,60)	< 0,001
Tempo ICP-CPM < 2a	1,51 (1,35 a 1,75)	0,001	1,55 (1,36 a 1,83)	0,005
Defeito isquêmico > 3%	3,07 (2,09 a 4,64)	0,000	2,87 (1,83 a 4,51)	< 0,001

IAM: infarto agudo do miocárdio; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica.

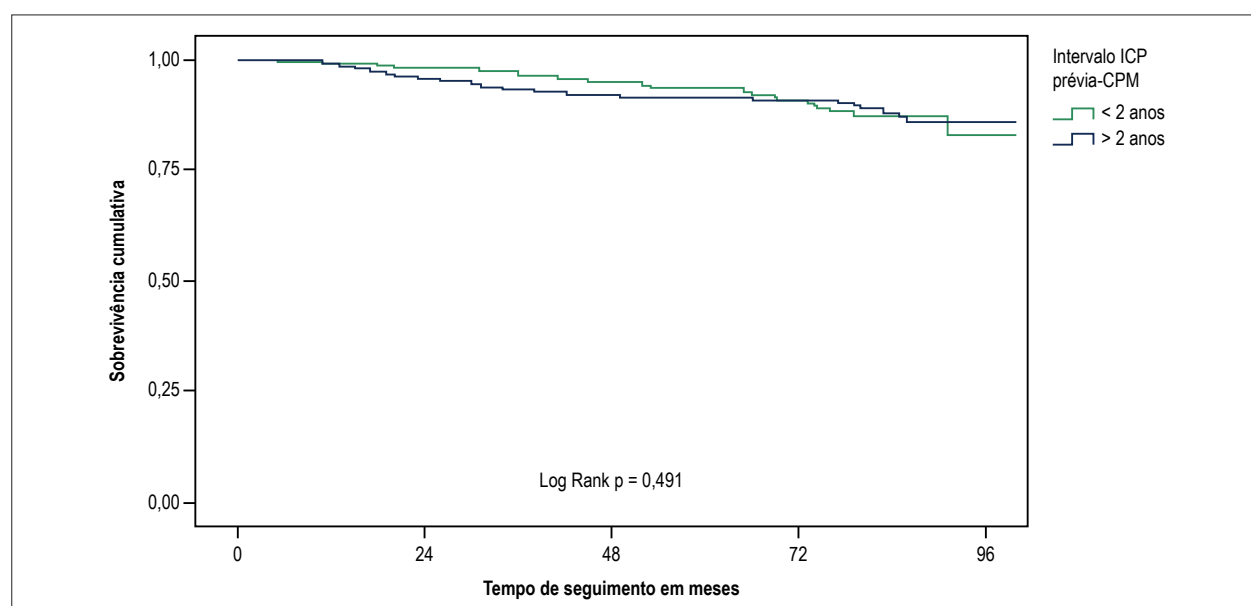


Figura 3 – Curva de Sobrevivência de Kaplan-Meier de mortalidade de acordo com intervalo ICP prévia-CPM menor ou maior que 2 anos.

farmacológico. Entretanto, fazendo comparações entre os diferentes grupos de perfusão, os pacientes com CPM anormal sem isquemia apresentaram mortalidade de 3,3% ao ano, superior à encontrada naqueles com perfusão anormal com isquemia e perfusão normal, respectivamente, 2% e 1,2%. Além disso, a extensão do defeito perfusional total foi associada de forma independente ao óbito quando maior que 6%.

Na avaliação das outras variáveis, a idade maior que 70 anos foi considerada preditor independente de mortalidade, o que é esperado na evolução natural da doença coronariana. Da mesma forma, a presença de DM foi associada ao maior risco de óbito, semelhante a dados da literatura que evidenciam envolvimento aterosclerótico mais difuso entre os diabéticos e maior propensão para desenvolver reestenose após intervenção percutânea, conferindo maior mortalidade a longo prazo.²⁰

Acampa et al.,²¹ haviam ressaltado que pacientes submetidos a estresse farmacológico têm faixa etária mais elevada e maior prevalência de preditores clínicos de isquemia comparado ao

que realizam estresse físico, tendo, portanto, prognóstico mais reservado. De maneira similar, no atual estudo, o protocolo de estresse farmacológico foi utilizado em 70% dos pacientes que foram a óbito, sendo associado significativamente ao risco de desfecho. Aspectos relacionados às indicações da CPM também influenciaram diretamente os resultados, estando a realização de exame pré-operatório associada à maior chance de morrer. Uma possível justificativa para tal achado é próprio risco inerente ao ato cirúrgico e potencial de gravidade da patologia que a motivou. Essa variável não foi abordada pelos outros estudos já citados.⁹⁻¹⁴

A despeito de não terem sido incluídos na análise multivariada devido a forte correlação com os escores de perfusão, a presença de IAM prévio e valores mais baixos da FE foram mais frequentemente encontrados entre aqueles que morreram, respectivamente, 69% × 51%, $p = 0,009$ e $47 \pm 16 \times 54 \pm 12$, $p = 0,001$. Outros estudos já haviam demonstrado o impacto da função ventricular na sobrevivência dos portadores de doença coronariana e, dentre esses, destaca-se o estudo *Coronary*

Artery Surgery Study (CASS), que observou uma relação inversa entre a FE e a mortalidade. Nesse registro, as taxas de sobrevivência após 12 anos de seguimento de coronariopatas com FE $\geq 50\%$, entre 35 e 49% e $< 35\%$ foram respectivamente, 73%, 54% e 21% ($p = 0,001$).²²

De forma semelhante ao encontrado na análise de mortalidade, os desfechos mortalidade cardiovascular e IAM não fatal tiveram maior incidência no grupo com perfusão anormal sem isquemia comparado aos demais. A ausência de significância estatística pode ser justificada pelo número pequeno de eventos, mas certamente não compromete a importância dos achados, em especial da mortalidade cardiovascular com $p = 0,064$, próximo ao considerado relevante. O único fator associado de forma independente à mortalidade cardiovascular foi o defeito perfusional total maior que 6% e ao IAM não fatal foi a presença de DM. Georgoulis et al.,¹⁰ no seguimento de 8 anos de 246 pacientes assintomáticos submetidos à CPM após ICP, também observaram que a ocorrência do desfecho composto, morte cardiovascular e IAM não fatal, foi maior quanto maior a extensão do defeito perfusional total.

A taxa anual do desfecho revascularização foi de 4,6%, mais expressiva durante o 1º ano de seguimento comparada à encontrada aos anos seguintes, $11,9\% \times 3,4\%$, respectivamente. Leon et al.,¹⁹ observaram resultados semelhantes, 20,4% dos pacientes tratados com *stent* convencional e 11,2% dos tratados com *stent* farmacológico sofreram nova abordagem no 1º ano de seguimento, em seguida, a taxa anual de revascularização foi constante de 3,5% entre o 2º e 5º anos. Diante desses achados, cabe ressaltar que, como sugerido por Leon et al.,¹⁹ os eventos ocorridos no 1º ano parecem estar relacionados ao procedimento inicial, com taxas notoriamente reduzidas da terapia convencional para terapia farmacológica, ao passo que, as revascularizações mais tardias refletem a progressão de doença, com taxa constante independente do tipo de *stent* utilizado.

Zellweger et al.,⁹ no seguimento de pacientes submetidos à intervenção percutânea, demonstraram que a taxa cumulativa do desfecho composto foi estatisticamente superior entre os pacientes com isquemia comparado aos sem isquemia na CPM, tendo a revascularização correspondido a 65% desses eventos. De maneira similar, Galassi et al.,¹² em uma coorte composta por pacientes assintomáticos submetidos à revascularização percutânea incompleta, registraram que 42% dos participantes realizaram nova abordagem no acompanhamento médio de 33 meses e que a extensão da isquemia na CPM realizada 4 a 6 meses após o procedimento foi preditora desse desfecho.

No atual estudo, além da presença e da extensão da isquemia, a revascularização incompleta como indicação da CPM e o intervalo entre a intervenção percutânea e a CPM menor que 2 anos também foram associados de forma significativa à ocorrência de revascularização. Esses resultados sugerem que a decisão pela nova abordagem provavelmente foi influenciada pelo procedimento inicial. Essa hipótese foi reforçada quando se observou que no grupo de pacientes com isquemia, entre os 36% que foram submetidos à nova revascularização houve predomínio do sexo masculino e,

novamente, da revascularização incompleta como indicação da CPM e do intervalo entre a ICP e a CPM menor que 2 anos.

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

Aldweib et al.,²³ na avaliação de 769 pacientes assintomáticos previamente submetidos à ICP com isquemia na CPM, subsequentemente encaminhados para terapia medicamentosa ou nova revascularização, encontraram entre os pacientes revascularizados maior extensão da isquemia e maior presença de DM. Diferente do estudo atual, o intervalo entre a ICP e a CPM foi similar entre os grupos e a presença de revascularização incompleta não foi mencionada. No seguimento de médio de 5,7 anos, as taxas de mortalidade foram semelhantes nos dois grupos de tratamento ($p = 0,84$).

Em nosso estudo, a mortalidade entre os que revascularizaram foi menor comparado aos que receberam tratamento clínico ($9\% \times 12\%$), porém sem significância estatística. Apesar desse estudo não ter sido delineado com essa finalidade e do possível comprometimento da análise estatística pelo pequeno número de eventos, cabe interrogar se os pacientes encaminhados à nova revascularização não seriam de maior risco e após o procedimento tiverem esse risco igualado aos direcionados para tratamento clínico.

Embora a literatura atual recomende a avaliação funcional de pacientes assintomáticos após ICP somente após 2 anos,^{2,5,16} no presente estudo, as características clínicas e os resultados da CPM, incluindo os achados na perfusão, foram semelhantes entre os pacientes que realizaram a CPM no intervalo menor e maior que 2 anos. Nessa população selecionada, a delimitação atualmente recomendada em 2 anos não separou populações distintas.

Apesar da revascularização incompleta constituir uma solução satisfatória quando a lesão culpada é identificada e possui anatomia favorável para abordagem percutânea, em especial no contexto de SCA, os pacientes com lesões remanescentes precisam ser acompanhados e estratificados, independente da presença de sintomas. No presente estudo, nesse cenário a CPM mostrou-se uma ferramenta utilizada na prática clínica capaz de fornecer informações prognósticas incrementais sobre a ocorrência de eventos, interferindo diretamente na decisão de indicar nova revascularização.

Estudos anteriores^{13,21} que realizaram CPM no seguimento de pacientes previamente submetidos à revascularização percutânea descreveram excelente prognóstico associado à perfusão normal, com taxa anual de eventos menor que 1%. De maneira similar, no estudo atual, no seguimento médio de 5 anos, entre os pacientes com perfusão normal a taxa anual de mortalidade foi de 1% e de mortalidade cardiovascular foi de 0,5%, caracterizando esse grupo como baixo risco.

Limitações

Trata-se de um estudo retrospectivo unicêntrico no qual os pacientes foram encaminhados à clínica para realização da CPM por indicação do seu médico assistente. Dessa forma, a extrapolação dos resultados deve ser feita com cautela.

Outra limitação é a ausência de informações sobre o tipo de *stent* usado no procedimento de revascularização prévio na maioria dos pacientes. Entretanto, tendo em vista que apenas 11% dos procedimentos foram realizados antes de 2003, momento a partir do qual foram introduzidos *stents* farmacológicos, e que a população foi selecionada em uma clínica privada que atende principalmente usuários de saúde complementar com prevalência de DM de 30%, acredita-se que os *stents* utilizados tenham sido quase que em sua totalidade farmacológicos.

Conclusão

Nesse estudo, a CPM realizada em pacientes assintomáticos após períodos variados da ICP foi capaz de fornecer informações prognósticas futuras, a extensão do defeito de perfusão total foi associada a maior taxa de mortalidade e morte cardiovascular, a presença e a extensão da isquemia foram associadas a maior taxa de revascularização, enquanto a perfusão normal conferiu um excelente prognóstico com baixa taxa de eventos no seguimento médio de 5 anos.

A despeito das recomendações das diretrizes, nesse estudo, 42% das CPM foram realizadas no intervalo inferior a 2 anos após a ICP e não foram observadas diferenças clínicas relevantes em relação aos que realizaram após este período.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [Access in 2017 Nov 20]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.
3. Zellweger MJ, Kaiser C, Jeger R, Brunner-La Rocca HP, Buser P, Bader F, et al. Coronary artery disease progression late after successful stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2102;59(9):793-9.
4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, Bruyne B, McPherson J, Farhat N, et al; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):226-35.
5. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380-406.
6. Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J*. 2014;167(1):77-85.
7. Lima RS, De Lorenzo A, Pantoja MR, Siqueira A. Incremental prognostic value of myocardial perfusion 99m-technetium-sestamibi SPECT in the elderly. *Int J Cardiol*. 2004;93(2-3):137-43.
8. Hendel R, Budoff MJ, Cardella JF, Chambers CE, Dent JM, Fitzgerald DM, et al. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 Key Data Elements and Definitions for Cardiac Imaging: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *Circulation*. 2009;119(1):154-86.
9. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, Jeger RV, Mueller-Brand J, Kaiser C, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):33-40.
10. Georgoulis P, Demakopoulos N, Tzavara C, Giannakou S, Valatassiu V, Tsougas I, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Clin Nucl Med*. 2008;33(11):743-7.
11. Rajagopal V, Gurm HS, Brunken RC, Pothier CE, Bhatt DL, Lauer MS. Prediction of death or myocardial infarction by exercise single photon emission computed tomography perfusion scintigraphy in patients who have recent coronary artery stenting. *Am Heart J*. 2005;149(3):534-40.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Andrade LF, Sousa AC, Peclat T, Bartholo C, Pavanelo T; Análise e interpretação dos dados e Análise estatística: Andrade LF, Lima RSL; Redação do manuscrito: Andrade LF; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima RSL.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Larissa Franco de Andrade pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob número de protocolo 1643951. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

12. Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, Ussia G, Moshiri S, Tamburino C. Usefulness of exercise myocardial scintigraphy in multivessel coronary disease after incomplete revascularization with coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):207-15.
13. Acampa W, Petretta M, Florimonte L, Mattera A, Cuocolo A. Prognostic value of exercise cardiac tomography performed late after percutaneous coronary intervention in symptomatic and symptom-free patients. *Am J Cardiol.* 2003;91(3):259-63.
14. Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, Jeger RV, Wild D, Buser PM, et al; BASKET Investigators. Prognostic value of "routine" cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):615-21.
15. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-603.
16. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/ISTS. Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471.
17. Luca SR, Koh M, Qiu FQ, Alter DA, Bagai A, Bhatia RS, et al. Stress testing after percutaneous coronary interventions: a population-based study. *CMAJ Open.* 2017;5(2):E417-23.
18. Shah BR, Cowper PA, O'Brien SM, Jensen N, Drawz M, Patel MR, et al. Patterns of cardiac stress testing after revascularization in community practice. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(16):1328-34.
19. Leon MB, Alloco DJ, Dawkins KD, Baim DS. Late clinical events after drug-eluting stents: the interplay between stent-related and natural history-driven events. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2(6):504-12.
20. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, et al; Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):766-74.
21. Acampa W, Evangelista L, Petretta M, Liuzzi R, Cuocolo A. Usefulness of stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after percutaneous coronary intervention for assessing cardiac events and time to such events. *Am J Cardiol.* 2007;100(3):436-41.
22. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation.* 1994;90(6):2645-57.
23. Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, Jaber WA, Seicean S, Marwick TH. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(15):1616-23.

