

Nome do Pesquisador Principal (PI)	CLAUDIO TINOCO MESQUITA
E-Mail do Pesquisador Principal (PI)	claudiotinocomesquita@gmail.com
Instituição de vínculo do Pesquisador	⊗ Hospital Pro-Cardiaco

Titulo do Projeto

Valor Diagnóstico e Prognóstico da Quantificação do Fluxo Sanguíneo Miocárdica pela cintilografia miocárdica em aparelho de CZT SPECT

Área de conhecimento: Cardiologia

Instituição pública parceira de ensino e pesquisa: Universidade Federal Fluminense

Qual o perfil do participante de pesquisa? ☒ ambulatorial ☐ ambulatorial e internados ☐ internados ☐ dados de prontuário

Tipo de estudo ☐ Intervencionista ☒ Observacional

Este projeto já possui financiamento ? ☐ sim ☒ não

Valor solicitado (R\$ - Até R\$ 50.000,00) 50000
(APENAS NÚMEROS)

Valor total do projeto (R\$)
(Valor financiado + Valor solicitado)

O estudo será randomizado? ☐ Sim ☒ Não ☐ não se aplica

O estudo será multicentrico? ☐ Sim ☒ Não ☐ não se aplica

O estudo é internacional? ☐ Sim ☒ Não

Introdução

Nos últimos anos diversos avanços têm sido agregados aos exames de cintilografia com o objetivo de melhorar a sua acurácia. Um dos mais importantes avanços remonta à incorporação dos novos equipamentos de SPECT com detectores de Cadmio-zinco-telúrio (CZT) que aumentam a sensibilidade e a resolução energética. Estas novas características permitem a realização de exames de modo mais rápido, mais acurado, com menos atividades injetadas e com mais conforto para os pacientes. Uma das possibilidades mais interessantes trazidas por estes equipamentos é a realização de aquisições dinâmicas SPECT, que tornam factível a avaliação da cinética dos traçadores no miocárdio de modo dinâmico e a consequente mensuração de modo quantitativo do fluxo sanguíneo miocárdico. A Tomografia por Emissão de Pósitrons é considerada o padrão-ouro para medida do fluxo sanguíneo do miocárdio, sendo esta realizada em unidade absolutas (mL/min/g de massa do miocárdio), que é medida tanto em repouso (fluxo sanguíneo de repouso - FSR) como no pico da hiperemia decorrente do estresse (fluxo sanguíneo de estresse - FSE). A razão do FSE dividido pelo FSR é denominada de Reserva de Fluxo Miocárdica (RFM) e tem sido demonstrada, através de múltiplos estudos, como um poderoso marcador prognóstico e diagnóstico em diversas populações e em múltiplos cenários clínicos (4-6). Entre as vantagens mais significativas decorrentes da mensuração quantitativa do fluxo miocárdico destacam-se a melhoria na detecção da extensão e gravidade da limitação do fluxo em pacientes com doença coronariana permitindo a detecção de casos de isquemia balanceada do miocárdio, bem como a avaliação de doença microvascular. Uma reserva de fluxo miocárdica normal (RFM > 2,0) exclui de modo efetivo DAC epicárdica de alto risco, sendo associada a menos de 3% de chance de lesão de tronco de coronária esquerda ou doença trivascular na angiografia invasiva (7). Da mesma forma a presença de um FSE normal e uma RFM > 2,0, mesmo em um paciente com aterosclerose obstrutiva, exclui de modo seguro a DAC epicárdica obstrutiva e doença coronariana microvascular como causas dos sintomas dos pacientes (8). Mais importante do que a capacidade diagnóstica das medidas do fluxo sanguíneo do miocárdio parece ser a implicação prognóstica destas informações. Uma RFM > 2,0 está associada com baixo risco de eventos cardíacos adversos, incluindo morte cardíaca e infarto do miocárdio (4). Agostini et al realizaram um estudo comparativo com PET como padrão-ouro e demonstraram que a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e da RFM pela técnica de SPECT-CZT dinâmico com ^{99m}Tc-sestamibi é factível e confiável. Um dos objetivos do nosso estudo é avaliar o Valor Diagnóstico e Prognóstico da Quantificação do Fluxo Sanguíneo Miocárdica pela cintilografia miocárdica em aparelho de CZT SPECT no mundo real de pacientes consecutivamente encaminhados para realização do exame de fluxo miocárdico no equipamento de CZT-SPECT.

Justificativa do estudo

A utilização dos equipamentos de CZT-SPECT permite o aumento do acesso de pacientes e de médicos solicitantes a exames com análises do fluxo miocárdica de sangue e assim melhorar o manejo dos pacientes, caso confirmados os achados que respaldam seu isso na prática clínica. Para isto iremos avaliar as características operacionais diagnósticas das medidas de fluxo sanguíneo miocárdico quantitativas obtidas com CZT-SPECT de perfusão miocárdica na prática clínica. Através de um estudo de coorte prospectivo e retrospectivo de acompanhamento dos pacientes consecutivos submetidos ao exame poderemos correlacionar os achados clínicos e cintilográficos com achados angiográficos anatômicos e com os desfechos clínicos.

Hipótese Principal do Estudo

Hipótese: A utilização de medidas de fluxo sanguíneo miocárdico quantitativas obtidas com equipamento de CZT-SPECT em estudos de cintilografia de perfusão miocárdica na prática clínica apresenta uma correlação positiva com os achados angiográficos anatômicos, demonstrando sua eficácia como método diagnóstico complementar no estudo de pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. Além disso, a identificação de anormalidades no fluxo sanguíneo miocárdico quantitativo estará associada a desfechos clínicos adversos, como eventos cardiovasculares maiores, revascularização miocárdica e mortalidade, o que confirma a relevância prognóstica dessa técnica.

Objetivos gerais e específicos

3.1. Objetivo geral:

Correlacionar as medidas de fluxo sanguíneo miocárdico quantitativas obtidas com CZT-SPECT de perfusão miocárdica na prática clínica com achados clínicos, perfusionais e com os dados obtidos da angiografia coronariana invasiva ou não-invasiva.

3.2. Objetivos específicos:

3.2.1. Correlacionar as medidas de fluxo sanguíneo miocárdico quantitativas obtidas com CZT-SPECT de perfusão miocárdica com desfechos clínicos adversos: morte geral, morte cardiovascular, infarto não-fatal, revascularização miocárdica, internação por síndrome coronariana aguda, acidente cerebrovascular, morte súbita revertida.

3.2.3. Avaliar a reprodutibilidade das medidas de fluxo sanguíneo miocárdico quantitativas obtidas com CZT-SPECT de perfusão miocárdica através da avaliação intra e interobservador.

3.2.3. Identificar a prevalência de pacientes com anormalidades de fluxo miocárdica sanguíneo que tenham ausência de doença coronariana obstrutiva (INOCA) e a performance diagnóstica da técnica com CZT-SPECT.

3.2.4. Identificar a capacidade de técnicas de aprendizado de máquina desenvolvidas a partir do banco de dados de exames de perfusão miocárdica no equipamento de CZT-SPECT predizerem anormalidades no fluxo sanguíneo miocárdico.

3.2.5. Correlacionar as medidas de fluxo sanguíneo miocárdico quantitativas obtidas com CZT-SPECT de perfusão miocárdica anormalidades na função miocárdica sistólica conforme o GATED-SPECT e a medida da dilatação transitória do ventrículo esquerdo.

Metodologia

Estudo observacional, de coorte prospectivo e retrospectivo. Amostra de conveniência obtida a partir de pacientes consecutivos atendidos na instituição encaminhados para realização de cintilografia de perfusão miocárdica.

O estudo incluirá os pacientes submetidos à cintilografia miocárdica da instituição que tenham realizado cintilografia de perfusão miocárdica e que tenham também realizado a avaliação da reserva de fluxo miocárdica em equipamento de CZT-SPECT. Serão excluídos os pacientes que não estiverem aptos a realizar o exame de perfusão miocárdica com estresse farmacológico, tendo em vista que é pre-requisito para avaliação de reserva de fluxo miocárdica.

Técnica do Exame: O exame será realizado em equipamento D-SPECT (Spectrum Dynamics) em duas fases, que podem ser no mesmo dia ou em dias diferentes, a depender da indicação de cada paciente. Inicia-se com uma anamnese estruturada realizada por um médico do setor de medicina nuclear, logo em seguida, inicia-se a fase de obtenção do fluxo sanguíneo de repouso com a administração de de 99mTc-sestamibi, com aquisição de imagem simultaneamente com a infusão do radiotraçador na forma de uma aquisição no modo list-mode. Após 30 min a 1h da administração do radiotraçador são adquiridas as imagens perfusionais de repouso. Subsequentemente inicia-se a segunda fase, denominada estresse, que é realizada com estresse medicamentoso (dipiridamol ou adenosina), onde também é administrado o traçador, em atividade 3X maior que inicialmente administrada, para obtenção das imagens do fluxo sanguíneo de estresse em aquisição em list-mode. Após 15 a 30 minutos são iniciadas a aquisição das imagens de perfusão de estresse.

O seguimento dos pacientes será realizado em 3, 6, 12 e 24 meses após estes serem submetidos ao procedimento. O acompanhamento será por via telefônica para aferir os desfechos:

- Infarto não-fatal
- Morte cardiovascular
- Morte geral
- Revascularização Miocárdica
- Internação Cardiovascular
- Acidente cerebrovascular
- Morte súbita ressuscitada

Serão analisadas as variáveis clínicas e demográficas: idade, sexo, sintomas cardiovasculares, uso de medicamentos, fatores de risco cardiovasculares, história de doença coronariana prévia; número de vasos, severidade e extensão de obstruções coronarianas; história de revascularização prévia.

Do exames de cintilografia realizado serão analisadas as variáveis hemodinâmicas e eletrocardiográficas durante o exame de estresse, achados perfusionais, da função ventricular esquerda e do sincronismo ventricular derivados do software QPS, dilatação ventricular esquerda

PROCESSAMENTO DAS IMAGENS DA CINTILOGRAFIA: Técnica : Todos os exames serão processados utilizando-se o pacote de programas de processamento de imagens QPS kinetic (Cedars-Sinai) que acompanha o D-SPECT e que permite a avaliação das medidas quantitativas do fluxo miocárdico e a análise da perfusão miocárdica. A análise da contratilidade global e segmentar e da fração de ejeção foi feita pelo Gated SPECT. O modelo de segmentação miocárdica utilizado foi o de 17 segmentos. A correção de atenuação, quando utilizada, será realizada com o mapa de atenuação gerado por deep learning derivado de espalhamento de fótons por software proprietário Truccor.

VARIÁVEIS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados demográficos, clínicos e cintilográficos serão incluídos em um banco de dados em programa EXCEL e em Redcap criado especificamente para realização do estudo. Será garantido sigilo dos dados que serão guardados de modo anonimizado sendo que não será possível identificação do paciente do exame após a sua inserção no banco de dados.

Os dados clínicos referentes ao atendimento dos pacientes, assim como os resultados de exames laboratoriais serão obtidos das fichas de anamnese arquivadas na Instituição. Serão consideradas como variáveis clínicas sexo, idade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, diabetes melito, história familiar de doença arterial coronariana, obesidade, história de IAM, revascularização miocárdica cirúrgica (RVM) ou angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) prévios.

As variáveis cintilográficas serão o tipo de estresse utilizado, físico ou farmacológico (dipiridamol, dobutamina ou adenosina), a presença de isquemia (área de hipocaptção do radiotraçador nas imagens após estresse que desaparece nas imagens de repouso) ou fibrose (área de hipocaptção do radiotraçador após estresse que persiste nas imagens em repouso), o número de segmentos miocárdicos com isquemia, a área de isquemia miocárdica, a presença de cálcio nas artérias coronarianas, e os volumes ventriculares e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo após o estresse e em repouso.

Análise estatística - Para análise das variáveis qualitativas será utilizado o teste de qui-quadrado (x2) ou o teste exato de Fisher, quando o teste de x2 não pode ser avaliado devido ao pequeno número de casos. Para a análise das variáveis contínuas entre dois grupos foi feito teste t de Student para amostras independentes. A análise multivariada, para identificar os fatores independentes que explicam ou influenciam simultaneamente a ocorrência de eventos e para avaliar a influência simultânea das variáveis clínicas sobre eventos, foi feita por regressão logística e o processo de seleção dos fatores será o de stepwise, no nível de 5%. A curva de sobrevida livre de desfechos (primário e secundário) será ajustada pelo método de Kaplan-Meier. A estatística de log-rank será aplicada para verificar se existe diferença significativa na curva de sobrevida livre de eventos adversos estratificada pelo resultado do SPECT. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Utilização do banco de dado com técnicas de aprendizado de máquina:

Para realização das análises em aprendizado de máquina (machine learning) iremos padronizar os dados, garantindo que estejam em um formato adequado para a entrada nas técnicas de aprendizado de máquina. Dividiremos o banco de dados em conjuntos de treinamento, validação e teste, em proporções apropriadas: 70% para treinamento, 15% para validação e 15% para teste.

Realizaremos uma análise exploratória dos dados para identificar características relevantes para a predição das anormalidades no fluxo sanguíneo miocárdico.

Utilizaremos técnicas estatísticas, como análise de correlação e teste de hipóteses, para selecionar as características mais significativas.

Escolheremos as técnicas de aprendizado de máquina a serem utilizadas, como árvores de decisão, regressão logística, random forest, support vector machines, entre outras.

Dividiremos o conjunto de treinamento em subconjuntos para treinamento e validação cruzada, para ajuste dos hiperparâmetros e avaliação do desempenho dos modelos.

Treinaremos os modelos de aprendizado de máquina utilizando as características selecionadas e os dados de treinamento.

Ajustaremos os hiperparâmetros dos modelos para otimizar o desempenho.

Avaliaremos o desempenho dos modelos utilizando o conjunto de teste, medindo métricas como acurácia, sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC.

Realizaremos a validação cruzada nos modelos para verificar a consistência dos resultados.

Compararemos o desempenho dos diferentes modelos de aprendizado de máquina.

Analisaremos as métricas de desempenho e consideraremos a capacidade de predição das anormalidades no fluxo sanguíneo miocárdico de cada modelo.

Interpretaremos os resultados e discutiremos a utilidade clínica das predições obtidas.

Para avaliação da performance em pacientes com isquemia sem doença coronariana obstrutiva (INOCA):

Realizaremos uma avaliação da angiografia coronariana invasiva ou não invasiva classificando aqueles sem lesões > 50% de estenose como ausência de DAC obstrutiva. Assim iremos classificar os pacientes em dois grupos: aqueles com anormalidades de fluxo sanguíneo miocárdico sem doença coronariana obstrutiva (INOCA) e aqueles com doença coronariana obstrutiva.

Realizaremos análises estatísticas descritivas para descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com INOCA. Calcularemos as medidas de performance diagnóstica do CZT-SPECT para identificar anormalidades de fluxo sanguíneo miocárdico em pacientes com INOCA, como sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

Aspectos Éticos - Este Projeto de Pesquisa é um Banco de dados de cintilografia realizado no Hospital Pró-Cardíaco que foi aprovado sob CAAE 08110912.2.0000.5533 e emendado em 14 de junho de 2023.

Critérios de elegibilidade

Critérios de Inclusão: Pacientes entre 18 e 90 anos encaminhados para a realização de cintilografia de perfusão miocárdica com reserva de fluxo miocárdico: 1) Com sintomas sugestivos de doença arterial coronariana; 2) Assintomáticos do ponto de vista cardiovascular; 3) Com doença arterial coronariana prévia e 4) Sem doença arterial coronariana prévia.

Critérios de Exclusão: Pacientes com: 1) Claustrofobia grave; 2) Ausência de consentimento para realização do exame no hospital; 3) Em situação de emergência; 4) Com contraindicações absolutas para realização de cintilografia de perfusão miocárdica de estresse; 5) Pacientes com realização de revascularização miocárdica nos 30 dias antes da realização do exame.

Visitas e Procedimentos do estudo (caso não se aplique, escrever N/A)

O seguimento dos pacientes será realizado em 3, 6 e 12 meses após estes serem submetidos ao procedimento de cintilografia miocárdica.

O acompanhamento será por via telefônica para aferir os desfechos:

- Infarto não-fatal
- Morte cardiovascular
- Morte geral
- Revascularização Miocárdica
- Internação Cardiovascular
- Acidente cerebrovascular

Além das visitas telefônicas serão realizadas as inserções de dados em bancos de dados, realização dos testes estatísticos e pagamentos das taxas para publicações em revistas open access.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho amostral deste estudo com CZT SPECT leva em conta que nos primeiros 100 pacientes atendidos no Procardíaco tivemos uma prevalência de 11% no Procardíaco de pacientes que tiveram reserva de fluxo < 2,0 com taxa de desfechos esperada de 15% contra 5% em pacientes com reserva normal. Para demonstrar um nível de significância α de 0,05 e poder de 80% necessitaremos de 119 pacientes incluídos no estudo.

Análise estatística

Análise estatística - Para análise das variáveis qualitativas será utilizado o teste de qui-quadrado (χ^2) ou o teste exato de Fisher, quando o teste de χ^2 não pode ser avaliado devido número de evento menor que 30. Para a análise das variáveis contínuas entre dois grupos foi feito teste t de Student para amostras independentes. A análise multivariada, para identificar os fatores independentes que explicam ou influenciam simultaneamente a ocorrência de eventos e para avaliar a influência simultânea das variáveis clínicas sobre eventos, realizaremos regressão logística e o processo de seleção dos fatores será o de stepwise, no nível de 5%. A curva de sobrevida livre de desfechos (primário e secundário) será ajustada pelo método de Kaplan-Meier. A estatística de log-rank será aplicada para verificar se existe diferença significativa na curva de sobrevida livre de eventos adversos estratificada pelo resultado do SPECT. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Cronograma

Mês 1:

Realização de levantamento bibliográfico
Planejamento da coleta de dados

Mês 2:

Início do recrutamento de pacientes
Continuação do levantamento bibliográfico

Mês 3:

Continuação do recrutamento de pacientes
Coleta de dados clínicos dos pacientes recrutados
Início da inserção dos dados no banco de dados

Mês 4:

Coleta de dados adicionais
Continuação da inserção dos dados no banco de dados

Mês 5:

Conclusão do recrutamento de pacientes
Análise exploratória dos dados coletados inicialmente
Realização de análises estatísticas descritivas
Elaboração do plano de análise estatística

Mês 6:

Realização das análises estatísticas definidas
Interpretação dos resultados obtidos

Mês 7:

Escrita do artigo científico, incluindo introdução, métodos e resultados preliminares

Mês 8:

Continuação da escrita do artigo científico, incluindo discussão e conclusão
Revisão e edição do artigo

Mês 9:

Preparação da apresentação em congressos científicos
Submissão do artigo científico para revisão por pares em periódicos especializados

Mês 10:

Apresentação do trabalho em congressos científicos (sendo de especial interesse o congresso da ASNC em 2024 nos EUA)
Revisão e resposta a possíveis revisões do artigo científico

Mês 11:

Preparação final do artigo científico para publicação
Submissão do artigo para o periódico especializado

Mês 12:

Revisão e resposta a possíveis revisões do artigo científico
Publicação do artigo científico em periódico especializado

Veja aqui o anexo II do EDITAL 01-2023-02 antes de preencher o Orçamento

[Attachment: "Anexo II Instituto Americas Edital 012023-02.pdf"]

Orçamento

1. Aquisição de passagens aéreas e hospedagem para financiar apresentação de trabalho no Congresso Americano de Cardiologia Nuclear nos EUA para pesquisador e pesquisadora colaboradora:
 - a) Passagens aéreas: R\$ 20.000,00 (considerando os custos de ida e volta para dois pesquisadores)
 - b) Hospedagem: R\$ 10.000,00 (considerando a estadia de ambos os pesquisadores durante o congresso)
 - c) Total: R\$ 30.000,00
 2. Compra de laptop MacBook Air para uso no projeto de pesquisa e que ficará no setor de medicina nuclear para realização de revisão de imagens em software open source HOROS e para inserção de dados em banco de dados e análises:
MacBook Air: R\$ 10.000,00
 3. Pagamento de serviços de estatística:
Estimativa de custo dos serviços de estatística: R\$ 3.000,00
 4. Pagamento de despesas para pagamento de open access para publicação de artigo em revista internacional:
Estimativa de custo para pagamento de open access: R\$ 7.000,00
- Total do orçamento: R\$ 50.000,00

Data da Solicitação

29-06-2023

Título do Projeto:

Valor Diagnóstico e Prognóstico da Quantificação do Fluxo Sanguíneo Miocárdica pela cintilografia miocárdica em aparelho de CZT SPECT