

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

LEONARDO LUÍS TORRES BIANCHI

Avaliação sequencial da perfusão miocárdica por SPECT em pacientes  
submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica incluídos no ensaio clínico  
FAMOUS

São Paulo

2026

LEONARDO LUÍS TORRES BIANCHI

Avaliação sequencial da perfusão miocárdica por SPECT em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica incluídos no ensaio clínico FAMOUS

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak

São Paulo

2026

### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bianchi, Leonardo Luís Torres

Avaliação sequencial da perfusão miocárdica por SPECT em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica incluídos no ensaio clínico FAMOUS / Leonardo Luís Torres Bianchi; Luís Henrique Wolff Gowdak, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Revascularização miocárdica 2.Isquemia miocárdica  
3.Imagem de perfusão miocárdica 4.Oclusão de enxerto  
5.Eventos cardíacos adversos maiores I.Gowdak, Luís Henrique Wolff, orient. II.Título

USP/FM/DBD-112/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Bianchi LTB. Título: Avaliação sequencial da perfusão miocárdica por SPECT em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica incluídos no ensaio clínico FAMOUS [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovado em: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Dedico esta tese de doutorado ao ilustre médico brasileiro Dr. Adolfo Bezerra de Menezes Cavalcanti (*in memoriam*), pelo seu exemplo indelével de prática médica humanizada e pelo seu caráter irrepreensível, que me inspira continuamente.

## AGRADECIMENTOS

A minha mãe Irani, por ser o meu exemplo máximo de retidão, caráter, força e resiliência. Mulher de fibra moral, que nunca hesitou em renunciar a si própria para cuidar dos seus.

Ao meu pai João, pelo seu exemplo de como manter a fleuma e a paciência em tempos turbulentos.

Ao meu irmão Pedro, que nunca deixou de apoiar minha formação profissional e soube me ensinar a navegar em águas revoltas.

Ao meu companheiro Paulo, pelo seu apoio incondicional, pelo carinho reconfortante e pela compreensão nos momentos de ausência.

À minha querida Tia Nadir (*in memoriam*) e aos meus avós (*in memoriam*).

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luís Henrique Wolff Gowdak, pelo seu direcionamento, pela paciência e pelo incentivo. Sua mente fervilhante de ideias sempre será uma inspiração.

Ao Dr. Marcos Rienzo, por me dar a oportunidade de aprender continuamente com sua prática clínica e me estimular com ideias que se aplicaram nesta tese. Seu apoio ao longo do percurso desta pesquisa foi fundamental.

À Dra. Silvia Pinella, por me permitir fazer parte de uma equipe brilhante no Hospital Sírio-Libanês e por me inspirar a ser um profissional que busca o melhor para seus pacientes.

Ao Dr. Marcos Najm, médico de elevada experiência, estar ao seu lado nos corredores do Hospital Sírio-Libanês é uma honra.

Ao Dr. Caio César Fernandes e todo o time da UTI do Hospital Estadual Mário Covas. Os 10 anos de experiência com vocês estarão sempre comigo.

A Mayara M. Garcia Zago, sua parceria na análise estatística foi fundamental para as conclusões desta pesquisa.

A Dra. Luhanda Souza, companheira de atendimento dos pacientes desta pesquisa. Juntos, atendemos os 600 pacientes deste estudo ao longo de mais de 5 anos de trabalho.

À Meyrielli Alves Vieira e a toda equipe do Centro de Pesquisa Prof. Dr. Fúlvio Pillegi do Incor.

À Faculdade de Medicina da USP, nossa querida “Casa de Arnaldo”, que me abrigou desde a graduação (94ª turma) até a pós-graduação. Espero estar sempre sob o seu teto.

Ao Hospital Sírio-Libanês, que me permite exercer, desde 2016, a vanguarda da medicina. Aos meus colegas de trabalho, os Drs. Thiago Machado, Márcio Miname e Bruna Henares um agradecimento especial, bem como a todo o time da Unidade de Check-up.

A minha querida amiga Bruna Piloto Lara, médica brilhante, por ser uma luz nos momentos de escuridão.

“O homem não vive somente sua vida pessoal como indivíduo; consciente ou *inconscientemente*, participa também da vida de sua época e de seus contemporâneos.”

(Thomas Mann – *A montanha mágica*, 1924)

“O conhecimento é um pré-requisito para a sobrevivência.”

(Carl Sagan – *Cosmos*, 1980)

## RESUMO

Bianchi LLT. Avaliação sequencial da perfusão miocárdica por SPECT em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica incluídos no ensaio clínico FAMOUS [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

**Introdução:** a cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) melhora o prognóstico em pacientes com doença arterial coronária multiarterial; entretanto, a evolução temporal da carga isquêmica e sua relação com eventos clínicos e falência de enxertos ainda não estão completamente definidas. **Objetivo:** avaliar prospectivamente a evolução da carga isquêmica por cintilografia de perfusão miocárdica (SPECT) nos 5 primeiros anos após CRM e sua associação com eventos cardiovasculares maiores (MACE), estado clínico do paciente e falência de enxertos. **Métodos:** foram analisados 200 pacientes do braço funcional do ensaio clínico FAMOUS. Realizou-se SPECT com estresse farmacológico aos 12 meses, 36 meses e 60 meses após CRM. Avaliaram-se hipocaptação transitória, isquemia anterior, extensão da isquemia, número de seguimentos isquêmicos e com defeitos fixos de perfusão, *summed difference score* (SDS) fração de ejeção no estresse e repouso. O desfecho primário foi MACE (morte cardiovascular, infarto não fatal ou nova revascularização). Modelos mistos e análise de sobrevida foram utilizados. **Resultados:** foram realizados 528 exames de SPECT em 191 pacientes. Ao longo de 5 anos, 23 pacientes (11,5%) apresentaram MACE, incluindo 9 óbitos cardiovasculares (4,5%), 3 infartos não fatais (1,5%) e 16 revascularizações (8%). O total de óbitos por todas as causas foi de 28 (14%). Observou-se redução significativa da hipocaptação transitória no quinto ano em comparação ao primeiro (OR 2,08; IC95% 1,06-4,06;  $p = 0,0287$ ). A presença de isquemia na parede anterior associou-se significativamente a maior ocorrência de MACE ( $p = 0,036$  pelo teste de Log-rank). Foram realizados 217 cateterismos ao longo do seguimento, dos quais 209 tinham informação disponível sobre patência de enxertos. Aproximadamente um terço dos cateterismos confirmou falência de enxerto (30,4% aos 12 meses; 28,1% aos 36 meses; 33,3% aos 60 meses). No total, foram identificados 56 enxertos falidos, sendo 68% venosos e 32% arteriais. Entre os enxertos obstruídos, apenas 39,3% apresentaram isquemia concordante no território correspondente. **Conclusão:** após CRM, a carga isquêmica avaliada por SPECT mostrou tendência à redução ao longo de 5 anos. A incidência de MACE foi de 11,5% no período, com predominância de revascularizações entre os componentes do desfecho. A falência de enxertos ocorreu em um terço dos cateterismos realizados. O exame de SPECT não captou defeitos de perfusão na maioria dos pacientes com falência de enxerto.

**Palavras-chave:** Revascularização miocárdica. Isquemia miocárdica. Imagem de perfusão miocárdica. Oclusão de enxerto. Eventos cardíacos adversos maiores.

## ABSTRACT

Bianchi LLT. Sequential assessment of myocardial perfusion by SPECT in patients undergoing coronary artery bypass grafting enrolled in the FAMOUS trial [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

**Introduction:** Coronary artery bypass grafting (CABG) improves prognosis in patients with multivessel coronary artery disease; however, the temporal evolution of ischemic burden and its relationship with clinical events and graft failure remain incompletely defined. **Objective:** To prospectively evaluate the evolution of ischemic burden assessed by SPECT during the first five years after CABG and its association with major adverse cardiovascular events (MACE), clinical status, and graft failure. **Methods:** A total of 200 patients from the functional arm of the FAMOUS clinical trial were analyzed. Pharmacologic stress SPECT was performed at 12, 36, and 60 months after CABG. The following parameters were assessed: transient hypoperfusion, anterior wall ischemia, ischemic extent, number of ischemic segments and fixed perfusion defects, Summed Difference Score (SDS), and left ventricular ejection fraction at stress and rest. The primary endpoint was MACE (cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or repeat revascularization). Mixed-effects models and survival analysis were applied. **Results:** A total of 528 SPECT studies were performed in 191 patients. Over five years, 28 patients (14%) experienced MACE, including 9 cardiovascular deaths (4.5%), 3 nonfatal myocardial infarctions (1.5%), and 16 revascularizations (8%). All-cause mortality was 14% (28 patients). A significant reduction in transient hypoperfusion was observed at year five compared with year one (OR 2.08; 95% CI 1.06–4.06;  $p = 0.0287$ ). Anterior wall ischemia was significantly associated with a higher incidence of MACE (log-rank test,  $p = 0.036$ ). During follow-up, 217 coronary angiographies were performed; 209 had available information on graft patency. Approximately one-third of angiograms confirmed graft failure (30.4% at 12 months, 28.1% at 36 months, and 33.3% at 60 months). In total, 56 grafts failed, 68% venous and 32% arterial. Among occluded grafts, only 39.3% demonstrated concordant ischemia in the corresponding territory. **Conclusion:** After CABG, ischemic burden assessed by SPECT showed a trend toward reduction over five years. The incidence of MACE was 11.5% during follow-up, with revascularization being the most frequent component of the composite endpoint. Graft failure occurred in approximately one-third of performed angiograms. SPECT failed to detect perfusion defects in the majority of patients with graft failure.

**Keywords:** Coronary artery bypass. Myocardial ischemia. Myocardial perfusion imaging. Graft occlusion. Major adverse cardiac events.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Casuística utilizada .....	24
Figura 2 - Segmentação do miocárdio ventricular esquerdo .....	26
Figura 3 - Fluxograma de seguimento e indicação de angiografia invasiva .....	29

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Variáveis de isquemia global utilizadas.....	27
Quadro 2 - Concordância isquêmica e enxertos falidos.....	75

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aspectos demográficos dos pacientes incluídos no grupo funcional do estudo FAMOUS .....	34
Tabela 2 - Perfil clínico e laboratorial dos pacientes .....	35
Tabela 3 - Dados angiográficos pré-operatórios .....	36
Tabela 4 - Função ventricular sistólica esquerda .....	37
Tabela 5 - Número de enxertos utilizados por paciente .....	37
Tabela 6 - Tipos de enxertos utilizados .....	38
Tabela 7 - Uso de CEC e complicações pós-operatórias .....	39
Tabela 8 - SPECT realizados por período (M12, M36 e M60) e quantidade de exames por paciente .....	40
Tabela 9 - Extensão da Isquemia ao longo do tempo .....	45
Tabela 10 - Evolução do SDS ao longo do tempo .....	49
Tabela 11 - Número de defeitos de perfusão ao longo do tempo .....	51
Tabela 12 - Fração de Ejeção no repouso e no estresse .....	54
Tabela 13 - Correlação de sintomas de dispneia e angina com marcadores de isquemia em M12 .....	57
Tabela 14 - Correlação de sintomas de dispneia e angina com marcadores de isquemia em M36 .....	58
Tabela 15 - Correlação entre sintomas de dispneia e angina e marcadores de isquemia em M60 .....	59
Tabela 16 - Associação entre marcadores globais de isquemia e oclusão de enxerto .....	65

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Probabilidade de ocorrência de hipocaptção transitória ao longo do tempo .....	42
Gráfico 2 - <i>Odds Ratio</i> da ocorrência de hipocaptção transitória no tempo.....	43
Gráfico 3 - Extensão da Isquemia ao longo do tempo .....	46
Gráfico 4 - Gráfico de transição da extensão da isquemia entre o primeiro e quinto ano .....	47
Gráfico 5 - Número estimado de defeitos reversíveis ao longo do tempo .....	52
Gráfico 6 - Razão de risco comparando número de segmentos com defeito reversível ao longo do tempo .....	53
Gráfico 7 - MACE e Hipocaptção transitória.....	69
Gráfico 8 - Isquemia na parede anterior e ocorrência de MACE.....	70
Gráfico 9 - Isquemia na parede anterior – Morte Cardiovascular e Infarto não-fatal .....	70
Gráfico 10 - Isquemia na parede anterior e Revascularização .....	71
Gráfico 11 - MACE e demais marcadores globais de isquemia .....	72

## LISTA DE SIGLAS

AUC	- <i>Area Under Curve</i>
BNP	- Peptídeo natriurético do tipo B
CCS	- <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CD	- Artéria coronária direita
CEC	- Circulação extracorpórea
CRM	- Cirurgia de revascularização miocárdica
CX	- Artéria coronária circunflexa
DA	- Artéria coronária descendente anterior
DAC	- Doença arterial coronária
Dg	- Ramo diagonal
DP	- Desvio-padrão
DPd	- Artéria coronária descendente posterior direita
DPe	- Artéria coronária descendente posterior esquerda
FAMOUS	- <i>Long-term follow-up of patients with multivessel coronary artery disease – comparison between Functional, Anatomical, or Medical Only-based Evaluation to Prevent Cardiovascular Events</i>
FEVE	- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Hb	- Hemoglobina
IC	- Intervalo de confiança
INCOR	- Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IPC	- Intervenção percutânea por cateter
LDL	- <i>Low-Density Lipoprotein</i>
Lp(a)	- Lipoproteína (a)
MACE	- <i>Major cardiovascular events</i>
MET	- <i>Metabolic equivalent of task</i>
Mg	- Ramo marginal
NYHA	- <i>New York Heart Association</i>
OR	- <i>Odds Ratio</i>
PCR-US	- Proteína C reativa ultrasensível
PET	- <i>Positron emission tomography</i>
REDCap	- <i>Research Electronic Data Capture</i>

RI	- Ramo intermédio
ROC	- <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SDS	- <i>Summed difference score</i>
SPECT	- Cintilografia de perfusão miocárdica ( <i>single-photon emission computed tomography</i> )
SRS	- <i>Summed rest score</i>
SSS	- <i>Summed stress score</i>
TCE	- Tronco da coronária esquerda
TMO	- Terapia médica otimizada
VPd	- Artéria coronária ventricular posterior direita
VPe	- Artéria coronária ventricular posterior esquerda

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	-	Porcentagem
<	-	Menor
>	-	Maior
$\leq$	-	Maior ou igual
$\geq$	-	Menor ou igual
cm <sup>2</sup>	-	Centímetro quadrado
gl	-	Graus de liberdade
Kg	-	Quilograma
m <sup>2</sup>	-	Metro quadrado
mg/dL	-	Miligramma por decilitro
mm	-	Milímetro
mmHg	-	Milímetros de mercúrio
ng/dl	-	Nanograma por decilitro
pts.	-	Pontos
$\chi^2$	-	Estatística qui-quadrado

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO .....	22
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	22
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>23</b>
3.1	ESTUDO FAMOUS – VISÃO GERAL .....	24
3.1.1	Critérios de inclusão do estudo FAMOUS .....	25
3.1.2	Critérios de exclusão do estudo FAMOUS.....	25
3.2	SEGUIMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES INCLUÍDOS.....	25
3.3	ESTUDO DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA.....	26
3.4	CONDUTA APÓS REALIZAÇÃO DE SPECT .....	28
3.5	INDICAÇÃO DE NOVA REVASCULARIZAÇÃO POR INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA POR CATETER.....	29
3.6	BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	30
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>33</b>
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	34
4.1.1	Aspectos demográficos .....	34
4.1.2	Dados angiográficos pré-operatórios.....	35
4.1.3	Dados cirúrgicos .....	37
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA CARGA ISQUÊMICA EVOLUTIVA .....	39
4.2.1	Quantidade de SPECTs realizados .....	39
4.2.2	Evolução das variáveis de isquemia global no tempo .....	40
4.2.2.1	Hipocaptação transitória.....	40
4.2.2.2	Isquemia na parede anterior .....	43
4.2.2.3	Extensão da isquemia .....	44
4.2.2.4	Summed difference score .....	48
4.2.2.5	Número de seguimentos isquêmicos e de defeitos fixos.....	51
4.2.2.6	Fração de ejeção em repouso e estresse .....	54
4.2.3	Correlação dos marcadores globais de isquemia com classe funcional de insuficiência cardíaca e de angina .....	56
4.2.4	Correlação dos marcadores globais de isquemia com exames laboratoriais sequenciais .....	60
4.2.4.1	Peptídeo natriurético do tipo B.....	60
4.2.4.2	Glicemia de jejum e hemoglobina glicada .....	62
4.2.4.3	Proteína C reativa ultrasensível .....	62
4.2.4.4	Lipoproteína (a).....	63
4.2.5	Correlação dos marcadores globais de isquemia com o estado dos enxertos .....	63
4.2.6	Correlação dos marcadores globais de isquemia com desfechos clínicos .....	66
4.2.7	Correlação dos marcadores regionais de isquemia com fechamento de enxertos .....	73
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>82</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>84</b>

# **1 INTRODUÇÃO**

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de morte globalmente e responde pela maior parcela de morbidade e mortalidade entre as doenças cardiovasculares (Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators, 2025). Embora tenha havido certo declínio da mortalidade em países de alta renda, o número absoluto de mortes continua a elevar-se devido ao envelhecimento populacional com comorbidades crônicas (Barquera et al., 2015). Os países de renda mais baixa são desproporcionalmente mais atingidos (Roth et al., 2017), em parte por maior prevalência e pior controle de fatores de risco (hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia, obesidade e sedentarismo), menor acesso a terapias baseadas em evidências e desigualdades no cuidado longitudinal, o que reforça a necessidade de estratégias de controle direcionadas. No Brasil, a doença é altamente prevalente e, desde os anos 1960, é a principal causa de morte, respondendo por 31% das mortes cardiovasculares (Ribeiro et al., 2016).

Do ponto de vista clínico, a DAC manifesta-se como angina estável, angina instável, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca isquêmica, com impacto relevante na capacidade funcional, na qualidade de vida e nos custos em saúde. A estratificação de risco inicial integra características clínicas, carga de comorbidades (especialmente diabetes e doença renal crônica), função ventricular esquerda e extensão/complexidade anatômica da doença coronária. A decisão terapêutica deve considerar três pilares: terapia médica otimizada para estabilização da placa aterosclerótica e redução de eventos (antiagregantes, estatinas de alta intensidade, controle pressórico e glicêmico, cessação do tabagismo e reabilitação cardiovascular), controle de sintomas e revascularização, quando indicada, para melhora do prognóstico e/ou da qualidade de vida (Cesar et al., 2025).

A cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) estabeleceu-se como terapia capaz de reduzir eventos isquêmicos agudos, melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida em subgrupos específicos de pacientes com DAC, sobretudo na doença multiarterial complexa, no acometimento do tronco da coronária esquerda, em diabéticos com doença extensa e em indivíduos com disfunção ventricular significativa (Alexander; Smith, 2016).

Ainda assim, uma parcela significativa de pacientes permanece sob risco elevado de eventos isquêmicos após CRM. Esse risco decorre de múltiplos mecanismos: progressão da aterosclerose no leito coronariano nativo (inclusive em segmentos não tratados), falência de enxertos, reestenose em territórios revascularizados, disfunção microvascular, além de fatores sistêmicos como persistência de inflamação residual, controle subótimo de *low-density lipoprotein* (LDL) e baixa adesão ao tratamento. Após a realização do procedimento, há controvérsia sobre a melhor estratégia de seguimento de longo prazo: como e quando identificar

quem continua vulnerável a novos eventos isquêmicos, seja por progressão de doença no leito nativo ou por oclusão dos enxertos implantados.

Dados observacionais mostram que a detecção de isquemia por testes de estresse miocárdico é capaz de identificar indivíduos de maior risco de eventos cardíacos após revascularização miocárdica. Mesmo na ausência de sintomas, a mortalidade é maior em indivíduos com teste positivo, seja precoce ou tardiamente (> 5 anos) após CRM, sugerindo que a isquemia silenciosa pode refletir falência de enxertos, doença difusa e maior vulnerabilidade aterotrombótica (Pedone et al., 2008; Harb et al., 2014).

A cintilografia de perfusão miocárdica (*single-photon emission computed tomography* - SPECT) é capaz de identificar oclusão de enxertos com melhor acurácia do que o teste ergométrico e avaliar de maneira mais precisa a função ventricular, volumes e, em alguns protocolos, reserva contrátil e sincronismo ventricular, o que agrega informação prognóstica (Lakkis; Mahmarian; Verani, 1995; Khoury et al., 1997). Em estudo retrospectivo envolvendo 873 pacientes, Lauer et al. (1998) apontaram que, mesmo em indivíduos assintomáticos, baixa capacidade física (< 6 METS) e presença de defeitos perfusionais (fixos ou reversíveis) obtidos por SPECT estiveram associados a aumento de mortalidade e infarto não fatal. Além disso, a ausência de defeitos de perfusão foi capaz de identificar uma população de baixo risco de eventos no longo prazo (< 1% ao ano). De maneira semelhante, Palmas et al. (1995) evidenciaram que a presença de isquemia ou aumento da captação pulmonar, utilizando o tálio como radiotraçador, foram fatores independentes de pior prognóstico. Teste provocativo de isquemia com tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography* - PET) com rubídio mostrou ser capaz de agregar informações prognósticas em pacientes submetidos à CRM. Em 953 pacientes revascularizados, a carga de defeitos de perfusão avaliada pelo *summed stress score* (SSS) foi fator independente de mortalidade global e cardiovascular em seguimento médio de 2,4 anos. Notadamente, pacientes com SSS igual a zero constituíram população de muito baixo risco (taxa anual de eventos de 0,87%), enquanto aqueles com SSS > 10 apresentaram taxas de eventos elevadas (> 20% ao ano), sugerindo utilidade do PET na reestratificação de risco e potencial seleção de subgrupos para investigação anatômica complementar (Pen et al., 2014).

Mesmo em períodos relativamente curtos após CRM, a presença de defeitos perfusionais por SPECT permanece marcador prognóstico relevante. O estudo BARI-2D randomizou 2.368 pacientes diabéticos com DAC para tratamento clínico ou revascularização com CRM ou intervenção percutânea. Foi realizado SPECT após um ano em 1.578 pacientes (66% da amostra inicial). A presença de defeitos de perfusão (fixos e/ou reversíveis) ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 40% após estresse com adenosina foram fatores de

risco independentes para infarto e morte cardiovascular tanto no grupo de tratamento clínico quanto no grupo revascularizado, enfatizando que a revascularização, por si só, não elimina o risco e que a isquemia residual tem valor prognóstico próprio (Shaw et al., 2012).

Paralelamente aos métodos funcionais, técnicas anatômicas como angiotomografia coronariana (especialmente útil para avaliação de patência de enxertos em contextos selecionados) e coronariografia invasiva (padrão de referência para anatomia coronária) podem ser necessárias quando há recorrência de sintomas, evidência de isquemia significativa, queda de função ventricular, arritmias de alto risco ou suspeita de falência precoce de enxerto. Todavia, como a progressão da DAC é frequentemente difusa e multifatorial, a estratégia de acompanhamento mais efetiva tende a combinar avaliação clínica periódica com intensificação de prevenção secundária (metas lipídicas mais estritas, terapia antiplaquetária conforme perfil de risco e tempo pós-operatório, controle rigoroso de pressão arterial e glicemia, atividade física estruturada e reabilitação), buscando reduzir tanto eventos relacionados aos enxertos quanto eventos por progressão no leito nativo.

Dessa maneira, avaliações transversais (pontuais) da presença de isquemia no pós-operatório da CRM parecem ter valor já documentado. No entanto, há escassez de estudos sobre a evolução temporal dos defeitos perfusionais e sua relação dinâmica com o estado dos enxertos e do leito coronariano, especialmente quando se considera que defeitos fixos podem refletir fibrose/necrose prévia e defeitos reversíveis indicam isquemia induzível potencialmente tratável. Não está definido se o incremento progressivo na carga de defeitos de perfusão se traduz, de forma consistente, em deterioração clínico-funcional mensurável (queda de capacidade de exercício, piora de FEVE, maior incidência de insuficiência cardíaca) ou em aumento do risco de eventos adversos (morte cardiovascular, infarto, hospitalização por angina instável), nem qual seria o limiar de *summed difference score* (SDS) clinicamente relevante para alterar condutas (otimização medicamentosa, investigação anatômica, reintervenção).

A presente tese de doutorado tem por objetivo estudar de maneira prospectiva a perfusão miocárdica, por meio de SPECT, em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e, assim, contribuir para determinar o impacto da ocorrência e da evolução dos defeitos perfusionais no seguimento clínico dessa população. Ao esclarecer a história natural da isquemia residual/recorrente após CRM e sua correlação com desfechos clínicos, espera-se fornecer subsídios para definir estratégias mais precisas de monitorização e intervenção, com potencial de individualizar o acompanhamento, otimizar prevenção secundária e reduzir eventos cardiovasculares a longo prazo.

## **2 OBJETIVOS**

## 2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar e caracterizar, de maneira prospectiva, a evolução da carga isquêmica por SPECT nos 5 primeiros anos após cirurgia de revascularização miocárdica.

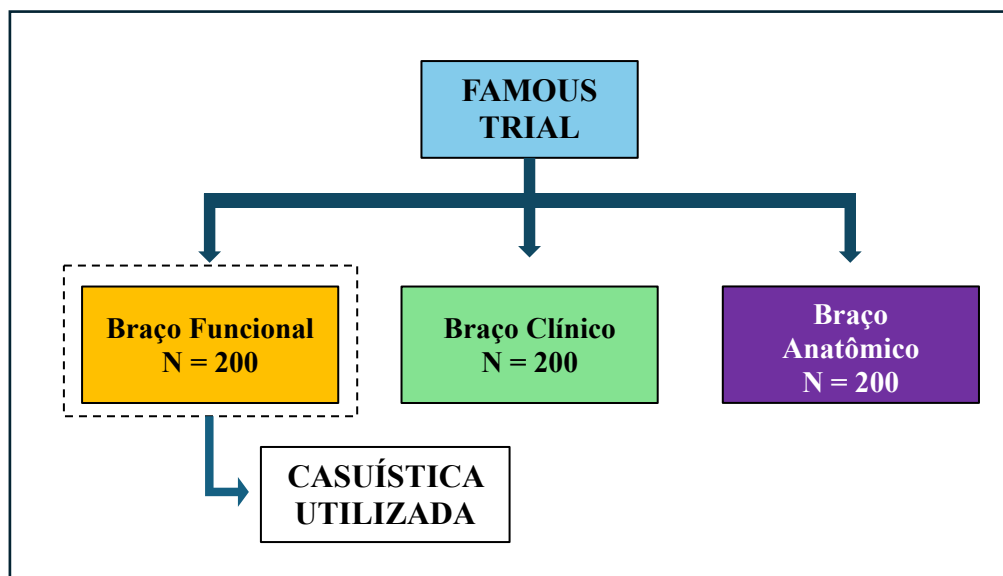
## 2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar e caracterizar a evolução dos defeitos de perfusão fixos nos primeiros 5 anos de seguimento de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.
- Avaliar a relação entre os defeitos de perfusão evidenciados por cintilografia de perfusão miocárdica com o estado dos enxertos avaliados por cineangiocoronariografia.
- Avaliar a relação entre a carga isquêmica e classe funcional de angina avaliada pela classificação da *Canadian Cardiovascular Society* (CCS I a IV) e classe funcional de insuficiência cardíaca pela *New York Heart Association* (NYHA I a IV).
- Avaliar a relação entre biomarcadores, como peptídeo natriurético do tipo B (BNP), Proteína C Reativa Ultrassensível (PCR-US) e Lipoproteína(a), e o controle glicêmico, com a carga isquêmica, 1, 3 e 5 anos após CRM.
- Avaliar o impacto prognóstico da presença de defeitos de perfusão (fixos e reversíveis) sobre a ocorrência do desfecho composto por morte de causa cardiovascular, infarto do miocárdio ou necessidade de nova revascularização no seguimento de 5 anos.

## **3 MÉTODOS**

No projeto de pesquisa que originou esta tese, foram estudados 200 pacientes do braço funcional do ensaio clínico *Long-term follow-up of patients with multivessel coronary artery disease – comparison between Functional, Anatomical, or Medical Only-based Evaluation to Prevent Cardiovascular Events* (FAMOUS) (Gowdak et al., 2025), conforme resumido na Figura 1. Esse estudo está registrado no ClinicalTrials.gov sob o código NCT03040700.

**Figura 1 - Casuística utilizada**



Fonte: autor.

### 3.1 ESTUDO FAMOUS – VISÃO GERAL

Em relação ao desenho do estudo FAMOUS (Gowdak et al., 2025), cujo braço funcional serviu de base para esta tese, trata-se de trabalho unicêntrico, prospectivo, randomizado, desenvolvido no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR). O ensaio clínico foi concebido para comparar três estratégias de seguimento após CRM ao longo de 5 anos. Os pacientes, que foram submetidos à CRM no INCOR, foram alocados de maneira aleatorizada para uma das seguintes estratégias: braço clínico – consultas semestrais com cardiologista (N = 200); braço funcional – consultas semestrais e estudo de perfusão miocárdica (SPECT) no 1º, 3º e 5º anos de seguimento (N = 200); braço anatômico – consultas semestrais e angiotomografia coronária no 1º, 3º e 5º anos de seguimento (N = 200). Em junho de 2019 encerrou-se a inclusão do número total de pacientes previsto para o estudo (N total = 600). Em 2024 foi encerrado o seguimento do estudo. O protocolo original do estudo FAMOUS previa a realização de angiografia invasiva nos pacientes com novos defeitos de perfusão evidenciados por SPECT.

### 3.1.1 Critérios de inclusão do estudo FAMOUS

- Idade entre 18 e 80 anos;
- DAC documentada em pelos menos duas artérias coronárias principais;
- CRM isolada nos últimos 30 dias da inclusão;
- Consentimento informado por escrito (Gowdak et al., 2025).

### 3.1.2 Critérios de exclusão do estudo FAMOUS

- Doença cardíaca severa de outra etiologia que não seja DAC, como doença valvar ou miocardiopatia dilatada idiopática;
- CRM prévia;
- Taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (Gowdak et al., 2025).

## 3.2 SEGUIMENTO CLÍNICO DOS PACIENTES INCLUÍDOS

Conforme protocolo originalmente estabelecido no estudo FAMOUS, todos os pacientes incluídos foram avaliados por médicos cardiologistas sob supervisão do orientador desta tese. As consultas de seguimento foram realizadas em períodos previamente especificados: 30 dias após a alta hospitalar e depois a cada 6 meses, até completarem-se 5 anos de seguimento total. Em cada visita, os pacientes foram avaliados quanto à capacidade funcional de angina de acordo com a classificação proposta pela *Canadian Cardiovascular Society* (CCS: I a IV) e quanto à capacidade funcional de insuficiência cardíaca de acordo com a classificação proposta pela *New York Heart Association* (NYHA: I a IV). Os pacientes foram avaliados quanto à presença de, e submetidos a rigoroso controle dos fatores de risco para DAC, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade, por meio de medidas farmacológicas e não farmacológicas, além de medicações rotineiramente usadas no manuseio de pacientes com DAC estável. Todos os pacientes tiveram exames laboratoriais (hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total e frações, ácido úrico, glicose, hemoglobina (Hb) glicada, peptídeo natriurético do tipo B, proteína C reativa ultrasensível) coletados a cada 6 meses, conforme a rotina do projeto FAMOUS. Todos os pacientes realizaram eletrocardiograma de repouso 30 dias após a alta hospitalar e anualmente. Os pacientes foram atendidos no Centro de Pesquisa “Prof. Dr. Fúlvio Pileggi” do INCOR, conforme o protocolo FAMOUS (Gowdak et al., 2025).

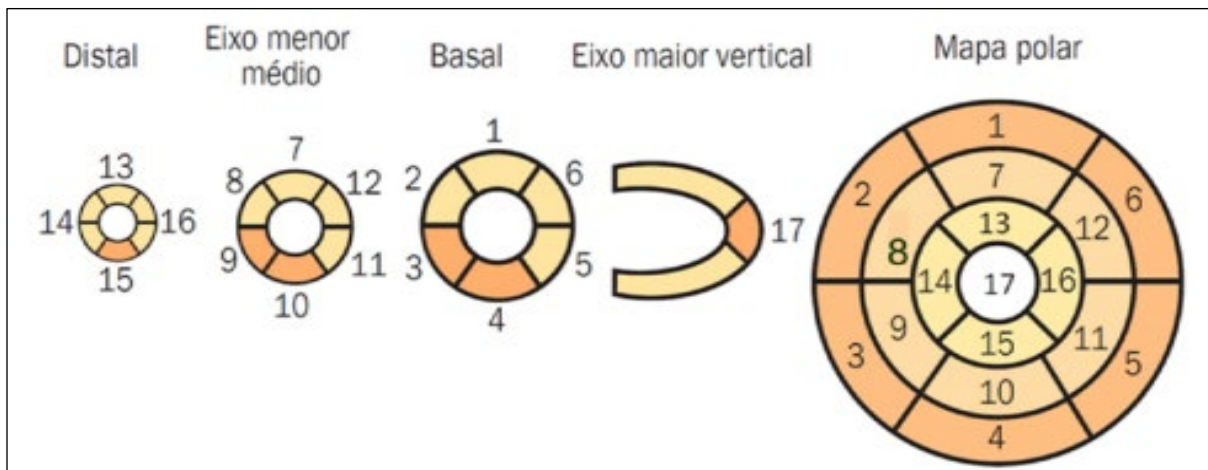
Os exames de SPECT foram realizados aos 12 meses, 36 meses e 60 meses, designados como M12, M36 e M60, respectivamente.

### 3.3 ESTUDO DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

O estudo de perfusão miocárdica utilizado foi o SPECT com estresse farmacológico com dipiridamol, utilizando-se o radiotraçador  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi.

A análise qualitativa dos defeitos de perfusão foi realizada observando os 17 segmentos miocárdicos propostos pela Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear de 2020 (Mastrocola et al., 2020), conforme apresentado na Figura 2.

**Figura 2 - Segmentação do miocárdio ventricular esquerdo**



Fonte: Mastrocola et al. (2020).

Para o dipiridamol, a dose total foi de  $0,56 \text{ mg.kg}^{-1}$  até uma dose máxima de 60 mg ou seis ampolas (uma ampola de 2 mL = 10 mg), com administração intravenosa, preferentemente, em bomba de infusão no tempo de 4 minutos, diluída em 50 mL de soro fisiológico.

Em relação à intensidade do defeito perfusional, a análise quantitativa obedeceu às mesmas coordenadas estabelecidas na mesma diretriz supracitada:

- 0 = normal;
- 1 = tênue ou discreta hipocaptção do radiofármaco;
- 2 = moderada hipocaptção;
- 3 = acentuada hipocaptção;
- 4 = ausência de captação do radiofármaco.

Os somatórios dos valores atribuídos a cada segmento, representativos da fase de estresse, comparados à fase de repouso, foram denominados SDS (somatório da diferença dos escores de estresse e repouso). Neste estudo, o SDS foi utilizado como marcador de carga isquêmica.

Outro dado estudado foi o número de defeitos de perfusão, fixos e reversíveis, por paciente, bem como a FEVE calculada pelo método *gated*-SPECT no repouso e após o estresse.

A variação da fração de ejeção ( $\Delta$ ) foi definida como a diferença entre a FEVE ao estresse e a FEVE em repouso ( $\Delta\text{FEVE} = \text{FEVE Estresse} - \text{FEVE Repouso}$ ). Valores negativos indicam redução da fração de ejeção durante o estresse em comparação ao repouso, enquanto valores positivos refletem aumento da função sistólica sob estresse. Foi considerada queda funcional significativa a redução de pelo menos 5 pontos percentuais na fração de ejeção ao estresse em relação ao repouso. Como a variação foi definida como  $\Delta\text{FEVE} = \text{FEVE estresse} - \text{FEVE repouso}$ , essa condição corresponde a valores de  $\Delta\text{FEVE}$  menores ou iguais a -5 pontos percentuais. A partir desse critério, foi construída uma variável binária denominada “Queda de FEVE”, classificada como presença de queda quando  $\Delta\text{FEVE} \leq -5$  e ausência de queda quando  $\Delta\text{FEVE}$  foi superior a -5 pontos percentuais.

A isquemia na parede anterior também foi estudada, devido ao seu valor prognóstico na estratificação de DAC (Patel et al., 2019). Os seguimentos caracterizados como da parede anterior seguiram a orientação de Mastrocola et al. (2020), ou seja, os segmentos anterior basal, anterosseptal basal, anterior médio, anterosseptal médio, apical anterior, apical septal e apical.

O Quadro 1 resume as principais variáveis globais de isquemia utilizadas nesta análise.

**Quadro 1 - Variáveis de isquemia global utilizadas**

Tipo de Variável	Resultado possível
<b>Variáveis Binárias</b>	
Hipocaptação transitória	Sim/Não
Isquemia Anterior	Sim/Não
<b>Variáveis Categóricas Ordinais</b>	
Extensão da Isquemia	Mínima/pequena/média/grande/ ausente
<i>Summed difference score</i>	Normal (SDS: 0-1), leve (SDS: 2-7), moderado (SDS: 8-13) e severo (SDS > 13)
<b>Variáveis contínuas</b>	
Número de Segmentos isquêmicos e de defeitos fixos	0 a 17
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo repouso	Porcentagens
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo estresse	Porcentagens
Queda de Fração de ejeção do ventrículo esquerdo no estresse > 5 pts.	Porcentagens

Fonte: autor.

### 3.4 CONDUTA APÓS REALIZAÇÃO DE SPECT

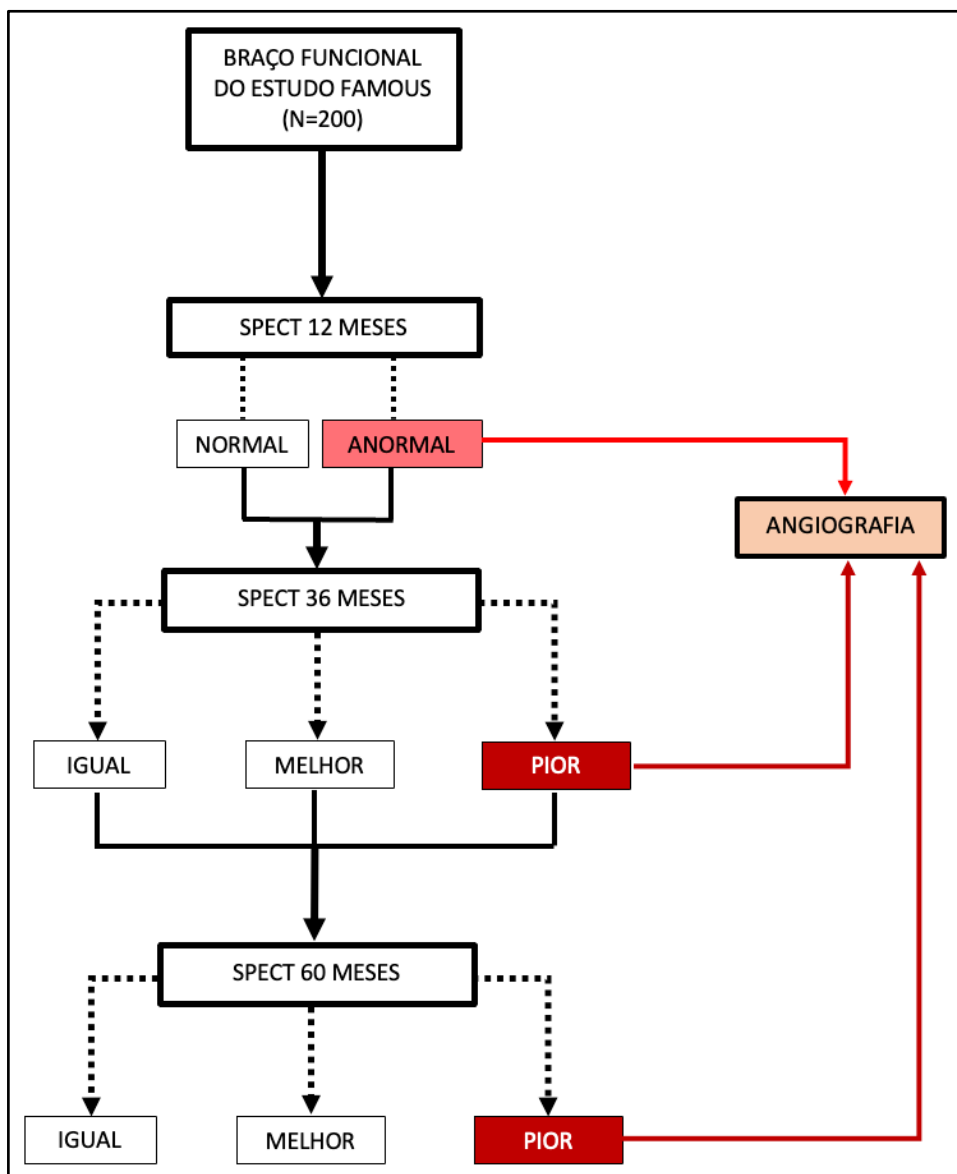
Para fins de comparação evolutiva, estudo de perfusão miocárdica no primeiro ano de seguimento foi considerado “normal” se: a) não houve defeitos de perfusão fixos ou reversíveis ou b) houve defeitos de perfusão semelhantes àqueles já presentes antes da CRM. O exame foi considerado “anormal” se a) novos defeitos perfusionais foram descritos em relação aos pré-CRM ou b) se houve qualquer defeito de perfusão (fixo ou reversível) em indivíduos sem estudo pré-operatório de perfusão miocárdica disponível para comparação.

De acordo com o protocolo original, todos os pacientes com estudo de perfusão miocárdica assinalada como “anormal” foram submetidos à cinenagiocoronariografia invasiva, independentemente da presença de sintomas ou da extensão dos defeitos de perfusão.

Os estudos de perfusão realizados no 3º e 5º anos de seguimento foram comparados com o estudo do 1º ano após a cirurgia. Dessa maneira, o exame foi classificado como “igual”, “melhor” (redução dos defeitos perfusionais) ou “pior” (incremento da carga de defeitos), sendo, nesse último caso, o paciente submetido a nova cineangiocoronariografia de acordo com o protocolo do estudo FAMOUS (Gowdak et al., 2025). A Figura 3 ilustra a avaliação sequencial determinada pelo protocolo original do estudo.

Após realização de coronariografia invasiva, definiu-se a falência do enxerto como oclusão (100% de obstrução) em qualquer segmento do enxerto ou 100% de obstrução após anastomose.

**Figura 3 - Fluxograma de seguimento e indicação de angiografia invasiva**



Fonte: autor.

### 3.5 INDICAÇÃO DE NOVA REVASCULARIZAÇÃO POR INTERVENÇÃO PERCUTÂNEA POR CATETER

Os investigadores do estudo seguiram as recomendações da então vigente Diretriz Brasileira de Doença Coronária Estável (Cesar et. al, 2014) para indicar revascularização por intervenção percutânea por cateter (IPC): foram considerados elegíveis ao procedimento os pacientes com estenoses significativas (acima de 70%) e angina refratária à terapia médica otimizada (TMO). Todos os casos indicados para ICP passaram por discussão no modelo *Heart Team*, com a presença de médicos clínicos, cirurgiões e hemodinamicistas do INCOR, rotina já estabelecida na instituição.

### 3.6 BANCO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Utilizou-se a plataforma *Research Electronic Data Capture* (REDCap) para construir o base de dados do estudo (Harris et al., 2009).

A estatística descritiva foi realizada para todas as variáveis de interesse. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas frequências absolutas e relativas (n,%); para as variáveis contínuas, utilizaram-se medidas de tendência central e dispersão, incluindo média e desvio-padrão (DP), mediana (Q2), valores mínimo e máximo, além da frequência de dados ausentes. As descrições foram apresentadas de forma global e também estratificadas conforme o ano de seguimento do estudo (M12, M36 e M60), permitindo a caracterização da distribuição das medidas ao longo do tempo. Todas as porcentagens foram calculadas exclusivamente com base nos valores válidos de cada variável, sendo excluídas das análises descritivas as observações com ausência de informação.

Foram analisados oito marcadores de isquemia derivados da cintilografia miocárdica: hipocaptação transitória, presença de isquemia na parede anterior, extensão da isquemia, SDS, número de segmentos com isquemia reversível, número de segmentos com defeitos fixos, fração de ejeção em repouso e fração de ejeção ao estresse.

A avaliação do efeito do tempo sobre cada marcador foi conduzida por meio de modelos mistos, considerando a estrutura longitudinal dos dados e a presença de medidas repetidas por participante. Em todos os modelos foi incluído intercepto aleatório por indivíduo, a fim de acomodar a correlação intrassujeito decorrente das avaliações nos diferentes momentos de seguimento, sendo o tempo especificado como efeito fixo.

A escolha da família estatística e da função de ligação foi definida conforme a natureza da variável resposta. Para desfechos binários, ajustaram-se modelos mistos logísticos; para variáveis ordinais, modelos mistos ordinais; para variáveis de contagem, modelos mistos com distribuição de Poisson; e para variáveis contínuas, modelos lineares mistos assumindo distribuição normal dos resíduos.

O efeito global do tempo foi avaliado por meio da comparação entre o modelo completo e o modelo reduzido, utilizando o teste da razão de verossimilhança. Quando identificado efeito global significativo, realizaram-se comparações múltiplas entre os períodos de seguimento, com estimativas ajustadas e respectivos intervalos de confiança, aplicando-se correção para múltiplas comparações. Na ausência de significância global, foram apresentadas apenas as estimativas marginais ao longo do acompanhamento.

Procedeu-se, ainda, à avaliação da qualidade do ajuste e dos pressupostos específicos de cada modelo. Nos modelos com distribuição de Poisson, examinou-se a presença de superdispersão por meio dos resíduos de Pearson. Nos modelos lineares mistos com distribuição normal, verificaram-se os pressupostos de normalidade, independência e homocedasticidade dos resíduos por meio da inspeção dos gráficos quantil-quantil (*Q-Q plot*) e de resíduos padronizados versus valores ajustados.

Em etapa subsequente, avaliou-se, de forma independente para cada período de seguimento, a associação entre os marcadores de isquemia e desfechos clínicos adversos, incluindo morte por todas as causas, morte cardiovascular, infarto não fatal, revascularização miocárdica e hospitalização. Cada marcador foi analisado isoladamente em relação a cada desfecho por meio de abordagem univariada, com o objetivo de explorar seu potencial prognóstico individual.

Diante da baixa frequência de eventos em alguns desfechos, optou-se pela regressão logística penalizada de Firth, reduzindo o viés das estimativas baseadas em máxima verossimilhança e aumentando a robustez inferencial. Para cada combinação marcador-desfecho, foram estimados o *odds ratio* (OR), o valor de p e o número de eventos considerados no ajuste.

Na sequência, investigaram-se associações entre o perfil isquêmico e parâmetros laboratoriais [BNP, PCR-US, Lp(a), glicemia de jejum e hemoglobina glicada], por meio de modelos de regressão linear ajustados separadamente para cada período. As análises utilizaram casos completos para cada combinação marcador-parâmetro, resultando em tamanhos amostrais variáveis conforme a disponibilidade de dados.

Nos modelos com associações estatisticamente significativas, realizaram-se análises diagnósticas dos resíduos, avaliando linearidade, normalidade, homocedasticidade e presença de observações influentes. Quando identificadas influências relevantes, procedeu-se à análise de sensibilidade mediante reestimativa dos parâmetros após exclusão das observações influentes.

Posteriormente, examinou-se a associação entre os marcadores de isquemia e dois desfechos clínicos ordinais: classe funcional de angina (CCS) e classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA). Para cada combinação marcador-desfecho, ajustaram-se modelos de regressão logística ordinal sob a suposição de *odds* proporcionais. Os marcadores foram analisados de forma univariada, preservando-se suas escalas originais. Foram estimados *odds ratios* cumulativos, valores de p e número de observações válidas.

Avaliou-se ainda a associação entre os marcadores de isquemia e a ocorrência de eventos cardiovascular maiores ao longo de até 5 anos de seguimento por meio de análise de sobrevivência. Para cada marcador, considerou-se a classificação do último exame disponível antes do evento ou da censura. O desfecho composto incluiu morte cardiovascular, infarto não fatal e revascularização miocárdica. As curvas de Kaplan-Meier foram comparadas pelo teste de *Log-rank*. Curvas para desfechos individuais foram construídas apenas quando o desfecho composto apresentou significância estatística.

Na etapa subsequente, ajustaram-se modelos de regressão logística com efeitos mistos para investigar a associação entre os marcadores de isquemia e dois desfechos binários subsequentes: realização de cateterismo e falência total de enxerto. Incluíram-se intercepto aleatório para o paciente e ajuste para o tempo de seguimento. Variáveis com significância nas análises univariadas foram elegíveis para modelagem multivariada, respeitando critérios de plausibilidade clínica e parcimônia estatística. O desempenho discriminativo dos modelos finais foi avaliado por meio da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), com estimativa da *Area Under Curve* (AUC) e métricas derivadas do índice de Youden.

Por fim, realizou-se uma análise observacional envolvendo enxertos coronarianos com diagnóstico de falência ao longo de 5 anos. A unidade de análise foi o enxerto obstruído. Investigou-se a proporção de concordância anatômico-funcional entre o território do enxerto falido e a localização da isquemia detectada na cintilografia. Aplicou-se o teste unilateral para uma proporção (qui-quadrado para uma proporção), adotando-se como hipótese nula a equiprobabilidade entre concordância e discordância. Foram reportadas estimativas pontuais, estatística de teste, valores de p e intervalos de confiança de 95%.

Todas as análises foram realizadas no software R (R Core Team, 2026), adotando-se nível de significância de 5%.

## **4 RESULTADOS**

## 4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

### 4.1.1 Aspectos demográficos

Os 200 pacientes incluídos no braço funcional do estudo FAMOUS tiveram os seus dados basais coletados no momento da randomização. Destaca-se a predominância do sexo masculino (86,1%), idade média no momento da inclusão de 61 anos (DP de 8,5 anos). As Tabelas 1 e 2 apresentam a prevalência de comorbidades, bem como o perfil laboratorial antes da cirurgia.

**Tabela 1 - Aspectos demográficos dos pacientes incluídos no grupo funcional do estudo FAMOUS**

<b>Sexo</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Masculino	173	86,5
Feminino	27	13,5
<b>Idade</b>		
Mínima	39 anos	
Máxima	79 anos	
Média	61 anos	
DP	8,5 anos	
Mediana	62 anos	
<b>Etnia</b>	<b>Número</b>	<b>%</b>
Branca	169	84,5
Preta	13	6,5
Parda	28	7
Outros	4	2

Fonte: autor.

**Tabela 2 - Perfil clínico e laboratorial dos pacientes**

<b>Comorbidades</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Hipertensão Arterial	162	81
Diabetes Melitus	84	42
Sem Insulina	56	69
Com Insulina	25	31
Dislipidemia	137	68,5
Infarto antigo	92	46
Angioplastia prévia	23	11,5
Tabagismo atual	33	16,5
Tabagismo antigo	77	38,5
Acidente Vascular Encefálico	9	4,5
Doença Arterial Periférica	11	5,5
Doença Pulmonar Obstrutiva	4	2
Neoplasia prévia	3	1,5
<b>DADOS LABORATORIAIS PRÉ-OPERATÓRIOS</b>		
<b>Exame</b>	<b>Valor Médio</b>	<b>Desvio-padrão</b>
Hemoglobina	13,64 g/dL	1,71
Creatinina	1,09 mg/dL	0,2
BNP (peptídeo natriurético do tipo B)	148 ng/dL	175,9
Colesterol Total	170mg/dL	44,13
<i>Low-density lipoprotein</i> -colesterol	99 mg/dL	38,3
<i>High-density lipoprotein</i> -colesterol	39mg/dL	9,6
Triglicérides	152mg/dL	80,7
Proteína C reativa ultrasensível	7,21 g/dL	16,8
Hemoglobina glicada	6,7%	1,53

Fonte: autor.

Na análise epidemiológica dos pacientes destacou-se a alta prevalência de indivíduos hipertensos (81%) e diabéticos (42%) e com histórico de tabagismo prévio ou atual (55%). Além disso, 42% tinham histórico de infarto antigo. 11,5% da amostra já havia sido submetida, antes da cirurgia, a procedimento de angioplastia (IPC).

#### **4.1.2 Dados angiográficos pré-operatórios**

Os dados angiográfico pré-operatórios, uma avaliação que não estava prevista no protocolo original do estudo FAMOUS, mas que se optou por realizar neste estudo, evidenciam uma população com complexidade anatômica elevada: 30% dos pacientes com lesão no tronco da coronária esquerda (TCE) acima de 50%; 98% com acometimento da artéria descendente anterior (DA), 53% com acometimento de DA proximal ou óstio. Além disso, 63% dos pacientes apresentavam acometimento dos três principais vasos (média de vasos acometidos: 2,58) e 30% de dois vasos principais. A Tabela 3 resume os principais dados angiográficos dos pacientes.

**Tabela 3 - Dados angiográficos pré-operatórios**

<b>TRONCO DE CORONÁRIA ESQUERDA (TCE)</b>						
37,5% com algum grau de lesão						
TCE > 50% ocorreram em 30% da amostra						
TCE	N	%	Média	Menor	Maior	DP
Proximal	17	8,5	61,8	30	90	17,2
Médio	8	4,0	82,98	40	100	13,4
Distal	54	27,0	58	30	100	19,28
<b>DESCENDENTE ANTERIOR (DA)</b>						
98% de com algum grau de lesão						
DA	N	%	Média	Menor	Maior	DP
Ostial	30	15,0	78,5	40	100	15,48
Proximal	79	39,5	82,98	40	100	13,4
Médio	115	57,5	80	30	100	17,3
Distal	16	8,0%	81	50	100	14,5
<b>VASOS PRINCIPAIS ACOMETIDOS (DA, CX, CD)</b>						
Vasos	N	%				
1	14	7				
2	60	30				
3	126	63				
Média de Vasos Acometidos 2,58						
<b>ACOMETIMENTO DE RAMOS PRINCIPAIS</b>						
Vasos			N	%		
Algum ramo Diagonal			135	67,50		
Algum ramo Marginal			125	62,50		
Descendente Posterior Direita			48	24		
Ventricular Posterior Direita			30	15		
Descendente Posterior Esquerda			5	3		
Ventricular Posterior Esquerda			6	3		
Ramo Intermédio			23	11,50		
<b>CIRCULAÇÃO COLATERAL – 46% da amostra</b>						
PARA	N	%				
Artéria coronária direita	42	46				
Artéria coronária descendente anterior	37	40				
Artéria coronária circunflexa	20	22				

Fonte: autor.

Em relação à função ventricular, o ecocardiograma foi o método mais utilizado para avaliação do desempenho sistólico do ventrículo esquerdo. A fração de ejeção (FEVE) média encontrada foi de 53,98% (DP 12,02) (Tabela 4).

**Tabela 4 - Função ventricular sistólica esquerda**

<b>FUNÇÃO VENTRICULAR</b>	
<b>Métodos Utilizados</b>	<b>%</b>
Ecocardiograma	87,4
Cintilografia	2,5
Ressonância Magnética	1
Ventriculografia	9,1
<b>FRAÇÃO de EJEÇÃO (FEVE) pelo Ecocardiograma</b>	
Média	53,98
Mínima	20
Desvio-Padrão	12,02

Fonte: autor.

### 4.1.3 Dados cirúrgicos

Em relação aos dados da cirurgia de revascularização miocárdica realizada nos 200 pacientes, em 97% das cirurgias foi utilizado algum enxerto arterial, sendo que a mamária esquerda para DA foi realizada em 94,4% dos casos. A média de enxertos implantados por paciente foi de 2,94 (mediana = 3; DP 0,78). 72,5% dos pacientes receberam pelo menos três enxertos. As Tabelas 5 e 6 ilustram o número e tipos de enxertos utilizados.

**Tabela 5 - Número de enxertos utilizados por paciente**

<b>Enxertos Implantados</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1	4	2
2	51	25
3	103	51,50
4	37	18,50
5	5	2,50
Média	2,94	-
Mediana	3	-
Desvio-padrão	0,78	-

Fonte: autor.

**Tabela 6 - Tipos de enxertos utilizados**

<b>Enxertos Arteriais</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
0	4	2
1	161	80,5
2	33	16,50
3	2	0,01
4	0	0,00
Média	1,16	
Mediana	1	
Desvio-padrão	0,44	
<b>ENXERTOS ARTERIAIS</b>		
<b>Tipo de Enxerto</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Mamária Esquerda <i>in situ</i>	193	96,5
Mamária Esquerda livre	2	1
Mamária Direita <i>in situ</i>	17	9
Mamária Direita livre	9	5
Dupla Mamária	26	13
Radial	11	6
Gastro-epiplóica	1	0,5
<b>ENXERTOS VENOSOS</b>		
<b>Enxertos Venosos</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
0	18	2
1	52	26,0
2	92	46,00
3	35	17,50
4	3	1,50
Média	1,76	
Mediana	2	
Desvio-padrão	0,89	

Fonte: autor.

O uso de circulação extracorpórea (CEC) ocorreu em 91% das cirurgias realizadas. O tempo médio de CEC foi de 94,81 minutos (DP 25,85). O tempo médio de anóxia foi de 73,5 minutos (DP 22,07). A complicação cirúrgica mais comum foi a fibrilação atrial, que ocorreu em 12% dos casos (Tabela 7).

**Tabela 7 - Uso de CEC e complicações pós-operatórias**

<b>Uso de CEC</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Sim	182	91
Não	18	9
<b>Tempo de CEC</b>	<b>Min</b>	
Mínima	26	
Máxima	165	
Média	94,81	
Desvio-padrão	25,85	
<b>Tempo de Anóxia</b>	<b>Min</b>	
Mínima	19	
Máxima	148	
Média	73,5	
Desvio-padrão	22,07	
<b>COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS</b>		
<b>Complicação</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
Infecção de Sítio Cirúrgico	10	5%
Fibrilação Atrial	24	12%
Insuficiência Renal	10	5%
Infarto Agudo do Miocárdio	9	5%
Choque Cardiogênico	2	1%
Outras	29	15%
<b>Tempo de Internação</b>	<b>Dias</b>	
Mínima	3	
Máxima	46	
Média	9,7	
Desvio-padrão	6,6	

Fonte: autor.

## 4.2 CARACTERIZAÇÃO DA CARGA ISQUÊMICA EVOLUTIVA

### 4.2.1 Quantidade de SPECTs realizados

O objetivo principal desse trabalho foi avaliar a evolução da carga de isquemia ao longo dos 5 anos após CRM.

Considerando conjuntamente os três períodos de avaliação, foram realizados 528 exames de SPECT em um total de 191 pacientes únicos. No primeiro ano de seguimento, 191 pacientes realizaram o exame; no terceiro ano, 179 pacientes foram avaliados; e, no quinto ano, 158 pacientes realizaram SPECT.

Em relação ao número de exames por paciente, 158 pacientes apresentaram dados completos das três cintilografias previstas no protocolo, 21 pacientes realizaram duas cintilografias, e 12 pacientes apresentaram dados de apenas uma cintilografia ao longo do acompanhamento, conforme resume a Tabela 8.

**Tabela 8 - SPECT realizados por período (M12, M36 e M60) e quantidade de exames por paciente**

Descrição	Categoria	N
Exames realizados em cada período	M12	191
	M36	179
	M60	158
Exames por paciente	1 exame	12
	2 exames	21
	3 exames	158

Fonte: autor.

Dentre o total de exames analisados, foram identificados 17 registros em que não houve realização de SPECT na respectiva consulta. Nesta base de dados longitudinal, a unidade de análise é o exame, e não o paciente. Assim, um mesmo paciente pode aparecer mais de uma vez nesse conjunto, caso tenha deixado de realizar SPECT em mais de um momento do seguimento.

Do ponto de vista temporal, observa-se que a maioria das ausências de SPECT ocorreu nos períodos mais tardios do seguimento (M36 e M60), havendo poucos registros no primeiro ano (M12).

Em síntese, esses 17 registros representam ausências pontuais do exame em momentos específicos do seguimento, e não a exclusão dos pacientes do estudo. Tais observações foram corretamente tratadas como dados ausentes para as variáveis dependentes de SPECT e são naturalmente acomodadas pelos modelos mistos utilizados nas análises longitudinais, os quais permitem lidar adequadamente com estruturas de dados não balanceadas e com perda de seguimento.

## 4.2.2 Evolução das variáveis de isquemia global no tempo

### 4.2.2.1 Hipocaptação transitória

No primeiro ano (M12), 79 exames (41,8%) apresentaram hipocaptação transitória, indicando presença de isquemia induzível em uma parcela relevante dos exames realizados nesse período. No terceiro ano (M36), essa proporção reduziu-se para 65 exames (38%), e no quinto ano (M60) observou-se nova redução, com 47 exames (31,1%) apresentando hipocaptação transitória. Esse padrão sugere uma diminuição progressiva da frequência de isquemia transitória ao longo do seguimento, quando analisada sob a ótica dos exames disponíveis em cada tempo.

A evolução temporal da hipocaptção transitória foi avaliada por meio de um modelo linear generalizado misto com distribuição binomial e intercepto aleatório por paciente, considerando como unidade de análise os exames de SPECT realizados aos 1 (M12), 3 (M36) e 5 anos (M60).

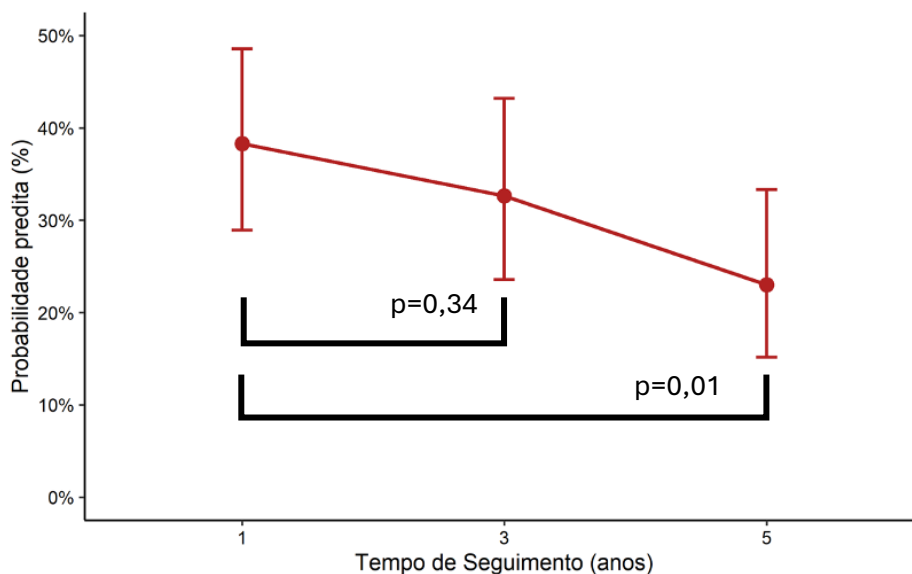
Evidenciou-se heterogeneidade interindividual importante na ocorrência de hipocaptção transitória ao longo do seguimento. A variância do intercepto aleatório foi de 2,248 (desvio-padrão = 1,499), indicando que a probabilidade basal de hipocaptção transitória variou substancialmente entre os pacientes, justificando o uso de modelo misto para acomodar a correlação entre exames repetidos no mesmo indivíduo. Observou-se redução significativa ( $p = 0,0107$ ) da chance de hipocaptção transitória no quinto ano (M60) em relação ao primeiro ano (M12), conforme indicado pelo coeficiente negativo para M60 ( $\beta = -0,7307$ ). Esse coeficiente representa uma diminuição nos log-odds de hipocaptção transitória ao longo do tempo.

O teste global de razão de verossimilhança indicou efeito significativo do tempo sobre a ocorrência de hipocaptção transitória ( $\chi^2 = 6,90$ ;  $p = 0,0316$ ), evidenciando variação da probabilidade desse achado entre os tempos avaliados.

As estimativas mostram que a hipocaptção transitória foi mais frequente no primeiro ano de seguimento, reduzindo progressivamente nos anos subsequentes. No M12, a probabilidade ajustada foi de aproximadamente 0,383 (IC95%: 0,289-0,486). Isso significa que, após ajustar o modelo, cerca de 38% dos exames desse período apresentaram hipocaptção transitória.

No terceiro ano (M36), a probabilidade estimada diminuiu para 0,326 (IC95%: 0,235-0,432), correspondendo a cerca de 33% dos exames. Já no quinto ano (M60), observou-se a menor probabilidade ajustada, igual a 0,230 (IC95%: 0,152-0,333), indicando que aproximadamente 23% dos exames apresentaram esse achado.

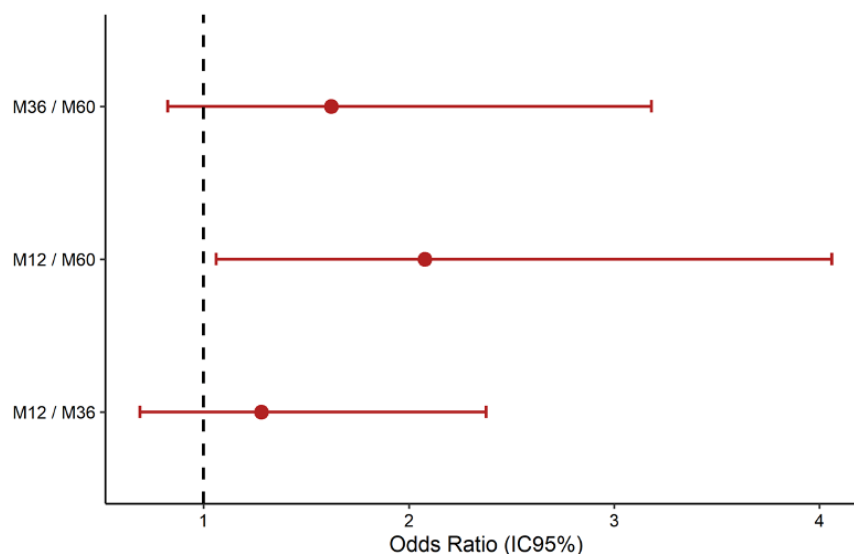
No conjunto, as probabilidades ajustadas sugerem uma tendência de redução da hipocaptção transitória ao longo do tempo, com valores mais elevados no primeiro ano e declínio evidente nos anos seguintes (Gráfico 1).

**Gráfico 1 - Probabilidade de ocorrência de hipocaptção transitória ao longo do tempo**

Fonte: autor.

Na análise longitudinal baseada no nível dos exames de SPECT, observou-se que a hipocaptção transitória foi significativamente mais frequente no primeiro ano de seguimento em comparação ao quinto ano. Os exames realizados no 1º ano (M12) apresentaram duas vezes maior chance de hipocaptção transitória quando comparados aos do 5º ano (M60) (OR = 2,08; IC95%: [1,06; 4,06];  $p = 0,0287$ ), evidenciando redução da ocorrência de isquemia reversível ao longo do seguimento.

As comparações entre o primeiro e o terceiro ano (OR = 1,28;  $p = 0,615$ ) e entre o terceiro e o quinto ano (OR = 1,62;  $p = 0,213$ ) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Gráfico 2).

**Gráfico 2 - Odds Ratio da ocorrência de hipocaptção transitória no tempo**

Fonte: autor.

#### 4.2.2.2 Isquemia na parede anterior

Embora a variável “isquemia na parede anterior” seja definida no nível do exame, a avaliação de sua persistência ao longo do seguimento foi conduzida no nível do paciente, considerando o número de tempos distintos em que o achado esteve presente. Essa abordagem permite diferenciar padrões episódicos de padrões persistentes de isquemia, fornecendo informação clinicamente relevante para análises prognósticas subsequentes.

Entre as 528 cintilografias analisadas, 52 (9,8%) apresentaram isquemia na parede anterior em pelo menos um dos momentos do seguimento, enquanto 476 exames (90,2%) não mostraram esse achado. Quando a unidade de análise passa a ser o paciente (N = 191), observou-se que 41 indivíduos (21,4%) apresentaram isquemia anterior em algum momento do acompanhamento longitudinal.

A avaliação da persistência desse achado considerou sua presença nos exames realizados aos 1 ano, 3 anos e 5 anos. Os resultados revelam um padrão predominantemente não persistente. Observou-se que 31 pacientes (75,6%) apresentaram isquemia anterior em apenas um dos tempos avaliados, sugerindo ocorrência isolada ou transitória; 9 pacientes (21,9%) apresentaram isquemia anterior em dois momentos distintos, indicando possível maior carga isquêmica ou progressão da doença coronariana; e apenas 1 paciente (2,5%) apresentou isquemia anterior nos três tempos de avaliação, configurando um padrão verdadeiramente persistente ao longo de todo o seguimento.

Esses achados demonstram que, embora a isquemia anterior esteja presente em uma parcela relevante dos pacientes, sua persistência ao longo do tempo é incomum, ocorrendo de forma contínua em apenas um indivíduo.

Na análise estatística, observou-se redução significativa ( $p = 0.044$ ) da chance de isquemia na parede anterior no quinto ano (M60) em relação ao primeiro ano (M12), conforme indicado pelo coeficiente negativo para M60 ( $\beta = -0,9313$ ), indicando diminuição dos log-odds de isquemia anterior nos exames realizados no quinto ano em relação ao primeiro ano.

Na avaliação do efeito global do tempo – isto é, considerando simultaneamente todas as comparações entre os três momentos avaliados – não foi observada diferença estatisticamente significativa na ocorrência de isquemia na parede anterior ( $\chi^2 = 4,92$ ;  $p = 0,0854$ ). Esse resultado indica que, de forma geral, o comportamento da isquemia anterior ao longo do seguimento não apresentou uma variação consistente quando analisados conjuntamente os três tempos.

Como o tempo de seguimento não mostrou influência na ocorrência de isquemia na parede anterior, calculou-se uma estimativa única para todo o período. Na prática, isso significa que, considerando todos os exames realizados, a chance de um exame apresentar isquemia na parede anterior foi de aproximadamente 3% (IC95%: 0,00914-0,102). Isso significa que, considerando todos os exames ao longo do seguimento e ajustando a variação individual entre pacientes por meio do intercepto aleatório, aproximadamente 3 em cada 100 cintilografias apresentaram isquemia anterior.

Como o teste da razão de verossimilhança mostrou que o tempo de seguimento não contribuiu de forma significativa para explicar esse desfecho, a estimativa apresentada representa uma probabilidade global, comum aos três momentos de avaliação, indicando que a ocorrência de isquemia na parede anterior permaneceu baixa e estável ao longo do estudo.

#### 4.2.2.3 Extensão da isquemia

A Tabela 9 apresenta a distribuição da extensão da isquemia, classificada como ausente, mínima, pequena, média ou grande, considerando os exames de cintilografia realizados aos 1 (M12), 3 (M36) e 5 anos (M60) de seguimento.

**Tabela 9 - Extensão da Isquemia ao longo do tempo**

Extensão	M12	M36	M60
Mínima	29 (15,3%)	20 (11,7%)	9 (6,0%)
Pequena	29 (15,3%)	27 (15,8%)	22 (14,6%)
Média	15 (7,9%)	8 (4,7%)	12 (7,9%)
Grande	6 (3,2%)	10 (5,8%)	4 (2,6%)
Ausente	110 (58,3%)	106 (62,0%)	104 (68,9%)

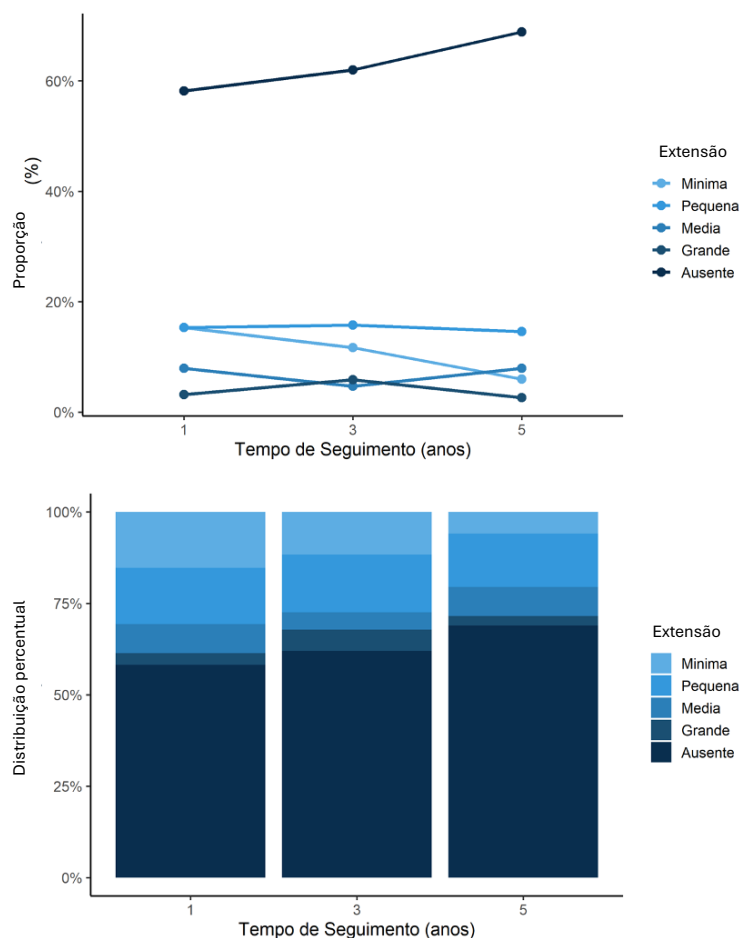
Fonte: autor.

No primeiro ano (M12), observou-se predomínio de exames classificados como extensão mínima ou pequena (15,3% cada), totalizando 30,6% dos exames realizados. As categorias média (7,9%) e grande (3,2%) foram menos frequentes, indicando que, nesse momento inicial do seguimento, a maior parte dos exames evidenciou baixa carga isquêmica. A categoria ausente — que reflete ausência de isquemia — foi a mais prevalente, representando 58,3% dos exames.

No terceiro ano (M36), manteve-se predominância de exames com extensão mínima ou pequena, embora com redistribuição interna: houve redução da proporção de exames com extensão mínima (11,7%) e aumento discreto da categoria pequena (15,8%). Observou-se também mudança entre as categorias de maior gravidade, com leve redução da extensão média (4,7%) e aumento da extensão grande (5,8%). Esse padrão sugere variabilidade individual na evolução da carga isquêmica ao longo do tempo, com alguns exames apresentando progressão e outros estabilização ou melhora.

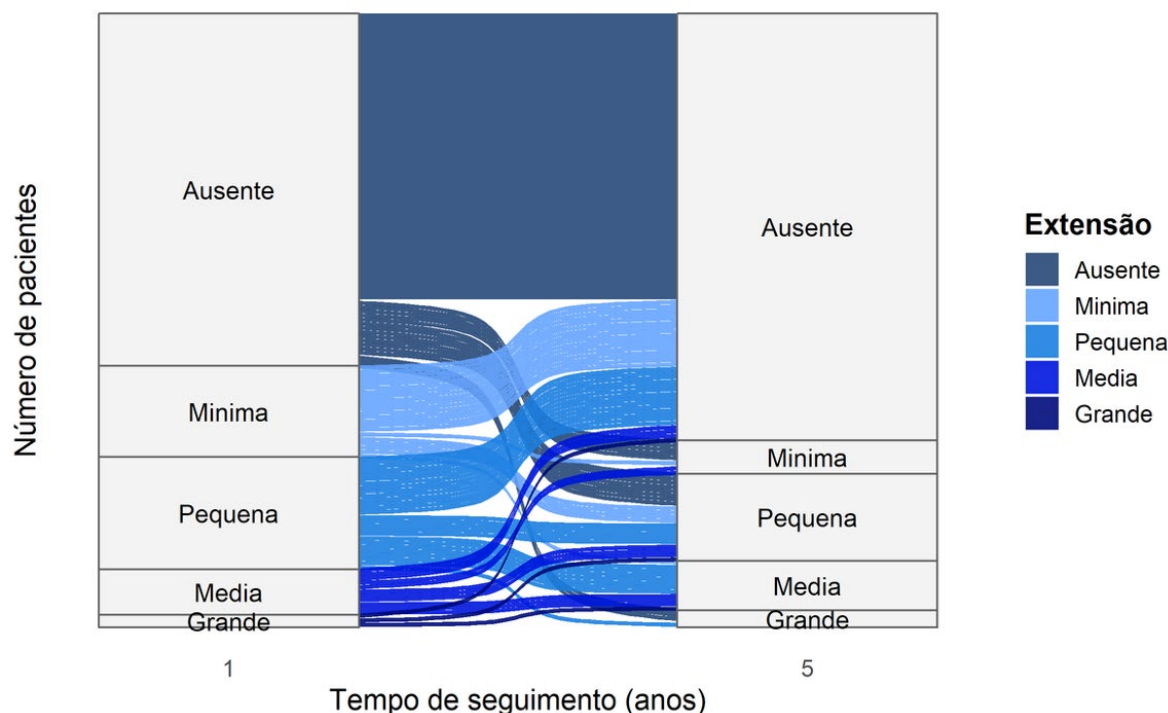
No quinto ano (M60), a extensão pequena tornou-se a categoria mais frequente entre os exames com isquemia (14,6%), enquanto a proporção de extensão mínima diminuiu para 6,0%. As extensões média (7,9%) e grande (2,6%) permaneceram relativamente pouco prevalentes. Assim como nos tempos anteriores, a maioria dos exames apresentou extensão ausente (68,9%), reforçando que, no conjunto dos exames avaliados, a presença de isquemia reversível tendeu a ser menos comum (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Extensão da Isquemia ao longo do tempo



Fonte: autor.

O Gráfico 4 apresenta a transição entre o primeiro e o quinto ano. Nota-se predominância do fluxo horizontal entre as categorias “ausente” do primeiro e quinto anos, evidenciando estabilidade da maioria dos pacientes. As transições observadas ocorreram principalmente entre categorias adjacentes, como de mínima para pequena ou de pequena para mínima, sugerindo variações discretas ao longo do seguimento. As progressões para categorias de maior gravidade foram pouco frequentes e representadas por fluxos de menor espessura, não se observando acúmulo expressivo de pacientes nas categorias média ou grande ao final do período.

**Gráfico 4 - Gráfico de transição da extensão da isquemia entre o primeiro e quinto ano**

Fonte: autor.

Para análise estatística, o modelo incluiu intercepto aleatório por paciente, evidenciando heterogeneidade interindividual relevante na extensão da isquemia ao longo do seguimento. A variância do intercepto aleatório foi de 2,704 (desvio-padrão = 1,644), indicando que pacientes diferem substancialmente quanto a probabilidade basal de apresentarem maior extensão de isquemia, independentemente do tempo de avaliação. Esse resultado justifica o uso de um modelo misto para acomodar a correlação entre exames repetidos no mesmo indivíduo.

No componente de efeitos fixos, não foi observada associação estatisticamente significativa entre o tempo de seguimento e a extensão da isquemia. Em relação ao primeiro ano (M12), o coeficiente estimado para o terceiro ano (M36) foi  $\beta = -0,092$  ( $p = 0,6942$ ), enquanto para o quinto ano (M60) foi  $\beta = -0,488$  ( $p = 0,056$ ), indicando ausência de evidência de mudança na distribuição das categorias de extensão nesses períodos.

Assim, no nível dos exames de cintilografia, os resultados não fornecem evidência estatisticamente significativa de que a extensão ordinal da isquemia apresente evolução sistemática ao longo dos anos avaliados.

Com base no modelo ordinal ajustado sem considerar o tempo de seguimento, foram estimadas as probabilidades ajustadas das categorias de extensão da isquemia, considerando conjuntamente todos os exames de cintilografia realizados ao longo do seguimento e levando em conta a correlação entre exames repetidos no mesmo paciente por meio de intercepto

aleatório. As estimativas indicam que a maior parte dos exames apresenta ausência de isquemia (categoria 1), cuja probabilidade ajustada foi de 0,6846, com intervalo de confiança de 95% entre 0,6098 e 0,7594. A segunda categoria mais frequente foi a extensão mínima (categoria 2), com probabilidade estimada de 0,1393 (IC95%: 0,1003; 0,1783). Em seguida, observaram-se probabilidades decrescentes para as categorias de maior gravidade: pequena extensão (categoria 3), com 0,1300 (IC95%: 0,0885; 0,1715); média extensão (categoria 4), com 0,0335 (IC95%: 0,0164; 0,0505); e grande extensão (categoria 5), com probabilidade de apenas 0,0126 (IC95%: 0,004; 0,0212). Esses resultados mostram que a distribuição global da extensão da isquemia concentra-se de maneira marcante nas categorias de menor gravidade, enquanto extensões médias e grandes são pouco frequentes no conjunto total dos exames avaliados.

#### 4.2.2.4 *Summed difference score*

Observou-se que o SDS não representa uma contagem de eventos independentes, mas um escore semiquantitativo derivado da soma ponderada de segmentos miocárdicos com perfusão reduzida. Ou seja, trata-se de uma construção ordinal discreta. Além disso, o SDS não segue um processo de contagem biológica típico, pois não resulta de frequências de eventos raros, mas sim da avaliação de gravidade de defeitos de perfusão, o que o aproxima conceitualmente de uma variável ordinal, e não de uma variável de contagem. A heterogeneidade entre pacientes também se mostrou extremamente elevada, com alguns indivíduos apresentando apenas zeros e outros variando entre valores altos como 8, 12 ou 23 ao longo do seguimento.

Diante desse conjunto de evidências, conclui-se que a natureza do SDS é mais bem representada por um modelo ordinal misto, que considera o SDS como categorias ordenadas, e que respeita a estrutura discreta e não assume distribuição de contagem. O modelo ordinal também permite incorporar o efeito aleatório do paciente, acomodando a correlação entre exames repetidos e a heterogeneidade clínica entre indivíduos. Assim, a decisão de migrar para um modelo ordinal não foi apenas técnica, mas também conceitual, alinhando o método estatístico à forma como o escore é construído, interpretado e utilizado na prática clínica.

O SDS expressa um gradiente ordinal de severidade isquêmica, no qual valores maiores indicam maior extensão e gravidade de isquemia induzida. Na base de dados analisada, observou-se uma distribuição marcada por assimetria à direita, com forte concentração de exames apresentando SDS igual a zero. Esse padrão é esperado em populações clínicas estáveis, nas quais a maioria dos exames de SPECT não evidencia isquemia significativa.

Entre os exames com SDS maior que zero, os valores distribuíram-se de maneira gradual, variando até 23 pontos, o que reforça o caráter ordenado, progressivo e limitado da escala, consistente com sua interpretação clínica. Embora, em teoria, o SDS possa atingir valores mais elevados dependendo do número de segmentos avaliados, nesta coorte ele se manteve dentro de uma faixa restrita.

A soma dessas evidências – estrutura de construção do escore, significado clínico progressivo, distribuição observada e limites naturais da escala – sustenta o entendimento de que o SDS se comporta como uma variável intrinsecamente ordinal, refletindo gradações de isquemia e não contagens de eventos independentes.

Reconhecer essa característica é fundamental para orientar adequadamente a modelagem estatística subsequente e garantir que as inferências estejam alinhadas tanto à natureza dos dados quanto ao significado clínico do escore.

A Tabela 10 apresenta a distribuição do SDS, classificado como normal (SDS: 0-1), leve (SDS: 2-7), moderada (SDS: 8-13) e severa (SDS > 13) considerando os exames de cintilografia realizados aos 1 (M12), 3 (M36) e 5 anos (M60) de seguimento.

**Tabela 10 - Evolução do SDS ao longo do tempo**

SDS	M12	M36	M60
Normal	116 (61,4%)	112 (65,5%)	105 (69,5%)
Leve	46 (24,3%)	38 (22,2%)	33 (21,9%)
Moderada	21 (11,1%)	16 (9,4%)	8 (5,3%)
Severa	6 (3,2%)	5 (2,9%)	5 (3,3%)

Fonte: autor.

A distribuição das categorias de SDS ao longo do seguimento mostra um padrão consistente com predomínio de pacientes com isquemia ausente ou mínima (SDS: 0-1), acompanhado de uma redução progressiva das formas mais extensas à medida que o tempo avança.

No primeiro ano (M12), a maior parte dos exames foi classificada como “Normal” (61,4%), proporção que aumenta para 65,5% no terceiro ano (M36) e atinge 69,5% no quinto ano (M60). Esse crescimento gradual sugere uma tendência de estabilização ou melhora global da perfusão miocárdica ao longo do seguimento.

A categoria “Leve” manteve-se relativamente estável entre os três momentos, variando de 24,3% em M12 para 22,2% em M36 e 21,9% em M60, indicando que a proporção de pacientes com algum grau discreto de isquemia permanece constante e não apresenta sinais de agravamento.

Já as categorias “Moderada” e “Severa”, que representam maior comprometimento isquêmico, mostram redução ao longo do tempo. A forma Moderada diminui de 11,1% em M12 para 9,4% em M36 e 5,3% em M60, enquanto a forma Severa permanece rara em todos os períodos, variando discretamente entre 2,9% e 3,3%. Essa redução nas categorias mais altas do SDS sugere que a extensão da isquemia não apenas não progride, mas tende a declinar com o passar dos anos.

No componente de efeitos fixos, o terceiro ano (M36) apresentou coeficiente  $\beta = -0,2159$  ( $p = 0,3732$ ), indicando uma tendência de redução da severidade do SDS em relação ao primeiro ano (M12), embora essa diferença não tenha atingido significância estatística. Já o quinto ano (M60) apresentou coeficiente  $\beta = -0,5804$  ( $p = 0,0271$ ), demonstrando que, após 5 anos de seguimento, houve uma redução estatisticamente significativa na probabilidade de apresentar categorias mais elevadas de SDS quando comparado ao primeiro ano.

O efeito global do tempo de seguimento sobre o SDS foi avaliado por meio de um teste de razão de verossimilhança, comparando um modelo reduzido – contendo apenas o intercepto aleatório por paciente – e um modelo completo, que incluiu o tempo de seguimento (M12, M36 e M60) como efeito fixo.

O teste não indicou melhora estatisticamente significativa no ajuste ao incluir o tempo no modelo ( $p = 0,081$ ). Isso significa que, considerando simultaneamente todas as categorias ordinais do SDS (normal, leve, moderada e severa), não houve evidência de variação sistemática do SDS ao longo dos três momentos avaliados.

As probabilidades ajustadas estimadas pelo modelo ordinal sem o efeito do tempo mostram como as categorias de SDS se distribuem, em média, entre todos os exames avaliados. A categoria “Normal” apresentou a maior probabilidade ajustada, igual a 0,7112 (IC95%: 0,6426-0,7797), indicando que aproximadamente 71 por cento dos exames se enquadraram nesse nível. Em seguida, a categoria “Leve” apresentou probabilidade de 0,2277 (IC95%: 0,1745-0,2810), enquanto a categoria “Moderada” apresentou probabilidade estimada de 0,0489 (IC95%: 0,0265-0,0712). A categoria “Severa” foi a menos frequente, com probabilidade ajustada de 0,0123 (IC95%: 0,0039-0,0207).

Esses resultados mostram que, no conjunto global dos exames, a maioria dos pacientes apresentou SDS dentro das categorias “Normal” ou “Leve”, com proporções muito menores para as categorias “Moderada” e “Severa”. Essas estimativas representam a distribuição geral da gravidade da isquemia, refletindo principalmente diferenças entre pacientes e não mudanças sistemáticas ao longo do tempo.

#### 4.2.2.5 Número de seguimentos isquêmicos e de defeitos fixos

A Tabela 11 apresenta a evolução temporal aos primeiro (M12), terceiro (M36) e quinto anos (M60), das variáveis de contagem relacionadas à carga isquêmica e à presença de defeitos fixos, considerando os exames de SPECT realizados em cada tempo de seguimento. Os resultados estão expressos como média e desvio-padrão, seguido da mediana [intervalo interquartil, isto é, Q1-Q3], refletindo a distribuição dos valores observados entre os exames disponíveis em cada momento avaliado, e não entre indivíduos, uma vez que a análise se baseia em uma estrutura longitudinal com medidas repetidas e perda de seguimento.

**Tabela 11 - Número de defeitos de perfusão ao longo do tempo**

Tempo	Número de segmentos isquêmicos	Número de segmentos com defeitos fixos
M12	1,52 ± 2,31   0 [0-3]	2,63 ± 2,86   2 [0-5]
M36	1,37 ± 2,31   0 [0-2]	2,36 ± 2,64   2 [0-4]
M60	1,13 ± 2,06   0 [0-2]	2,30 ± 2,56   1 [0-4]

Fonte: autor.

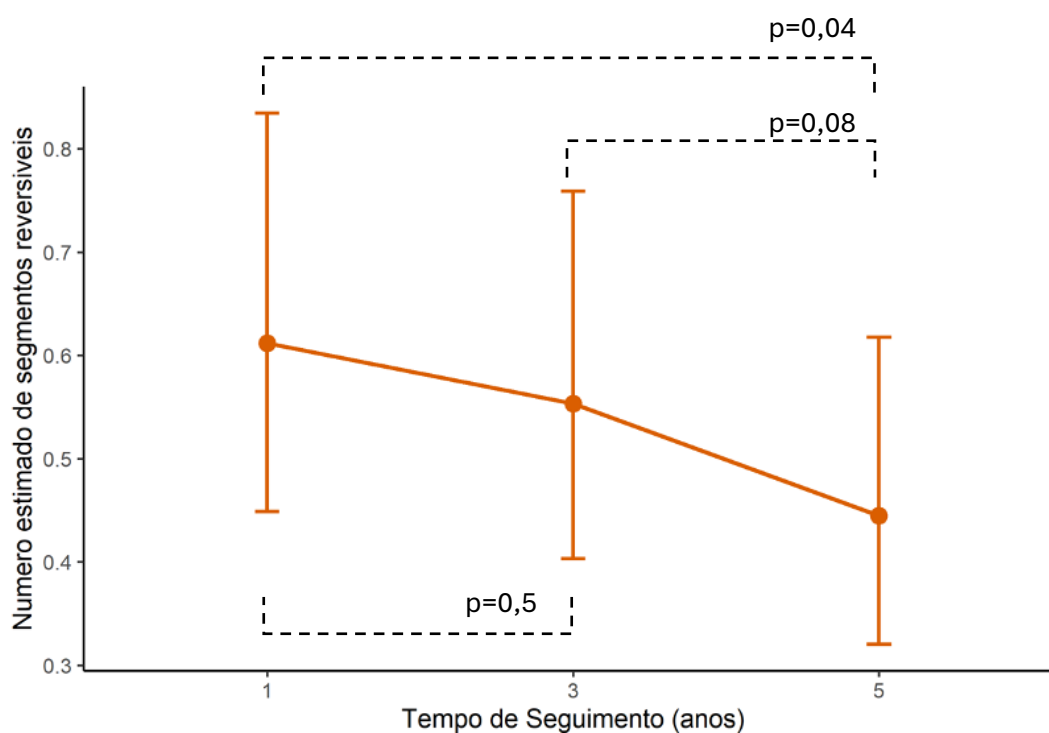
A análise do número de segmentos com defeito reversível revelou que, em todos os tempos de avaliação, a mediana permaneceu igual a zero, indicando que a maior parte dos exames não demonstrou isquemia induzível. Apesar disso, os intervalos interquartis mostraram alguma variabilidade, com valores entre zero e três segmentos em M12, zero e dois segmentos em M36 e zero e dois segmentos em M60, evidenciando que um subgrupo de pacientes apresentou isquemia reversível discreta. As médias acompanharam esse padrão, sendo 1,52 com desvio-padrão de 2,31 em M12, 1,37 com desvio-padrão de 2,31 em M36 e 1,13 com desvio-padrão de 2,06 em M60, o que sugere um perfil estável e predominantemente leve de isquemia ao longo do seguimento, sem indicação de tendência clara de progressão.

Observou-se redução estatisticamente significativa do número esperado de segmentos com isquemia reversível no quinto ano em comparação ao primeiro ano. O coeficiente associado a M60 foi negativo e estatisticamente significativo ( $\beta = -0,3188$ ;  $p = 0,0014$ ), indicando diminuição do número médio de segmentos acometidos ao longo do seguimento. Para o terceiro ano (M36), embora o coeficiente também tenha sido negativo ( $\beta = -0,10$ ), essa redução não atingiu significância estatística ( $p = 0,264$ ). O teste global de razão de verossimilhança confirmou o efeito significativo do tempo sobre o número de segmentos com isquemia reversível ( $\chi^2 = 10,516$ ;  $gl = 2$ ;  $p = 0,005$ ). Esse resultado indica que, de forma global, o tempo de seguimento contribui significativamente para explicar a variação observada no

número de segmentos com isquemia reversível nos exames de cintilografia. Com base no modelo ajustado, que considera a repetição de exames no mesmo paciente, observou-se uma redução progressiva da carga de isquemia reversível ao longo do seguimento, tendo como unidade de análise os exames de cintilografia. No primeiro ano de acompanhamento (M12), os exames apresentaram, em média, 0,615 segmentos com isquemia reversível, o que corresponde aproximadamente a 62 segmentos isquêmicos a cada 100 exames realizados (IC95%: 45 a 84 por 100 exames). No terceiro ano (M36), essa média foi reduzida para 0,553 segmentos por exame, equivalente a cerca de 55 segmentos com isquemia reversível a cada 100 exames (IC95%: 40 a 76 por 100 exames). No quinto ano de seguimento (M60), observou-se nova redução, com média de 0,445 segmentos por exame, correspondendo aproximadamente a 44 segmentos com isquemia reversível a cada 100 exames (IC95%: 32 a 62 por 100 exames) (Gráfico 5).

Esses resultados indicam que, ao longo do seguimento, houve uma diminuição gradual da quantidade média de segmentos com isquemia reversível observada nos exames, sendo essa redução mais evidente quando se comparam os exames realizados no primeiro e no quinto ano. Em termos práticos, os exames mais tardios tendem a apresentar menos segmentos acometidos por isquemia reversível do que os exames realizados no início do acompanhamento.

**Gráfico 5 - Número estimado de defeitos reversíveis ao longo do tempo**

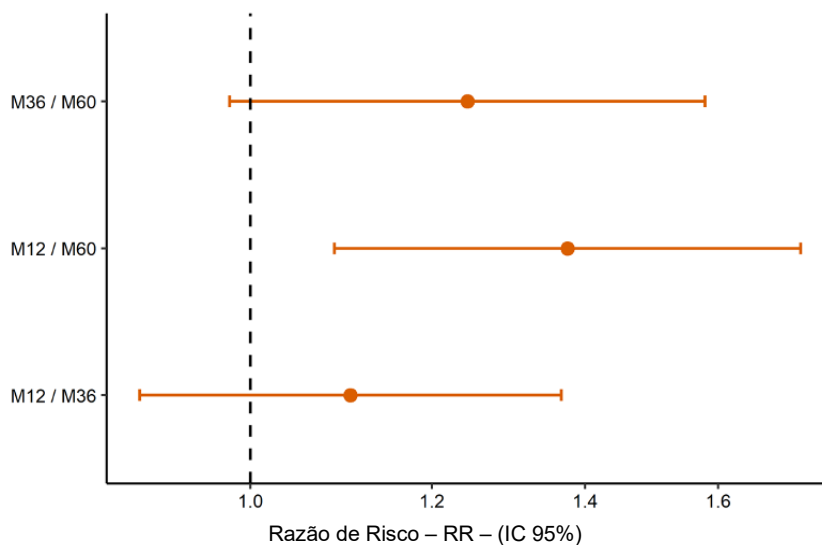


Fonte: autor.

Na comparação entre os exames realizados no primeiro ano (M12) e no terceiro ano (M36), não foi observada diferença estatisticamente significativa (RR = 1,11; IC95%: 0,895-1,37; p = 0,504). Esse resultado indica que a taxa média de segmentos com isquemia reversível por exame foi semelhante entre esses dois momentos. De forma semelhante, a comparação entre o terceiro ano (M36) e o quinto ano (M60) não foi observada diferença estatisticamente significativa (RR = 1,24; IC95%: 0,98-1,58; p = 0,081).

Por outro lado, a comparação entre o primeiro ano (M12) e o quinto ano (M60) mostrou diferença estatisticamente significativa. Os exames realizados no primeiro ano apresentaram uma taxa 38% maior de segmentos com isquemia reversível em comparação aos exames do quinto ano (RR = 1,38; IC95%: 1,088-1,74; p = 0,0041). Em termos práticos, isso significa que os exames do início do seguimento concentraram mais segmentos isquêmicos reversíveis do que os exames realizados após 5 anos, conforme Gráfico 6.

**Gráfico 6 - Razão de risco comparando número de segmentos com defeito reversível ao longo do tempo**



Fonte: autor.

Para o número de segmentos com defeitos fixos, observou-se que as medianas foram iguais a dois segmentos em M12 e M36 (Tabela 11), e um segmento em M60, com intervalos interquartis indicando distribuição semelhante entre os tempos, variando de zero a cinco em M12, zero a quatro em M36 e zero a quatro em M60. Esse comportamento sugere a presença consistente de cicatrizes miocárdicas em parte dos pacientes, ao passo que a maioria não apresentava defeitos fixos. As médias foram 2,63 com desvio-padrão de 2,86 em M12; 2,36 com desvio-padrão de 2,64 em M36 e 2,30 com desvio-padrão de 2,56 em M60, valores

compatíveis com estabilidade ao longo dos anos, sem evidência de progressão expressiva do componente fixo.

Observou-se tanto no terceiro quanto no quinto ano uma tendência de redução na carga de defeitos fixos, porém essas diferenças não alcançaram significância estatística ( $p = 0,160$  e  $p = 0,089$ ). Assim, não se identificou evidência robusta de alteração temporal nos defeitos fixos, sendo a variabilidade observada explicada principalmente por diferenças individuais entre os pacientes.

O efeito global do tempo de seguimento sobre o número de segmentos com defeitos fixos foi avaliado por meio de um teste de razão de verossimilhança, comparando-se um modelo que considera apenas a variabilidade entre pacientes (modelo sem o efeito do tempo) com um modelo que inclui o tempo de seguimento (M12, M36 e M60) como efeito explicativo, mantendo intercepto aleatório por paciente.

O teste não indicou diferença estatisticamente significativa entre os modelos ( $\chi^2 = 3,37$ ; graus de liberdade = 2;  $p = 0,185$ ), demonstrando que o tempo de seguimento não contribuiu significativamente para explicar a variação observada no número de segmentos com defeitos fixos nos exames de cintilografia.

Assim, não foi identificada evidência estatística de variação temporal na carga de defeitos fixos entre os exames de 1 ano, 3 anos e 5 anos, sugerindo que esse marcador permaneceu globalmente estável ao longo do seguimento, com a variabilidade observada sendo explicada predominantemente por diferenças entre os pacientes.

#### 4.2.2.6 Fração de ejeção em repouso e estresse

A tabela apresenta os valores médios acompanhados do desvio-padrão da fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso e ao estresse, considerando os exames de SPECT realizados aos 1 (M12), 3 (M36) e 5 anos (M60) de seguimento.

**Tabela 12 - Fração de Ejeção no repouso e no estresse**

Variável	M12	M36	M60
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Repouso	52,6 ± 12,6	52,9 ± 13,3	52,7 ± 12,8
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Estresse	52,2 ± 12,9	52,9 ± 13,0	51,5 ± 14,0

Fonte: autor.

A fração de ejeção em repouso apresentou valores semelhantes ao longo de todo o período de seguimento. No primeiro ano (M12), a média foi de 52,6 com desvio-padrão de 12,6, mantendo-se praticamente inalterada no terceiro ano (M36), com média de 52,9 e desvio-padrão de 13,3. No quinto ano (M60), a média foi de 52,7 com desvio-padrão de 12,8, demonstrando estabilidade sustentada da função ventricular em repouso ao longo dos 5 anos. Não se observa tendência de redução progressiva nem aumento relevante da variabilidade nesse período.

A fração de ejeção após estresse apresentou comportamento semelhante. Em M12, a média foi de 52,2 com desvio-padrão de 12,9, mantendo-se em 52,9 com desvio-padrão de 13 em M36. No quinto ano (M60), observou-se média de 51,5 com desvio-padrão de 14, indicando discreta redução numérica em relação aos anos anteriores, porém dentro de magnitude pequena e acompanhada por variação semelhante à observada previamente.

De forma global, os resultados demonstram manutenção da função ventricular tanto em repouso quanto ao estresse ao longo do seguimento, sem evidência descritiva de deterioração progressiva da fração de ejeção até o quinto ano.

O componente de efeitos aleatórios indicou variabilidade substancial entre os pacientes quanto aos valores de FEVE em repouso, com variância do intercepto aleatória igual a 154,35 (desvio-padrão = 12,42). Esse resultado evidencia que os indivíduos diferem de maneira importante em seus níveis basais de FEVE, justificando o uso de um modelo misto para acomodar a correlação entre medidas repetidas de um mesmo paciente ao longo do seguimento.

No componente de efeitos fixos, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os tempos de avaliação. Em comparação ao primeiro ano (M12), o coeficiente associado ao terceiro ano (M36) foi de 0,1094 ( $p = 0,843$ ), indicando ausência de alteração sistemática da FEVE em repouso nesse período. De forma semelhante, o coeficiente referente ao quinto ano (M60) foi de 0,1133 ( $p = 0,846$ ), mostrando que, mesmo no momento mais tardio do acompanhamento, não houve evidência de mudança significativa da função ventricular em repouso.

Em conjunto, esses resultados indicam que a FEVE em repouso permaneceu estável ao longo do seguimento, sem sinais de melhora ou deterioração associadas ao tempo. A maior parte da variação observada nos valores decorre de diferenças entre os próprios pacientes, e não de efeitos relacionados ao momento da avaliação.

O resultado do teste de razão de verossimilhança evidenciou que o tempo não exerce efeito estatisticamente significativo sobre a FEVE em repouso ( $\chi^2 = 0,0519$ ;  $gl = 2$ ;  $p = 0,9744$ ). Em outras palavras, a inclusão do tempo não melhora o desempenho do modelo, reforçando que os valores de FEVE em repouso permaneceram estáveis ao longo do seguimento, sem mudanças sistemáticas entre M12, M36 e M60.

No que se refere a FEVE no estresse, o resultado do teste de razão de verossimilhança revelou melhora significativa do ajuste quando o tempo de seguimento foi incluído no modelo ( $\chi^2 = 6,0685$ ;  $gl = 2$ ;  $p = 0,048$ ), evidenciando que, no conjunto dos dados, o tempo exerce efeito estatisticamente significativo sobre a FEVE em estresse. Entretanto, quando examinadas as comparações diretas entre os tempos por meio dos contrastes ajustados pelo método de Tukey, nenhuma das diferenças par a par atingiu significância estatística. Para M12 versus M60, a estimativa foi de 1,1842 (IC95%: -0,1325 a 2,50;  $p = 0,0878$ ), e para M36 versus M60, de 1,2319 (IC95%: -0,0709 a 2,53;  $p = 0,0683$ ). Em ambos os casos, os intervalos de confiança incluíram valores próximos de zero, indicando ausência de evidência conclusiva de diferença entre os tempos.

Portanto, o estudo mostrou que a FEVE no repouso e no estresse se mantiveram estáveis ao longo dos 5 anos de seguimento

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na ocorrência de queda da FEVE ( $\chi^2 = 2,34$ ;  $gl = 2$ ;  $p = 0,309$ ). Esse resultado indica que, de forma geral, o comportamento da queda da FEVE ao longo do seguimento não apresentou uma variação consistente quando analisados conjuntamente os três tempos.

#### **4.2.3 Correlação dos marcadores globais de isquemia com classe funcional de insuficiência cardíaca e de angina**

O objetivo desta etapa foi avaliar se os marcadores globais de isquemia obtidos pelo SPECT estão associados à gravidade dos sintomas clínicos observados no seguimento de 5 anos. Para isso, investigou-se, em cada ano de avaliação (M12, M36 e M60), a relação entre os oito marcadores globais de isquemia e duas variáveis clínicas ordinais: classe funcional de angina (CCS) e classe funcional de insuficiência cardíaca (NYHA). Ambas representam escalas graduais de intensidade de sintomas, refletindo a limitação funcional do paciente.

Ao fim do primeiro ano de seguimento, 89,5% da amostra não apresentou angina (CCS =0) e 80,6% estava em classe NYHA I. Já em M36, a proporção de pacientes assintomáticos para angina reduziu para 74,3% e, para dispneia, reduziu para 69,8%. Ao final do seguimento de 5 anos, 90,5% dos pacientes estavam livres de angina e 80,4% estavam na classe NYHA I.

Para cada ano de avaliação, ajustaram-se modelos de regressão logística ordinal do tipo *proportional odds*, apropriados para desfechos ordinais, sendo cada marcador de isquemia analisado de forma univariada em relação aos desfechos CCS e NYHA.

Em cada combinação marcador-desfecho, estimaram-se o *odds ratio*, o valor de  $p$  e o número de observações válidas. Considerando que as distribuições de CCS e NYHA

apresentaram assimetria e categorias com baixa frequência, a regressão logística ordinal foi empregada por oferecer um modelo adequado para avaliar tendências monotônicas na probabilidade de ocorrência de sintomas mais graves. Toda a análise foi realizada de forma independente para cada ano.

No ano M12, observou-se que, de maneira geral, a maior parte dos marcadores de isquemia não apresentou associação estatisticamente significativa com a classe funcional de angina nem com a classe funcional de insuficiência cardíaca. As estimativas de *odds ratio* apresentaram grande variabilidade entre os marcadores, mas, em praticamente todos os casos, os valores de *p* permaneceram acima de 0,05 (Tabela 13).

A única associação com significância estatística no conjunto analisado foi observada entre classe funcional de angina e número de segmentos acometidos reversíveis, com  $p = 0,0097$ . O *odds ratio* estimado foi de 1,23, indicando que, para cada aumento unitário no número de segmentos com isquemia reversível, há um aumento correspondente na probabilidade de o indivíduo apresentar classes funcionais mais avançadas.

**Tabela 13 - Correlação de sintomas de dispneia e angina com marcadores de isquemia em M12**

Resposta	Marcador	OR	p	N
Angina (CCS)	Hipocaptação transitória	2,0314	0,1476	189
	Extensão	218,2284	0,9626	189
	Número de segmentos (reversível)	1,2314	0,0097	189
	Número de segmentos (fixo)	0,9252	0,4094	189
	<i>Summed difference score</i>	2,3069	0,2858	189
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo -Estresse	1,0056	0,7747	182
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo – Repouso	1,0021	0,9248	149
	Isquemia na parede anterior	1,6367	0,4121	191
Dispneia (NYHA)	Hipocaptação transitória	0,7665	0,4863	189
	Extensão	0,6993	0,6546	189
	Número de segmentos (reversível)	0,9459	0,5333	189
	Número de segmentos (fixo)	1,0790	0,2136	189
	<i>Summed difference score</i>	0,9782	0,9771	189
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo -Estresse	0,9826	0,2318	182
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo – Repouso	0,9789	0,1854	149
	Isquemia na parede anterior	0,1549	0,0723	191

Fonte: autor.

No ano M36, observou-se que nenhum dos marcadores de isquemia avaliados apresentou associação estatisticamente significativa com as classes funcionais de angina (CCS) ou insuficiência cardíaca (NYHA). Embora alguns *odds ratios* apresentem valores acima ou abaixo de 1, conforme observado na Tabela 14, indicando tendências de aumento ou redução na probabilidade de pior classe funcional, tais variações não alcançaram significância ao nível de 5%, como indicado pelos valores de p superiores ao limite adotado. Para a classe funcional de angina, os marcadores hipocaptção transitória, extensão da isquemia, número de segmentos acometidos reversíveis, número de segmentos acometidos fixos, SDS, FEVE em estresse, FEVE em repouso e isquemia na parede anterior não demonstraram evidências estatísticas de associação. Em particular, o marcador número de segmentos acometidos reversíveis apresentou valor de p ligeiramente inferior a 0,10, sugerindo uma possível tendência, mas insuficiente para caracterizar significância estatística dentro do critério adotado.

**Tabela 14 - Correlação de sintomas de dispneia e angina com marcadores de isquemia em M36**

Resposta	Marcador	OR	p	n
Angina (CCS)	Hipocaptção transitória	1,5789	0,2147	171
	Extensão	1,9182	0,2279	171
	Número de segmentos (reversível)	1,1322	0,0723	171
	Número de segmentos (reversível)	0,9088	0,2067	171
	<i>Summed difference score</i>	1,8299	0,3170	171
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Estresse	1,0075	0,5985	169
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Repouso	1,0227	0,1817	143
	Isquemia na parede anterior	0,6924	0,5337	191
	Hipocaptção transitória	1,5038	0,2368	171
	Extensão	1,3688	0,5922	171
Dispneia (NYHA)	Número de segmentos (reversível)	1,0928	0,2075	171
	Número de segmentos (reversível)	0,9695	0,6388	171
	<i>Summed difference score</i>	0,0001	0,9901	171
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Estresse	0,9912	0,4921	169
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Repouso	1,0033	0,8161	143
	Isquemia na parede anterior	0,4163	0,1820	191

Fonte: autor.

No ano M60, observou-se que alguns marcadores apresentaram associação estatisticamente significativa com as classes funcionais avaliadas, tanto para angina (CCS) quanto para insuficiência cardíaca (NYHA), conforme a Tabela 15.

Para a classe funcional de angina (CCS), dois marcadores apresentaram significância estatística. A extensão da isquemia apresentou um *odds ratio* muito reduzido (OR = 0,0118;  $p < 0,001$ ), indicando que valores crescentes do marcador foram associados a menores chances de classes mais elevadas de angina. Entretanto, esse padrão não deve ser interpretado como um efeito real de grande magnitude, pois valores tão baixos geralmente refletem forte separação parcial entre categorias do desfecho. Em regressão ordinal, essa situação leva a coeficientes extremamente negativos e, conseqüentemente, odds ratios que se aproximam de zero, evidenciando instabilidade numérica do modelo.

**Tabela 15 - Correlação entre sintomas de dispneia e angina e marcadores de isquemia em M60**

Resposta	Marcador	OR	p	n
Angina (CCS)	Hipocaptção transitória	1,5789	0,2147	171
	Extensão	1,9182	0,2279	171
	Número de segmentos (reversível)	1,1322	0,0723	171
	Número de segmentos (fixo)	0,9088	0,2067	171
	<i>Summed difference score</i>	1,8299	0,3170	171
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Estresse	1,0075	0,5985	169
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Repouso	1,0227	0,1817	143
	Isquemia na parede anterior	0,6924	0,5337	191
Dispneia (NYHA)	Hipocaptção transitória	1,5038	0,2368	171
	Extensão	1,3688	0,5922	171
	Número de segmentos (reversível)	1,0928	0,2075	171
	Número de segmentos (fixo)	0,9695	0,6388	171
	<i>Summed difference score</i>	0,0001	0,9901	171
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Estresse	0,9912	0,4921	169
	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Repouso	1,0033	0,8161	143
	Isquemia na parede anterior	0,4163	0,1820	191

Fonte: autor.

O mesmo ocorreu com o marcador SDS, cujo *odds ratio* estimado aproximou-se de zero ( $p < 0,001$ ). Esse resultado decorre de colapso numérico na estimação, típico de cenários nos quais há pouca variabilidade do desfecho dentro das diferentes categorias do marcador. Assim, esses valores não indicam ausência de efeito, mas sim limitação do ajuste estatístico devido à separação quase completa dos dados. Os demais marcadores não apresentaram associação significativa com a classe funcional de angina.

#### 4.2.4 Correlação dos marcadores globais de isquemia com exames laboratoriais sequenciais

A análise tem como finalidade identificar possíveis relações entre o perfil isquêmico dos pacientes e seus parâmetros laboratoriais, fornecendo subsídios para compreender se alterações bioquímicas apresentam algum vínculo com a carga isquêmica observada no exame de SPECT. Para esse fim, as associações entre os desfechos laboratoriais - BNP, PCR-US, Lipoprotína(a), Hb glicada e glicemia - e os marcadores de isquemia derivados do SPECT (hipocaptação transitória, isquemia na parede anterior, extensão, SDS, número de segmentos acometidos reversível, número de segmentos acometidos fixo, FEVE estresse e FEVE repouso), foram avaliadas por meio de modelos de regressão linear, separadamente em cada ano de seguimento, considerando os três momentos distintos de avaliação

##### 4.2.4.1 Peptídeo natriurético do tipo B

No primeiro ano de seguimento (M12), para cada aumento de um segmento acometido fixo na cintilografia, observa-se uma elevação média de 26,47 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = 26,47$ ), mantendo-se a relação univariada. O intervalo de confiança de 95% para o coeficiente (12,02 pg/mL a 40,92 pg/mL) mostra que o aumento do BNP associado ao marcador é consistente e positivo em todo o intervalo estimado. O valor de p (0,0004465) evidencia associação estatisticamente significativa ao nível de 5%. O  $R^2$  ajustado do modelo (0,073) indica que aproximadamente 7,3% da variabilidade dos valores de BNP é explicada apenas pelo número de segmentos fixos.

Em M60, Para cada aumento de um segmento acometido fixo na cintilografia, observa-se uma elevação média de 18,96 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = 18,96$ ), mantendo-se a relação univariada. O intervalo de confiança de 95% para o coeficiente (4,14 pg/mL a 33,78 pg/mL) mostra que o aumento do BNP associado ao marcador é consistente e positivo em todo o intervalo estimado. O valor de p (0,014) evidencia associação estatisticamente significativa ao nível de 5%. O  $R^2$  ajustado do modelo (0,061) indica que aproximadamente 6,1% da variabilidade dos valores de BNP é explicada pelo número de segmentos fixos.

Ao realizar a análise de sensibilidade, isto é, reestimando o modelo após a exclusão da observação identificada como valor extremo, avaliou-se a estabilidade da associação entre o número de segmentos fixos e os níveis de BNP. Observou-se associação positiva entre o número de segmentos fixos e os níveis de BNP.

Em M12, observou-se associação inversa entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante o estresse e os níveis de BNP. No modelo univariado, cada aumento de 1% na FEVE de estresse esteve associado a uma redução média de 7,07 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = -7,07$ ; IC95%: -10,16 a -3,98;  $p < 0,001$ ). O intervalo de confiança não inclui o valor nulo, indicando consistência na direção negativa da associação. O coeficiente de determinação ajustado ( $R^2 = 0,118$ ) indica que aproximadamente 11,8% da variabilidade dos níveis de BNP é explicada pela FEVE de estresse.

Ao realizar a análise de sensibilidade, com a exclusão da observação que apresentava o valor mais extremo de BNP (paciente 323, valor 3055 pg/mL), a associação entre a FEVE ao estresse e os níveis de BNP permaneceu estatisticamente significativa. No modelo ajustado, observou-se que, para cada aumento de 1 ponto percentual na FEVE ao estresse, ocorreu uma redução média de 3,55 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = -3,55$ ;  $p < 0,001$ ).

A manutenção da significância após a exclusão do valor extremo indica que a relação inversa entre função ventricular ao estresse e BNP é consistente e não depende exclusivamente de uma única observação influente. Além disso, a magnitude do coeficiente manteve-se compatível com o modelo original, sugerindo que a associação observada é robusta, embora a presença de valores muito elevados de BNP possa intensificar parcialmente o efeito estimado.

Em M12, observou-se associação inversa entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso e os níveis de BNP. No modelo univariado, cada aumento de 1% na FEVE de estresse esteve associado a uma redução média de 8,29 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = -8,29$ ; IC95%: -12,01 a -4,57;  $p = 0,0000268$ ). O intervalo de confiança não inclui o valor nulo, indicando consistência na direção negativa da associação. O coeficiente de determinação ajustado ( $R^2 = 0,131$ ) indica que aproximadamente 13,1% da variabilidade dos níveis de BNP é explicada pela FEVE ao repouso.

Em M36, foram observados resultado semelhante. Observou-se associação inversa entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso e os níveis de BNP. No modelo univariado, cada aumento de 1% na FEVE de estresse esteve associado a uma redução média de 2,69 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = -2,69$ ; IC95%: -5,09 a -0,29;  $p = 0,0302$ ).

Em M60, de maneira semelhante, observou-se associação inversa entre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo em repouso e os níveis de BNP. No modelo univariado, cada aumento de 1% na FEVE de estresse esteve associado a uma redução média de 6,62 pg/mL nos níveis de BNP ( $\beta = -6,62$ ; IC95%: -10,43 a -2,81;  $p = 0,0011$ ). O intervalo de confiança não inclui o valor nulo, indicando consistência na direção negativa da associação. O coeficiente de determinação ajustado ( $R^2 = 0,131$ ) indica que aproximadamente 13,1% da variabilidade dos níveis de BNP é explicada pela FEVE ao repouso.

Ao realizar a análise de sensibilidade, com a exclusão da observação que apresentava o valor mais extremo de BNP (paciente 323, valor 3055 pg/mL), a associação entre a FEVE em repouso e os níveis de BNP permaneceu estatisticamente significativa, para todos os anos avaliados.

#### 4.2.4.2 Glicemia de jejum e hemoglobina glicada

No primeiro ano de seguimento (M12), observou-se associação positiva entre os níveis de hemoglobina glicada e o SDS. No modelo univariado, cada aumento de uma unidade no SDS esteve associado a um aumento médio de 0,05 pontos percentuais na hemoglobina glicada ( $\beta = 0,05$ ; IC95%: 0,00 a 0,10;  $p = 0,0449$ ). Considerou-se esse efeito de baixa magnitude. A glicemia de jejum em M12 também mostrou associação com elementos da carga isquêmica. Para cada aumento de um segmento acometido reversível na cintilografia, observa-se uma elevação média de 3,7 mg/dL nos níveis de glicemia (jejum) ( $\beta = 3,7$ ), mantendo-se a relação univariada. O intervalo de confiança de 95% para o coeficiente (0,39 a 7,01 mg/dL) mostra que o aumento da glicemia (jejum) associado ao marcador é consistente e positivo em todo o intervalo estimado.

No quinto ano (M60), observou-se associação entre a presença de isquemia na parede anterior e os níveis de glicemia de jejum. No modelo univariado, pacientes com isquemia nessa região apresentaram, em média, níveis de glicemia 55,95 mg/dl mais elevados em comparação àqueles sem isquemia ( $\beta = 55,95$ ; IC95%: 16,28 a 95,62;  $p = 0,0066$ ). Para cada aumento de um segmento acometido fixo na cintilografia, observa-se uma elevação média de 4,04 mg/dL nos níveis de glicemia de jejum ( $\beta = 4,44$ ), mantendo-se a relação univariada. O intervalo de confiança de 95% para o coeficiente (0,49 mg/dL a 7,59 mg/dL) mostra que o aumento da glicemia de jejum associado ao marcador é consistente e positivo em todo o intervalo estimado.

#### 4.2.4.3 Proteína C reativa ultrasensível

A PCR-US foi analisada como variável resposta em modelos de regressão linear, considerando diferentes parâmetros isquêmicos derivados das cintilografias miocárdicas, avaliados ao longo dos 3 anos de seguimento. Entretanto, em nenhuma das combinações entre PCR-US e os achados isquêmicos - incluindo SDS, presença de isquemia em parede anterior, extensão da isquemia, número de segmentos acometidos (fixos ou reversíveis) e medidas da FEVE em repouso ou sob estresse - foram observadas associações estatisticamente significativas ao nível de 5%.

#### 4.2.4.4 Lipoproteína (a)

Considerando a ausência de associações estatisticamente significativas quando a Lp(a) foi modelada como variável-resposta, optou-se por explorar uma abordagem complementar, invertendo a direção analítica dos modelos. Nessa estratégia, a Lp(a) passa a ser considerada como variável explicativa contínua, enquanto os parâmetros derivados da cintilografia miocárdica - hipocaptação transitória, isquemia em parede anterior, extensão da isquemia, SDS, número de segmentos acometidos reversíveis e fixos, FEVE em repouso e FEVE sob estresse - são avaliados como variáveis-resposta, respeitando-se a natureza estatística de cada desfecho. Mesmo após esse ajuste, não houve associação estatisticamente significativa entre os valores de Lp(a) e os marcadores globais de isquemia.

#### 4.2.5 Correlação dos marcadores globais de isquemia com o estado dos enxertos

Ao todo, foram analisados 528 exames de SPECT ao longo do seguimento longitudinal. Desses, 217 (40,9%) foram seguidos de realização de cateterismo, enquanto 312 (59,1%) não evoluíram para avaliação invasiva. Observou-se um padrão temporal claro na indicação de cateterismo, com maior frequência no primeiro ano de seguimento. Aos 12 meses, 112 dos 191 exames (58,6%) resultaram em cateterismo. Essa proporção reduziu-se para 35,8% aos 36 meses (65 de 179 exames) e para 25,3% aos 60 meses (40 de 158 exames), evidenciando diminuição progressiva da decisão invasiva ao longo do tempo.

Entre os 217 cateterismos realizados, havia informação disponível sobre falência de enxerto em 209 casos (96,8%). A proporção de falência confirmada entre os pacientes submetidos à avaliação invasiva manteve-se relativamente estável ao longo do seguimento: 30,4% aos 12 meses (34 de 112), 28,1% aos 36 meses (18 de 64; 7 já descritos anteriormente, portanto, 9 dados como novos) e 33,3% aos 60 meses (11 de 33; 2 descritos como novos). De forma geral, aproximadamente um terço dos cateterismos confirmou falência do enxerto.

Entre os exames que apresentaram falência total de enxerto, observou-se predominância de comprometimento isolado de um único enxerto. Do total de casos com falência registrada, 57 exames (90,5%) apresentaram falência de apenas um enxerto. Em menor proporção, cinco exames (7,9%) apresentaram falência de dois enxertos, enquanto apenas um exame (1,6%) apresentou falência envolvendo três enxertos. Esses achados indicam que, nos casos em que ocorreu falência total, o evento esteve majoritariamente restrito a um único enxerto, sendo incomum o envolvimento simultâneo de múltiplos enxertos na mesma avaliação.

No M12, 29 exames (85,3%) apresentaram falência de um enxerto, 4 exames (11,8%) envolveram dois enxertos e 1 exame (2,9%) apresentou falência de três enxertos. No M36, a falência de um único enxerto foi observada em 17 exames (94,4%), enquanto um exame (5,6%) apresentou falência de dois enxertos, não havendo registro de três enxertos falidos nesse período. No M60, todos os casos de falência registrados corresponderam à falência de um único enxerto (11 exames, 100%), sem ocorrência de dois ou três enxertos acometidos.

Para avaliar a associação entre os marcadores de isquemia identificados na cintilografia miocárdica e o desfecho falência total de enxerto, foram ajustados modelos de regressão logística com efeitos mistos, considerando a estrutura longitudinal dos dados. Como cada paciente poderia contribuir com até três exames ao longo do seguimento (M12, M36 e M60), foi incluído um intercepto aleatório para o identificador do paciente, com o objetivo de modelar a correlação intraindivíduo decorrente das medidas repetidas.

Em cada modelo, o desfecho analisado foi a ocorrência de falência total de enxerto (variável binária: sim/não), considerada apenas nos exames com informação disponível para esse registro. Os marcadores de isquemia foram avaliados individualmente como efeitos fixos, sempre com ajuste para o tempo de seguimento incluído como variável categórica (M12 como categoria de referência), de modo a controlar possíveis variações na probabilidade de falência ao longo dos diferentes períodos avaliados. As variáveis contínuas ou discretas, como o escore SDS e o número de segmentos com isquemia reversível e fixos, foram mantidas em sua forma numérica original no modelo. A variável Extensão foi incluída como variável categórica, adotando-se como categoria de referência a ausência de extensão de isquemia.

Os modelos foram estimados por máxima verossimilhança, assumindo distribuição binomial e função de ligação *logit*. Os resultados são apresentados como *odds ratios*, acompanhados de seus respectivos intervalos de confiança de 95% e valores de *p* para os efeitos fixos. Ressalta-se que a análise foi restrita aos exames com informação disponível para o desfecho falência total (N = 209).

Na análise por meio de modelos mistos logísticos univariados, ajustados para o tempo de seguimento e com intercepto aleatório para paciente, não foi observada associação estatisticamente significativa entre os marcadores de isquemia avaliados e o desfecho de falência total de algum enxerto. De modo geral, as estimativas apresentaram ampla variabilidade e intervalos de confiança bastante extensos, refletindo imprecisão nas estimativas.

A hipocaptação transitória apresentou OR de 12,03, porém com intervalo de confiança extremamente amplo (0,1-1400,37) e valor de *p* não significativo, indicando grande instabilidade da estimativa. De forma semelhante, a variável isquemia de parede anterior

apresentou estimativa incompatível com precisão adequada, com intervalo de confiança abrangendo desde zero até valores elevados, também sem significância estatística.

O escore SDS não demonstrou associação com falência do enxerto, apresentando OR próximo de 1 e intervalo de confiança incluindo a unidade. Para a variável Extensão, considerando como referência a ausência de extensão da isquemia, nenhuma das categorias (mínima, pequena, média ou grande) apresentou associação significativa com o desfecho.

O número de segmentos com isquemia reversível e o número de segmentos fixos, modelados como variáveis numéricas discretas, também não apresentaram associação com falência total do enxerto. As razões de chances estimadas foram próximas de 1 e os intervalos de confiança incluíram a unidade. De maneira semelhante, tanto a fração de ejeção ao repouso quanto ao estresse não demonstraram associação estatisticamente significativa com o desfecho.

Em conjunto, os resultados indicam que, nesta amostra e sob a modelagem empregada, não foi identificada evidência estatisticamente significativa de associação entre os marcadores de isquemia avaliados e o desfecho falência total de enxerto (Tabela 16).

**Tabela 16 - Associação entre marcadores globais de isquemia e oclusão de enxerto**

Variável	OR(IC)	p
Hipocaptção transitória	12,03 (0,1-1400,37)	0,305
Isquemia parede anterior	0 (0-2,98)	0,0854
<i>Summed difference score</i>	1,02 (0,77-1,34)	0,912
Extensa Mínima	1,77 (0-619183,19)	0,93
Extensão Pequena	500,36 (0-950100788,01)	0,399
Extensão Média	0,03 (0-10947,65)	0,591
Extensão Grande	81,11 (0-262070999,41)	0,565
Número de seguimentos (reversível)	1,01 (0,62-1,64)	0,976
Número de seguimentos (fixo)	0,98 (0,56-1,73)	0,949
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Repouso	1,05 (0,91-1,22)	0,49
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo - Estresse	1,04 (0,92-1,18)	0,496
Queda de FEVE (>5)	8,41 (0,13-542,14)	0,31

Fonte: autor.

#### 4.2.6 Correlação dos marcadores globais de isquemia com desfechos clínicos

Para cada um dos oito marcadores analisados, foi adotado o critério de seleção do último exame de perfusão miocárdica disponível antes da ocorrência do evento cardiovascular maior ou da censura. Foram consideradas as avaliações realizadas aos 12 meses, 36 meses e 60 meses de seguimento, selecionando-se, para cada paciente, o exame mais recente cuja data fosse igual ou anterior à data final de acompanhamento. A data final foi definida como a data do primeiro evento cardiovascular maior ou, na ausência deste, a data de término do seguimento.

Os marcadores foram analisados conforme sua natureza, sendo tratados como variáveis categóricas nominais, categóricas ordinais ou dicotômicas, de acordo com sua definição clínica. As categorizações adotadas respeitaram critérios clinicamente relevantes e previamente estabelecidos na literatura, incluindo pontos de corte para fração de ejeção e estratificações graduais para extensão e gravidade da isquemia.

O desfecho primário do estudo foi definido como a ocorrência de eventos cardiovasculares maiores ao longo de um período de seguimento de até 5 anos, considerando-se a primeira ocorrência de óbito de causa cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou necessidade de nova revascularização miocárdica. Cada indivíduo foi classificado como tendo apresentado o desfecho caso ao menos um desses eventos tivesse ocorrido durante o acompanhamento, sendo desconsideradas ocorrências subsequentes para fins de análise de tempo até o evento.

O tempo até o evento foi calculado em anos a partir da diferença entre a data de início do acompanhamento e a data do evento ou da censura. Antes da realização das análises de sobrevivência, procedeu-se a um processo sistemático de organização, padronização e verificação dos dados clínicos, dos marcadores de isquemia e dos desfechos, com o objetivo de assegurar a consistência metodológica, a correta temporalidade entre exposições e desfechos e a adequada interpretação dos resultados.

Para a construção do desfecho composto, inicialmente foram identificadas, para cada paciente, as datas correspondentes a cada tipo de evento cardiovascular. A data do evento MACE foi então definida como a mais precoce entre as datas de óbito cardiovascular, infarto não fatal ou revascularização miocárdica, quando presentes. Na ausência de qualquer um desses eventos, o paciente foi considerado censurado, adotando-se como data final a data de término do seguimento. O tempo de seguimento foi calculado como o intervalo, em dias, entre a data de início do acompanhamento e a data do evento ou da censura, garantindo que a variável temporal refletisse adequadamente o risco acumulado até a ocorrência do primeiro evento relevante.

Para a análise da associação entre os marcadores de isquemia e o risco de ocorrência do desfecho composto, considerou-se, para cada marcador, o valor correspondente ao último exame de perfusão miocárdica disponível realizado antes da ocorrência do evento ou da censura. Em pacientes com mais de um exame realizado após a cirurgia, os valores obtidos nos diferentes tempos de seguimento (12 meses, 36 meses e 60 meses) foram avaliados individualmente, sendo selecionado aquele mais recente cuja data fosse cronologicamente anterior ou igual à data final de acompanhamento. Exames realizados após a ocorrência do evento ou da censura não foram considerados, assegurando o respeito à temporalidade entre exposição e desfecho e evitando o uso de informação futura nas análises de sobrevivência.

Após a construção dessas variáveis, foram realizadas verificações internas detalhadas com o intuito de confirmar a coerência entre os eventos individuais e o desfecho composto, bem como a correta aplicação da regra de seleção do último exame disponível.

Observou-se que, ao longo do seguimento, 23 pacientes apresentaram pelo menos um evento compatível com a definição de MACE. Entre esses indivíduos, foram identificados nove óbitos de causa cardiovascular, três infartos do miocárdio não fatais e 16 revascularizações miocárdicas. Esses valores não representam uma soma simples de eventos, uma vez que um mesmo paciente pode ter apresentado mais de um tipo de evento durante o acompanhamento; o número final de MACE corresponde, portanto, ao total de pacientes únicos que experimentaram ao menos um dos componentes do desfecho composto.

Adicionalmente, verificou-se que o número total de óbitos por todas as causas registrado na base de dados foi igualmente de 28, dos quais apenas nove foram classificados como óbitos de origem cardiovascular. Os demais óbitos ocorreram por causas não cardiovasculares e, de acordo com a definição prévia do desfecho, não foram incluídos como eventos MACE, sendo corretamente tratados como censura nas análises de sobrevivência. Importante ressaltar que houve sete óbitos por COVID-19.

Após a definição do desfecho composto de MACE, procedeu-se a uma etapa adicional de verificação da consistência temporal e da correta classificação dos eventos e censuras, com o objetivo de assegurar a validade das análises de sobrevivência subsequentes. Essa checagem foi conduzida especificamente nos pacientes que apresentaram óbito ao longo do seguimento, mas que não preencheram os critérios para o desfecho MACE, ou seja, indivíduos cujo óbito não foi classificado como de causa cardiovascular.

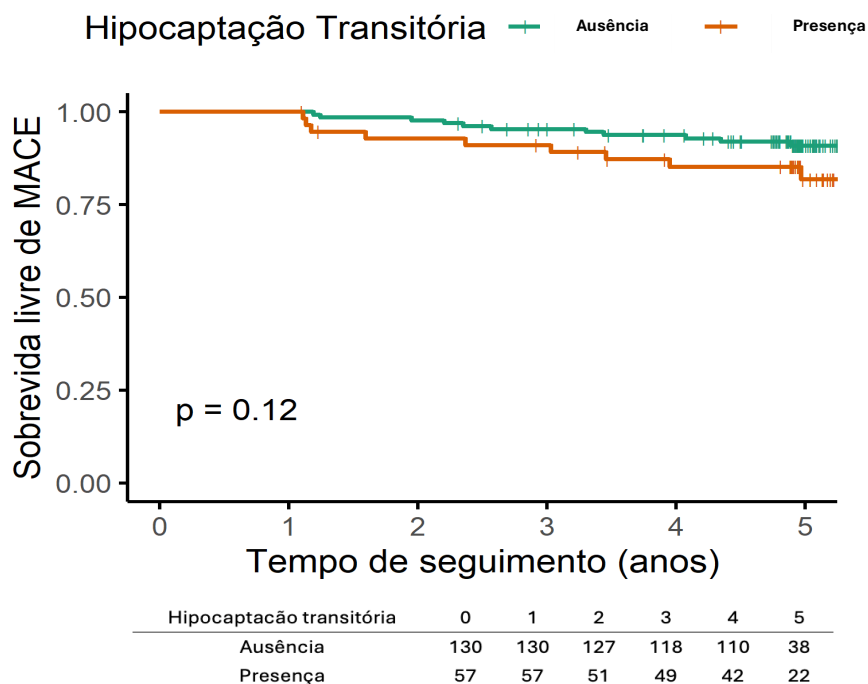
Para esse grupo, confirmou-se que a data final do seguimento correspondia corretamente à data do óbito não cardiovascular, sendo tais casos tratados como censura, conforme a definição metodológica adotada. O tempo de seguimento foi calculado como a diferença, em

dias, entre a data de início do acompanhamento e a data final, e avaliou-se a distribuição desses intervalos temporais com o intuito de identificar eventuais inconsistências cronológicas. Observou-se que o tempo mínimo de seguimento nesse subconjunto foi de 211 dias, enquanto o tempo máximo atingiu 2.028 dias, não sendo identificados valores negativos ou incompatíveis com a sequência temporal esperada.

Esses resultados confirmam que não houve ocorrência de óbitos não cardiovasculares antes do início do seguimento, nem erros de ordenação temporal entre datas de início, evento e censura. Adicionalmente, a ausência de pacientes com óbito não cardiovascular classificados como MACE reforça que a construção do desfecho composto respeitou rigorosamente a distinção entre eventos cardiovasculares relevantes e eventos competitivos, evitando inclusão indevida de desfechos e garantindo a correta aplicação da censura nas análises de sobrevivência. Essa etapa de validação assegura que tanto o desfecho quanto a variável tempo até evento refletem adequadamente a história clínica observada, fornecendo base metodológica sólida para as análises de Kaplan–Meier e modelos de riscos proporcionais a serem realizados.

Para a análise do marcador hipocaptção transitória, foi considerada a classificação obtida no último exame de perfusão miocárdica disponível antes da ocorrência do evento ou da censura, entre as avaliações realizadas aos 12 meses, 36 meses e 60 meses. Para cada paciente, selecionou-se o exame mais recente cuja data fosse igual ou anterior à data final de seguimento, definida como a data do primeiro evento cardiovascular maior ou, na ausência deste, a data de término do acompanhamento. O marcador foi analisado como variável categórica dicotômica, classificada em duas categorias: ausência e presença de hipocaptção transitória. A associação entre a presença do achado e a ocorrência do desfecho composto ao longo de até 5 anos foi avaliada por meio de curvas de Kaplan-Meier, com comparação entre os grupos pelo teste de *Log-rank*. O tempo até o evento foi calculado em anos a partir da diferença entre a data de início do estudo e a data do evento ou da censura. O teste global de *Log-rank* resultou em valor  $\chi^2 = 2,357$  com 1 grau de liberdade e p valor igual a 0,125, indicando ausência de diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida livre de MACE segundo a presença de hipocaptção (Gráfico 7).

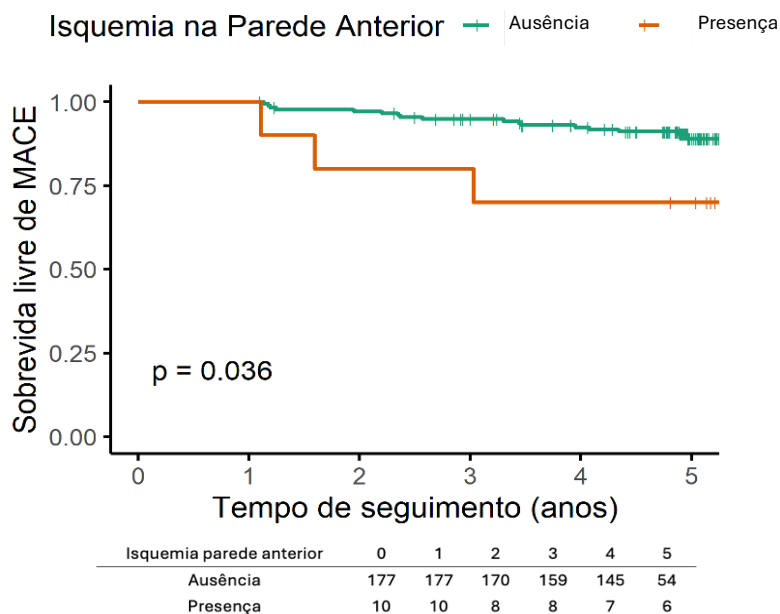
Gráfico 7 - MACE e Hipocaptação transitória



Fonte: autor.

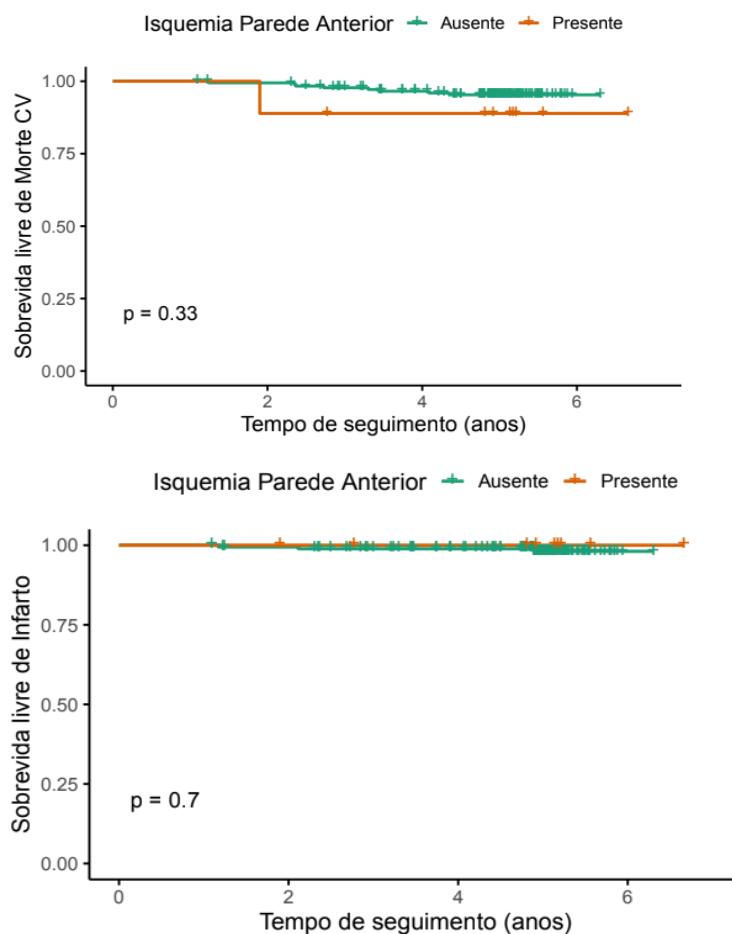
Para a análise do marcador isquemia na parede anterior, o teste global de *Log-rank* resultou em  $p = 0,036$ , indicando diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivida livre de evento MACE segundo a presença de isquemia na parede anterior. No início do seguimento, a categoria “Ausência” apresentou 177 pacientes, enquanto a categoria “Presença” apresentou 10 pacientes, correspondendo a 100% dos indivíduos em cada grupo no tempo zero. Ao longo dos anos, observou-se redução progressiva do número de pacientes em risco em ambas as categorias em decorrência da ocorrência de eventos ou de censura. Em síntese, houve evidência estatística de associação entre a presença de isquemia na parede anterior no último exame disponível e maior ocorrência do desfecho composto no período de seguimento analisado (Gráfico 8). Como houve diferença significativa entre as curvas, optou-se por analisar cada componente do desfecho composto separadamente (Gráficos 9 e 10). Ficou evidente que a necessidade de revascularização foi o principal determinante na diferença observada.

**Gráfico 8 - Isquemia na parede anterior e ocorrência de MACE**

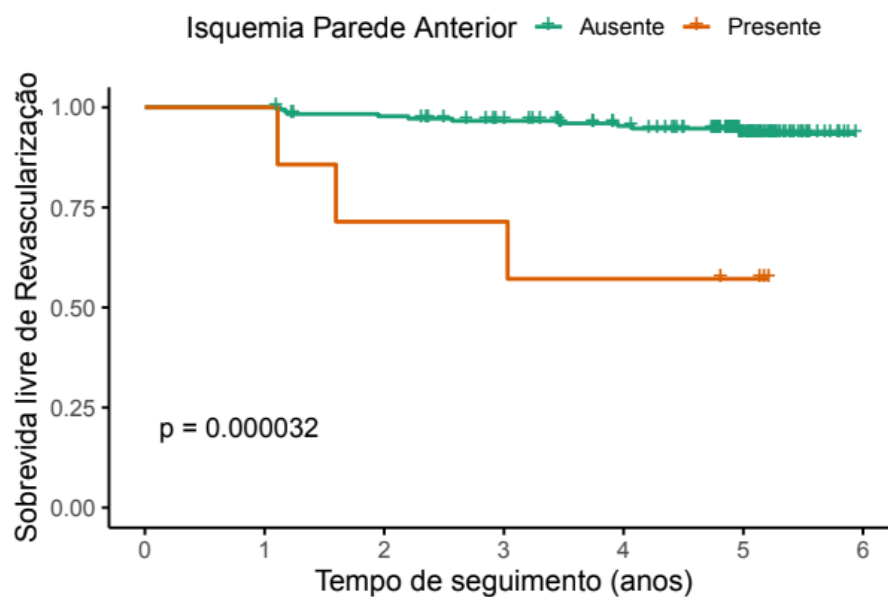


Fonte: autor.

**Gráfico 9 - Isquemia na parede anterior – Morte Cardiovascular e Infarto não-fatal**



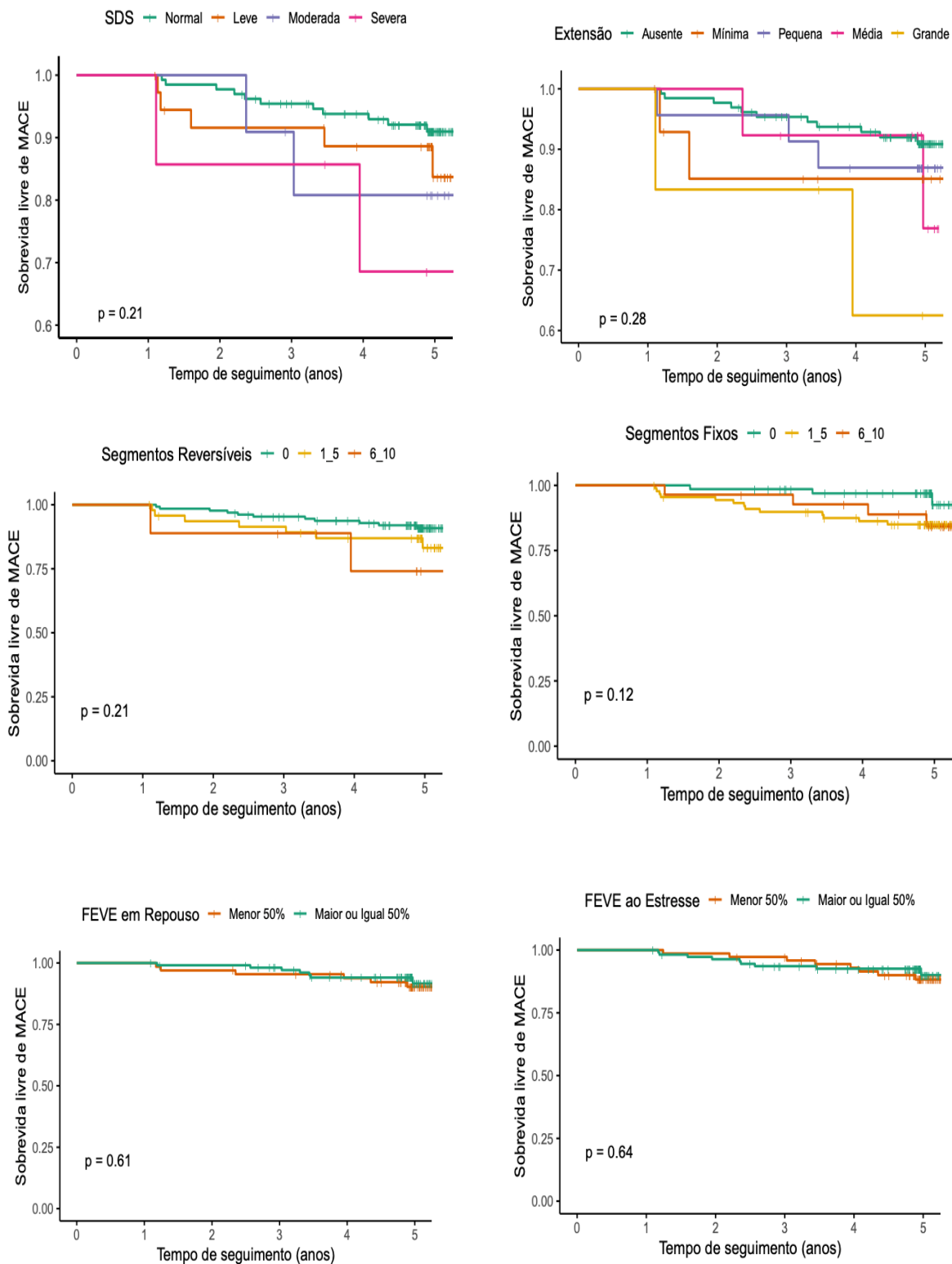
Fonte: autor.

**Gráfico 10 - Isquemia na parede anterior e Revascularização**

Fonte: autor.

Para os demais marcadores de isquemia global, apesar da tendência visual de pior prognóstico nas categorias de maior extensão da isquemia, não houve evidência estatística de associação entre a classificação do marcador e a ocorrência do desfecho composto no período de seguimento analisado (Gráfico 11).

**Gráfico 11 - MACE e demais marcadores globais de isquemia**



Fonte: autor.

#### 4.2.7 Correlação dos marcadores regionais de isquemia com fechamento de enxertos

Optou-se por fazer uma análise da falência de enxertos ao longo de 5 anos de seguimento. A unidade de análise foi o enxerto obstruído, totalizando 56 eventos identificados nos momentos M12, M36 e M60.

Inicialmente, procedeu-se a análise descritiva das variáveis categóricas, apresentadas por meio de frequências absolutas e relativas, expressas em n (%). Os resultados foram apresentados de forma global e também estratificados segundo o momento do diagnóstico (primeiro, terceiro e quinto anos), a fim de avaliar a distribuição temporal dos achados.

Na etapa inferencial, investigou-se a proporção de concordância anatômico-funcional entre o território do enxerto falido e a localização da isquemia detectada na cintilografia. Em seguida, realizou-se análise restrita aos casos com presença de isquemia (22/36), por representar o cenário clinicamente mais pertinente para avaliação da correspondência anatômica.

A descrição de todos os enxertos falidos, bem como o vaso nativo correspondente que recebeu o enxerto, o momento do diagnóstico, a presença ou não de isquemia, a concordância da isquemia e o número de segmentos acometidos estão descritos no Quadro 2. Dos 56 enxertos falidos, 38 foram enxertos venosos de safena (68%) e 18 foram enxertos arteriais (32%). Ocorreram 15 falências de artéria mamária e 3 oclusões de artéria radial.

Entre os 56 enxertos obstruídos identificados ao longo dos 5 anos de seguimento, apenas 39,3% (22 enxertos) apresentaram isquemia e concordância entre o território isquêmico e o local do vaso desprotegido. Os demais casos (60,7%) não apresentaram isquemia ou, quando isquemia estava presente, não houve concordância. Como a proporção de concordância é inferior a 50%, realizou-se um teste de proporção unilateral para avaliar formalmente se a frequência de concordância anatômico-funcional é estatisticamente menor do que 50%, valor que representa um ponto de referência teórico de equiprobabilidade entre concordância e não concordância. A proporção estimada ( $p$ ) foi de 0,3928 (39,3%), com estatística qui-quadrado  $\chi^2 = 2,57$  e valor de  $p = 0,054$ . O intervalo de confiança unilateral de 95% para a proporção foi de 0,00 a 0,503. Embora a estimativa pontual indique que menos da metade dos enxertos obstruídos apresentou isquemia concordante, o valor de  $p$  (0,054) foi ligeiramente superior ao nível de significância de 5%, não havendo evidência estatística suficiente para afirmar que a proporção de concordância é inferior a 50%. Assim, apesar da tendência observada, não se pode rejeitar a hipótese nula ao nível de significância adotado.

No grupo não concordante, pouco mais da metade dos casos apresentou defeito fixo (57,1%), enquanto a parcela restante não apresentou esse achado. Já no grupo concordante, observa-se proporção mais elevada de defeito fixo (68,2%), representando aproximadamente dois terços dos casos, enquanto a ausência de defeito fixo foi menos frequente.

Quadro 2 - Concordância isquêmica e enxertos falidos

PACIENTE	ENXERTO FALIDO	VASO NATIVO	MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	PRESENÇA DE ISQUEMIA	ISQUEMIA CONCORDANTE
1	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	SIM
41	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	CORONÁRIA DIREITA	M36	SIM	SIM
47	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	SIM
68	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DESCENDENTE POSTERIOR DIREITA	M12	SIM	SIM
73	OSTIO OU CORPO DE RADIAL	CORONÁRIA DIREITA	M12	SIM	NÃO
74	PÓS-ANASTOMOSE MAMÁRIA	DESCENDE ANTERIOR	M36	SIM	SIM
79	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	CORONÁRIA DIREITA	M12	SIM	SIM
94	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M36	SIM	NÃO
122	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDE ANTERIOR	M36	SIM	SIM
158	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M36	NÃO	NÃO SE APLICA
180	PÓS-ANASTOMOSE MAMÁRIA	DESCENDENTE ANTERIOR	M12	SIM	SIM
184	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DIAGONAL	M36	SIM	NÃO
220	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	CORONÁRIA DIREITA	M12	SIM	SIM
222	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DIAGONALIS	M12	SIM	SIM
231	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	NÃO
231	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DESECENDENTE POSTERIOR DIREITA	M12	SIM	NÃO
238	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDE ANTERIOR	M12	SIM	SIM
257	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	VENTRICULAR POSTERIOR ESQUERDA	M12	SIM	NÃO
288	SAFENA HIPODESENVOLVIDA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	SIM
295	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DESCENDENTE POSTERIOR DIREITA	M36	NÃO	NÃO SE APLICA
298	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDE ANTERIOR	M36	SIM	NÃO
301	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	SIM
310	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
317	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	CORONÁRIA DIREITA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
317	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DIAGONAL	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
324	SAFENA HIPODESENVOLVIDA	CORONÁRIA DIREITA	M12	SIM	SIM
344	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA

continua

conclusão

PACIENTE	ENXERTO FALIDO	VASO NATIVO	MOMENTO DO DIAGNÓSTICO	PRESENÇA DE ISQUEMIA	ISQUEMIA CONCORDANTE
350	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DIAGONAL	M12	SIM	SIM
384	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDENTE ANTERIOR	M12	SIM	SIM
384	PÓS-ANASTOMOSE MAMÁRIA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	NÃO
415	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DIAGONAL	M36	NÃO	NÃO SE APLICA
415	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	CORONÁRIA DIREITA	M36	NÃO	NÃO SE APLICA
418	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	SIM
441	MAMÁRIA OCLUÍDA NO ÓSTIO	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
441	OSTIO OU CORPO DE RADIAL	CORONÁRIA DIREITA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
459	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
461	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	VENTRICULAR POSTERIOR DIREITA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
464	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DESCENDENTE POSTERIOR DIREITA	M36	SIM	SIM
469	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDENTE ANTERIOR	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
469	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
469	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	DIAGONAL	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
477	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDENTE ANTERIOR	M60	SIM	NÃO
517	MAMÁRIA OCLUÍDA NO ÓSTIO	DESCENDENTE ANTERIOR	M12	SIM	SIM
521	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	NÃO
542	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	VENTRICULAR POSTERIOR ESQUERDA	M36	SIM	NÃO
543	MAMÁRIA OCLUÍDA NO CORPO	DESCENDENTE ANTERIOR	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
545	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
570	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	VENTRICULAR POSTERIOR ESQUERDA	M12	SIM	SIM
580	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	SIM	NÃO
580	OSTIO OU CORPO DE RADIAL	CORONÁRIA DIREITA	M12	SIM	SIM
586	PÓS-ANASTOMOSE DE SAFENA	DIAGONALIS	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
590	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M12	NÃO	NÃO SE APLICA
591	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDENTE ANTERIOR	M36	SIM	SIM
591	OSTIO OU CORPO DE SAFENA	MARGINAL ESQUERDA	M36	SIM	NÃO
592	MAMÁRIA HIPODESENVOLVIDA	DESCENDENTE ANTERIOR	M60	SIM	NÃO
593	PÓS-ANASTOMOSE MAMÁRIA	DESCENDE ANTERIOR	M12	NÃO	NÃO SE APLICA

Fonte: autor.

## **5 DISCUSSÃO**

Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados que tenham estudado especificamente a realização rotineira de SPECT em pacientes após CRM, independentemente da presença de sintomas. As evidências disponíveis sustentam o uso do SPECT para estratificação prognóstica, mas não para vigilância rotineira na ausência de sintomas.

A evidência de que o SPECT desempenha papel prognóstico após CRM baseia-se majoritariamente em estudos observacionais. O estudo de Acampa et al. (2008) avaliou o papel do SPECT 5 anos após CRM, incluindo indivíduos assintomáticos, e demonstrou que a isquemia detectada foi um preditor independente de eventos cardíacos subsequentes, enquanto um SPECT normal conferiu baixo risco de eventos durante o seguimento. Nallamothu et al. (1997) também avaliaram o SPECT em pacientes após CRM, estratificando o risco com base nas anormalidades de perfusão; aqueles com defeitos de perfusão em múltiplos territórios vasculares e aumento da captação pulmonar de tálio apresentaram maiores taxas de eventos cardíacos, enquanto os pacientes sem esses achados exibiram baixas taxas de eventos. Outros estudos na literatura médica avaliaram, de maneira retrospectiva, o uso do SPECT para avaliação da perviedade de enxertos ou de isquemia recorrente; entretanto, esses estudos (Marwick et al., 1992; Lakkis; Mahmarian; Verani, 1995; Salm et al., 2004) foram conduzidos em pacientes sintomáticos ou naqueles com suspeita clínica de estenoses. Assim, as evidências mais robustas para o uso do SPECT em pacientes após CRM derivam de estudos observacionais de estratificação de risco, e não de ensaios intervencionistas ou baseados em desfechos clínicos.

O estudo FAMOUS (Gowdak et al., 2025) abriu-nos a possibilidade de estudar, prospectivamente, o comportamento do SPECT ao longo dos primeiros 5 anos após o CRM. Seu desenho peculiar permitiu-nos estudar a carga isquêmica evolutivamente, em três momentos distintos, em uma população cirurgicamente revascularizada. Os estudos retrospectivos prévios, ou mesmo as coortes prospectivas derivadas de ensaios clínicos importantes, que analisam o papel de exames de estresse no pós-operatório da CRM, incluem, em sua maioria, indivíduos com sintomas anginosos, em que a probabilidade de encontrar um exame positivo é maior. Nesta análise, o exame foi feito independentemente de sintomas, de maneira pré-especificada; assim, conseguiu-se estimar o papel do SPECT em assintomáticos e sintomáticos e, dessa forma, trazer mais evidências sobre seu uso após CRM. Destacou-se a robustez dos dados. No total, foram realizados 528 exames de SPECT em 191 pacientes únicos. Além disso, a presença de novos defeitos perfusionais, fixos ou reversíveis, levou, segundo o protocolo original do estudo FAMOUS (Gowdak et al., 2025), ao estudo invasivo de coronariografia em uma população majoritariamente assintomática. Esse desenho único permitiu-nos associar a carga isquêmica, global e regional, ao fechamento dos enxertos. Mais uma vez, a robustez dos dados se mostra: foram realizados 217 estudos invasivos para avaliar a correlação anatômico-funcional.

A presente análise evidencia uma diminuição progressiva da frequência de hipocaptação transitória ao longo do seguimento, quando analisada à luz dos exames disponíveis em cada tempo. Os exames realizados no 1º ano (M12) apresentaram 2 vezes maior chance de hipocaptação transitória em comparação aos do 5º ano (M60), evidenciando redução da ocorrência de isquemia ao longo do seguimento. A carga de isquemia, avaliada pelo número de segmentos isquêmicos, também mostrou redução. Observou-se uma redução estatisticamente significativa no número esperado de segmentos com isquemia reversível no quinto ano, em comparação ao primeiro ano. Outras variáveis analisadas, como SDS, isquemia na parede anterior, extensão da isquemia, mostraram tendência de estabilidade. Notadamente, os resultados demonstram manutenção da função ventricular, tanto em repouso quanto sob estresse, ao longo do seguimento, sem evidência estatística de deterioração progressiva da fração de ejeção até o quinto ano. A presente interpretação é que o tratamento clínico otimizado, guiado por metas, desempenhou um papel fundamental na redução global da carga isquêmica. Todos os pacientes foram tratados buscando-se controle rígido do LDL-colesterol, glicose/hemoglobina glicada e pressão arterial sistêmica (< 130x80 mmHg). A prática de atividade física foi fortemente estimulada para todos os pacientes, assim como o controle do peso.

Neste estudo, de modo geral, não houve associação significativa entre as classes funcionais de angina (CCS) e de dispneia (NYHA) e os elementos globais da carga isquêmica. Apenas no primeiro ano, o número de seguimentos com defeitos reversíveis relacionou-se à presença de angina. Os presentes resultados indicam que o SPECT pode desempenhar um papel limitado na avaliação de sintomas nessa população revascularizada e que, para esse perfil de pacientes, a combinação de métodos anatômicos e funcionais pode ser necessária para investigar sintomas.

Encontrou-se associação entre o BNP e a carga de defeitos fixos. Os níveis de BNP foram significativamente mais elevados em pacientes com defeitos de perfusão irreversíveis (indicativos de infarto prévio e miocárdio não viável) em comparação com aqueles com defeitos reversíveis ou sem defeitos, e a concentração de BNP correlacionou-se positivamente com a extensão do defeito de perfusão na SPECT e inversamente com a FEVE. O BNP pode, portanto, atuar como um marcador de lesão miocárdica irreversível detectada pela SPECT. Não foi encontrada associação entre a PCR-US e a Lp(a) e os marcadores globais de isquemia neste estudo.

Um dos objetivos desse estudo foi avaliar a relação entre a carga isquêmica, global e regional, e o fechamento de enxertos em uma população majoritariamente assintomática. Análises prévias, agrupadas, relatam uma taxa global de falência de enxertos (todos os tipos de

enxerto) em 5 anos de 16%-20% por enxerto, enquanto a falência em nível de paciente (definida como pelo menos um enxerto ocluído ou disfuncionante) ocorre em aproximadamente 33% dos pacientes (Gaudino et al., 2023). Nesse ponto, a presente análise foi concordante com o que a literatura descreve, visto que a taxa global de falência encontrada foi de 25% (56 enxertos falidos em 217 cateterismos realizados). Uma vez que pelo menos 153 pacientes realizaram estudo invasivo, o que equivale a 76% da amostra, a taxa de oclusão de enxerto foi de 32% em nível de paciente. É importante ressaltar que, em nesta análise, incluiu-se apenas 100% de estenose do enxerto ou do leito pós-anastomose.

A presença ou ausência de isquemia, bem como os elementos quantitativos da carga isquêmica global, não se relacionaram com a falência dos enxertos. Diferentemente de outros estudos, como o de Al Aloul et al. (2012), que avaliou 38 pacientes, e o de Salm et al. (2004), que estudou 46 indivíduos, este trabalho encontrou uma concordância pequena entre a isquemia regional e oclusão dos enxertos nos 56 casos identificados. Apenas 39,3% (22 enxertos) apresentaram isquemia concordante com o local do vaso desprotegido. O fato de não termos incluído enxertos com graus menores de estenose nesta análise pode ter contribuído para subestimar a utilidade do SPECT na avaliação da patência dos enxertos.

A mortalidade em 5 anos por todas as causas no presente estudo foi de 14% e foi semelhante (9% a 15%) a estudos que acompanharam pacientes após CRM por esse tempo (Herlitz et al, 1998; Shroyer et al., 2017; Stone et al., 2019). Nesse aspecto, é de extrema importância ressaltar que houve sete óbitos por COVID-19. Descontados esses óbitos, a mortalidade seria de 10,5%.

A mortalidade cardiovascular foi de 4,5%, ligeiramente inferior ao estudo de Butt et al. (2018), que avaliou uma coorte de 37.495 pacientes submetidos à CRM isolada, em que a incidência cumulativa de morte cardiovascular em 5 anos foi de 6,2%. De forma semelhante, no estudo de Shroyer et al (2019), a taxa de morte relacionada a causas cardíacas em 5 anos foi de 5,8%.

No presente estudo, a taxa de indicação de IPC foi de 8% nos 5 anos. Dados da literatura mostram que a taxa de intervenção coronária percutânea 5 anos após a cirurgia de revascularização miocárdica situa-se entre 7% e 13% em ensaios clínicos contemporâneos e estudos observacionais. No estudo FAME 3 (Fearon et al., 2025), a taxa de revascularização repetida em 5 anos (predominantemente ICP) após CRM foi de 7,8%. O estudo SYNTAX relatou uma taxa de revascularização repetida em 5 anos de 12,6% após CRM (Jonik et al., 2024). De modo semelhante, o estudo EXCEL encontrou, após CRM, uma taxa de revascularização guiada por isquemia em 5 anos de 10,7% em pacientes com doença do tronco da coronária esquerda (Stone et al., 2019).

Neste estudo, houve evidência estatisticamente significativa de associação entre a presença de isquemia na parede anterior no último exame disponível e maior ocorrência do desfecho composto (MACE) no período de seguimento analisado. O desfecho foi determinado majoritariamente pela necessidade de nova revascularização. Esse dado agrega valor prognóstico ao SPECT e pode identificar um subgrupo de maior risco. Esse dado, agora obtido em um estudo prospectivo, melhora a qualidade da evidência desse marcador.

É importante ressaltar que esta pesquisa apresenta limitações. O fato de ser um estudo unicêntrico pode interferir na reprodução dos dados. Os resultados podem não ser aplicáveis a outras instituições devido a diferenças nas populações de pacientes, na expertise cirúrgica e nos protocolos de cuidado perioperatório. A experiência específica de cirurgiões, cardiologistas intervencionistas e cardiologistas clínicos em uma única instituição pode influenciar os desfechos e limitar a validade externa. Além disso, a taxa de infarto não-fatal foi abaixo do predito. Isso pode limitar o poder do estudo na estratificação prognóstica. Ressalta-se que a pandemia de COVID-19 interferiu na adesão ao protocolo e levou a consultas de acompanhamento remoto, nas quais foram perdidos dados do exame clínico. Além disso, não se mensurou a incidência de COVID-19, que sabidamente aumenta o risco de eventos cardiovasculares (Xie et al., 2022). Partiu-se do pressuposto que a maioria dos pacientes aderiu à prescrição médica e às mudanças no estilo de vida, porém não se quantificou de maneira sistemática a adesão. Os pacientes foram avaliados por médicos cardiologistas a cada 6 meses, e exames foram coletados também semestralmente. Isso pode ter levado ao viés de performance, ou seja, diferenças no cuidado além da intervenção estudada devido à monitorização rigorosa.

## **6 CONCLUSÃO**

Nesta análise, pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica, apresentaram, de maneira geral, redução da carga isquêmica global no período de 5 anos, qualitativa e quantitativamente.

A função ventricular, tanto no estresse quanto no repouso, manteve-se estável ao longo dos 5 anos.

A carga isquêmica global não se relacionou de forma consistente com a presença de sintomas de dispneia e angina, avaliados pelas escalas da *Canadian Cardiovascular Society* e da *New York Heart Association*.

O peptídeo natriurético do tipo B relacionou-se positivamente com a carga de defeitos fixos de perfusão e pode ser um biomarcador interessante no seguimento clínico dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Lipoproteína(a) e proteína C reativa ultrasensível não se relacionaram com os elementos da carga isquêmica global estudados.

Isquemia na parede anterior mostrou ser um marcador de relevância ao se analisar o desfecho composto de morte cardiovascular, infarto não-fatal e necessidade de revascularização, em 5 anos. Sua presença pode indicar uma subpopulação de maior risco.

A carga isquêmica global não se relacionou com a falência de enxertos. Ao se analisar regionalmente os defeitos de perfusão, a concordância anatômico-funcional foi baixa.

## **REFERÊNCIAS\***

---

\* De acordo com Estilo Vancouver.

Acampa W, Petretta M, Evangelista L, Nappi G, Luongo L, Petretta MP, Cuocolo A. Stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after coronary artery bypass surgery for risk stratification and estimation of time to cardiac events. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Jul;136(1):46-51.

Al Aloul B, Mbai M, Adabag S, Garcia S, Thai H, Goldman S, Holman W, Sethi G, Kelly R, Ward HB, McFalls EO. Utility of nuclear stress imaging for detecting coronary artery bypass graft disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Aug 3;12:62.

Alexander JH, Smith PK. Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med.* 2016 Sep 8;375(10):e22.

Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res.* 2015 Jul;46(5):328-38.

Butt JH, Sørensen R, Bäck C, Olsen PS, Thorsteinsson K, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Køber L, Fosbøl EL. Short- and long-term cause of death in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting: A nationwide cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Jul;156(1):54-60.e4.

Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IM, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JK, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LA, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghelo R, Montenegro ST, Vaz VD; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2014 Aug;103(2 Suppl 2):1-56.

Cesar LAM, Gowdak LHW, Pavanello R, Ferreira JFM, Miotto BM, Poppi NT, Mendonça CMM, Beck ALS, Brito ASX, Abizaid A, Brandão AA, Falcão AMGM, Sposito A, Sousa ACS, Mansur AP, Macedo AVS, Chaves AJ, Falcão BAA, Markman Filho B, Nascimento BR, Jordão CP, Campos CAHM, Montenegro CEL, Rochitte CE, Serrano CV Jr, Strunz CMC, Moreira DM, Watanabe DM, Lima EG, Gaudi EN, Alexandre ERG, Rached FH, Jatene FB, Aguiar Filho GB, Feitosa-Filho GS, Pena HPM, Pinto IMF, Castro I, Scholz JR, Leal JCF, Mangione JA, Lima JJG, Faria Neto JR, Soares Junior J, Maia KAP, Carreira LCTF, Matos LDNJ, Dourado LOC, Sousa LLCM, Dallan LAO, Mastrocola LE, Gowdak MMG, França Neto OR, Coelho OR, Coelho-Filho OR, Behr PEB, Caramori PRA, Lemos Neto PA, Farsky PS, Santos Filho RDD, Lopes RD, Serra SM, Grobe SF, Montenegro ST, Barberato SH, Strabelli TMV, Burgos UMMC, Nina VJDS, Gomes WJ, Chalela WA, Mathias Junior W. Guideline for Chronic Coronary Syndrome - 2025. *Arq Bras Cardiol.* 2025 Nov 21;122(9):e20250619.

Fearon WF, Zimmermann FM, Ding VY, Takahashi K, Piroth Z, van Straten AHM, Szekely L, Davidavičius G, Kalinauskas G, Mansour S, Kharbanda R, Östlund-Papadogeorgos N, Aminian A, Oldroyd KG, Al-Attar N, Jagic N, Dambrink JE, Kala P, Angerås O, MacCarthy P, Wendler O, Casselman F, Witt N, Mavromatis K, Miner SES, Sarma J, Engström T, Christiansen EH, Tonino PAL, Reardon MJ, Otsuki H, Kobayashi Y, Hlatky MA, Mahaffey KW, Desai M, Woo YJ, Yeung AC, Pijls NHJ, De Bruyne B. Outcomes after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting (FAME 3): 5-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet*. 2025 Apr 26;405(10488):1481-90.

Gaudino M, Sandner S, An KR, Dimagli A, Di Franco A, Audisio K, Harik L, Perezgrovas-Olaria R, Soletti G, Fremes SE, Hare DL, Kulik A, Lamy A, Peper J, Ruel M, Ten Berg JM, Willemsen LM, Zhao Q, Wojdyla DM, Bhatt DL, Alexander JH, Redfors B. Graft Failure After Coronary Artery Bypass Grafting and Its Association With Patient Characteristics and Clinical Events: A Pooled Individual Patient Data Analysis of Clinical Trials With Imaging Follow-Up. *Circulation*. 2023 Oct 24;148(17):1305-1315.

Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. *J Am Coll Cardiol*. 2025 Dec 2;86(22):2167-243.

Gowdak LHW, Bianchi L, Sousa L, Pereira A, Soares J. FAMOUS trial. *Circulation*. 2025;152(Suppl 1):LBS.414.

Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med*. 2012 Jun 11;172(11):854-61.

Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377-81.

Herlitz J, Brandrup-Wogensen G, Haglid M, Karlson BW, Hartford M, Karlsson T. Predictors of death during 5 years after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol*. 1998 Mar 13;64(1):15-23.

Jonik S, Kageyama S, Ninomiya K, Onuma Y, Kochman J, Grabowski M, Serruys PW, Mazurek T. Five-year outcomes in patients with multivessel coronary artery disease undergoing surgery or percutaneous intervention. *Sci Rep*. 2024 Feb 8;14(1):3218.

Khoury AF, Rivera JM, Mahmarian JJ, Verani MS. Adenosine thallium-201 tomography in evaluation of graft patency late after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1997 May;29(6):1290-5.

Lakkis NM, Mahmarian JJ, Verani MS. Exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for evaluation of coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol*. 1995 Jul 15;76(3):107-11.

Lauer MS, Lytle B, Pashkow F, Snader CE, Marwick TH. Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thallium testing after coronary-artery-bypass grafting. *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):615-22.

- Marwick TH, Lafont A, Go RT, Underwood DA, Saha GB, MacIntyre WJ. Identification of recurrent ischemia after coronary artery bypass surgery: a comparison of positron emission tomography and single photon emission computed tomography. *Int J Cardiol.* 1992 Apr;35(1):33-41.
- Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, Lopes RW, Chalela WA, Carreira LCTF, Araújo JRN, Mesquita CT, Meneghetti JC. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Feb;114(2):325-429.
- Nallamotheu N, Johnson JH, Bagheri B, Heo J, Iskandrian AE. Utility of stress single-photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging in predicting outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1997 Dec 15;80(12):1517-21.
- Palmas W, Bingham S, Diamond GA, Denton TA, Kiat H, Friedman JD, Scarlata D, Maddahi J, Cohen I, Berman DS. Incremental prognostic value of exercise thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography late after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Feb;25(2):403-9.
- Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, Kennedy KF, Case JA, Courter S, Saeed IM, McGhie AI, Bateman TM. Extent of Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography and Survival Benefit With Early Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 1;74(13):1645-54.
- Pedone C, Elhendy A, Biagini E, van Domburg RT, Schinkel AF, Di Pasquale G, Bax JJ, Poldermans D. Prognostic significance of myocardial ischemia by dobutamine stress echocardiography in patients without angina pectoris after coronary revascularization. *Am J Cardiol.* 2008 Nov 1;102(9):1156-8.
- Pen A, Yam Y, Chen L, Dorbala S, Di Carli MF, Merhige ME, Williams BA, Veladar E, Min JK, Pencina MJ, Berman DS, Beanlands RS, Shaw LJ, Chow BJ. Prognostic value of Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging in coronary artery bypass patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Jul;15(7):787-92
- R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Version 4.3.2. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2026. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
- Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):422-33.

Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, Ahmed M, Aksut B, Alam T, Alam K, Alla F, Alvis-Guzman N, Amrock S, Ansari H, Ärnlöv J, Asayesh H, Atey TM, Avila-Burgos L, Awasthi A, Banerjee A, Barac A, Bärnighausen T, Barregard L, Bedi N, Belay Ketema E, Bennett D, Berhe G, Bhutta Z, Bitew S, Carapetis J, Carrero JJ, Malta DC, Castañeda-Orjuela CA, Castillo-Rivas J, Catalá-López F, Choi JY, Christensen H, Cirillo M, Cooper L Jr, Criqui M, Cundiff D, Damasceno A, Dandona L, Dandona R, Davletov K, Dharmaratne S, Dorairaj P, Dubey M, Ehrenkranz R, El Sayed Zaki M, Faraon EJA, Esteghamati A, Farid T, Farvid M, Feigin V, Ding EL, Fowkes G, Gebrehiwot T, Gillum R, Gold A, Gona P, Gupta R, Habtewold TD, Hafezi-Nejad N, Hailu T, Hailu GB, Hankey G, Hassen HY, Abate KH, Havmoeller R, Hay SI, Horino M, Hotez PJ, Jacobsen K, James S, Javanbakht M, Jeemon P, John D, Jonas J, Kalkonde Y, Karimkhani C, Kasaeian A, Khader Y, Khan A, Khang YH, Khera S, Khoja AT, Khubchandani J, Kim D, Kolte D, Kosen S, Krohn KJ, Kumar GA, Kwan GF, Lal DK, Larsson A, Linn S, Lopez A, Lotufo PA, El Razek HMA, Malekzadeh R, Mazidi M, Meier T, Meles KG, Mensah G, Meretoja A, Mezgebe H, Miller T, Mirrakhimov E, Mohammed S, Moran AE, Musa KI, Narula J, Neal B, Ngalesoni F, Nguyen G, Obermeyer CM, Owolabi M, Patton G, Pedro J, Qato D, Qorbani M, Rahimi K, Rai RK, Rawaf S, Ribeiro A, Safiri S, Salomon JA, Santos I, Santric Milicevic M, Sartorius B, Schutte A, Sepanlou S, Shaikh MA, Shin MJ, Shishehbor M, Shore H, Silva DAS, Sobngwi E, Stranges S, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tadele Atnafu N, Tesfay F, Thakur JS, Thrift A, Topor-Madry R, Truelsen T, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Vlassov V, Vollset SE, Wakayo T, Watkins D, Weintraub R, Werdecker A, Westerman R, Wiysonge CS, Wolfe C, Workicho A, Xu G, Yano Y, Yip P, Yonemoto N, Younis M, Yu C, Vos T, Naghavi M, Murray C. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Jul 4;70(1):1-25.

Salm LP, Bax JJ, Vliegen HW, Langerak SE, Dibbets P, Jukema JW, Lamb HJ, Pauwels EK, de Roos A, van der Wall EE. Functional significance of stenoses in coronary artery bypass grafts. Evaluation by single-photon emission computed tomography perfusion imaging, cardiovascular magnetic resonance, and angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 2;44(9):1877-82.

Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, Althouse AD, Sansing VV, Beller GA, Pop-Busui R, Taillefer R, Chaitman BR, Gibbons RJ, Heo J, Iskandrian AE. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic risk reduction in diabetic patients with coronary artery disease: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol.* 2012 Aug;19(4):658-69

Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC Jr, Bishawi M, Grover FL; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):623-32.

Stone GW, Kappetein AP, Sabik JF, Pocock SJ, Morice MC, Puskas J, Kandzari DE, Karpaliotis D, Brown WM 3rd, Lembo NJ, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogáts G, Mansour S, Noiseux N, Sabaté M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman PE, Bochenek A, Schampaert E, Pagé P, Modolo R, Gregson J, Simonton CA, Mehran R, Kosmidou I, Généreux P, Crowley A, Dressler O, Serruys PW; EXCEL Trial Investigators. Five-Year Outcomes after PCI or CABG for Left Main Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1820-30.

Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583-90.