



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GUSTAVO HENRIQUE MARTINS

COMPARAÇÃO ENTRE SPECT/CT DE VENTILAÇÃO/PERFUSÃO E
ANGIOTOMOGRAFIA DE TÓRAX NO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO
NA PRÁTICA CLÍNICA

CAMPINAS

2020

GUSTAVO HENRIQUE MARTINS

COMPARAÇÃO ENTRE SPECT/CT DE VENTILAÇÃO/PERFUSÃO E
ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NO TROMBOEMBOLISMO
PULMONAR AGUDO NA PRÁTICA CLÍNICA

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na
área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADOR: CELSO DARÍO RAMOS

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO GUSTAVO HENRIQUE MARTINS, E
ORIENTADA PELO
PROF. DR.CELSO DARÍO RAMOS.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M366c Martins, Gustavo Henrique, 1992-
Comparação entre SPECT/CT de ventilação/perfusão e angiotomografia de tórax no tromboembolismo pulmonar agudo na prática clínica / Gustavo Henrique Martins. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Celso Darío Ramos.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cintilografia de ventilação/perfusão. 2. Angiotomografia computadorizada. 3. Tórax - Diagnóstico por imagem. 4. Tromboembolismo pulmonar agudo. I. Ramos, Celso Darío, 1964-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Head-to-head comparison of V/Q SPECT/CT and multidetector CT angiography for the detection of acute pulmonary embolism in clinical practice

Palavras-chave em inglês:

Ventilation-perfusion scan
Computerized tomography angiography
Thorax, diagnostic imaging
Acute pulmonary embolism

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Celso Darío Ramos [Orientador]
José Barreto Campello Carvalheira
George Barberio Coura Filho

Data de defesa: 08-05-2020

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-5419-3694>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/3969019715343888>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

GUSTAVO HENRIQUE MARTINS

ORIENTADOR: CELSO DARÍO RAMOS

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DR. CELSO DARÍO RAMOS**
- 2. PROF. DR. JOSÉ BARRETO CAMPELLO CARVALHEIRA**
- 3. PROF. DR. GEORGE BARBERIO COURA FILHO**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 08/05/2020

AGRADECIMENTOS

À minha família, por todo o apoio, confiança, amor e carinho que sempre recebi. Sou hoje quem sou graças a vocês.

Ao meu orientador, por esta oportunidade e por tudo que me ensinou. O senhor é um grande exemplo de professor, médico e pesquisador.

À toda a equipe do Departamento de Medicina Nuclear do HC-Unicamp, por todo o suporte e dedicação tanto em pesquisa quanto no atendimento diário aos pacientes.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), por fornecer gentilmente os radiotraçadores utilizados no presente projeto.

Aos pacientes, por aceitarem participar deste projeto, dedicando seu tempo e forças em um momento tão delicado de suas vidas.

RESUMO

Introdução: O diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo (TEPa) geralmente é realizado através da combinação de achados clínicos, escores preditores e exames de imagem. A angiotomografia computadorizada de tórax (AngioTC) e a cintilografia de ventilação/perfusão com a técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (V/Q SPECT/CT), têm sido amplamente utilizadas para detectar TEPa, mas poucos estudos realizaram uma comparação direta entre elas. **Objetivo:** Comparar o desempenho de ambas as técnicas no mesmo grupo de pacientes, selecionados a partir da prática diária de um hospital geral. **Métodos:** Pacientes com suspeita de TEPa encaminhados para AngioTC ou V/Q SPECT/CT foram submetidos prospectivamente a ambos os procedimentos. Radiologistas generalistas e médicos nucleares respectivamente interpretaram os exames. Dados sobre idade, sexo, tempo entre exames, sintomas e escore de Wells também foram registrados. O diagnóstico final foi definido através de consulta aos prontuários, levando-se em consideração o diagnóstico estabelecido pelas equipas médicas responsáveis, que utilizaram dados clínicos, laboratoriais, de acompanhamento e todos os procedimentos de imagem. **Resultados:** Foram estudados 28 pacientes (15 homens e 13 mulheres, com idade média de $46,5 \pm 20,1$ anos). A duração mediana do início dos sintomas foi de 4 (1 - 14) dias e a pontuação mediana do escore de Wells foi de 4 (1,5 - 6). A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia foram 84,6%, 80,0%, 78,6%, 85,7% e 82,1% para o V/Q SPECT/CT e 46,1%, 100%, 100%, 68,2% e 75,0% para a AngioTC, respectivamente. A concordância geral entre os métodos foi de 57,1%. Dos 22 pacientes com AngioTC negativa, 10 (45,4%) apresentaram V/Q SPECT/CT positivos, 7 deles considerados como verdadeiros positivos. **Conclusão:** Estes resultados sugerem que o V/Q SPECT/CT é mais sensível e acurado que a AngioTC quando interpretado por imaginologistas generalistas.

Palavras-chave: V/Q SPECT/CT, cintilografia de ventilação/perfusão, angiotomografia computadorizada de tórax, tomógrafo *multislice*, tromboembolismo pulmonar agudo.

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of acute pulmonary embolism (PE) is usually performed using a combination of clinical findings, scores, and imaging. Computed tomography angiography (CTA) and ventilation/perfusion (V/Q) single photon emission computed tomography/CT (SPECT/CT) images have been widely used to detect PE, but few studies have performed a direct comparison between them. **Objectives:** We aimed to compare the performance of these tests in the same group of patients, selected from the daily practice of a general hospital. **Methods:** Consecutive patients with suspected acute PE referred for CTA or V/Q SPECT/CT were prospectively submitted to both procedures. Generalist radiologists or nuclear physicians respectively interpreted the image. Data regarding age, sex, time between examinations, symptoms and Wells score were also recorded. The final diagnosis was decided by consulting the medical records, taking into consideration the diagnosis established by the referring physicians, clinical, laboratory, follow-up data and all imaging procedures. **Results:** Twenty-eight patients (15 male and 13 female, mean age of $46,5 \pm 20,1$ years) were studied. Median duration of the onset of symptoms was 4 (1-14) days, and the median Wells score was 4 (1.5-6). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy were 84.6%, 80.0%, 78.6%, 85.7% and 82.1% for V/Q SPECT/CT, and 46.1%, 100%, 100%, 68.2% and 75.0% for CTA, respectively. The overall agreement between the methods was 57.1%. Of the 22 patients with negative CTA, 10 (45.4%) had positives V/Q SPECT/CT, 7 of them classified as true positives. **Conclusion:** Our results suggest that V/Q SPECT/CT is more sensitive and accurate than CTA when interpreted by generalist imaginologists.

Keywords: V/Q SPECT/CT, V/Q scintigraphy, CT angiography, multislice CT, acute pulmonary embolism.

LISTA DE ABREVIações

AngioTC	Angiotomografia computadorizada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BPM	Batimentos por minuto
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DLP	Dislipidemia
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
F	Feminino
FA	Fibrilação Atrial
FC	Frequência cardíaca
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IPEN	Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
IRC	Insuficiência Renal Crônica
ITU	Infecção do Trato Urinário
kV	Quilovolt
M	Masculino
MBq	Megabecquerel
mm	Milímetro

OSEM	<i>Ordered Subset Expectation Minimisation</i>
SAF	Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPECT/CT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography</i>
^{99m}Tc	Tecnécio-99m metaestável
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TEPa	Tromboembolismo pulmonar agudo
TVP	Trombose venosa profunda
V/Q	Ventilação/perfusão

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
OBJETIVOS	15
MATERIAIS E MÉTODOS	16
RESULTADOS	19
DISCUSSÃO	27
CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33
ANEXO 1	36
ANEXO 2	46
ANEXO 3	51

INTRODUÇÃO

O tromboembolismo pulmonar (TEP) é considerado a terceira maior causa de morte cardiovascular no mundo, com uma incidência anual de aproximadamente 100 a 200/100.000 habitantes ¹. Há uma dificuldade considerável em determinar as estatísticas relacionadas ao TEP, pois pode ser assintomático ou se apresentar como achado incidental em exames solicitados por outros motivos ².

O conhecimento dos fatores de risco é de fundamental importância no contexto clínico do TEP, pois auxiliam no diagnóstico e no cálculo de escores de probabilidade pré-teste, visto que frequentemente o quadro clínico é inespecífico. O câncer é um fator de risco para TEP bem definido e estudado, no entanto, o risco de TEP é variável a depender do tipo de neoplasia maligna. As malignidades hematológicas e cânceres de pâncreas, gastrointestinal e de pulmão possuem o mais elevado risco ^{3, 4}. Na gestação, o TEP é um fator importante de mortalidade materna, sendo o terceiro trimestre até a sexta semana de puerpério o período de maior risco ⁵. As trombofilias hereditárias são frequentes em pacientes com menos de 50 anos sem fator de risco claramente precipitante. Se um indivíduo com menos de 50 anos apresenta TEP ou trombose venosa profunda sem qualquer antecedente médico de risco, deve-se considerar o diagnóstico de trombofilia, especialmente se houver um ou mais familiares com história positiva. Existem numerosos fatores de risco para TEP, divididos nos seguintes grupos:

1. Condições patológicas ou médicas: insuficiência cardíaca, síndrome nefrótica, câncer, obesidade, tromboembolia pulmonar ou trombose venosa profunda prévios, imobilização (por fratura de membros inferiores, paralisia, hospitalização prolongada), procedimentos cirúrgicos (especialmente os que envolvem pelve, membros inferiores), idade avançada, gestação, puerpério, tabagismo e uso de medicações (anticoncepcionais hormonais, terapia de reposição hormonal, tamoxifeno, eritropoietina).

2. Trombofilias hereditárias: deficiência de antitrombina, proteína C, proteína S, presença do fator V de Leiden, mutação no gene da trombina, hiper-homocisteinemia.
3. Trombofilias adquiridas: trombocitemia essencial e policitemia vera, e síndrome do anticorpo antifosfolípide.

O diagnóstico clínico é dificultado pela inespecificidade dos sinais e sintomas. Dispneia, dor torácica, tosse, hemoptise, síncope ou pré-síncope, hipotensão arterial podem levar a suspeita de TEP. Dispneia, dor torácica e tosse compõem o quadro clínico mais comum no TEP. A dispneia pode ser grave e abrupta quando artérias pulmonares centrais são acometidas, ou leve no caso de artérias subsegmentares obstruídas. A característica da dor torácica pode ser pleurítica, devido à inflamação induzida pelo infarto pulmonar, e pode ser anginosa, principalmente na obstrução de artérias pulmonares centrais, sendo diagnóstico diferencial com síndrome coronariana aguda e dissecção aórtica. Síncope e pré-síncope são incomuns, mas devem levar à suspeita de instabilidade hemodinâmica. É importante ressaltar que o TEP pode ser totalmente assintomático ^{6, 7, 8}.

Os exames complementares mais comumente solicitados na emergência geralmente não são capazes de confirmar ou excluir TEP. A radiografia de tórax é frequentemente anormal, mas em geral não possui os clássicos sinais sugestivos de TEP, sendo mais útil para afastar outras causas de dispneia e dor torácica ⁹. O achado mais frequente da gasometria arterial é a hipoxemia, no entanto mais de 40% dos pacientes podem ter a saturação de oxigênio normal. A hipocapnia também é frequentemente presente ¹⁰. A taquicardia sinusal é o achado mais comum no TEP, principalmente nas formas moderadas da doença, sendo encontrada em 40% dos pacientes e pode ser o único achado eletrocardiográfico. O padrão S1Q3T3 é o mais específico achado associado à TEP, no entanto é pouco sensível ¹¹.

Frente à dificuldade no diagnóstico de TEP, muitos esforços foram realizados para tentar organizar o raciocínio clínico em busca de condutas adequadas. Apesar da limitada sensibilidade e especificidade do quadro clínico e exames complementares iniciais, a combinação de achados clínicos e o uso

de escores de predileção diagnóstica permite classificar os pacientes com suspeita de TEP em diferentes categorias de probabilidade pré-teste. É importante a distinção entre categorias com crescente probabilidade pré-teste, pois a probabilidade pós-teste de exames como a angiotomografia computadorizada (AngioTC) e a cintilografia de ventilação/perfusão (cintilografia V/Q) depende não somente das características do próprio exame, mas também da probabilidade pré-teste. Esse raciocínio é um passo chave na abordagem correta de um paciente com suspeita de TEP ^{11, 12, 13}.

Foram desenvolvidos vários escores de predição de TEP, sendo os principais os critérios de Wells e Genebra (Tabelas 1 e 2, respectivamente). O critério de Wells é largamente utilizado e foi validado em modelos de duas categorias (TEP provável ou improvável) e três categorias (baixa, moderada e alta probabilidade clínica de TEP). Os critérios necessários são simples e fáceis de obter, entretanto o item “diagnóstico alternativo menos provável que TEP” é frequentemente criticado por ser subjetivo e diminuir a reprodutibilidade inter-observador ^{8, 11}.

Tabela 1 - Escore de Wells

Critérios	Pontuação
Sinais objetivos de TVP (edema, dor à palpação)	3,0
Taquicardia (FC > 100)	1,5
Imobilização por pelo menos 3 dias consecutivos ou cirurgia nas últimas 4 semanas	1,5
TVP ou TEP prévios (com diagnóstico objetivo)	1,5
Hemoptise	1,0
Neoplasia maligna (ativa ou término do tratamento < 6 meses)	1,0
Diagnóstico alternativo menos provável que TEP	3,0

Probabilidade clínica: (três categorias) baixa < 2,0 pontos, moderada entre 2,0 a 6,0 pontos, alta > 6,0 pontos; ou (duas categorias) pontuação ≤ 4,0 TEP improvável e > 4,0 TEP provável.

Tabela 2 - Escore de Genebra

Critérios	Pontuação
Idade > 65 anos	1
Trombose venosa profunda ou TEP prévios	3
Antecedente de cirurgia ou fratura há menos de um mês	2
Malignidade ativa	2
Dor no membro inferior (unilateral)	3
Hemoptise	2
Frequência cardíaca de 75-94 bpm	3
Frequência cardíaca > 94 bpm	5

Escore: 0-3 risco baixo; 4-10 risco intermediário; > 10 risco alto.

A proporção esperada de casos confirmados de TEP é de aproximadamente 10% para a probabilidade baixa, 30% para a moderada e 65% para a alta probabilidade na classificação em três categorias ^{8, 11}.

A dosagem do D-dímero é útil para afastar TEP, sendo solicitada quando a probabilidade de TEP é baixa ou moderada. O valor preditivo negativo é elevado quando o teste é normal, tornando o diagnóstico de TEP improvável. Por outro lado, numerosas condições elevam o D-dímero como cirurgia, câncer, trauma e hemorragias, o que faz com que o valor preditivo positivo e a especificidade do D-dímero sejam baixos. A especificidade do D-dímero diminui com o aumento da idade, sendo que evidências de estudos recentes indicam que o aumento do valor de corte de acordo com a idade, melhora a especificidade do teste ^{12, 13}.

O surgimento dos tomógrafos *multislice* permitiu um aumento expressivo na resolução espacial e temporal das imagens, permitindo a avaliação de estruturas menores ¹⁴. A angiotomografia para pesquisa de TEP permite a análise adequada até pelo menos o nível das artérias pulmonares segmentares. O estudo PIOPED II demonstrou uma sensibilidade de 83% e especificidade de 96% para tomógrafos de quatro fileiras de detectores. Dados de estudos recentes sugerem que a angiotomografia é um exame adequado para excluir TEP em pacientes com baixa e moderada probabilidades. A angiotomografia é ótima na avaliação de trombos segmentares ou mais proximais em indivíduos com probabilidade intermediária ou alta probabilidade. Contudo, o valor preditivo positivo é mais baixo em pacientes com probabilidade pré-teste baixa; sendo assim, o prosseguimento da investigação com outros métodos deve ser considerado neste cenário, especialmente para a pesquisa de trombos segmentares ou subsegmentares ^{14, 15, 16}.

Outro método bem estabelecido para o diagnóstico de TEP é a cintilografia de ventilação/perfusão (cintilografia V/Q). Esta modalidade evoluiu muito ao longo do tempo, inicialmente apenas com imagens planas (em duas dimensões), até a formação de imagens tomográficas do tipo SPECT (em três dimensões), aumentando assim a sensibilidade e especificidade do método. Esse desenvolvimento se deu graças à criação de novos equipamentos, sendo

possível hoje a realização de estudos híbridos, com imagens fusionadas de SPECT e tomografia computadorizada de tórax (SPECT/CT) ^{16, 17}.

As imagens planas ou SPECT são realizadas em duas fases: ventilação e perfusão. Para a análise da ventilação podem ser utilizados gases inertes ou aerossóis radiomarcados, que se difundem nas árvores brônquicas até os bronquíolos terminais, de acordo com a distribuição do ar nos lobos pulmonares. As imagens de perfusão são obtidas após a injeção venosa de partículas de macroagregado de albumina marcado com tecnécio-99m (15-100 µm de diâmetro), que ficam presas nas arteríolas e capilares pulmonares. O diagnóstico de TEP agudo é feito através do achado de defeitos de perfusão discordantes das imagens de ventilação (“mismatch”), isto é, áreas com ausência de perfusão sem alteração correspondente da ventilação ^{17, 18}.

Há mais de 25 anos, a acurácia das imagens planas foi comparada à da arteriografia pulmonar pelo estudo PIOPED, que propôs critérios diagnósticos para a cintilografia V/Q e serviu de base para a abordagem do TEP nos tempos seguintes. Desde então, houve grande avanço nos radiotraçadores e equipamentos diagnósticos, tendo sido evidenciada a superioridade das imagens em SPECT sobre as imagens planas. Além disso, o advento dessa técnica proporcionou redução significativa de exames não diagnósticos. Estudos mais recentes ^{16, 17, 18, 19, 20} realizados em condições ideais mostram desempenho equivalente entre SPECT V/Q e angiotomografia. Entretanto, há, ainda, poucos dados comparativos a respeito desses dois exames na abordagem do TEP agudo na prática clínica.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar o desempenho diagnóstico do SPECT/CT V/Q com o da AngioTC de tórax no diagnóstico do TEP agudo, em um mesmo grupo de pacientes, na rotina de um hospital terciário.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Calcular as sensibilidades, especificidades, valores preditivos e acurácias de ambas as técnicas;

Avaliar a positividade do SPECT/CT V/Q em pacientes com suspeita clínica de TEP e AngioTC de tórax normal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, aprovado pelo comitê de ética local (CAAE: 78767417.2.0000.5404) e foram obtidos os termos de consentimento livre e esclarecido de todos os pacientes ou responsáveis.

Foram avaliados 30 pacientes com suspeita de TEP agudo (TEPa), admitidos no pronto-socorro do Hospital de Clínicas da Unicamp (HC-Unicamp) ou já previamente internados nessa instituição. Todos os pacientes realizaram SPECT/CT V/Q e AngioTC com um intervalo de tempo máximo de 72 horas, e seus resultados foram comparados entre si.

Recusa, incapacidade de realizar qualquer uma das técnicas ou realização de tratamento trombolítico entre as duas modalidades foram considerados critérios de exclusão.

Os laudos de cada paciente foram feitos pelas equipes médicas correspondentes, sem conhecimento prévio do resultado do outro exame. Foram obtidos dados referentes à idade, sexo, data dos exames, tempo decorrido desde o início dos sintomas, score de Wells, comorbidades, medicações em uso e interpretação de cada estudo.

CINTILOGRAFIA DE VENTILAÇÃO/PERFUSÃO (SPECT/CT V/Q)

Todas as cintilografias foram realizadas no Serviço de Medicina Nuclear do HC-Unicamp, utilizando-se um aparelho híbrido SPECT/CT equipado com colimadores de alta resolução e baixa energia (Symbia T2, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha).

As imagens foram obtidas de forma sequencial, iniciando-se pela análise da ventilação, seguida pela fase de perfusão. As imagens de ventilação foram obtidas, após a inalação de aproximadamente 555 MBq de ^{99m}Tc-Technegas (Vita Medical, Sydney, Austrália). Após a conclusão das imagens de ventilação, foram injetados 185 MBq de macroagregado de albumina marcado

com ^{99m}Tc (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), São Paulo, Brasil) para a aquisição das imagens de perfusão.

O protocolo de SPECT consistiu em 128 projeções adquiridas em um arco posterior de 180° , com uma janela de 15% para a janela de energia do ^{99m}Tc , zoom 1,23, matriz 128x128, 20 segundos por projeção. As projeções foram reconstruídas usando "*Ordered Subset Expectation Minimisation*" (OSEM) iterativo (4 subconjuntos, 8 interações), filtro gaussiano (FWHM = 6,25 mm) e aplicando correção de atenuação por TC. A TC de baixa dose foi realizada imediatamente após o SPECT usando uma tensão de 130 kV e modulação da corrente do tubo (CARE Dose, Siemens), com pitch de 1,5. As imagens foram reconstruídas com espessura de 3,0 mm e incremento de 1,5 mm. Após a reconstrução, foram exibidas as imagens tomográficas transaxial, sagital e coronal, analisadas através do software SyngoVia (Siemens).

O critério para o diagnóstico de TEPa foi a presença de pelo menos um defeito de perfusão segmentar ou subsegmentar com ventilação preservada (padrão de *mismatch*), sem anormalidades no parênquima pulmonar nas mesmas regiões (como visualizado na TC de baixa dose).

ANGIOTOMOGRAFIA DE TÓRAX

Os exames foram realizados em um tomógrafo Toshiba Aquillion® com 64 canais, utilizando protocolo específico de angiotomografia torácica para avaliação de TEPa. O contraste utilizado foi Omnipaque®, ioexol (Xangai, China), um meio de contraste iodado não iônico e de baixa osmolaridade, administrado por infusão controlada por bomba. O diagnóstico de TEPa foi realizado através da visualização direta de trombos ou defeitos de enchimento do contraste na vasculatura pulmonar.

DIAGNÓSTICO FINAL

Devido ao fato de atualmente não existir um método ideal de referência (ou padrão-ouro) para confirmar a presença de TEP agudo, o diagnóstico final foi determinado através de consulta aos prontuários, levando em consideração o diagnóstico considerado pelas equipes médicas responsáveis pelo paciente, dados clínicos, laboratoriais, de acompanhamento e o resultado de todos os procedimentos de imagem.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram calculadas a concordância entre os métodos, suas sensibilidades, especificidades, valores preditivos e acurácias, com intervalos de confiança de noventa e cinco por cento.

O perfil da amostra e parte dos resultados foram descritos através de tabelas, nas quais foram categorizadas as variáveis em estudo, seus valores e frequências absolutas.

Para avaliar a concordância entre os métodos com os resultados categorizados, foi utilizado o coeficiente Kappa.

O nível de significância adotado para este estudo foi de 5%.

RESULTADOS

Durante o período de recrutamento, 30 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo. Destes, um foi excluído da análise por falta de dados para apoiar o diagnóstico final, e outro apresentou instabilidade clínica durante a realização da cintilografia e não pôde concluir o estudo de perfusão. Portanto, na análise final, foram avaliados 28 pacientes (15 homens e 13 mulheres, com idade média de $46,5 \pm 20,1$ anos). A duração mediana do início dos sintomas foi de 4 dias (1-14 dias), e a mediana do escore de Wells foi de 4 (1,5-6). Os dados demográficos e os resultados obtidos de todos os pacientes são mostrados nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3. Dados demográficos dos Pacientes

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Duração dos sintomas (dias)	Escore de Wells	Comorbidades	Medicações
1	50	M	7	2,5	Carcinoma urotelial, adenocarcinoma de próstata, DM2, HAS, IRC	Anti-hipertensivos, insulina, analgésicos, anticoagulante subcutâneo, diurético
2	21	F	4	6	Lúpus, SAF	Antiagregante plaquetário, corticoide, imunossupressor, gabapentina
3	35	F	5	2,5	Arterite de Takayasu, HAS	Corticoide, anti-hipertensivos
4	43	F	3	6	Dermatomiosite, esclerose sistêmica, pneumonia	Corticoide, antibióticos, analgésico
5	21	M	1	1,5	Anemia falciforme	Hidroxiureia, antibióticos
6	75	M	9	6	HAS, erisipela	anticoagulante subcutâneo,

						corticoide, antibiótico, broncodilatador
7	30	M	1	4,5	Síndrome nefrótica	Corticoide, anti- hipertensivos, hipolipemiante, diurético
8	38	M	3	3	Quadro infeccioso agudo	Antibióticos
9	26	F	4	3	Leucemia mieloide aguda	Metotrexate, mercaptopurina
10	68	F	5	3	DPOC, DM2, HAS, hipotireoidismo, coronariopatia, transtorno do humor	Anti- hipertensivos, hipolipemiante, levotiroxina, antidepressivo
11	30	M	4	4	Neoplasia testicular	Analgesicos, corticoide, anticoagulante subcutâneo, antiemético
12	23	M	4	1,5	Cardiopatía congénita, tuberculose prévia	Anti-hipertensivo, diurético, anti- arrítmico
13	55	M	4	3	Fratura de fêmur	Anticoagulante subcutâneo, analgesicos
14	55	F	2	4	TVP prévia, sepse de foco abdominal	Antibióticos, hipolipemiante, analgesico, anticoagulante subcutâneo
15	39	M	2	3	Aspergilose pulmonar, ICC, TEP crônico	Antifúngico, diurético, hipolipemiante, anticoagulante oral, antibiótico
16	37	F	14	1,5	Esquistossomos e, hipertensão pulmonar	Sildenafil, anticoagulante subcutâneo, diuréticos
17	75	M	4	1,5	HAS, transplante hepático por	Analgesicos, anti- hipertensivo

					CHC, atropelamento atual	
18	26	F	5	4,5	Lúpus, HAS	Anticoagulante subcutâneo, imunomoduladores, analgésico, anti-hipertensivo
19	76	M	5	3	Linfoma prévio, TEP prévio, DPOC, hipotireoidismo, ICC	Diuréticos, broncodilatador, anticoagulante subcutâneo, levotiroxina, antibiótico e corticoide
20	64	M	1	4,5	HAS, DM2, hipotireoidismo, AVC prévio, FA	Antidiabéticos, anti-hipertensivos, antiagregante plaquetário, anticoagulante subcutâneo
21	61	F	5	6	ICC, TEP crônico, HAS, dislipidemia	anticoagulante subcutâneo, diuréticos, anti-hipertensivos, antiagregante plaquetário
22	53	F	5	6	ICC, HAS, FA, obstrução arterial aguda, pielonefrite recente	Antibióticos, anticoagulante subcutâneo, analgésico, anti-hipertensivo
23	78	M	3	4,5	HAS, DM2, DRC, DAOP, TVP prévia	Antiplaquetário, anticoagulante oral, anti-hipertensivo, hipolipemiante
24	77	F	3	4,5	HAS, DM2, AVC prévio, IAM prévio e ITU	Analgésicos, antiemético, antibiótico, anticoagulante subcutâneo, anti-hipertensivos, insulina, hipolipemiante
25	79	M	10	6	Neoplasia prévia tratada, HAS,	anti-hipertensivos

26	40	F	2	3	DPOC, glaucoma Lúpus, HAS, hipotireoidismo, trombose arterial prévia	Corticoide, vasodilatador, antiagregante plaquetário, imunomodulador, levotiroxina, sildenafil, antidepressivos,
27	77	M	1	5,5	Leucemia Mieloide Aguda, HAS, DLP	Analgésicos, anti- hipertensivos, hipolipemiantes
28	55	F	14	3	ICC, estenose mitral,	Antiarrítmico, antibiótico, diurético

Tabela 4. Resultados dos exames e Diagnósticos Finais

Paciente	SPECT/CT V/Q	AngioTC	Diagnóstico Final	Primeiro exame
1	Positivo	Negativo	Positivo	Ambos no mesmo dia
2	Positivo	Negativo	Positivo	Ambos no Mesmo dia
3	Positivo	Negativo	Negativo	AngioTC
4	Positivo	Positivo	Positivo	AngioTC
5	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
6	Positivo	Positivo	Positivo	AngioTC
7	Positivo	Negativo	Negativo	AngioTC
8	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
9	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
10	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
11	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
12	Negativo	Negativo	Negativo	Ambos no Mesmo dia
13	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC

14	Positivo	Negativo	Positivo	AngioTC
15	Positivo	Positivo	Positivo	AngioTC
16	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
17	Negativo	Negativo	Negativo	Ambos no Mesmo dia
18	Positivo	Positivo	Positivo	AngioTC
19	Negativo	Positivo	Positivo	Ambos no Mesmo dia
20	Negativo	Negativo	Negativo	Ambos no Mesmo dia
21	Positivo	Negativo	Positivo	AngioTC
22	Positivo	Negativo	Positivo	AngioTC
23	Negativo	Negativo	Negativo	SPECT/CT
24	Negativo	Negativo	Negativo	AngioTC
25	Negativo	Positivo	Positivo	SPECT/CT
26	Positivo	Negativo	Negativo	AngioTC
27	Positivo	Negativo	Positivo	AngioTC
28	Positivo	Negativo	Positivo	Ambos no Mesmo dia

Os resultados referentes a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e acurácias são apresentados na tabela 5. A concordância geral entre os métodos foi de 57,1%, com escore Kappa de 0,14 (0,00-0,44). Treze pacientes foram diagnosticados com TEPa. Foram encontrados 11 SPECT/CT V/Q verdadeiros positivos, 12 verdadeiros negativos, 3 falsos positivos e 2 falsos negativos. Para a AngioTC, 6 testes foram considerados verdadeiros positivos, 15 verdadeiros negativos, nenhum falso positivo e 7 falsos negativos.

Tabela 5. Performance Diagnóstica de Ambas as Modalidades

	SPECT/CT V/Q	AngioTC
Sensibilidade	84,6%	46,1%
Especificidade	80,0%	100%
VPP	78,6%	100%
VPN	85,7%	68,2%
Acurácia	82,1%	75,0%

VPP: Valor Preditivo Positivo; VPN: Valor Preditivo Negativo.

Dos 22 pacientes com AngioTC negativa, 10 (45,4%) apresentaram SPECT/CT V/Q positivo, 7 deles considerados como verdadeiros positivos (Figura 1). Houve 5 casos de AngioTC com técnica subótima (17,8%), considerados negativos nesta análise, sendo que 3 desses pacientes apresentaram SPECT/CT V/Q positivos (60%), considerados verdadeiros positivos na análise final. Dois pacientes apresentaram SPECT/CT V/Q falsos negativos, com AngioTC positivas para TEPa, consideradas verdadeiros positivos na análise final. Todos os outros pacientes com SPECT/CT V/Q negativo também tiveram AngioTC negativa. Dos três falsos positivos do SPECT/CT V/Q, dois pacientes apresentavam vasculite (arterite de Takayasu e lúpus, respectivamente) e seus sintomas foram considerados mais provavelmente relacionados à sua condição de base. Entre os 13 pacientes com diagnóstico de TEPa na análise final, somente 4 apresentaram ambas as técnicas positivas (Figura 2).

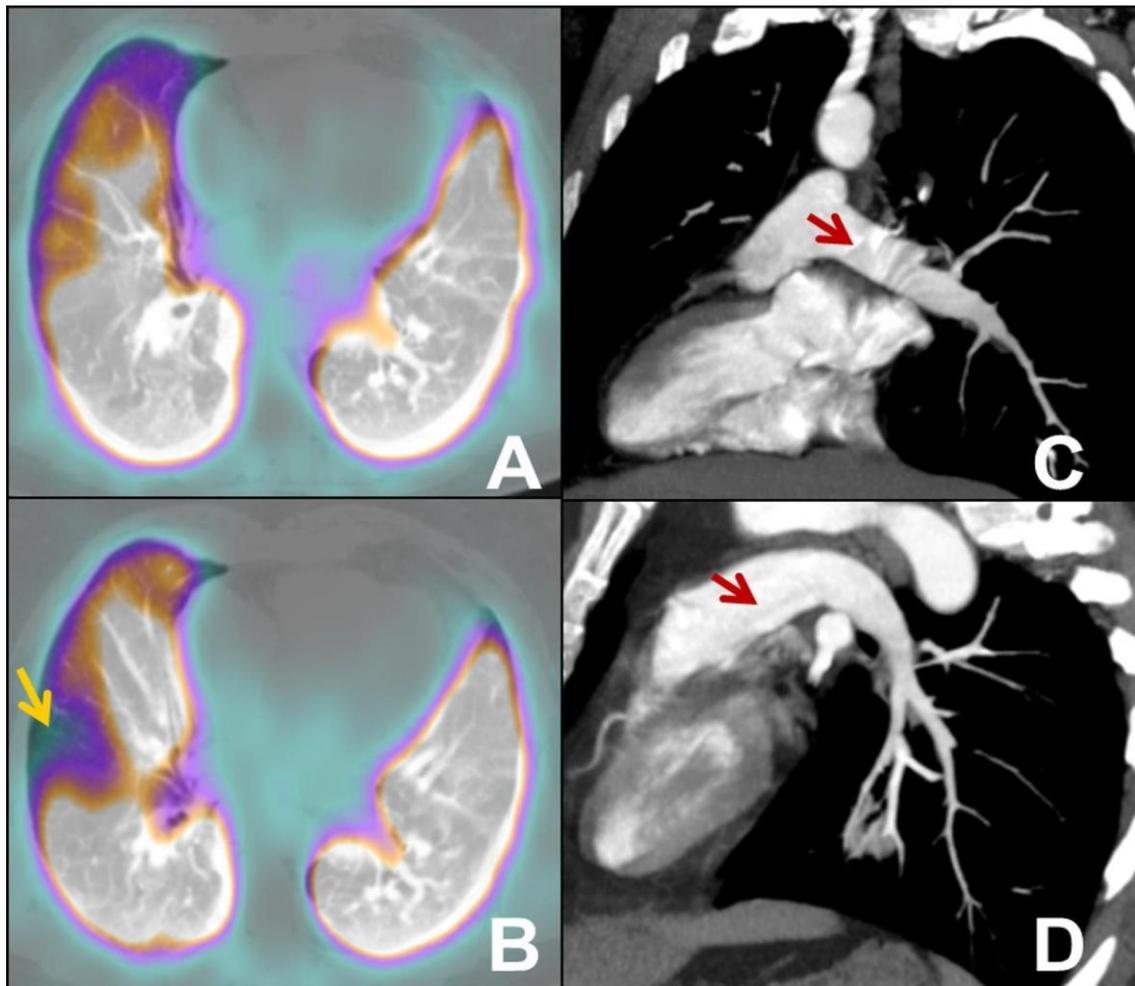


Figura 1: Paciente de 55 anos, feminina (paciente 15, Tabelas 3 e 4), com história prévia de trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo há dois anos, admitida com quadro clínico de dispneia grave, associada a dor torácica. Foi realizada AngioTC no mesmo dia e SPECT/CT V/Q dois dias após, mantendo dispneia e hipoxemia. SPECT/CT V/Q foi positivo para TEP agudo, revelando aeração normal (A) com área focal de hipoperfusão segmentar no lobo inferior direito (seta amarela) (B). AngioTC do mesmo paciente evidenciou contrastação normal das artérias pulmonares direita (C) e esquerda (D) e seus ramos (setas vermelhas). O paciente recebeu alta dois dias após o SPECT/CT V/Q, com anticoagulação oral e referindo melhora dos sintomas. O diagnóstico final foi estabelecido após sete meses de follow-up, considerando o resultado dos exames, desfecho clínico e exclusão de outros diagnósticos. Ela foi encaminhada para investigação ambulatorial de trombofilia.

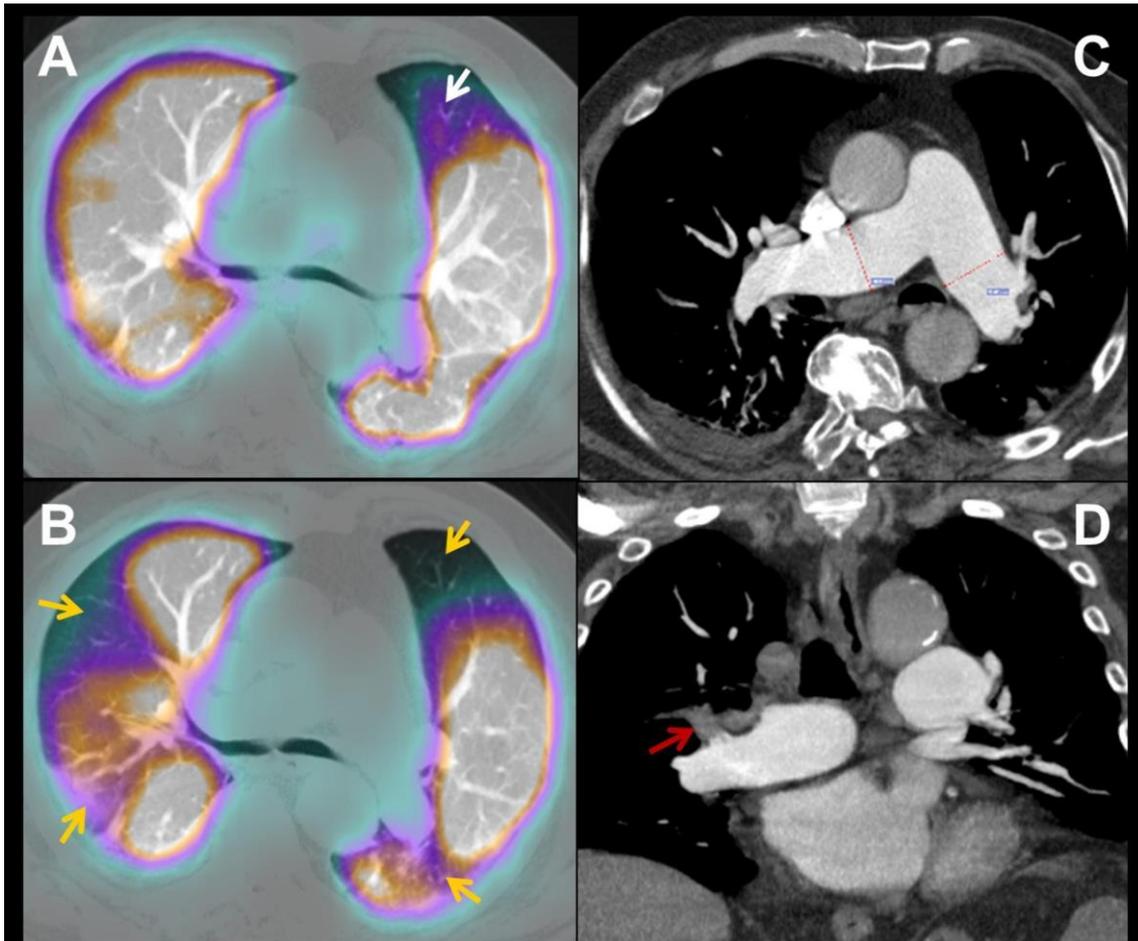


Figura 2: Paciente de 75 anos, masculino (paciente 7, Tabelas 3 e 4), ex-tabagista, diabético, com passado de IAM e erisipela crônica na perna esquerda, internado devido a alteração aguda do estado mental há uma semana, iniciou quadro de insuficiência respiratória aguda durante a hospitalização. Foi realizada uma AngioTC sete dias após a estabilização clínica, e o SPECT/CT V/Q dois dias após a AngioTC. O SPECT/CT V/Q revelou múltiplas áreas focais com aeração normal ou hipoventilação (seta branca) (A) menos intensa que a hipoperfusão nas mesmas regiões (setas amarelas) (B). A AngioTC do mesmo paciente mostrou dilatação das artérias pulmonares (C) e um trombo (seta vermelha) completamente obstruindo a artéria do segmento posterior do lobo superior direito (D). Ele teve alta sete dias após, com anticoagulação oral e medicações otimizadas. O diagnóstico final foi estabelecido após a correlação dos resultados dos testes, resposta ao tratamento clínico e evolução com hipertensão pulmonar, evidenciada em ecocardiograma realizado oito meses depois, considerado secundário a TEP crônica.

DISCUSSÃO

Atualmente, o método mais utilizado no mundo para o diagnóstico de TEPA é a AngioTC, que apresenta custo relativamente baixo, alta disponibilidade e rápida aquisição de imagens^{16, 17, 21}. Esse procedimento teve grandes avanços, como tomógrafos com múltiplos detectores (*multislice*), e muitos estudos relatam sua excelente sensibilidade para TEPA quando realizado por especialistas em imagem torácica altamente treinados e em centros de referência^{14, 18, 21, 22}. Algumas de suas desvantagens incluem a alta incidência de estudos com qualidade subótima ou indeterminados (cerca de 10%), menor sensibilidade na avaliação de artérias subsegmentares e dependência da probabilidade pré-teste^{14, 21, 23}.

A técnica de cintilografia de ventilação/perfusão também evoluiu de imagens planas simples, com sensibilidade e especificidade moderadas, para imagens tomográficas e híbridas mais precisas (SPECT V/Q e SPECT/CT V/Q)^{15, 18, 23, 24}.

Neste estudo prospectivo, buscamos comparar o desempenho diagnóstico do SPECT/CT V/Q e AngioTC no mesmo grupo de pacientes com suspeita de TEP agudo, na prática diária de um hospital geral. Todos os testes foram analisados por médicos nucleares e radiologistas generalistas. Nossa população foi composta majoritariamente por pacientes de risco intermediário, de acordo com o escore de Wells, a maioria apresentando altos índices de comorbidades e alta prevalência de alterações parenquimatosas pulmonares.

Poucos estudos compararam diretamente a cintilografia V/Q e a AngioTC para o diagnóstico de TEPA^{15, 20, 25}, raramente utilizando as técnicas no estado da arte. Gutte et al. foram os primeiros a compararem diretamente o SPECT/CT V/Q com a AngioTC de 16 canais no mesmo grupo de pacientes com suspeita de TEPA. Nesse estudo, eles encontraram maior sensibilidade para o SPECT/CT V/Q em comparação com a AngioTC (97% e 68%, respectivamente) e igual especificidade (100%). Eles também comprovaram o valor adicional da realização de uma TC de baixa dose combinada com o SPECT V/Q, sendo que a especificidade aumentou de 88% para 100% e a taxa de exames não

diagnósticos reduziu de 5% para 0%. Da mesma forma, verificamos que o SPECT/CT V/Q foi superior à AngioTC em nossos pacientes, embora ambas as técnicas tenham tido desempenho inferior ao estudo de Gutte et al. É importante ressaltar que o SPECT/CT V/Q identificou 7 pacientes com TEPa não diagnosticados pela AngioTC em nossa casuística.

No presente estudo, as imagens de V/Q apresentaram sensibilidade e acurácia semelhantes aos estudos anteriores que não usaram a técnica de SPECT/CT^{18, 22}, embora valores mais altos de sensibilidade e especificidade possam ser esperados usando uma técnica mais avançada, como essa. Isso provavelmente se explica pelo fato de a maioria dos nossos pacientes apresentarem TEP menos extenso do que em estudos anteriores, afetando as sensibilidades de ambos os procedimentos, principalmente a da AngioTC, devido às suas limitações na detecção de obstrução de pequenos vasos^{19, 20, 22, 26}.

A sensibilidade da AngioTC em nosso estudo ficou muito abaixo do previamente relatado na literatura^{14, 15, 18, 22}, o que pode estar relacionado ao tamanho da amostra, critérios diagnósticos ou à possível alta incidência de trombos subsegmentares, em comparação com outros artigos. Além disso, alguns de nossos pacientes poderiam ter TEP crônica associado, não diagnosticado anteriormente, e nesse cenário o SPECT/CT V/Q é sabidamente mais sensível que a AngioTC²⁷.

Além disso, foi demonstrado que a concordância inter-observadores entre radiologistas especialistas e não especialistas em tórax pode ser apenas moderada, o que pode explicar a sensibilidade inferior da AngioTC no nosso estudo (interpretada por radiologistas generalistas) em relação a estudos realizados em centros de referência, especialmente na análise de ramos subsegmentares. No entanto, vários outros fatores podem influenciar o desempenho do radiologista no diagnóstico do TEPa, como o tamanho do trombo (inferior a 6 mm dificulta a visualização), se há trombo único ou múltiplos, a qualidade do realce do contraste e a ocorrência de artefatos (por exemplo, respiração)^{28, 29}.

Outra possível explicação para os diferentes resultados obtidos com as duas técnicas é que a maioria dos nossos pacientes realizou a AngioTC antes do SPECT/CT V/Q, podendo ocorrer progressão da doença entre os testes. Entretanto, não se espera que ocorram grandes diferenças entre os exames no intervalo máximo de três dias utilizado no presente estudo ²⁰. Da mesma forma, a reperfusão dos vasos obstruídos, apesar de improvável, também pode ocorrer nesse período, o que favorece a primeira técnica realizada.

Além disso, não existe um método padrão-ouro definitivo para o diagnóstico de TEPa e, possivelmente, parte de nosso diagnóstico final não esteja realmente correto. Assim como outros estudos, nosso diagnóstico final foi definido com um composto de resultados de testes, decisão clínica dos médicos solicitantes, dados clínicos e, no nosso caso, pelo menos 5 meses de acompanhamento ^{15, 20, 24, 30}.

A concordância entre os dois métodos foi de apenas 57,1%. Entre os 22 pacientes com AngioTC negativa, o SPECT/CT V/Q foi considerado positivo em 10 pacientes, sendo 7 deles verdadeiros positivos. Esses resultados sugerem que os pacientes com suspeita clínica de TEPa e AngioTC normal – realizadas e interpretadas em condições semelhantes às do presente estudo - devem subsequentemente realizar SPECT/CT V/Q, especialmente quando existe uma alta probabilidade de TEPa ou se o paciente apresenta TEP crônico ²⁷.

Este estudo prospectivo possui várias limitações, sendo a maioria relacionada à própria dificuldade intrínseca de se diagnosticar TEP e à pequena amostra de pacientes. Apesar do grande volume de suspeitas clínicas de TEPa atendidas neste hospital terciário, não foi possível a inclusão de um número maior de pacientes. Isso ocorreu devido à dificuldade logística de se adequarem os horários dos exames adicionais (AngioTC ou SPECT/CT V/Q) na rotina dos pacientes e dos serviços correspondentes, respeitando o intervalo limite de três dias entre as técnicas. Outros fatores que também limitaram a inclusão de pacientes foram paradas técnicas para manutenção dos aparelhos e interrupções no fornecimento dos radiotraçadores para o Serviço de Medicina Nuclear. Isso impediu a realização das cintilografias durante períodos de tempo que variaram de dias a semanas. Também houve casos de recusa de pacientes ou responsáveis em participar da pesquisa.

Ao contrário do Serviço de Radiologia do HC-Unicamp que funciona de forma ininterrupta, o Serviço de Medicina Nuclear do HC-Unicamp funciona apenas 12 horas por dia de segunda a sexta-feira, com vagas limitadas para encaixes de exames, impedindo a avaliação de todos os pacientes submetidos à AngioTC elegíveis para o presente estudo. Isto pode ter proporcionado viés de seleção dos pacientes abordados neste estudo.

Outro ponto importante é a ausência de revisão dos exames por médicos nucleares e, principalmente, radiologistas especialistas em tórax. Isso tende a afetar principalmente a avaliação de TEPa pela AngioTC, que apresenta maior variação inter-observador e maior susceptibilidade a falhas e artefatos de aquisição²¹. Neste estudo, todos os nossos laudos foram feitos por profissionais generalistas (radiologistas e médicos nucleares). Apesar de não ter sido objeto deste estudo, uma análise correlacionando nossos resultados com a interpretação das imagens por especialistas em tórax poderia trazer informações adicionais sobre a variação inter-observador na análise dos exames, assim como facilitaria a correlação dos dados com a literatura.

Por outro lado, apesar do número limitado de pacientes, a presente casuística representa uma amostra real da rotina de um hospital terciário com pacientes que apresentam grande prevalência de comorbidades. Assim como em grande parte dos hospitais públicos do país, este serviço não possui radiologistas especialistas em tórax disponíveis 24 horas por dia. Sendo assim, apesar das limitações, os resultados obtidos aqui talvez se aproximem mais da realidade do país do que muitos estudos de validação de métodos, por vezes financiados pelas próprias empresas que produzem os equipamentos de imagem, com pacientes selecionados e exames realizados em condições ótimas, interpretados por radiologistas altamente especializados.

Uma característica fundamental de estudos abordando a acurácia de qualquer método é a dependência de um padrão-ouro bem fundamentado para o diagnóstico da condição avaliada. No caso do TEPa, inicialmente o padrão-ouro utilizado era a arteriografia, entretanto, desde o final da década de 90 este método caiu em desuso por ser invasivo e operador dependente, além de possuir limitações de disponibilidade e baixa sensibilidade para trombos subsegmentares^{20, 22, 26}. Atualmente, a única forma encontrada para contornar

a ausência de um padrão-ouro é realizar um acompanhamento seriado dos pacientes, avaliando suas evoluções clínicas de acordo com a proposta terapêutica determinada e o resultado dos exames realizados. Uma das principais críticas em relação a essa abordagem recai sobre o fato do resultado da técnica diagnóstica influenciar diretamente a decisão terapêutica e o diagnóstico do clínico acompanhante, e, portanto, integrar o conjunto de dados considerado para o diagnóstico final, com o qual o próprio método em análise é comparado ^{15, 20, 24, 25}.

Uma discussão importante acerca da sensibilidade dos métodos de avaliação de TEPa, que ficou fora o escopo da nossa avaliação, é a relevância clínica de achados de trombos subsegmentares. Esta questão é polêmica na literatura, sendo que diversos autores defendem que pequenos trombos não possuem significado clínico e dispensam tratamento anticoagulante, e que mesmo a AngioTC, quando realizada com tomógrafos de múltiplos canais (geralmente 64 ou mais), acarreta em sobrediagnóstico. No entanto, a dispensa de anticoagulação em pacientes com somente trombos subsegmentares permanece incerta ^{19, 22, 28}. Considerando esta dúvida clínica e a limitação quanto à ausência de um padrão-ouro, talvez a melhor forma para avaliar cada técnica diagnóstica de TEPa seja compará-la com o desfecho clínico de pacientes tratados de acordo com cada método.

De fato, nossa análise reflete uma experiência da vida real, na prática diária de um hospital geral, ao contrário da maioria dos estudos publicados em que os métodos são realizados em condições ideais e interpretados por equipes de especialistas, refletindo suas capacidades diagnósticas máximas. Avaliações como a do presente trabalho, de rotinas reais, também se fazem necessárias para evidenciar quanto o desempenho de um determinado método pode ser impactado quando realizado fora de um ambiente de estudo desenhado para demonstrar sua acurácia.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos aqui sugerem que, na rotina de um hospital geral, o SPECT/CT V/Q interpretado por médicos nucleares generalistas é mais sensível e acurado do que a AngioTC analisada por radiologistas não especialistas em tórax. Nesse contexto, pacientes com suspeita clínica de TEPa que apresentem AngioTC negativa devem realizar SPECT/CT V/Q subsequente.

REFERÊNCIAS

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370-372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–764.
3. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: Incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009;113(17):3911-3917.
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458-464.
5. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632-637.
6. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864–871.
7. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700–706.
8. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997–1005.
9. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism: Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest.* 2000;118(1):33-38.
10. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(6):2105-2108.

11. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957–970.
12. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med.* 2000;109(5):357-361.
13. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: A retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ.* 2010;340(7753):962.
14. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-2327.
15. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CV, Recke PVD, Petersen CL, et al. Detection of Pulmonary Embolism with Combined Ventilation-Perfusion SPECT and Low-Dose CT: Head-to-Head Comparison with Multidetector CT Angiography. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1987-1992.
16. Ruggiero a., Screatton NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol.* 2017;72(5):375-388.
17. Le Roux P-Y, Robin P, Salaun P-Y. New developments and future challenges of nuclear medicine and molecular imaging for pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2017.
18. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison. *Eur J Radiol.* 2015;84(7):1392-1400.
19. Leblanc M, Paul N. V/Q SPECT and computed tomographic pulmonary angiography. *Semin Nucl Med.* 2010;40(6):426-441.
20. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med.* 2004;45(9):1501-1508.
21. Kline JA. Diagnosis and Exclusion of Pulmonary Embolism. *Thromb Res.* 2018;163(2016):207-220.

22. Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging in Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography-Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review". *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(8):904-905.
23. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2013;54(9):1588-1596.
24. Milà M, Bechini J, Vázquez A, Vallejos V, Tenesa M, Espinal A, et al. SPECT/TC de ventilación-perfusión pulmonar en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(3):139-145.
25. Ibáñez-Bravo S, Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, Jiménez-Bonilla J, Martínez-Amador N, et al. Ventilation/Perfusion SPECT lung scintigraphy and computed tomography pulmonary angiography in patients with clinical suspicion of pulmonary embolism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(4):215-220.
26. Stone E, Roach P, Bernard E, Briggs G, Havryk A, Faulder K, Dennis C. Use of computed tomography pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism in patients with an intermediate probability ventilation/perfusion scan. *Internal Medicine Journal*. 2003;33:74-78.
27. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and Management of Thrombo-embolic Pulmonary Hypertension. *RadioGraphics*. 2019;39:169–85.
28. Miller Jr. WT, Marinari LA, Barbosa E, Litt HI, Schmitt JE, Mahne A, et al. Small Pulmonary Artery Defects Are Not Reliable Indicators of Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Soc*. 2015;12(7):1022-1029.
29. Kligerman SJ, Mitchell JW, Schrist JW, Meeks AK, Galvin JR, White CS. Radiologist Performance in the Detection of Pulmonary Embolism. *J Thorac Imaging*. 2018;33:350-357.
30. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, Piszczek S, Gizewska A. The Utility of Hybrid SPECT/CT Lung Perfusion Scintigraphy in Pulmonary Embolism Diagnosis. *Respiration*. 2015;90(5):393-401.

UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: ESTUDO COMPARATIVO ENTRE SPECT/CT DE VENTILAÇÃO/PERFUSÃO E ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX NO DIAGNÓSTICO DO TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

Pesquisador: Celso Darío Ramos

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78767417.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.397.892

Apresentação do Projeto:

Introdução.

Importante causa de morte cardiovascular no mundo, o tromboembolismo pulmonar (TEP) representa muitas vezes um desafio diagnóstico. Este é realizado pelos achados clínicos, uso de escores preditores e realização de exames de imagem, como a angiotomografia de tórax e a cintilografia de ventilação/perfusão. Ambos os métodos tiveram avanços recentes, faltando, ainda, estudos comparativos com aparelhos e técnicas mais novos. Objetivos. Avaliação comparativa do desempenho diagnóstico do SPECT/CT de Ventilação/Perfusão e da Angiotomografia Computadorizada de Tórax em diferentes grupos divididos por probabilidade pré-teste de apresentarem tromboembolismo pulmonar. Também será avaliada a concordância de ambos os métodos diagnósticos de acordo com a localização das alterações detectadas. Metodologia. Neste estudo prospectivo, pacientes sob suspeita de tromboembolismo pulmonar agudo (TEPa) serão encaminhados para a realização de SPECT/CT de ventilação/perfusão pulmonar e angiotomografia de tórax, e seus resultados serão comparados entre si. Serão incluídos no estudo quaisquer pacientes, com suspeita de TEPa, que sejam atendidos no HC-Unicamp, desde que concordem com a realização de ambas as técnicas de imagem. Recusa, incapacidade de realização de alguma das técnicas ou alteração de conduta clínica entre a realização de ambas as modalidades serão considerados os critérios de exclusão desde estudo. Serão obtidas informações

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

relativas à idade, sexo, data de realização dos exames, tempo decorrido desde o início dos sintomas, escore de Wells e interpretação de cada estudo, além da quantidade de segmentos acometidos, caso o exame seja considerado positivo. Na análise estatística será avaliada a concordância entre os métodos, suas sensibilidades, especificidades, valores preditivos e acurácias.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Comparar o desempenho diagnóstico do SPECT/CT de Ventilação/Perfusão com o da Angiotomografia Computadorizada de Tórax no diagnóstico do TEP.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia do SPECT/CT de Ventilação/Perfusão com o da Angiotomografia Computadorizada de Tórax em diferentes grupos divididos por probabilidade pré-teste de apresentarem tromboembolismo pulmonar.
2. Avaliar a positividade do SPECT/CT de Ventilação/Perfusão em pacientes com suspeita clínica de TEP e Angiotomografia de Tórax normal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os participantes do estudo serão expostos ao desconforto de duas punções venosas, uma para a administração do contraste endovenoso da angiotomografia de tórax e outra para a administração do radiotraçador para a fase de perfusão da cintilografia. Além disso, os pacientes serão expostos à radiação dos radiotraçadores e das tomografias realizadas. Entretanto, há extensa literatura evidenciando que os níveis de radiação a que os pacientes são expostos em exames diagnósticos estão muito aquém do necessário para causar malefícios. Por fim, existe o risco do uso de contraste iodado, para o qual é feita pesquisa alérgica e de fatores de risco previamente à sua administração, e a equipe do Serviço de Radiologia está preparada e possui as medicações adequadas caso haja alguma reação adversa.

Benefícios:

Como benefício para os pacientes está a possibilidade de realização de um diagnóstico mais preciso, e redução de resultados inconclusivos, devido a complementação das informações obtidas por ambas as técnicas.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa a ser desenvolvido por 2 médicos residentes do Serviço de Medicina Nuclear-Hospital de Clínicas (HC)-Unicamp, 1 médico do Serviço de Clínica Médica desse mesmo Hospital hospital e 1 médico do Serviço de Radiologia do HC. Este trabalho será orientado pelo Diretor (médico) do Serviço de Medicina Nuclear-HC-Unicamp.

METODOLOGIA

Neste estudo prospectivo, serão estudados 40 pacientes sob suspeita de tromboembolismo pulmonar agudo (TEPa) serão encaminhados para a realização de SPECT/CT de ventilação/perfusão pulmonar (SPECT/CT V/Q) e angiotomografia de tórax (angioTC), e seus resultados serão comparados entre si. Os SPECT/CT V/Q serão realizados no Serviço de Medicina Nuclear do HC-Unicamp, e as angiotomografias de tórax serão realizadas no Serviço de Radiologia do HC-Unicamp. Os laudos de cada paciente serão feitos, pelas equipes médicas correspondentes, sem conhecimento prévio do resultado do exame do outro serviço. Serão incluídos no estudo quaisquer pacientes, com suspeita de TEP agudo, que sejam admitidos no pronto-socorro do HC-Unicamp ou que já estejam internados na instituição, desde que concordem com a realização de ambas as técnicas de imagem. Recusa, incapacidade de realização de alguma das técnicas ou alteração de conduta clínica entre a realização de ambas as modalidades serão considerados os critérios de exclusão desde estudo. Serão obtidas informações relativas à idade, sexo, data de realização dos exames, tempo decorrido desde o início dos sintomas, score de Wells e interpretação de cada estudo, além da quantidade de segmentos acometidos, caso o exame seja considerado positivo. Devido ao fato de não existir um método considerado de referência ou padrão-ouro para definir o diagnóstico de TEP agudo, o diagnóstico final será decidido através de um consenso entre os pesquisadores, levando em conta todos os procedimentos de imagem, dados clínicos e laboratoriais, opiniões dos médicos responsáveis pelo tratamento e um follow-up clínico de pelo menos cinco meses.

SPECT/CT V/Q. As imagens serão obtidas de forma sequencial, primeiro a etapa de ventilação, seguida da etapa de perfusão, na máquina SPECT/CT Symbia T2, Siemens, instalado no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Unicamp. Em ambas as etapas serão obtidas imagens planares (anterior e posterior) e imagens de SPECT/CT dos pulmões. Para a etapa de ventilação o radiofármaco utilizado será o ^{99m}Tc-Technegas e para a etapa de perfusão o macroagregado de albumina marcado com Tecnécio-^{99m}. Será considerado critério de positividade para TEP a presença de pelo menos um defeito de perfusão segmentar ou subsegmentar com ventilação preservada ou menos comprometida (padrão de mismatch). Os exames serão interpretados por

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

equipe médica experiente, sem conhecimento prévio do resultado da angiotomografia, caso esta tenha sido realizada previamente.

ANGIOTOMOGRAFIA DE TÓRAX

Os exames serão realizados em um tomógrafo Aquillion® da marca Toshiba com 64 canais, usando protocolo específico de angiotomografia de tórax para o diagnóstico de TEP. O meio de contraste utilizado será o Omnipaque®, ioexol, um meio de contraste iodado não iônico e de baixa osmolalidade, administrado por meio de infusão controlada por bomba infusora. As imagens serão enviadas ao PACS (Picture Archiving and Communication System) e analisadas logo após por radiologistas em software apropriado.

DIAGNÓSTICO FINAL DE TEP (Padrão-Ouro)

Devido ao fato de não existir um método considerado de referência ou padrão-ouro para definir o diagnóstico de TEP agudo, o diagnóstico final será decidido através de um consenso entre os pesquisadores, levando em conta todos os procedimentos de imagem, dados clínicos e laboratoriais e opiniões dos médicos responsáveis pelo tratamento.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

O objetivo da análise estatística será a avaliar concordância entre os métodos, suas sensibilidades, especificidades, valores preditivos e acurácias em relação ao padrão ouro. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo serão feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n), percentual (%) estatísticas descritivas numéricas com valores de média, desvio padrão, valores mínimos e a mediana. Para avaliar a concordância entre os métodos com os resultados categorizados será utilizado o coeficiente Kappa e para os resultados numéricos será utilizado o coeficiente de correlação intraclasse. O nível de significância adotado para este estudo será de 5%.

VIABILIDADE ECONÔMICA DO ESTUDO

Este estudo será realizado no Serviço de Medicina Nuclear e no Serviço de Radiologia do HC-Unicamp, que possuem a estrutura, equipe técnica e equipamentos necessários para a concretização do projeto, e já realizam de rotina esses exames. Todos os materiais que serão utilizados estão disponíveis em ambos os serviços, e a realização dos dois exames não acarretará ônus significativo ao hospital, pois a maioria dos pacientes com TEP já é rotineiramente encaminhada para a realização de angiotomografia e, como alguns pacientes são encaminhados de rotina para a realização de SPECT/CT, os materiais e a equipe de profissionais do Serviço de Medicina Nuclear também ficam diariamente disponíveis no Hospital. Como financiamento adicional, será solicitado ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

(IPEN) o fornecimento não oneroso de kits de radiotraçadores para a realização dos exames SPECT/CT de perfusão pulmonar, mediante o convênio No. 01342000458/2017-15.

Metodologia de Análise de Dados:

O objetivo da análise estatística será a avaliar concordância entre os métodos, suas sensibilidades, especificidades, valores preditivos e acurácias em relação ao padrão ouro. Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo serão feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n), percentual (%) estatísticas descritivas numéricas com valores de média, desvio padrão, valores mínimos e a mediana. Para avaliar a concordância entre os métodos com os resultados categorizados será utilizado o coeficiente Kappa e para os resultados numéricos será utilizado o coeficiente de correlação intraclasse. O nível de significância adotado para este estudo será de 5%.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos no estudo quaisquer pacientes, com suspeita de TEP agudo, que sejam admitidos no pronto-socorro do HC-Unicamp ou que já estejam internados na instituição, desde que concordem com a realização de ambas as técnicas de imagem.

Critério de Exclusão:

Recusa, incapacidade de realização de alguma das técnicas ou alteração de conduta clínica entre a realização de ambas as modalidades serão considerados os critérios de exclusão desde estudo. O proponente afirma que não haverá custo adicional, pois os participantes da pesquisa são pacientes atendidos no Hospital de Clínicas e já devem realizar os exames mencionados caso exista indicação médica para tal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados a Folha de Rosto, assinada pelo Coordenador de Assistência-Hospital de Clínicas-Unicamp, o documento com Informações Básicas do Projeto, o projeto detalhado e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência 1:

Apresentar cronograma da pesquisa.

Resposta:

Cronograma apresentado em arquivo anexo, nomeado: Cronograma das Atividades.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

Pendência 2:

Colocar no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a frase que consta no projeto completo: "Os participantes do estudo serão expostos ao desconforto de duas punções venosas, uma para a administração do contraste endovenoso da angiotomografia de tórax e outra para a administração do radiotraçador para a fase de perfusão da cintilografia. "

Resposta:

Frase incluída no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido no item Riscos e Desconforto.

Pendência 3:

Colocar no TCLE a informação de que não haverá ressarcimento pela participação na pesquisa pois a coleta será realizada na rotina do participante. O pesquisador DEVE SEMPRE informar se haverá ou não ressarcimento de despesas e para os casos em que a coleta seja realizada durante a rotina do participante da pesquisa, essa informação deverá constar no TCLE para justificar o não ressarcimento.

Resposta:

A informação foi incluída no item Custos e Indenização.

Pendência 4:

O texto como foi descrito no TCLE não garante indenização por danos decorrentes da pesquisa. A Resolução 466/12 (item IV.3) define que "os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas". Cabe enfatizar que a questão da indenização não é prerrogativa da Resolução 466/12, estando prevista no Código de Processo Civil (CPC). Portanto, solicitamos que seja assegurado no TCLE, de forma clara e afirmativa, que o participante da pesquisa tem direito à indenização em casos de danos decorrentes da pesquisa.

Resposta: Informação referente à indenização incluída de forma clara e afirmativa no item Custos e Indenização.

Pendência 5:

Informar claramente, no TCLE, os benefícios diretos e indiretos da pesquisa ao participante. Caso não tenha, informe que ele não terá benefícios diretos em participar da pesquisa.

Resposta: Informação complementada no item Benefícios Diretos e Indiretos.

Pendência 6:

Substituir "comissão de ética da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP," por "Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp".

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

Resposta:

Substituição realizada.

Pendência 7:

De forma a garantir a integridade dos TCLE, os documentos devem apresentar a numeração das páginas. Solicita-se inserir a numeração das páginas, de forma a indicar, também, o número total de páginas, por exemplo: 1 de 2; 2 de 2. Solicita-se adequação.

Resposta:

Adequação realizada.

Pendência 8: Lembramos que, se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS; resolução 466/2012 CNS/MS, artigo IV.5 letra d).

Resposta:

Todas as quatro páginas do TCLE serão rubricadas pelo pesquisador responsável e pelos sujeitos de pesquisa ou seus representantes.

Pendência 9:

Substituir a palavra "cópia" por "via" na seguinte frase: "Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável."

Resposta:

Correção realizada.

Pendência 10:

Nas informações básicas do projeto, no item riscos, contempla a seguinte informação: "Por fim, existe o risco do uso de contraste iodado, para o qual é feita pesquisa alérgica e de fatores de risco previamente à sua administração, e a equipe do Serviço de Radiologia está preparada e possui as medicações adequadas caso haja alguma reação adversa." e no projeto detalhado "O meio de contraste utilizado será o Omnipaque®, ioexol, um meio de contraste iodado não iônico e de baixa osmolalidade, administrado por meio de infusão controlada por bomba infusora.". Já no TCLE consta que: "Esta substância não contém iodo."

a- O projeto contempla ou não contraste com iodo?

b- No projeto detalhado consta que: "(...)estudo prospectivo, serão estudados 40 pacientes sob suspeita de tromboembolismo pulmonar agudo (TEPa) serão encaminhados para a realização de SPECT/CT de ventilação/perfusão pulmonar (SPECT/CT V/Q) e angiotomografia de tórax (angioTC),

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

e seus resultados serão comparados entre si". A angiotomografia que utiliza contraste de iodo, faz parte da rotina ou da pesquisa? Caso a angiotomografia faça parte da rotina, ou seja, o paciente irá realizar este exame independentemente de participar da pesquisa ou não, o pesquisador deverá solicitar no TCLE a autorização para acessar o prontuários do paciente para consultar os resultados deste exame.

Resposta:

Em relação ao item a: O projeto contempla a realização de angiotomografia de tórax, na qual é utilizado contraste iodado. No TCLE a frase: "Esta substância não contém iodo.", se refere ao radiotraçador utilizado para a realização da cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar.

Em relação ao item b: A angiotomografia faz parte da rotina, portanto foi inclusa no TCLE a solicitação de autorização para acessar os prontuários dos pacientes no item Sigilo.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1012625.pdf	18/11/2017 12:39:28		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	18/11/2017 12:38:15	Celso Darío Ramos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEResposta.pdf	18/11/2017 12:36:28	Celso Darío Ramos	Aceito
Cronograma	CronogramadasAtividades.pdf	18/11/2017 12:36:03	Celso Darío Ramos	Aceito
Outros	AcordoIPEN.pdf	10/10/2017 15:15:38	Celso Darío Ramos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudocomparativo.pdf	10/10/2017 15:11:42	Celso Darío Ramos	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	10/10/2017 14:57:15	Celso Darío Ramos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 2.397.892

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 24 de Novembro de 2017

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto de pesquisa: Estudo comparativo entre SPECT/CT de ventilação/perfusão e angiotomografia computadorizada de tórax no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar agudo.

Investigador principal: Gustavo Henrique Martins

O Senhor (a) está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

OBJETIVO DA PESQUISA:

O objetivo geral do estudo é avaliar o desempenho diagnóstico do exame SPECT/CT de Ventilação/Perfusão e o da Angiotomografia Computadorizada de Tórax no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar agudo.

Este estudo pode levar a um melhor entendimento no diagnóstico do tromboembolismo, o que pode repercutir em uma melhor abordagem desta doença com consequente melhora do tratamento. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com tromboembolismo pulmonar agudo de forma anônima, podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre essa doença. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

PROCEDIMENTO:

O exame ao qual eu serei submetido (a) implicará na minha exposição a uma

substância que servirá como radiotraçador em doses seguras, sem efeitos adversos comprovados. Esta substância não contém iodo. Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Eu serei submetido à consulta médica e exame físico para confirmar meu estado clínico. Serei submetido a exame de cintilografia de ventilação/perfusão pulmonar para posterior avaliação das imagens.

Poderei me comunicar com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo, o pessoal médico e paramédico poderá me ver e ouvir e o exame poderá ser parado a qualquer momento se for preciso (por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou desconfortável). Não há, na literatura, descrições de alergias importantes aos radiotraçadores.

CUSTOS E INDENIZAÇÃO:

Como a realização dos exames será feita na própria instituição durante a rotina normal de atendimento e na mesma internação, não haverá nenhum custo aos participantes e, assim, não haverá ressarcimento aos mesmos por parte dos pesquisadores.

Caso haja, de alguma forma, qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, os participantes terão direito a indenização por parte dos pesquisadores e da instituição participante de acordo com a resolução 466/12 (item IV.3).

RISCO E DESCONFORTO:

Entendo que estarei exposto (a) à radiação do radiotraçador e da tomografia acoplada ao aparelho de medicina nuclear (SPECT/CT), em dose semelhante à de um exame convencional de tomografia computadorizada, o que é considerado clinicamente seguro. Entendo que o exame pode demorar em torno de uma hora e que não deverei me movimentar durante a aquisição das imagens. Os aparelhos que fazem o exame encontram-se em ambiente fechado, porém durante todo exame, estarei sendo observado por um membro da equipe de pesquisa. Os participantes do estudo serão expostos ao desconforto de duas punções venosas, uma para a administração do contraste endovenoso da angiotomografia de tórax e outra para a administração do radiotraçador para a fase de perfusão da cintilografia.

BENEFÍCIOS DIRETOS E INDIRETOS:

A realização de ambos os exames pode proporcionar um diagnóstico mais preciso, com redução de resultados inconclusivos, devido à complementação das informações obtidas por ambas as técnicas e os resultados eventualmente obtidos com esses exames podem ajudar meu médico a escolher a melhor abordagem e tratamento para

a minha doença. Entretanto, não serão todos os casos em que haverá benefício direto da realização de ambas as técnicas.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, assim como os resultados dos testes decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado. Caso eu autorize a minha participação no estudo, estou ciente da necessidade dos pesquisadores de obterem dados do meu prontuário e autorizo o seu acesso.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento.

COM QUEM DEVO ENTRAR EM CONTATO EM CASO DE DÚVIDA:

Em qualquer etapa do estudo terei acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O responsável pelo estudo nesta instituição é o médico Celso Dario Ramos, que estará disponível para responder minhas questões e preocupações no telefone:

(19) 3521-7807 ou no Serviço de Medicina Nuclear (Departamento de Radiologia) na rua Vital Brasil, nº 251, Cidade Universitária Zeferino Vaz (Hospital de Clínicas da UNICAMP). Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações devo entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp, localizada à Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – CEP: 13083-887, Campinas – SP, Fone (019) 3521-8936 ou 3521-7187, e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Concordo em participar do estudo intitulado "Estudo comparativo entre SPECT/CT de ventilação/perfusão e angiotomografia computadorizada de tórax no diagnóstico do tromboembolismo pulmonar agudo". Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive a oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Este documento foi elaborado em duas vias que deverão ser assinadas e rubricadas em todas as páginas pelo pesquisador e por mim. Receberei uma via e outra via ficará com o pesquisador. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a

o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento.

Eu me comprometo a fornecer uma via desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

HEAD-TO-HEAD COMPARISON OF V/Q SPECT/CT AND MULTIDETECTOR CT ANGIOGRAPHY FOR THE DETECTION OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM IN CLINICAL PRACTICE

Gustavo Henrique Martins¹, Ewandro Braz Contardi², Djon Machado Lopes³,
Thiago Ferreira de Souza¹, Tiago de Araujo Guerra Grangeia³, Sergio San Juan
Dertkigil², Mariana da Cunha Lopes de Lima¹, Allan de Oliveira Santos¹, Elba
Cristina de Sá Camargo Etchebehere¹, Bárbara Juarez Amorim¹, Celso Dario
Ramos¹

Division of Nuclear Medicine¹ of the Department of Radiology, Department of
Radiology ² and Department of Internal Medicine ³, Campinas State University
(UNICAMP), Campinas, Brazil

Correspondence to:

Celso Dario Ramos, MD. PhD.

Division of Nuclear Medicine, University of Campinas (UNICAMP) Rua

Vital Brasil n. 251, Campinas, SP, Brazil. ZIP CODE: 13081-970

Phone: +55 19 3521 7772

Fax: + 55 19 3521-7724

E-mail: cdramos@unicamp.br

Short Running Title: SPECT AND CT FOR ACUTE PULMONARY EMBOLISM.

AUTHORSHIP STATEMENT

Gustavo Henrique Martins: made substantial contributions to the conception or design of the work; was responsible for acquisition and/or interpretation of data; was responsible for analysis of data; wrote the paper;

Ewandro Braz Contardi: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Djon Machado Lopes: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Thiago Ferreira de Souza: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Tiago de Araujo Guerra Grangeia: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Sergio San Juan Dertkigil: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Mariana da Cunha Lopes de Lima: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Allan de Oliveira Santos: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Elba Cristina de Sá Camargo Etchebehere: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Bárbara Juarez Amorim: was responsible for acquisition and/or interpretation of data;

Celso Dario Ramos: made substantial contributions to the conception or design of the work; was responsible for acquisition and/or interpretation of data; was responsible for analysis of data; wrote the paper and approved the submitted version.

1
2
3 **DISCLOSURE STATEMENT**
4
5
6
7

8 **Gustavo Henrique Martins:** declares no conflict of interest.
9

10 **Ewandro Braz Contardi:** declares no conflict of interest.
11

12 **Djon Machado Lopes:** declares no conflict of interest.
13

14 **Thiago Ferreira de Souza:** declares no conflict of interest.
15

16 **Tiago de Araujo Guerra Grangeia:** declares no conflict of interest.
17

18 **Sergio San Juan Dertkigil:** declares no conflict of interest.
19

20 **Mariana da Cunha Lopes de Lima:** declares no conflict of interest.
21

22 **Allan de Oliveira Santos:** declares no conflict of interest.
23

24 **Elba Cristina de Sá Camargo Etchebehere:** declares no conflict of interest.
25

26 **Bárbara Juarez Amorim:** declares no conflict of interest.
27

28 **Celso Dario Ramos:** declares no conflict of interest.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of acute pulmonary embolism (PE) is usually performed using a combination of clinical findings, scores, and imaging. Computed tomography angiography (CTA) and ventilation/perfusion (V/Q) single photon emission computed tomography/CT (SPECT/CT) images have been widely used to detect PE, but few studies have performed a direct comparison between them. **Objectives:** We aimed to compare the performance of these tests in the same group of patients, selected from the routine practice of a general hospital. **Methods:** Consecutive patients with suspected acute PE referred for CTA or V/Q SPECT/CT were prospectively submitted to both procedures. Generalist radiologists or nuclear physicians respectively interpreted the image. Data regarding age, sex, time between examinations, symptoms and Wells score were also recorded. The final diagnosis was decided through a consensus among the clinicians, taking into account clinical, laboratory, follow-up and all imaging procedures data. **Results:** Twenty-eight patients (15 male, 13 female, median age of 51.5 [21-79] years) were studied. Median duration of the onset of symptoms was 4 (1-14) days, and the median Wells score was 3.5 (1.5-6). Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and accuracy were 84.6%, 80.0%, 78.6%, 85.7% and 82.1% for V/Q SPECT/CT, and 46.1%, 100%, 100%, 68.2% and 75.0% for CTA. The overall agreement between the methods was 57.1%. Of the 22 patients with negative CTA, 10 (45.4%) had positives V/Q SPECT/CT, 7 of them classified as true positives. **Conclusion:** Our results suggest that V/Q SPECT/CT is more sensitive and accurate than CTA when interpreted by generalist imaginologists.

Keywords: V/Q SPECT/CT, V/Q scintigraphy, CT angiography, multislice CT, acute pulmonary embolism.

INTRODUCTION

Pulmonary embolism (PE) is considered the third leading cause of cardiovascular death in the world, behind only acute myocardial infarction and stroke ¹. Because the clinical picture is often non-specific, and even asymptomatic, its diagnosis often poses a challenge to the attending physician ². Dyspnea, chest pain, tachycardia and cough make up the most common symptomatology in PE. Faced with the diagnostic difficulty, many efforts have been made to organize the clinical suspicion and decision-making. The use of diagnostic prediction scores allows the classification of patients with suspected PE in different categories of pre-test probability, with Wells score being one of the most used in clinical practice ^{3, 4, 5}.

Among the main diagnostic imaging methods, the most used in clinical practice are computed tomography angiography (CTA) and ventilation/perfusion (V/Q) scintigraphy. Since the 1990s, significant advances have been obtained in both techniques, such as the development of multislice computed tomography (CT), single photon emission computed tomography (SPECT) and the hybrid equipment SPECT/CT ^{6, 7, 8, 9}.

Over the years, several studies have sought to evaluate the performance of these procedures, although few of them specifically address V/Q SPECT/CT ^{10, 11}. These studies, usually performed by highly trained thoracic imaging specialists, analyzing specific populations, generally report high values of sensitivity and specificity for both CTA and V/Q SPECT/CT ^{6, 12}.

On the other hand, different studies report various limitations of these studies related to the technique itself or to the level of training of the professionals involved ^{13, 14, 15, 16}. In addition, a direct comparison between CTA and V/Q SPECT/CT are rarely reported in the literature ^{6, 17}, especially in the routine practice.

In this study, we aimed to compare the performances of multidetector CTA and V/Q SPECT/CT in the same group of patients from the routine practice of a

1
2
3 general hospital, respectively analyzed by generalist radiologists or nuclear
4 physicians.
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

MATERIALS AND METHODS

This was a prospective study, approved by the local ethics committee (CAAE: 78767417.2.0000.5404) and written informed consent was obtained from all patients.

We evaluated 30 consecutive patients with suspected acute pulmonary embolism (PE), admitted to our institution. All patients were submitted to V/Q SPECT/CT and CTA with a maximum time interval of 72 hours. Refusal, inability to perform any of the techniques or change in clinical treatment between the two modalities were considered exclusion criteria.

The reports of V/Q SPECT/CT and CTA of each patient were made by the corresponding medical teams, without previous knowledge of the result of the other examination. Data regarding the age, sex, date of the examinations, time elapsed since the onset of symptoms, Wells score and interpretation of each study were obtained.

V/Q SPECT/CT

The images were obtained sequentially, first the ventilation stage, followed by the perfusion stage, in a multislice SPECT/CT hybrid camera equipped with low-energy high-resolution collimators (Symbia T2, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). The ventilation images were obtained first, after inhalation of approximately 555 MBq of ^{99m}Tc -Technegas (Vita Medical, Sydney, Australia). Following completion of the ventilation images, 185 MBq of albumin macroaggregate labeled with Tc-^{99m} (Institute of Energy and Nuclear Research, Sao Paulo, Brazil) was injected for the acquisition of perfusion images.

The SPECT protocol consisted of 128 projections acquired over a posterior 180° arc, with a 15% window for ^{99m}Tc window energy, zoom 1.23, 128×128 matrix, 20 seconds per projection. The projections were reconstructed using iterative OSEM (4 subsets, 8 interactions), gaussian filter (FWHM = 6.25

1
2
3 mm) and applying CT attenuation correction. Reduced-dose CT was performed
4 immediately after SPECT using a voltage of 130 kV and modulation of tube
5 current (CARE Dose, Siemens), pitch 1.5. Images were reconstructed with 3.0-
6 mm slice thickness and 1.5-mm increment. Upon reconstruction, the transaxial,
7 sagittal and coronal tomographic slices were displayed.
8
9

10
11
12 The criteria for the PE diagnosis was the presence of at least one
13 segmental or subsegmental perfusion defect with preserved ventilation
14 (mismatch pattern), without abnormalities in the lung parenchyma in the same
15 regions (as visualized on CT).
16
17
18
19

20 21 22 23 CTA

24
25
26 The examinations were performed on a Toshiba Aquillion® CT scanner
27 with 64 channels, using a specific chest angiotomography protocol for the
28 evaluation of PE. The contrast used was Omnipaque®, ioexol (Xangai, China) a
29 non-ionic, low-osmolality iodinated contrast medium administered by pump-
30 controlled infusion. PE was diagnosed through direct visualization of thrombus or
31 filling defects in the pulmonary vasculature.
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 42 FINAL DIAGNOSIS OF PE

43
44
45 The final diagnosis of acute PE was determined through a consensus
46 among the referring physicians, taking into account all imaging procedures,
47 clinical and laboratory data, and clinical follow-up of at least five months.
48
49
50
51

52 53 54 55 STATISTICAL ANALYSIS

1
2
3 The agreement between the methods, their sensitivities, specificities,
4 predictive values and accuracy were evaluated. Ninety-five percent confidence
5 intervals were calculated. To evaluate the agreement between the methods with
6 the categorized results, the Kappa coefficient was used and the intraclass
7 correlation coefficient was used for the numerical results. The level of significance
8 adopted for this study was 5%.
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

RESULTS

During the recruiting period, 30 patients were enrolled. Of these, one patient was excluded from the analysis because of lack of data to support the final diagnosis, and another one was unstable during scintigraphy and could not complete the perfusion study. Therefore, in the final analysis, twenty-eight patients were evaluated (15 male, 13 female, median age 51.5 years-old (21-79). The median duration of the onset of symptoms was 4 days (1-14 days), and the median Wells score was 3.5 (1.5-6). A detailed descriptive analysis and results obtained in all patients are shown in Table 1.

The results regarding sensitivities, specificities, predictive values and accuracies are shown at table 2. The overall agreement between the methods was 57.1%, with Kappa score of 0.14 (0,00-0,44). Thirteen patients were diagnosed with PE. We found 11 V/Q SPECT/CT true positives, 12 true negatives, 3 false positives and 2 false negatives. For CTA, 6 tests were considered true positives, 15 true negatives, none false positive and 7 false negatives.

Of the 22 patients with negative CTA, 10 (45.4%) had V/Q SPECT/CT positive, 7 of them considered as true positives. Also, three of these patients had sub-optimal contrast enhancement on CTA, but were considered negative for acute PE on the analyzed vessels, and one of them was considered as false negative on follow-up analysis. Two patients had a false negative V/Q SPECT/CT with a CTA positive for acute PE, considered true positive on the follow-up analysis. All of the other patients with negative V/Q SPECT/CT also had negative CTA. Of the three false positives V/Q SPECT/CT, two patients had vasculitis (Takayasu arteritis and lupus, respectively) and their symptoms were considered most likely related to their basal condition.

DISCUSSION

Currently, the standard method for acute PE diagnosis is CTA, which presents somewhat low-cost, high availability and rapid image acquisition^{7, 8, 18}. This procedure has had major developments, namely multislice CT detectors, and many studies report its excellent sensitivity for PE when performed by highly trained thoracic imaging specialists in reference centers^{9, 18, 19, 20}. Some drawbacks include its high incidence of suboptimal quality and indeterminate studies (around 10%), lower sensibility in subsegmental arteries and dependence of pre-test probability^{9, 18, 21}.

V/Q scintigraphy technique have also evolved, from simple planar images, with moderate sensitivity and specificity, to more accurate tomographic and hybrid images (V/Q SPECT and SPECT/CT)^{6, 17, 19, 21}.

In this prospective study, we sought to compare the diagnostic performance of V/Q SPECT/CT and CTA in the same group of patients with suspected acute PE, in the daily practice of a general hospital. All the tests were analyzed by a team of general nuclear medicine physicians and the CTA's by community radiologists. Our population comprised most intermediate risk patients, according to Wells score, most of them presenting high rates of comorbidities and high prevalence of pulmonary parenchymal alterations.

Few studies have directly compared V/Q scintigraphy and CTA for the diagnosis of PE^{6, 22, 23}, rarely utilizing the state-of-the-art techniques. To our knowledge, the study of Gutte et al. was the first one directly comparing V/Q SPECT/CT with 16-slice CTA in the same group of patients with suspected PE. In this study, they found a higher sensitivity for V/Q SPECT/CT as compared to CTA (97% and 68%, respectively) and equal specificity (100%). They also verified the additional value of performing a low-dose CT combined with V/Q SPECT, as the specificity increased from 88% to 100%, and the nondiagnostic rate reduced from 5% to 0%. Similarly, we found V/Q SPECT/CT to be superior to CTA, although both techniques performed worse than in Gutte's study. Importantly, V/Q SPECT/CT identified 7 patients with acute PE missed by CTA.

1
2
3 In the present study, the V/Q images had sensitivity and accuracy similar
4 to previous studies that did not use the SPECT/CT technique^{19, 20}, although
5 higher values of sensitivity and specificity could be expected using a more
6 advanced technique such as SPECT/CT. This is probably explained by the fact
7 that most of our patients had less extensive PE than in previous studies, affecting
8 the sensitivity of both procedures, especially that of CTA due to its limitations for
9 detecting small vessel obstruction^{12, 20, 23, 24}.

10
11
12
13
14
15
16 The CTA sensitivity in our study was below most previous reports^{6, 9, 19, 20},
17 which could be related to the sample size, diagnostic criteria, or high incidence
18 of subsegmental thrombi, compared with other papers. Also, some of our patients
19 could have associated chronic PE previously undiagnosed, and in this setting,
20 V/Q SPECT/CT is more sensitive than CTA²⁵.

21
22
23
24
25
26 Also, it has been shown that the interobserver agreement between non-
27 thoracic and thoracic radiologists can be only moderate, and that CTA interpreted
28 by the non-thoracic radiologists of our study tend to be less sensitive than in
29 referral centers, especially in the analysis of subsegmental branches.
30 Nevertheless, several other factors may influence the radiologist performance in
31 the diagnosis of acute PE, such as the size of the thrombus (inferior to 6 mm
32 hinders the visualization), if single or multiple thrombi are present, the quality of
33 contrast enhancement and the occurrence of artifacts (eg. respiration)^{13, 14}.

34
35
36
37
38
39
40 Another possible explanation for the different results obtained with the two
41 procedures is that most of our patients have performed the CTA before the V/Q
42 SPECT/CT, and disease progression could have occurred between the tests.
43 However, great differences in the clinical picture are not expected to occur in the
44 maximum time interval of 3 days used in the present study²³. Likewise,
45 reperfusion of the obstructed vessels may also occur in this period, which would
46 favor the first technique.

47
48
49
50
51
52
53 Moreover, there is not a definitive gold-standard method for diagnosing PE
54 diagnosis and, possibly, part of our final diagnosis could not be correct. Suchlike
55 other studies, our final diagnosis was defined with a composite of test results,
56 clinical decision by the referring physicians, clinical data and, in our case, at least
57 5 months follow-up^{6, 10, 17, 23}.

1
2
3 The concordance between both methods was only 57.1%. Among the 22
4 patients with a negative CTA, V/Q SPECT/CT was found to be positive in 10
5 patients, 7 of them true positives. These results suggest that patients with clinical
6 suspicion of PE and normal CTA should subsequently perform V/Q SPECT/CT,
7 especially when a high likelihood of PE is present or if the patient has chronic PE
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

25.

This prospective study has several limitations, most of them related with the intrinsic difficulty of diagnosing PE. This is particularly important in patients with multiple comorbidities, especially considering our relatively small sample and the interval of up 3 days between tests. Furthermore, we did not have highly trained thoracic radiologist revising our CTAs and generalists nuclear physicians interpreted the SPECT/CTs. On the other hand, our analysis reflect a real-life experience in the daily practice of a general hospital, and it clearly shows that the performance of tests are differently impacted when performed in suboptimal conditions.

CONCLUSION

Our results suggest that, in the routine practice of a general hospital, V/Q SPECT/CT interpreted by generalist nuclear physicians is more sensitive and accurate than CTA interpreted by community radiologists. Patients with clinical suspected PE that had negative result on CTA should subsequently perform V/Q SPECT/CT.

For Peer Review

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Nuclear and Energy Research Institute (IPEN-CNEN), São Paulo, Brazil, for kindly supplying the radiopharmaceuticals used in the present project (IPEN/UNICAMP agreement N°01342000458/2017-15). We also thank the CNPq (National Council of Research) for promoting research in nuclear medicine field in Brazil. Lastly, we are grateful for the support in postgraduate programs from CAPES (Higher Education Personnel Improvement Coordination).

For Peer Review

REFERENCES

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):370–372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756–764.
3. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):700–706.
4. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):864–871.
5. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997–1005.
6. Gutte H, Mortensen J, Jensen C V., et al. Detection of Pulmonary Embolism with Combined Ventilation-Perfusion SPECT and Low-Dose CT: Head-to-Head Comparison with Multidetector CT Angiography. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1987-1992.
7. Ruggiero a., Screatton NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol.* 2017;72(5):375-388.
8. Le Roux P-Y, Robin P, Salaun P-Y. New developments and future challenges of nuclear medicine and molecular imaging for pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2017. doi:10.1016/j.thromres.2017.06.031.
9. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317–2327.
10. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, Piszczek S, Gizewska A. The Utility of Hybrid SPECT/CT Lung Perfusion Scintigraphy in Pulmonary Embolism Diagnosis. *Respiration.* 2015;90(5):393-401.

- 1
2
3 11. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT
4 pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;6(4):215-222.
- 5
6 12. Leblanc M, Paul N. V/Q SPECT and Computed Tomographic Pulmonary
7 Angiography. *Semin Nucl Med*. 2010;40:426–41.
- 8
9 13. Miller Jr. WT, Marinari LA, Barbosa E, et al. Small Pulmonary Artery Defects
10 Are Not Reliable Indicators of Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Soc*.
11 2015;12(7):1022-1029.
- 12
13 14. Kligerman SJ, Mitchell JW, Schrist JW, et al. Radiologist Performance in the
14 Detection of Pulmonary Embolism. *J Thorac Imaging*. 2018;33:350-357.
- 15
16 15. Yan RT, Miller JM, Rochitte CE, et al. Predictors of inaccurate coronary
17 arterial stenosis assessment by CT angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*.
18 2013 Sep;6(9):963-72
- 19
20 16. Abubakar S, Jacobs D, Kotze T. The conclusions drawn from
21 ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography
22 compared with lung perfusion single-photon emission computed tomography
23 and chest radiography in patients with suspected pulmonary
24 thromboembolism. *Nucl Med Commun*. 2018 Oct;39(10):908-914.
- 25
26 17. Milà M, Bechini J, Vázquez A, et al. SPECT/TC de ventilación-perfusión
27 pulmonar en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp*
28 *Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(3):139-145.
- 29
30 18. Kline JA. Diagnosis and Exclusion of Pulmonary Embolism. *Thromb Res*.
31 2018;163(2016):207-220.
- 32
33 19. Phillips JJ, Straiton J, Staff RT. Planar and SPECT ventilation/perfusion
34 imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism:
35 A systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose
36 comparison. *Eur J Radiol*. 2015;84(7):1392-1400.
- 37
38 20. Hess S, Frary EC, Gerke O, Madsen PH. State-of-the-Art Imaging in
39 Pulmonary Embolism: Ventilation/Perfusion Single-Photon Emission
40 Computed Tomography versus Computed Tomography Angiography-
41 Controversies, Results, and Recommendations from a Systematic Review".
42 *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(8):904-905.
- 43
44 21. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and
45 SPECT/CT. *J Nucl Med*. 2013;54(9):1588-1596.
- 46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 22. Ibáñez-Bravo S, Banzo I, Quirce R, et al. Gammagrafía pulmonar SPECT de
4 Ventilación/Perfusión y angiografía pulmonar computerizada en pacientes
5 con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar. *Rev Esp Med Nucl*
6 *Imagen Mol.* 2016;35(4):215-220.
7
8
9
10 23. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the
11 diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung
12 scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med.*
13 2004;45(9):1501-1508.
14
15
16
17 24. Stone E, Roach P, Bernard E, et al. Use of computed tomography pulmonary
18 angiography in the diagnosis of pulmonary embolism in patients with an
19 intermediate probability ventilation/perfusion scan. *Internal Medicine Journal.*
20 2003;33:74-78.
21
22
23
24 25. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and
25 Management of Thrombo-embolic Pulmonary Hypertension. *RadioGraphics.*
26 2019;39:169–85.
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9

TABLES

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Patients Characteristics and Tests Results

Patient	Age	Sex	SPECT/C T	CTA	Gold- standard	First Test	Onset of symptoms (days)	Wells
1	50	Male	Positive	Negative	Positive	Both Same Day	7	2.5
2	21	Female	Positive	Negative	Positive	Both Same Day	4	6
3	35	Female	Positive	Negative	Negative	CTA	5	2.5
4	43	Female	Positive	Positive	Positive	CTA	3	6
5	21	Male	Negative	Negative	Negative	CTA	1	1.5
6	75	Male	Positive	Positive	Positive	CTA	9	6
7	30	Male	Positive	Negative	Negative	CTA	1	4.5
8	38	Male	Negative	Negative	Negative	CTA	3	3
9	26	Female	Negative	Negative	Negative	CTA	4	3
10	68	Female	Negative	Negative	Negative	CTA	5	3
11	30	Male	Negative	Negative	Negative	CTA	4	4
12	23	Male	Negative	Negative	Negative	Both Same Day	4	1.5
13	55	Male	Negative	Negative	Negative	CTA	4	3
14	55	Female	Positive	Negative	Positive	CTA	2	4
15	39	Male	Positive	Positive	Positive	CTA	2	3
16	37	Female	Negative	Negative	Negative	CTA	14	1.5
17	75	Male	Negative	Negative	Negative	Both Same Day	4	1.5
18	26	Female	Positive	Positive	Positive	CTA	5	4.5
19	76	Male	Negative	Positive	Positive	Both Same Day	5	3
20	64	Male	Negative	Negative	Negative	Both Same Day	1	4.5
21	61	Female	Positive	Negative	Positive	CTA	5	6
22	53	Female	Positive	Negative	Positive	CTA	5	6
23	78	Male	Negative	Negative	Negative	SPECT/CT	3	4.5
24	77	Female	Negative	Negative	Negative	CTA	3	4.5
25	79	Male	Negative	Positive	Positive	SPECT/CT	10	6
26	40	Female	Positive	Negative	Negative	CTA	2	3
27	77	Male	Positive	Negative	Positive	CTA	1	5.5

28	55	Female	Positive	Negative	Positive	Both Same Day	14	3
----	----	--------	----------	----------	----------	------------------	----	---

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2. Diagnostic Performance of Both Modalities

	V/Q SPECT/CT	CTA
Sensitivity	84.6%	46.1%
Specificity	80.0%	100%
PPV	78.6%	100%
NPV	85.7%	68.2%
Accuracy	82.1%	75.0%

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FIGURE LEGENDS

Figure 1. A 75 years-old male patient, former smoker, diabetic, with a past of myocardial infarction and chronic erysipelas of the left leg, admitted in our institution due to an acute mental confusion initiated one week before, started a severe respiratory failure during hospitalization. A CTA was performed after seven days of clinical stabilization and V/Q SPECT/CT was done two days later. V/Q SPECT/CT revealed multiple focal areas (yellow arrows) of hipoperfusion (B) with normal ventilation or hypoventilation (white arrow) less intense than the hipoperfusion (A). CTA from the same patient showed dilated pulmonary arteries (C) and a thrombus (red arrow) completely obstructing the artery to the posterior segment of the right upper lobe (D). He was discharged seven days later, with oral anticoagulation and optimized medications. The final diagnosis was established through a composite of the tests results, response to clinical treatment and evolution to pulmonary hypertension, evidenced on echocardiogram performed eight months later, considered secondary to chronic PE.

1
2
3 **Figure 2.** A 55 years-old female patient, with previous history of venous
4 thrombosis of the left lower limb two years before, was admitted in our institution
5 presenting acute severe dyspnea, associated with chest pain. A CTA was
6 performed in the same day and V/Q SPECT/CT two days later, maintaining
7 dyspnea and hypoxemia. V/Q SPECT/CT positive for pulmonary
8 thromboembolism, revealing a focal area of hypoperfusion (yellow arrow) in the
9 right lung (B) with normal aeration (A). CTA of the same patient showed normal
10 right (C) and left (D) pulmonary arteries, and its branches (red arrows). The
11 patient was discharged two days after the V/Q SPECT/CT, with oral
12 anticoagulation and referring symptoms improvement. The final diagnosis was
13 definitively established after seven months of follow-up, taking into account the
14 tests results, clinical outcome and exclusion of other diagnoses. She was referred
15 to outpatient investigation of thrombophilia.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

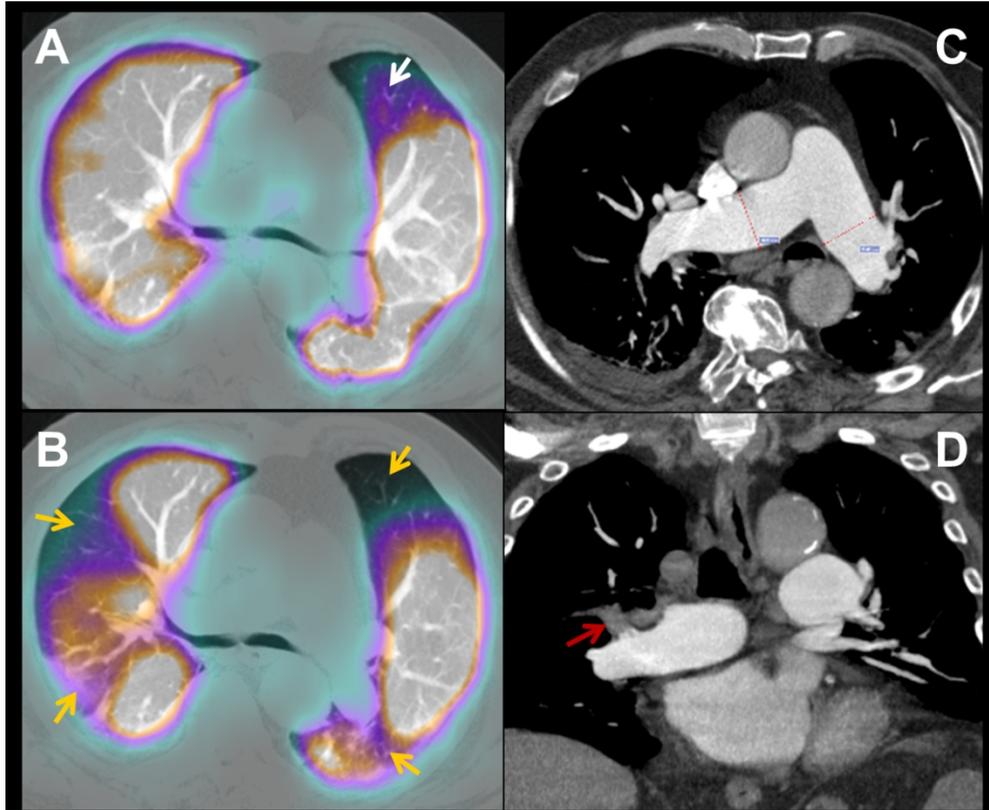


Figure 1. A 75 years-old male patient, former smoker, diabetic, with a past of myocardial infarction and chronic erysipelas of the left leg, admitted in our institution due to an acute mental confusion initiated one week before, started a severe respiratory failure during hospitalization. A CTA was performed after seven days of clinical stabilization and V/Q SPECT/CT was done two days later. V/Q SPECT/CT revealed multiple focal areas (yellow arrows) of hipoperfusion (B) with normal ventilation or hypoventilation (white arrow) less intense than the hipoperfusion (A). CTA from the same patient showed dilated pulmonary arteries (C) and a thrombus (red arrow) completely obstructing the artery to the posterior segment of the right upper lobe (D). He was discharged seven days later, with oral anticoagulation and optimized medications. The final diagnosis was established through a composite of the tests results, response to clinical treatment and evolution to pulmonary hypertension, evidenced on echocardiogram performed eight months later, considered secondary to chronic PE.

183x149mm (300 x 300 DPI)

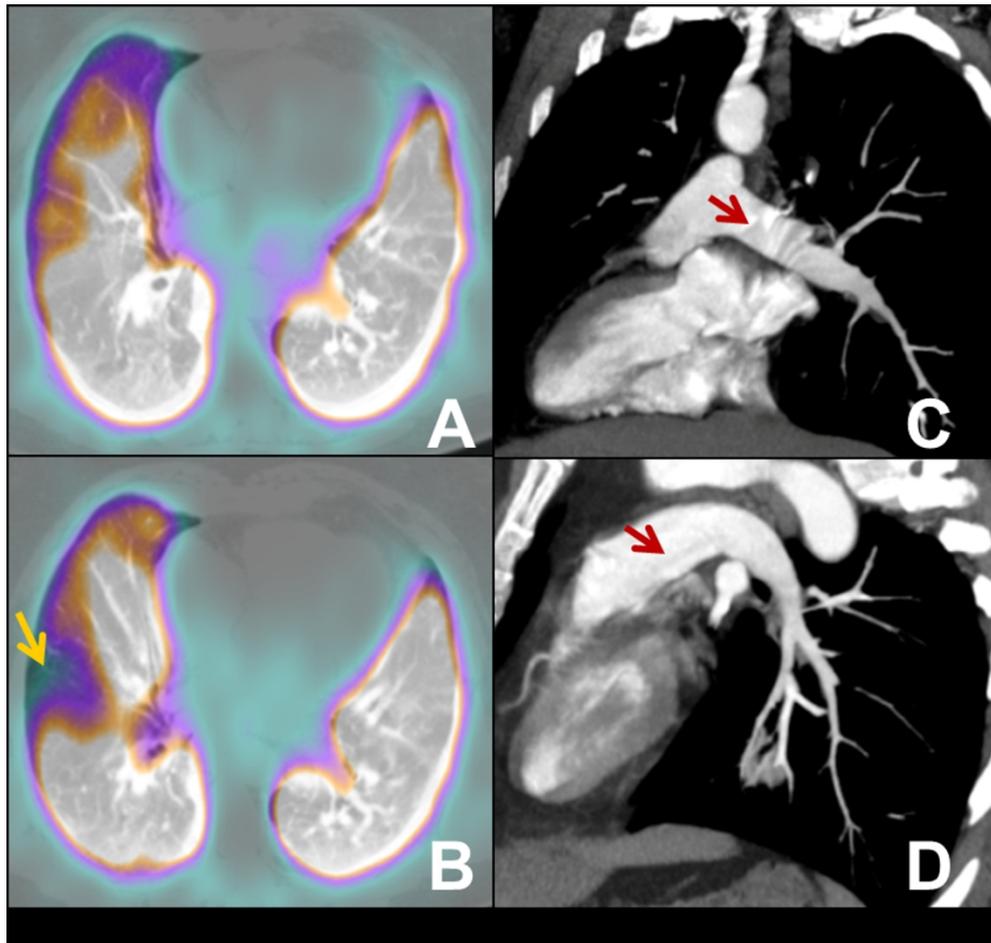


Figure 2. A 55 years-old female patient, with previous history of venous thrombosis of the left lower limb two years before, was admitted in our institution presenting acute severe dyspnea, associated with chest pain. A CTA was performed in the same day and V/Q SPECT/CT two days later, maintaining dyspnea and hypoxemia. V/Q SPECT/CT positive for pulmonary thromboembolism, revealing a focal area of hypoperfusion (yellow arrow) in the right lung (B) with normal aeration (A). CTA of the same patient showed normal right (C) and left (D) pulmonary arteries, and its branches (red arrows). The patient was discharged two days after the V/Q SPECT/CT, with oral anticoagulation and referring symptoms improvement. The final diagnosis was definitively established after seven months of follow-up, taking into account the tests results, clinical outcome and exclusion of other diagnoses. She was referred to outpatient investigation of thrombophilia.

140x132mm (300 x 300 DPI)