

A Cintilografia de Perfusão do Miocárdio em Tópicos - do Básico à Evolução Atual no Processo de Decisão Clínica

Myocardial Perfusion Scintigraphy in Topics - From the Basics to the Current Evolution in the Clinical Decision Process

Luiz Eduardo Mastrocola¹, Ronaldo de Souza Leão Lima²

1. Hospital do Coração, São Paulo, SP - Brasil
2. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Correspondência:

Luiz Eduardo Mastrocola
Rua Maria Figueiredo, 663, ap 61.
CEP 04002003, São Paulo, SP - Brasil
luizeduardo.mastrocolla@gmail.com

Recebido em: 09/11/2020

Aceito em: 11/12/2020

DOI: <https://doi.org/10.29327/22487.26.4-11>

Resumo

Nas últimas duas décadas, a cintilografia de perfusão miocárdica com radionuclídeos (CPM) se consolidou como a principal técnica de imagem cardíaca não invasiva para avaliação da cardiopatia isquêmica (DIC). Apesar de um número crescente de técnicas alternativas de imagem, a MPS ainda é a técnica mais amplamente usada, com uma vasta literatura apoiando sua utilidade na avaliação de DIC e na previsão do prognóstico. A própria técnica evoluiu, tornando-a mais confiável e robusta, com informações funcionais ventriculares adicionais que definem melhor o prognóstico nestes pacientes. Neste artigo, desenvolvido em tópicos, cobrimos aspectos fundamentais desta técnica de imagem.

Palavras-chave: Cintigrafia; Isquemia; Tomografia.

Abstract

During the last two decades, radionuclide myocardial perfusion scintigraphy (MPS) has become established as the main noninvasive cardiac imaging technique for the assessment of ischaemic heart disease (IHD). Despite a growing number of alternative imaging techniques, MPS still remains the most widely used technique, with a wealth of literature supporting its usefulness in assessing IHD and predicting prognosis. The technique itself has evolved, making it more reliable and robust, with additional ventricular functional information that further defines the prognosis in these patients. In this article, developed in topics, we cover fundamental aspects of this imaging technique.

Keywords: Scintigraphy; Ischemia; Tomography.

Premissas, Conceituações e Paradigmas

Desde seu desenvolvimento inicial, a cardiologia nuclear está ligada à abordagem da fisiologia cardiovascular, abrangendo na atualidade metabolismo, inervação, perfusão miocárdica, função ventricular e sincronismo.¹

Para representar a fisiologia cardíaca, imagens são formadas utilizando-se o princípio dos radiotraçadores ou traçadores,² em que a troca de átomos estáveis pelos seus

isótopos radioativos não altera as propriedades biológicas do organismo no qual estão sendo obtidas as imagens. A marcação radioativa é realizada com quantidades mínimas de substâncias químicas, resultando em um radiotraçador ou radiofármaco que pode ser usado para representar verdadeiramente o estado fisiológico ou bioquímico da molécula não marcada. Dessa forma, não são verificadas alterações na fisiologia avaliada ou efeitos de toxicidade, características estas não compartilhadas

por outras modalidades de imagem que incluem elevadas concentrações de substâncias químicas para criar contraste suficiente e, conseqüentemente, obter imagens da situação funcional e aspecto anatômico do órgão sob estudo.

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) ou estudo tomográfico de perfusão e função ventricular realizada pela técnica GATED - SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único sincronizada com o intervalo RR do eletrocardiograma ou com os ciclos cardíacos), com o emprego dos radiofármacos MIBI ou Tetrofosmin marcados com tecnécio 99m (99mTc), ou ainda com Tálio 201(201Tl), é método consolidado para o diagnóstico e estratificação de risco da doença arterial coronária (DAC), baseando até recentemente sua acurácia na angiografia coronária para a detecção e caracterização de aterosclerose obstrutiva.³⁻⁷

Há a capacidade do método para a detecção precoce de alterações fisiopatológicas cardiovasculares, possibilitando intervenções que possam interromper ou reverter a condição de doença antes que alterações estruturais se estabeleçam de forma definitiva, evolutiva e irreversível.⁸

Sua aplicação principal e a melhor relação de custo-efetividade são demonstradas em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC e as capacidades diagnóstica e prognóstica ótimas são obtidas habitualmente na presença de lesões coronárias graves.⁹

A angina pectoris é o sintoma que ocorre com maior frequência dentro da abrangência da doença isquêmica do coração, com a abordagem diagnóstica, prognóstica e manejo médico das síndromes coronárias agudas e crônicas, em diferentes populações, estabelecidos e documentados em diretrizes internacionais recentes.^{10,11}

No entanto, elevado percentual de pacientes encaminhados para cinecoronariografia por angina e evidência de isquemia miocárdica não têm doença obstrutiva nas artérias coronárias, sendo ressaltados como mecanismos fisiopatológicos adicionais da doença isquêmica cardíaca a presença de disfunção coronária microvascular e disfunção vascular epicárdica (vasoespasmos).^{9,12-14} Tal condição recebe a denominação atual de INOCA (*ischaemia with non-obstructive coronary arteries*), podendo manifestar-se de forma isolada ou coexistir com a doença arterial coronária aterosclerótica.

A CPM tem como princípio básico a avaliação da reserva coronária frente à aplicação de estresse físico (testes de exercício ou testes ergométricos) e ou estímulo/ estresse farmacológico (dipiridamol, adenosina, regadenoson ou dobutamina, por via intravenosa). Esta é conceituada como a habilidade de elevar o fluxo coronário acima dos valores basais mediante à vasodilatação mediada pelas provas provocativas associadas, sendo que os três maiores índices invasivos utilizados para a quantificação da reserva de fluxo coronário (RFC ou CFR) são a “reserva de fluxo absoluta” (RFA ou AFR), “reserva de fluxo relativa” (RFR) e “reserva de fluxo fracionada” (RFF ou FFR).^{15,16} Aplicam-se tais variáveis como “padrão de comparação ou padrão ouro” para a definição de isquemia do miocárdio desencadeada frente a diferentes situações e cenários clínicos¹⁷⁻²¹ incorporando-se também de modo mais recente a “reserva instantânea de fluxo” (RIF ou IFR) na caracterização funcional das estenoses coronárias.^{22,23}

Softwares que disponibilizam o cálculo de tais índices pela técnica SPECT já estão disponíveis na geração atual de gama câmaras ultra-rápidas CZT (semicondutores de cádmio-zinco-telúrio), possibilitando a avaliação da repercussão funcional das lesões obstrutivas e das outras condições fisiopatológicas (doença microvascular, disfunção endotelial). Desta forma agrega-se ferramenta adicional importante dentro do processo de decisão médica, especialmente em situações específicas como doença triarterial balanceada, lesões intermediárias, entre outras.²⁴⁻²⁸

O teste ergométrico é indicado como a forma ideal de estresse associado à CPM, devido à natureza da forma aplicada de exercício e ao valor clínico adicional das variáveis envolvidas durante a realização da prova, como características das respostas eletrocardiográficas, capacidade funcional, resposta cronotrópica, curva da pressão arterial, arritmias e sintomas/ sinais induzidos pelo exercício.²⁹⁻³²

As provas farmacológicas representam alternativas em pacientes com limitação física ou impedimento clínico para se submeterem a testes ergométricos eficazes. Compreendem em torno de 20% a 30% de todos os casos encaminhados à cintilografia e aproximadamente 50% dos idosos.⁹

Os fármacos habitualmente empregados nessas circunstâncias são o dipiridamol, a adenosina e o

regadenoson, que induzem vasodilatação coronária máxima e aumento do fluxo coronário, mas sem elevação expressiva do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio (MVO_2), diferente do exercício físico que apresenta elevação proporcional do débito cardíaco e consequentemente, do MVO_2 . No entanto, reporta-se acurácia diagnóstica e prognóstica semelhantes para os vasodilatadores em comparação ao estresse físico quando indicados para a associação com a CPM.³³

Novos Fármacos

A utilização de agonistas seletivos específicos dos receptores A_2A da membrana celular (regadenoson) tem demonstrado hiperemia coronariana adequada e menor intensidade/frequência de efeitos sistêmicos em relação ao dipiridamol e adenosina (agonistas não seletivos), especialmente dor torácica e bloqueio atrioventricular, mas com manutenção da acurácia diagnóstica. Seu uso é promissor em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e asma brônquica, mas não está disponível ainda para utilização em nosso meio.^{34,35}

Quando há impossibilidade médica da realização de ambas as modalidades, estresse físico e ou vasodilatação farmacológica, de modo isolado ou combinado, a administração intravenosa de dobutamina em doses crescentes pode representar a associação de escolha para a avaliação da reserva de fluxo coronário, com elevação do consumo de oxigênio do miocárdio.³⁶⁻³⁸ No estresse combinado, a associação de exercício dinâmico com baixa carga de trabalho (como por exemplo realizar até o segundo estágio do protocolo de Bruce) à CPM com dipiridamol ou adenosina tem evidenciado a redução da atividade radioativa subdiafragmática (hepática), melhora a razão da atividade de radiação emitida entre órgão-alvo e vísceras ("*background*") com consequente aumento na qualidade das imagens e diminuição da ocorrência e intensidade dos efeitos adversos.³⁹⁻⁴¹

Evolução Tecnológica

Como a exposição à radiação e seus efeitos deletérios de longo prazo tornaram-se preocupações importantes de órgãos reguladores e das sociedades científicas, novas tecnologias foram introduzidas para reduzir as doses de radiotraçadores em exames nucleares, melhorando a qualidade da imagem e mantendo a precisão diagnóstica

e prognóstica.⁴² Neste contexto, equipamentos dedicados a estudos cardíacos de perfusão miocárdica com detectores de cádmio-zinco-telúrio (CZT) surgem na primeira década do ano 2000. Diferentemente das gama câmaras "Anger" tradicionais, a radiação gama (emitida sob a forma de fótons do ^{99m}Tc e ^{201}Tl) é diretamente convertida em pulsos elétricos quando em contato com os detectores de CZT, aumentando a resolução energética e dispensando o uso de fotomultiplicadores, o que torna os detectores muito mais finos e mais leves. Estes também se diferenciam das gama câmaras tradicionais anteriores por apresentar melhores resoluções espacial, energética e maior sensibilidade para a detecção dos fótons emitidos.⁴³⁻⁴⁶ Destaca-se como "estado da arte" recentemente a introdução de gama câmaras com a mesma tecnologia, mas com possibilidade de estudos de diferentes órgãos (múltiplos propósitos ou *all purpose*).⁴⁷

Na avaliação das imagens de perfusão e função pela metodologia (CPM técnica GATED SPECT), a quantificação da área de isquemia miocárdica ou de miocárdio em risco tem sido utilizada como indicador prioritário para a estratificação de risco e tomada de decisão médica nas síndromes coronárias crônicas estáveis, agregando valor prognóstico incremental e fornecendo dados para a escolha entre a manutenção do tratamento clínico ou intervencionista. Tais informações mostraram-se sedimentadas em grande número de estudos observacionais publicados, com evidências que documentam a melhor evolução naqueles pacientes com cargas isquêmicas acentuadas que são submetidos à revascularização do miocárdio, quer cirúrgica (RM) ou por intervenção coronária percutânea (ICP). No entanto, estudo randomizado publicado recentemente denominado ISCHEMIA⁴⁸ demonstrou a ausência de benefício da revascularização mecânica (grupo invasivo ou GI) *versus* terapia médica otimizada (grupo conservador ou TMO) para redução de eventos cardiovasculares isquêmicos ou morte por todas as causas em período de seguimento de 3,2 anos, em pacientes com isquemia pelo menos moderada em um exame funcional. Tais resultados desencadearam acalorada discussão no meio médico face à possibilidade de mudança de um paradigma até então estabelecido dentro do tratamento na doença isquêmica do coração. No entanto, destaca-se o fato de que as curvas de mortalidade começaram a se separar após dois anos de seguimento médico, com aparente benefício para o GI e com possíveis implicações futuras de longo prazo, o

que justificou o aumento do acompanhamento clínico dos pacientes. Cabe ressaltar que o GI apresentou melhora na avaliação da qualidade de vida, redução na frequência de angina e menor uso de medicação específica em comparação com o grupo TMO.

Outros estudos baseados nos mesmos objetivos e métodos, mas com subgrupos específicos de pacientes, como doença renal crônica e insuficiência cardíaca, foram estruturados para comparação dos resultados já inicialmente demonstrados pelo ISCHEMIA, mas com especial foco em taxas de angina relacionadas à qualidade de vida.^{49,50}

Finalmente, deve-se ter a compreensão clínica para o estabelecimento de estratégias racionais na avaliação e integração das multimodalidades, em sequência lógica, para investigação de pacientes estáveis. Esta inicia-se com a formulação de hipóteses diagnósticas - primeira etapa; seguindo-se por exames clássicos como: eletrocardiograma

(ECG), ecodopplercardiograma (ECO), testes de exercício, a saber ergométrico (TE) e cardiopulmonar (TCPE) e escore de cálcio (EC) - segunda etapa. Após tais avaliações, e em caso de questionamentos não respondidos, modalidades não invasivas mais específicas como a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), angiotomografia de coronárias (angio-CT), ressonância magnética cardíaca (RMC ou RC) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) podem ser complementares na estratificação diagnóstica e prognóstica incremental - terceira etapa. Quaisquer das etapas sequenciais impõem-se também como possíveis "filtros" para o cateterismo cardíaco (cine) - quarta etapa, quando o processo de decisão médica visualiza aqueles pacientes que poderão beneficiar-se com procedimentos de revascularização do miocárdio (intervenção coronária percutânea ou revascularização cirúrgica) ou com manutenção de terapia médica otimizada.⁵¹ Exemplo da prática clínica é demonstrado na figura 1.

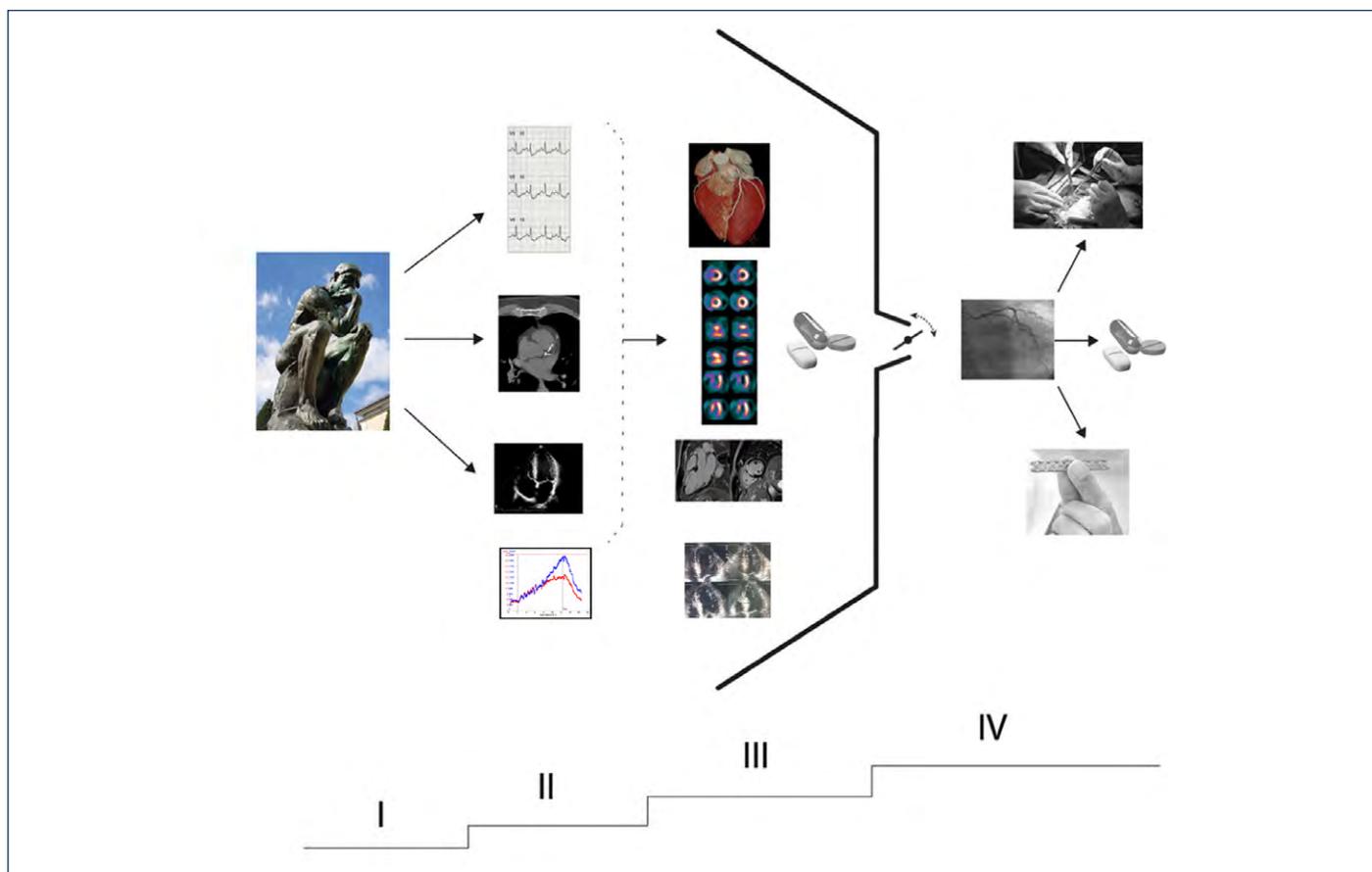


Figura 1 - Sugestão de algoritmo para investigação "passo a passo" de doença isquêmica do coração em pacientes estáveis, iniciando-se a partir do raciocínio clínico e probabilidade pré-teste de doença (I) e prosseguindo sequencialmente a exames como ECG, ECO, EC, TE, TCPE (II) que servirão de filtros para CPM, angio-CT, RC, PET (III) e conseqüentemente para a decisão final do estudo invasivo (cine). Modificado de Vitola e col.⁵²

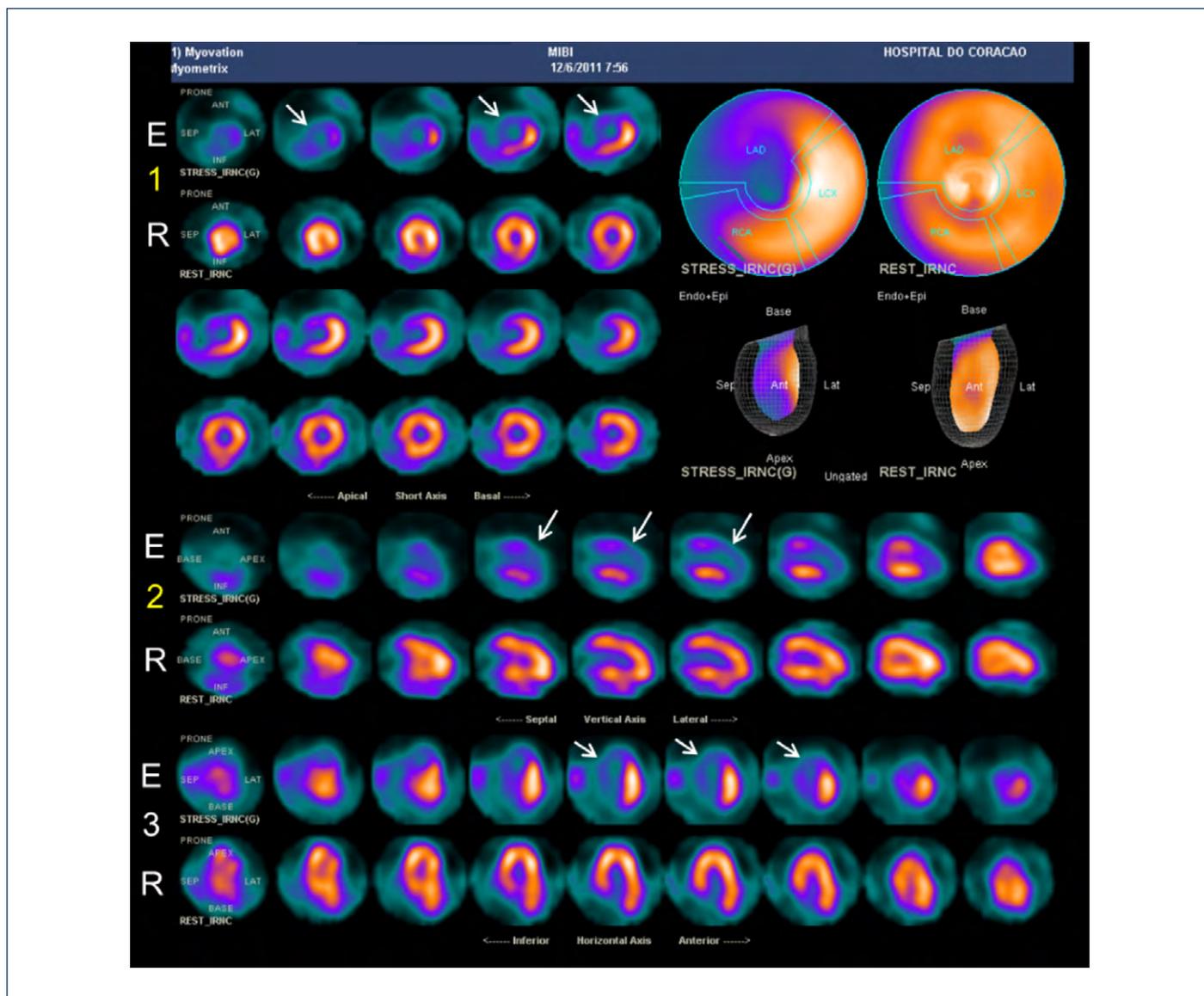


Figura 2. Cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM).

Caso Clínico

Paciente do sexo masculino, 54 anos. Cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM), em 06/12/2011, com injeção da MIBI - 99mTc em 127 bpm [76% da frequência cardíaca máxima (FC Máx)], no momento da ocorrência de alterações de ST no teste ergométrico (figura 2). Imagens tomográficas obtidas nas etapas de repouso (R) e estresse (E), nos eixos menor (1), maior vertical (2) e maior horizontal (3) do ventrículo esquerdo (VE). As setas indicam área de hipocaptção do radiofármaco de grande extensão nas imagens de estresse envolvendo as regiões

anterior, septal e o ápice do ventrículo esquerdo, indicativa de isquemia, uma vez que está ausente na fase de repouso. A área de miocárdio acometido foi estimada em 45% pela análise quantitativa, com escores: SSS = 25; SRS = 0; SDS = 25 (análise semiquantitativa). Os círculos ou mapas polares (canto superior direito) representam a distribuição do radiofármaco por todo o ventrículo esquerdo. A área em azul, no mapa correspondente ao esforço, representa a área de miocárdio em risco ou isquêmico. SSS = somatório do escore de estresse; SRS = somatório do escore de repouso; SDS = somatório da diferença dos escores. Encaminhado à cinecoronariografia (figura 3).

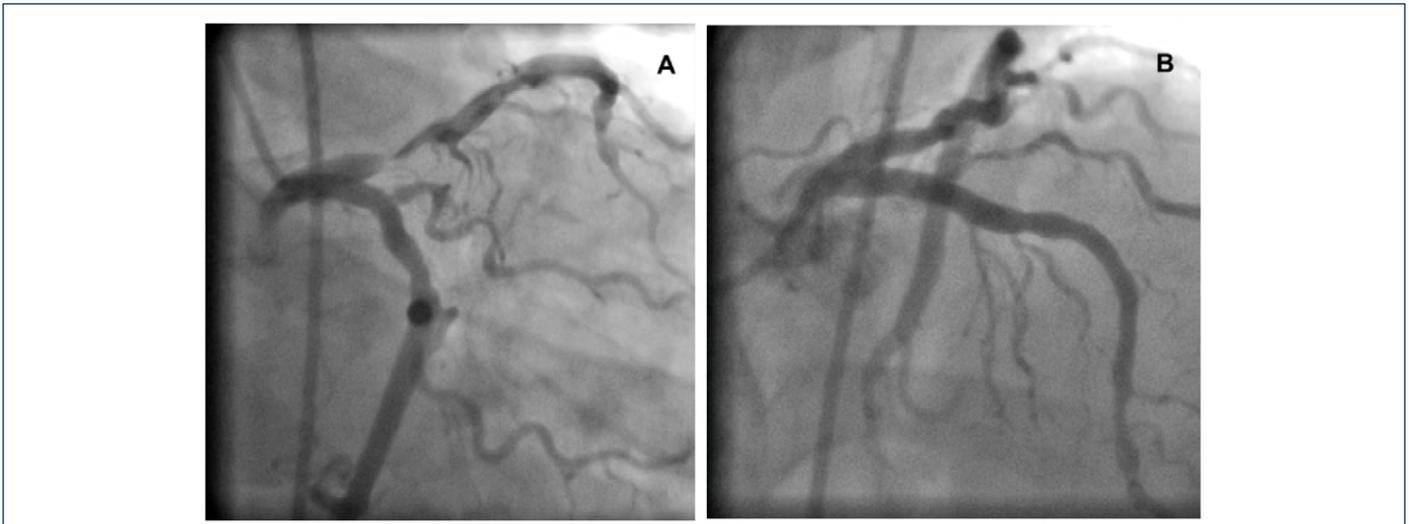


Figura 3 - Dois dias após submetido à cinecoronariografia, em A nota-se a artéria coronária esquerda na projeção OAD caudal, evidenciando-se lesão grave (suboclusão) no terço proximal do ramo descendente anterior; em B, na mesma projeção, observa-se restituição da luz arterial após intervenção percutânea e colocação de *stent*.

Potencial Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências:

- Garcia EV. Quantitative Nuclear Cardiology: We Are Almost There! *J Nucl Cardiol.* 2012; 19 (3):424-37. doi: 10.1007/s12350-012-9551-8.
- Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Tracer Kinetic Modeling. In: *Physics In Nuclear Medicine.* 3ª edição. Philadelphia: Saunders; 2003. Capítulo 20.
- Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/ HRS/ SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease: a Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (4): 380-406. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.009.
- Mieres JH, Gulati M, Merz NB, Berman DS, Gerber TC, Hayes SN, et al. Role of Noninvasive Testing in the Clinical Evaluation of Women with Suspected Ischemic Heart Disease: a Consensus Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 130 (4): 350-79. doi: 10.1161/cir.0000000000000061.
- Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear Cardiology. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 10th ed. Philadelphia, W.B. Elsevier/ Saunders Company. 2015; 291-292.
- Shaw L, Iskandrian AE. Prognostic Value of Gated Myocardial Perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2004; 11(2):171-85. doi: 10.1016/j.nuclcard.2003.12.004.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Stress Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography is Clinically Effective and Cost Effective in Risk Stratification of Patients with a High Likelihood of Coronary Artery Disease (CAD) but no Known CAD. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (2): 200-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.043.
- Mastrocola LE, Lopes RW, Boccia D, Alves FBP. *Cardiologia Nuclear: princípios.* In: Moreira MCV, Montenegro ST, Paola AAV de. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Seção 8: Imagem não Invasiva: Ressonância Magnética, Tomografia Computadorizada e Medicina Nuclear. Capítulo 1. Segunda edição. São Paulo: Editora Manole Ltda; 2015. Pág. 441-52.
- Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Update of the Brazilian Guideline on Nuclear Cardiology - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114 (2): 325-429. doi: 10.36660/abc.20200087.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41 (3): 407-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al; On behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 141 (19): e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766.
- Reeh J, Therning CB, Heitmann M, Højberg S, Sørum C, Bech J, et al. Prediction of Obstructive Coronary Artery Disease and Prognosis in Patients with Suspected Stable Angina. *Eur Heart J.* 2019; 40 (18): 1426-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
- Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med.* 2007; 356 (8): 830-40. doi: 10.1056/nejmra061889.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable Angina Pectoris with No Obstructive Coronary Artery Disease is Associated with Increased Risks of Major Adverse Cardiovascular Events. *Eur Heart J.* 2012; 33 (6): 734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehz331.
- Gould KL. Does Coronary Flow Trump Coronary Anatomy? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2 (8): 1009-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.06.004.
- Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, et al; Physiological Assessment of Coronary Artery Disease in the Cardiac Catheterization Laboratory. A Scientific Statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic

- and Interventional Cardiac Catheterization, Council On Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006; 114 (12): 1321-41. doi: 10.1161/circulationaha.106.177276.
17. Johnson NP, Gould LK. Fractional Flow Reserve Returns to its Origins. *Quantitative Cardiac Positron Emission Tomography. Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9 (9): e005435. doi: 10.1161/circimaging.116.005435.
 18. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral Vs. Performance of Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Non-Significant Coronary Stenosis: 15-Year Follow-Up of the DEFER trial. *Eur Heart J*. 2015; 36 (45): 3182-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv452.
 19. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engström T, et al; FAME Study Investigators. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guidance of PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease (FAME): 5-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Lancet*. 2015; 386 (10006): 1853-60. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00057-4.
 20. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional Flow Reserve-guided PCI for Stable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2014; 371 (13): 1208-17. doi: 10.1056/nejmoa1408758.
 21. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve: Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (16): 1641-54. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973.
 22. Dewey M, Siebes M, Kachelrieß M, Kofoed KF, Maurovich-Horvat P, Nikolaou K, et al. Clinical Quantitative Cardiac Imaging for the Assessment of Myocardial Ischaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17: 427-50. doi: 10.1038/s41569-020-0341-8.
 23. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (21): 2625-41. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
 24. Souza ACDAH, Gonçalves BKD, Tedeschi A, Lima RSL. Quantification of Coronary Flow Reserve with CZT Gamma Camera in the Evaluation of Multivessel Coronary Disease. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111 (4): 635-7. doi: 10.5935/abc.20180196.
 25. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First Validation of Myocardial Flow Reserve Assessed by Dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT Camera: Head to Head Comparison With 150-water PET and Fractional Flow Reserve in Patients with Suspected Coronary Artery Disease. The WATERDAY Study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45 (7): 1079-90. doi: 10.1007/s00259-018-3958-7.
 26. Souza ACDAH, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Lima RSL. Quantification of Myocardial Flow Reserve Using a Gamma Camera with Solid-State Cadmium-Zinc-Telluride Detectors: Relation to Angiographic Coronary Artery Disease. *J Nucl Cardiol*. 2019 Jun 20 [Online ahead of print]. doi: 10.1007/s12350-019-01775-z.
 27. Shiraiishi S, Tsuda N, Sakamoto F, et al. Clinical Usefulness of Quantification of Myocardial Blood Flow and Flow Reserve Using CZT-SPECT for Detecting Coronary Artery Disease in Patients with Normal Stress Perfusion Imaging. *J Cardiol*. 2020; 75 (4): 400-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2019.09.006.
 28. Mastrocola LE, Sousa AG, Smanio PEP, Staico R, Pinto IFM, Meneghelo RS, et al. Adenosine Myocardial Perfusion Spect with Tc-99m-MIBI In Patients with Obstructive Coronary Artery Disease: Correlation between Quantitative Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Measurements. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86 (1): 3-13. doi: 10.1590/S0066-782X2006000100002.
 29. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95 (5 Suppl 1): 1-26. doi: 10.1590/S0066-782X2010000800001.
 30. Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, et al. Cardiorespiratory Fitness and Classification of Risk of Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation*. 2011; 123 (13): 1377-83. doi: 10.1161/circulationaha.110.003236.
 31. Ricketts TA, Sui X, Lavie CJ, Blair SN, Ross R. Addition of Cardiorespiratory Fitness Within an Obesity Risk Classification Model Identifies Men at Increased Risk of All-cause Mortality. *Am J Med*. 2016; 129 (5): 536.e13-20. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.11.015.
 32. Prakash M, Myers J, Froelicher VF, Marcus R, Do D, Kalisetti D, Atwood JE. Clinical and Exercise Test Predictors of All-cause Mortality. Results from > 6,000 Consecutive Referred Male Patients. *Chest*. 2001; 120 (3): 1003-13. doi: 10.1378/chest.120.3.1003.
 33. Henzlava MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC Imaging Guidelines for SPECT Nuclear Cardiology Procedures: Stress, Protocols, and Tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016; 23 (3): 606-39. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x.
 34. Amer KA, Hurren JR, Edwin SB, Cohen G. Regadenoson versus Dipyridamole: a Comparison of the Frequency of Adverse Events in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. *Pharmacotherapy*. 2017; 37 (6): 657-61. doi: 10.1002/phar.1940.
 35. Bouallçgue FB, Nganoa C, Vigne J, Agostini D, Manrique A. Comparative Performances of Dipyridamole and Regadenoson to Detect Myocardial Ischemia using Cardiac Cadmium-Zinc-Telluride Single-Photon Emission Computerized Tomography. *J Clin Imaging Sci*. 2018; 8: 51. doi: 10.4103/jcis.jcis_71_17.
 36. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR. Dobutamine Stress Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (7): 2017-27. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01012-3.
 37. Miller DD: Physiologic and pharmacologic stressors. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): *Atlas of Nuclear Cardiology*. 4th ed. New York: Springer. 2013. p. 111-44.
 38. Issa A, De Lorenzo A, Oliveira B, Pellini M, Lima R. Comparison between Accelerated and Conventional Dobutamine Stress Protocols for Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012; 28 (7): 1823-8. doi: 10.1007/s10554-011-0002-4.
 39. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al. Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity and increases heart-to-liver ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol*. 2001. 8(6):652-9;
 40. Holly TA, Satran A, Bromet DS, Mieres JH, Frey MJ, Elliott MD, et al. The Impact of Adjunctive Adenosine Infusion during Exercise Myocardial Perfusion Imaging: Results of the Both Exercise and Adenosine Stress Test (BEAST) Trial. *J Nucl Cardiol*. 2003; 10 (3): 291-6. doi: 10.1016/s1071-3581(02)43236-9.
 41. Monzen H, Hara M, Hirata M, Suzuki T, Ogasawara M, Higuchi H, et al. The Impact of Adenosine Pharmacologic Stress Combined with Low-Level Exercise in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging (BIWAKO Adenosine-ex Trial). *Ann Nucl Med*. 2011; 25 (5): 381-6. doi: 10.1007/s12149-011-0475-1.
 42. Lima R, Peclat T, Soares T, Ferreira C, Souza AC, Camargo G. Comparison of the Prognostic Value of Myocardial Perfusion Imaging Using a CZT-SPECT Camera with a Conventional Anger Camera. *J Nucl Cardiol*. 2016; 24 (1): 245-51. doi: 10.1007/s12350-016-0618-9.
 43. Bocher M, Bleviss IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A Fast Cardiac Gamma Camera with Dynamic SPECT Capabilities: Design, System Validation and Future Potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37 (10): 1887-902. doi: 10.1007/s00259-010-1488-z.
 44. Duvall WL, Croft LB, Godiwala T, Ginsberg E, George T, Henzlava MJ. Reduced Isotope Dose with Rapid SPECT MPI Imaging: Initial Experience with a CZT Camera. *J Nucl Cardiol*. 2010; 17 (6): 1009-14. doi: 10.1007/s12350-010-9215-5.
 45. Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, et al. Ultrafast Nuclear Myocardial Perfusion Imaging on a New Gamma Camera with Semiconductor Detector Technique: First Clinical Validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37 (4): 773-8. Errata em: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 38 (6): 1172. doi: 10.1007/s00259-009-1375-7.
 46. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac Dedicated Ultrafast SPECT Cameras: New Designs and Clinical Implications. *J Nucl Med*. 2011; 52 (2): 210-7. doi: 10.2967/jnumed.110.081323.
 47. Gimelli A, Liga R, Bertasi M, Kusch A, Marzullo P. Head-to-head Comparison of a CZT-based All-purpose SPECT Camera and a Dedicated CZT Cardiac Device for Myocardial Perfusion and Functional Analysis. *J Nucl Cardiol*. 2019 [Online ahead of print]. doi: 10.1007/s12350-019-01835-4.
 48. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020; 382 (15): 1395-1407. doi: 10.1056/nejmoa1915922.
 49. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, Reynolds HR, Stone GW, Piña IL, et al. Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients with a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction. Insights from the ISCHEMIA Trial. *Circulation*. 2020; 142 (18): 1725-35. doi: 10.1161/circulationaha.120.050304.
 50. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 1619-28. doi: 10.1056/nejmoa1916374.
 51. Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, O'Brien SM, Herzog CA, Stone GW, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018; 205: 42-52. doi: 10.1016/j.ahj.2018.07.023.
 52. Vitola JV. A Need to Reduce Premature CV Mortality in the Developing World: How Could Appropriate Use of Non-Invasive Imaging Help? *J Nucl Cardiol*. 2019; 26 (3): 975-85. doi: 10.1007/s12350-018-01526-6.