

Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020

Realização: Área de Cardiologia Nuclear do Departamento de Ergometria, Exercício, Cardiologia Nuclear e Reabilitação Cardiovascular (DERC) e do Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN)

Conselho de Normatizações e Diretrizes (2018-2019): Fernando Bacal, Leandro Ioschpe Zimerman, Paulo Ricardo Avancini Caramori e Pedro A. Lemos

Coordenadora de Normatizações e Diretrizes (2018-2019): Ludhmila Abrahão Hajjar

Conselho Editorial: Luiz Eduardo Mastrocola, Barbara Juarez Amorim, João Vicente Vitola, Simone Cristina Soares Brandão, Gabriel Blacher Grossman, Ronaldo de Souza Leão Lima, Rafael Willain Lopes, William Azem Chalela, Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira, José Roberto Nolasco de Araújo, Cláudio Tinoco Mesquita, José Claudio Meneghetti

Agradecimentos Especiais: Juliano Cerci,¹ Marcelo Luiz Campos Vieira² e Tales de Carvalho³

Presidente da SBMN,¹ Biênio 2019-2020

Presidente do DIC,² Biênio 2018-2019

Presidente do DERC,³ Biênio 2018-2019

Autores da Atualização: Luiz Eduardo Mastrocola,¹ Barbara Juarez Amorim,^{2,3} João Vicente Vitola,⁴ Simone Cristina Soares Brandão,⁵ Gabriel Blacher Grossman,^{6,7} Ronaldo de Souza Leão Lima,^{8,9,10} Rafael Willain Lopes,¹ William Azem Chalela,¹¹ Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira,¹² José Roberto Nolasco de Araújo,¹³ Cláudio Tinoco Mesquita,¹⁴ José Claudio Meneghetti¹¹

Hospital do Coração (HCor),¹ São Paulo, SP – Brasil

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp),² Campinas, SP – Brasil

Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear (SBMN),³ São Paulo, SP – Brasil

Quanta Diagnóstico e Terapia,⁴ Curitiba, PR – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco,⁵ Recife, PE – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,⁶ Porto Alegre, RS – Brasil

Clínica Cardionuclear,⁷ Porto Alegre, RS – Brasil

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ),⁸ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Fonte Imagem Medicina Diagnóstica,⁹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), Grupo DASA,¹⁰ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto do Coração (Incor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP),¹¹ São Paulo, SP – Brasil

Cardiologia Nuclear de Curitiba (CNC),¹² Curitiba, PR – Brasil

Diagnose – Centro de Diagnóstico por Imagem,¹³ Maceió, AL – Brasil

Universidade Federal Fluminense (UFF),¹⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Esta diretriz deverá ser citada como:

Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):325-429

Nota: estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907.
E-mail: diretrizes@cardiol.br

Atualização

Declaração de potencial conflito de interesses dos autores/colaboradores da Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020
Se nos últimos 3 anos o autor/colaborador da Atualização:

Nomes Integrantes da Atualização	Participou de estudos clínicos e/ou experimentais subvencionados pela indústria farmacêutica ou de equipamentos relacionados à diretriz em questão	Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados à diretriz em questão	Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de equipamentos	Participou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria	Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria	Elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria	Tem ações da indústria
Barbara Juarez Amorim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Claudio Tinoco Mesquita	NIH	Bayer	Não	Não	Pfizer	Não	Não
Gabriel Blacher Grossman	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
João Vicente Vitola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Claudio Meneghetti	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
José Roberto Nolasco de Araújo	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Luiz Eduardo Mastrocola	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Rafael Willain Lopes	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Ronaldo de Souza Leão Lima	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Simone Cristina Soares Brandão	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
William Azem Chalela	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Lista de Abreviaturas de Acrônimos

$^{13}\text{NH}_3$ - amônia marcada com nitrogênio-13	ECO - ecodopplercardiograma
^{201}Hg - mercúrio-201	ED - escore de Duke
^{201}Tl - tálio 201	EI - endocardite infecciosa
^{82}Rb - rubídio-82	ERASE - <i>Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain</i>
^{82}Sr - estrôncio 82	EUA - Estados Unidos da América
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ - tecnécio 99m ou metaestável	FA - fibrilação atrial
AC - amiloidose cardíaca	FAME - <i>Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guidance of PCI in Patients with Multivessel Coronary Artery Disease</i>
ACD - artéria coronária direita	FBP - retroprojeção filtrada ou filtered back projection
ADA / DA - artéria descendente anterior	FC - frequência cardíaca
Adeno - adenossina	FDA - <i>food and drug administration</i>
ADMIRE-HF - <i>Adreview Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure</i>	FDG- ^{18}F - PET/TC - fluordeoxiglicose marcada com flúor-18 por tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada
AGL - ácidos graxos livres	FDG- ^{18}F - fluordeoxiglicose ou desoxi-2-fluoro-d-glucose marcada com flúor 18
AHA - <i>American Heart Association</i>	FDG-6-P - fluordeoxiglicose - 6 - fosfato
AI - angina instável	FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo
AIT - ataque isquêmico transitório	FFR - reserva de fluxo fracionado, do inglês <i>fractional flow reserve</i> .
AL - imunoglobulina de cadeia leve	Fluoreto - ^{18}F - fluoreto de sódio marcado com flúor 18
ALARA - <i>as low as reasonably achievable</i>	FRS - escore de risco de Framingham
Angio-TC - angiotomografia de artérias coronárias	FSM - fluxo sanguíneo miocárdico
ATP III - painel de tratamento em adultos, do programa de detecção, avaliação e tratamento de colesterol elevado em adultos	FV - fibrilação ventricular
AUC - área sob a curva	GATED-SPECT - dados obtidos pela técnica SPECT sincronizados com o ECG para avaliação adicional da função ventricular
AVC / AIT - acidente vascular cerebral	H_2O - ^{15}O - água marcada com oxigênio-15
BAV - bloqueio atrioventricular	HAS - hipertensão arterial sistêmica
BDAS / BDAE - bloqueio divisional antero superior do ramo esquerdo	HED- ^{11}C - metahidroxiefedrina marcada com carbono 11
BNP - peptídeo natriurético tipo B	IAEA - <i>International Atomic Energy Agency</i>
BRA - bloqueadores dos receptores da angiotensina	IAM - infarto agudo do miocárdio
BRE- bloqueio do ramo esquerdo	IC - insuficiência cardíaca
CDI - cardioversor-desfibrilador implantável	ICC - insuficiência cardíaca congestiva
CONFIRM - <i>Clinical Outcomes International Multicenter Study</i>	ICFep - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
COURAGE - <i>Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation Trial</i>	ICFer - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
CPM - cintilografia de perfusão do miocárdio	ICNC - <i>International Conference of Nuclear Cardiology</i>
CRM - cirurgia de revascularização miocárdica	ICP - Intervenção Coronária Percutânea
CTX - cardiotoxicidade	IECA - inibidores da enzima conversora da angiotensina
CV - cardiovascular (es)	IFR - reserva de fluxo instantânea, ou <i>instantaneous wave-free ratios</i>
CX - artéria circunflexa	IM SSST - infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST
CZT - semicondutores de cádmio, zinco e telúrio	IM SST - infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST
DAC - doença arterial coronariana	IMC - índice de massa corporal
DAV - dispositivos de assistência ventricular	INCAPS - <i>IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study</i>
DAVE - dispositivo de assistência ventricular esquerda	ISCHEMIA - <i>International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches</i>
DDD - modo de estimulação artificial por marca-passo	KeV - quilo elétron volt ou mil elétrons-volt
DEI - dispositivos eletrônicos cardíacos implantáveis	MBq - megabequerel
DG1 - artéria coronária diagonal 1	mCi - milicurie
Dipi - dipiridamol	
DM - diabetes mellitus	
Dobuta - dobutamina	
EC - escore de cálcio	
ECG - eletrocardiograma de 12 derivações	

Atualização

MET - equivalente metabólico ou unidade metabólica - 1 MET corresponde ao consumo de oxigênio de $3,5 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ na condição de repouso sentado ou em posição supina	RM - ressonância magnética
MIBG- ¹²³ I - metaiodobenzilguanidina marcada com iodo 123	RMC - ressonância magnética cardíaca
MIBI- ^{99m} Tc - 2-metoxi-isobutil-isonitrila marcada com tecnécio-99m	ROC - receiver operating characteristics
mSv - milisievert	ROIs - regiões de interesse
MVO ₂ - consumo de oxigênio do miocárdio	ROMICAT II - rule out myocardial infarction by cardiac computed tomography
Nal - iodeto de sódio	SBC - Sociedade Brasileira de Cardiologia
NE - noradrenalina / norepinefrina	SBMN - Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear
NYHA - New York Heart Association	SCA - síndrome coronária aguda
OR - odds ratio	SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation Study
OSEM - ordered subset expectation maximization	SDS - summed difference score ou somatório da diferença dos escores de estresse e repouso
P - pacientes	SESTAMIBI ou MIBI - 2-metoxi-isobutil-isonitrila
PAREPET - prediction of arrhythmic events with positron emission tomography	Shine / Shining Through - efeito de atividade residual
PARR-2 - PET and recovery after revascularization	SPECT - Single Photon Emission Computerized Tomography ou tomografia computadorizada por emissão de fóton único
PAS - pressão arterial sistólica	SRS - summed rest / redistribution score ou somatório do escore de repouso
PCR - proteína C reativa	SSS - summed stress score ou somatório do escore de estresse
PE - prevalência estimada	ST - segmento ST
PET - tomografia por emissão de pósitrons	STICH - surgical treatment for ischemic heart failure
PET/RM - tomografia por emissão de pósitrons acoplada à ressonância magnética	SUS - Sistema Único de Saúde
PET/TC - tomografia por emissão de pósitrons acoplada à tomografia computadorizada	SUV - standard uptake value
PiB- ¹¹ C - composto de Pittsburgh B marcado com carbono-11	TE - teste ergométrico ou teste de exercício
PO - prevalência observada	TID - índice de dilatação isquêmica transitória
PREMIER - Performance of Rest Myocardial Perfusion Imaging in the Management of Acute Chest Pain in the Emergency Room in Developing Nations	TMO - terapia médica otimizada
PROCAM - Prospective Cardiovascular Munster Study	TOF - time of flight
PROMISE - Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain	TRC - terapia de ressincronização cardíaca
RC/M - razão coração/mediastino	TTR - transtirretina
Regad. - regadenoson	TV - taquicardia ventricular
RESCUE - Randomized Evaluation of Patients with Stable Angina Comparing Diagnostic Examinations	TVNS - taquicardia ventricular não sustentada
RFC - reserva de fluxo coronário	UDT - unidade de dor torácica
RFM - reserva de fluxo miocárdico	UE - unidades de emergência
RFSM - reserva de fluxo sanguíneo miocárdico	VD - ventrículo direito
	VDF - volume diastólico final
	VE - ventrículo esquerdo
	VPN - valor preditivo negativo
	VSF - volume sistólico final
	WR - myocardial washout rate ou taxa de clareamento

Sumário

1. Apresentação	330
2. Adendo Estudo ISCHEMIA	331
3. Aplicação de Técnicas de Medicina Nuclear para Racionalização de Recursos Financeiros Disponíveis para o Atendimento do Paciente Cardiológico no Brasil	331
3.1. Introdução	331
3.2. Custo-Efetividade em Comparação ao Cateterismo Cardíaco	331
3.3. Custo-Efetividade da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Relação à Angiotomografia de Coronárias	332
4. Indicações da Cintilografia de Perfusão Miocárdica	332
5. Metodologia da Cintilografia de Perfusão Miocárdica – Tipos de Estresses Cardiovasculares	334
5.1. Radiofármacos Empregados na Realização da Cintilografia de Perfusão do Miocárdio	334
5.2. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas (SPECT)	336
5.3. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas Sincronizadas pelo Eletrocardiograma (Gated-SPECT)	337
5.4. Estresses Cardiovasculares	338
5.5. Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão à Cintilografia do Miocárdio com Radioisótopos	344
5.6. Possibilidade de Resultados das Imagens Cintilográficas, Empregando as Análises Qualitativa, Semiquantitativa e Quantitativa.....	346
6. A Utilização Atual dos Estudos de Perfusão do Miocárdio e da Função Ventricular com Radiofármacos dentro do Processo de Decisão Médica	349
6.1. A Aplicação do Teorema de Bayes na Análise das Imagens de Perfusão do Miocárdio com Radiofármacos.....	350
6.2. Valor do Binômio Diagnóstico – Prognóstico na Avaliação Integrada das Imagens de Perfusão.....	353
6.3. Radiofármacos na Realização de Cintilografia de Perfusão Miocárdica e Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão	353
7. Avaliação do Paciente com Potencial de Síndrome Coronariana Aguda - Algoritmos na Unidade de Dor Torácica	354
7.1. Introdução	354
7.2. Metas para Avaliação da Dor Torácica Aguda e Participação dos Métodos Não Invasivos na Abordagem da SCA	354
8. Tomografia por Emissão de Pósitrons em Cardiologia	358
8.1. Introdução	358
8.2. Princípios Básicos da Emissão de Pósitrons e Principais Indicações	358
8.3. Traçadores Radioativos para Uso em Princípios Básicos da Tomografia por Emissão de Pósitrons	359
8.4. Uso da PET na Avaliação de Isquemia do Miocárdio	360
8.5. Preparo do Paciente, Tipos de Estresse e Dosimetria	360
9. Integrando Modalidades Diagnósticas em Cardiologia – Casos Tutoriais	362
9.1. Introdução	362
9.2. Integrando a Fisiologia (Teste Ergométrico e a Cardiologia Nuclear) e a Anatomia (Escore de Cálcio e a Angiotomografia Coronariana)	362
9.3. Exemplos Práticos de Integração de Modalidades	365
10. Avaliação de Viabilidade Miocárdica pela Cintilografia de Perfusão Miocárdica	392
10.1. Introdução	392
10.2. Morfologia	393
10.3. Avaliação do Miocárdio Viável	393
10.4. Fisiopatologia e Definições	393
10.5. Protocolos Mais Frequentemente Utilizados	394
10.6. Tomografia por Emissão de Pósitrons	394
10.7. Informações Adicionais Baseadas em Evidências dentro do Processo de Decisão Médica para o Paciente com Insuficiência Cardíaca Congestiva, Diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo e Miocárdio Viável	396
11. Novas Tecnologias e Perspectivas Futuras para a Cardiologia Nuclear no Estudo da Doença Isquêmica do Coração	397
12. Estratégias para Redução de Exposição à Radiação	399
12.1. Redução da Radiação por Novas Tecnologias, Qualidade de Imagem e Confiabilidade dos Achados.....	399
13. Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca pela Cintilografia com MIBG-¹²³I	401
13.1. Introdução	401
13.2. Cintilografia Cardíaca com MIBG- ¹²³ I	401
13.3. Aplicações Clínicas da Cintilografia Cardíaca com MIBG- ¹²³ I.....	402
13.3.1. Insuficiência Cardíaca	402
13.3.2. Arritmia Ventricular	405
13.3.3. Cardiotoxicidade por Quimioterápicos.....	406
13.3.4. Disfunção Autonômica Cardíaca na <i>Diabetes Mellitus</i>	406
13.3.5. Transplante Cardíaco.....	406
13.3.6. Síndrome de Takotsubo.....	406
13.4. Considerações Finais	408
14. Novas Aplicações em Cardiologia Nuclear	408
14.1. Introdução	408
14.2. Endocardite	408
14.3. Miocardites	409
14.4. Pericardite	411
14.5. Sarcoidose Cardíaca	411
14.6. Amiloidose Cardíaca	411
14.7. Considerações Finais	413
Referências	415

1. Apresentação

A cardiologia nuclear é modalidade de imagem fisiológica e não anatômica. Por meio do emprego de substâncias radioativas ou radiofármacos é possível estudar *in vivo* vários mecanismos fisiopatológicos das doenças cardiovasculares. Com esta técnica de imagem podemos, também, visibilizar e acompanhar os efeitos fisiológicos da terapia instituída no funcionamento cardíaco a nível celular e bioquímico. Dentre todas as aplicações da medicina nuclear em cardiologia, a cintilografia ou o estudo de perfusão miocárdica com radiofármacos marcados com tecnécio-99m e sincronizada ao eletrocardiograma (Gated SPECT) é o exame mais frequente na prática clínica e, por isso, será a técnica mais abordada nesta Diretriz.

Entretanto, nos últimos anos, verifica-se crescente preocupação da comunidade científica no uso racional e otimizado da radiação ionizante na medicina. Além do mais, a imagem cardiovascular engloba todas as técnicas de imagens funcionais e anatômicas, e neste contexto deve ser usada de modo racional e custo-efetivo. Outras aplicações da medicina nuclear em cardiologia também têm surgido e ganhado destaque nas últimas décadas, em especial o estudo da reserva de fluxo coronário pela técnica PET (tomografia por emissão de pósitrons – *positron emission tomography*), da atividade simpática cardíaca, além da abordagem de processos inflamatórios/infecciosos e amiloidose cardíaca (AC). Todos esses aspectos foram considerados e serão detalhados nos temas desenvolvidos no presente documento.

A adoção das recomendações das Diretrizes é ferramenta de grande valor para a atividade médica de melhor qualidade. O objetivo será servir de apoio e auxiliar os médicos nas decisões referentes aos seus pacientes, elaborando orientações que podem ser úteis dentro do processo de decisão médica. Entretanto, nenhuma Diretriz deve substituir a habilidade, a experiência e o julgamento clínico de profissionais especializados que são soberanos nas suas decisões, frente a cada paciente individualmente.

Em geral, sempre que foi possível e quando aplicável, foram adotadas as classes de recomendação para as indicações de cintilografia cardíaca, apoiadas por níveis de evidência,

segundo recomendação estabelecida em diretrizes clássicas em cardiologia (Tabela 1).

Baseando-se nas evidências atuais, este documento, que não tem caráter substitutivo, vem acrescentar dados importantes e atualizar, de maneira prática e objetiva, a **I Diretriz e a Atualização sobre Cardiologia Nuclear da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)**, ambas publicadas nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, em 2002 e 2005, respectivamente.

Assim como os documentos anteriores, os participantes na elaboração desta Diretriz são considerados especialistas na área e, por isso, foram escolhidos para desenvolvê-la. O envolvimento e empenho de todos os colegas representantes da SBC e da SBMN (Sociedade Brasileira de Medicina Nuclear) permitiram a elaboração dessa **II Diretriz Brasileira sobre Cardiologia Nuclear**. A grande expectativa é de que seja de grande utilidade, em especial para Cardiologistas, Médicos Nucleares e Clínicos do nosso país. A Comissão Organizadora agradece a colaboração de todos.

2. Adendo Estudo ISCHEMIA

Até o momento da publicação desta diretriz, o estudo ISCHEMIA (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches*) ainda não foi publicado, apesar dos resultados principais terem sido apresentados no dia 16 de Novembro de 2019 no congresso anual da *American Heart Association (AHA)*, Filadélfia, EUA e estarem disponíveis no site do estudo na internet. Considerando-se a importância do mesmo dentro do processo de decisão médica e as potenciais implicações para a cardiologia nuclear, devem ser ressaltadas algumas observações consideradas pertinentes sobre os resultados até agora disponíveis:

1. O objetivo principal do estudo ISCHEMIA foi avaliar se pacientes (P) com isquemia pelo menos moderada em um exame funcional se beneficiariam de revascularização miocárdica adicionada ao tratamento clínico otimizado. Foram randomizados 5.179 pacientes (P) com doença coronariana estável (DAC) e com isquemia do miocárdio documentada por um de vários métodos

Tabela 1 – Classes de recomendação e níveis de evidência

Classes (graus) de recomendação
Classe I – Condições para as quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/ eficaz
Classe II – Condições para as quais há evidências conflitantes e/ou divergência de opinião sobre segurança e utilidade/eficácia do procedimento
Classe IIA – Peso ou evidência/opinião a favor do procedimento. A maioria aprova
Classe IIB – Segurança e utilidade/eficácia menos bem estabelecida, não havendo predomínio de opiniões a favor
Classe III – Condições para as quais há evidências e/ou consenso de que o procedimento não é útil/eficaz e, em alguns casos, pode ser prejudicial
Níveis de evidência
Nível A – Dados obtidos a partir de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou de metanálise robusta de estudos clínicos randomizados
Nível B – Dados obtidos a partir de metanálise menos robusta, a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais)
Nível C – Dados obtidos de opiniões consensuais de especialistas

- diferentes (cintilografia de perfusão do miocárdio, ecocardiograma de estresse, ressonância magnética cardíaca, teste ergométrico não associado à imagem cardíaca). Estas metodologias não invasivas foram utilizadas para definição da etiologia da dor torácica e para a estratificação do risco cardiovascular, conduta consagrada na prática clínica e que não é invalidada pelos achados deste estudo. As evidências científicas anteriores apontam que pacientes com menor carga de isquemia tem prognóstico melhor do que indivíduos com isquemia de maiores extensão e intensidade;
- Os resultados do estudo ISCHEMIA demonstraram a ausência de benefício da revascularização miocárdica (Grupo Invasivo – GI) versus terapia médica otimizada (TMO) para redução dos desfechos maiores “morte” e “infarto agudo do miocárdio”. Em que pese as diferenças metodológicas, de certa forma similares aos do estudo COURAGE, 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 P, em curso no momento. 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.
 - O ISCHEMIA é um dos mais importantes estudos sobre DAC estável, com importantes mensagens para a prática clínica. Enfatiza-se a validade dos resultados para a amostragem da população avaliada no estudo e para as definições de isquemia e seus graus de gravidade empregados. Entretanto, para as situações de exclusão, como P com lesão de tronco de coronária esquerda, síndrome coronariana aguda recente, angioplastia nos 12 meses precedentes, fração de ejeção < 35% e com sintomas progressivos ou instáveis, o conhecimento prévio se mantém inalterado. Tanto a DAC, bem como a doença isquêmica do coração, representam amplo espectro de pacientes, com inerente heterogeneidade e implicações prognósticas importantes (extensa base de evidências na literatura, descritas em detalhes no documento atual desta diretriz). Foram excluídos da análise final número expressivo de P que apresentaram angina e isquemia pelo menos moderada na ausência de obstruções coronarianas, mostrando a diversidade da doença e o valor da avaliação funcional;
 - A pergunta principal é se o estudo ISCHEMIA avaliou adequadamente número expressivo de P com isquemia moderada/acentuada, objetivando saber se a revascularização do miocárdio traz benefício prognóstico a estes pacientes avaliados pela cintilografia, que não foi método exclusivo de documentação. Houve a inclusão (randomização) de casos com isquemia inexistente ou considerada leve (12% do total randomizado), surpreendente para um estudo que se propôs inicialmente a incluir apenas pacientes com isquemia moderada a acentuada. Também houve mudança de critérios para

inclusão dos P com isquemia acentuada no estudo, com número expressivo destes baseados nos resultados de teste ergométrico, sem imagem, decisão esta levada a efeito após o estudo estar em andamento. Desta modificação, questiona-se o percentual destes P que efetivamente teriam isquemia miocárdica acentuada pela cintilografia;

- Desta forma, o Conselho Editorial desta diretriz entende que a análise definitiva dos resultados só será possível após a publicação formal dos resultados do mesmo.

Conselho Editorial da II Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear, fevereiro de 2020

3. Aplicação de Técnicas de Medicina Nuclear para Racionalização de Recursos Financeiros Disponíveis para o Atendimento do Paciente Cardiológico no Brasil

3.1. Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no Brasil e responsáveis por 30% das mortes no mundo a cada ano.¹ Respondem por cerca de 8% do custo total da saúde em nosso país, um valor que vem aumentando ano a ano em paralelo com o envelhecimento populacional.¹ Teich e Araújo estimaram que no ano de 2011, cerca de 200 mil eventos associados a síndromes coronarianas agudas ocorreram no Brasil, implicando em enorme impacto (R\$ 3,88 bilhões) quando são envolvidos somente custos hospitalares e indiretos, associados à perda de produtividade.² Considerando-se tais constatações, as medidas de prevenção têm demonstrado papel crucial na redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular e devem ser a prioridade no desenho de políticas nacionais de saúde, com impactos profundos adicionais na redução dos custos e manutenção da produtividade. Porém, outro ponto significativo que contribui para a redução do desfecho “morte cardiovascular” e para a racionalização dos custos, envolve a utilização de ferramentas que permitam o diagnóstico acurado de determinada condição, além de auxiliar os médicos a guiar a conduta a partir dos seus resultados. A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) tem papel relevante na racionalização dos recursos financeiros para o atendimento do paciente com doença cardiovascular estabelecida ou potencial.

3.2. Custo-Efetividade em Comparação ao Cateterismo Cardíaco

Um dos maiores fundamentos da CPM é a sua boa capacidade de identificar pacientes (P) de baixo risco, em que não há necessidade de intervenção invasiva à despeito de doença coronariana estabelecida, como por exemplo, lesões anatômicas na coronariografia.³ Estudos observacionais da década de 1990 demonstraram que a utilização da CPM foi capaz de identificar os grupos de alto risco e baixo risco, resultando em redução nos custos na avaliação e

*Para acessar a bibliografia do adendo, acesse: https://sbc-portal.s3.sa-east-1.amazonaws.com/diretrizes/Publicacoes/2020/Bibliografia-adendo/Bibliografia_ADENDO_PORT_24-01-2020.pdf

terapêutica dos P com doença arterial coronariana (DAC) e evitando procedimentos que não estão associados à melhora dos desfechos da saúde dos mesmos. Um grande estudo foi realizado nos Estados Unidos da América (EUA) e recrutou de modo prospectivo 11.372 pacientes com angina estável, que foram referidos para a realização de CPM ou cateterismo cardíaco. Os pacientes foram ajustados quanto ao risco clínico, sendo os custos da estratégia de cateterismo cardíaco direto (*estratégia agressiva*) comparados com a estratégia de cintilografia inicial, seguida de cateterismo seletivamente nos P de alto risco (*estratégia conservadora*). Apesar de ambas as estratégias levarem a desfechos adversos como morte cardíaca e infarto não fatal similares, as taxas de revascularização miocárdica foram maiores (entre 13% e 50%) naqueles que se submeteram a cateterismo de modo direto.⁴ Esse reflexo de revascularizar lesões anatômicas que não determinaram isquemia levou a custos médicos associados desnecessários da ordem de até cinco mil dólares por P neste estudo.⁴ Atualmente, a utilização de recursos médicos em condições que não causam consequências para os P ou que poderiam ser manejadas de modo conservador é denominada de “*overtreatment*” (excesso de tratamento).⁵ O estudo do impacto da CPM na redução dos custos demonstra que a sua principal função é a de evitar que P de risco baixo a moderado pela técnica tomografia por emissão de fóton único – *single photon emission computed tomography* (SPECT) sejam tratados com cateterismo e revascularizações desnecessários. De modo similar ao estudo norte americano, Underwood et al.,⁶ demonstraram que estratégias que incorporam a cintilografia miocárdica na avaliação de pacientes com doença coronariana estável são mais baratas e igualmente efetivas em comparação às estratégias que incorporam a avaliação anatômica invasiva coronariana.⁶ Cerci et al.,⁷ avaliaram o impacto do uso de exames diagnósticos na trajetória de P com DAC em diferentes cenários no Sistema Único de Saúde (SUS). O achado mais relevante do estudo é de que, apesar dos testes funcionais não invasivos serem os exames mais frequentemente solicitados na avaliação de P com DAC suspeita ou conhecida; a maior parte dos custos da saúde para esse tipo de P está relacionada ao procedimento/tratamento invasivo. Ou seja, na realidade nacional os custos dos exames diagnósticos continuam sendo significativamente menores do que os dos procedimentos invasivos e terapêuticos. Dessa maneira, parece lógica a afirmação de que ao disponibilizar o exame de cintilografia para pacientes do SUS, haverá o mesmo impacto de redução de custos, tal como ocorre nos EUA e em países da Europa. Outro dado de relevância se refere ao fato de que a maioria dos P do estudo que foram revascularizados não realizou exames para a documentação da carga de isquemia, sendo utilizadas apenas técnicas diagnósticas anatômicas.⁷

3.3. Custo-Efetividade da Cintilografia de Perfusão Miocárdica em Relação à Angiotomografia de Coronárias

A angiotomografia (angio-TC) de artérias coronárias oferece a avaliação anatômica não invasiva bastante acurada e tem se mostrado excelente técnica para descarte de doença coronariana obstrutiva em pacientes de risco baixo a intermediário. Entretanto, a angio-TC vem apresentando

resultados similares aos do cateterismo cardíaco com relação ao desencadeamento de maior número de revascularizações miocárdicas que não se traduzem necessariamente em redução de desfechos cardiovasculares. Em recente metanálise comparando a angio-TC com os métodos funcionais, não foram observadas diferenças quanto aos desfechos morte ou hospitalização cardíaca, enquanto houve redução de 29% no número de infartos não fatais. Em contrapartida, a utilização dessa metodologia associou-se a taxas de cinecoronariografia e de revascularização miocárdica 33% e 86% maiores, respectivamente. Não se sabe se a redução de infartos não fatais pode ser atribuída ao maior número de revascularizações, o que é improvável frente a outros estudos em DAC estável, ou se pelo maior uso de estatina e aspirina associado ao reconhecimento de lesões coronarianas anatômicas.⁸ Com o objetivo de elucidar o papel da angio-TC na custo-efetividade da abordagem da DAC estável em comparação com a cintilografia miocárdica foi desenvolvido o estudo RESCUE (*Randomized Evaluation of Patients With Stable Angina Comparing Diagnostic Examinations*), com o objetivo de comparar as estratégias de modo prospectivo e randomizado.⁹

Em recente metanálise publicada pela *American Heart Association (AHA)*, os autores reforçaram dois aspectos importantes quando à custo-efetividade:¹⁰

- A importância da realização de exames apropriados como forma de garantir a custo-efetividade dos mesmos, em especial técnicas como a CPM.
- Que os resultados dos exames apropriados levem efetivamente à tomada de conduta adequada no manejo dos pacientes.

4. Indicações da Cintilografia de Perfusão Miocárdica

Nos últimos anos, diversas sociedades médicas têm publicado critérios para definir em quais cenários a cintilografia miocárdica está adequadamente utilizada. Além da classificação tradicional em grau de recomendação e níveis de evidência, mais recentemente critérios de adequação para a solicitação de CPM foram sugeridos, dividindo-se as indicações em apropriadas, possivelmente apropriadas ou raramente apropriadas, resultantes da aplicação de escores construídos a partir de cenários clínicos e metodologia específicos.¹¹ Nessa classificação, indicações com escores de 1 a 3 são consideradas raramente apropriadas; 4 a 6 possivelmente apropriadas e 7 a 9 apropriadas. Os documentos publicados têm como base as evidências oriundas das Diretrizes Americana e Europeia, bem como a Diretriz Brasileira de doença coronária estável, publicada recentemente.¹²⁻¹⁵

Independentemente do tipo de classificação, é consenso que pacientes sintomáticos com risco intermediário para cardiopatia isquêmica são os que mais se beneficiam da CPM para avaliação diagnóstica e prognóstica. Deve ser realizada, preferencialmente, em associação com o exercício físico nos pacientes em condições físicas e clínicas suficientes (habilidade estimada em atividades de vida diária com gasto

metabólico maior de 5 METs), para que também possam ser avaliadas a capacidade funcional, as respostas hemodinâmicas (comportamento da FC e da pressão arterial) e arritmias desencadeadas pelo esforço, entre outras respostas. Sugere-se que pacientes com bloqueio completo de ramo esquerdo, sem considerar a capacidade funcional, realizem CPM com estresse farmacológico (dipiridamol ou adenosina). Da mesma forma e de modo não dependente da probabilidade pré-teste para cardiopatia isquêmica, pacientes com baixa capacidade funcional ou eletrocardiograma (ECG) não interpretável tem indicação para a realização de CPM. No entanto, pacientes com baixa probabilidade para cardiopatia isquêmica, mas com boa capacidade funcional e ECG interpretável não tem indicação de CPM (Tabela 2).

Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e disfunção sistólica ventricular esquerda ou fibrilação atrial (FA) de recente começo, taquicardia ventricular (TV) ou síncope apresentam indicação apropriada ou possivelmente apropriada de CPM, exceto em pacientes com baixo risco ou probabilidade pré-teste baixa.

Pacientes assintomáticos sem história de cardiopatia isquêmica e sem teste ergométrico (TE) alterado geralmente não se beneficiam da realização da CPM. Em situações específicas, como pacientes com escore de cálcio (EC) elevado (igual ou maior do que 400), diabéticos, com insuficiência renal crônica ou com forte história familiar de cardiopatia isquêmica, a realização de CPM pode agregar valor dentro do processo de decisão médica, com satisfatória custo-efetividade. Pacientes assintomáticos com ECG de esforço alterado, que são reestratificados com o emprego de escores prognósticos, como, por exemplo, o escore de Duke, podem também se beneficiar de investigação complementar com CPM, principalmente se apresentarem escore de risco intermediário ou alto (Tabela 3). Diversos exemplos de situações clínicas citadas na Tabela 3 podem ser encontrados na seção de integração de modalidades diagnósticas.

Nos pacientes com cardiopatia isquêmica estabelecida, devem ser evitados estudos precoces de perfusão miocárdica com radiofármacos em pacientes assintomáticos após procedimentos de intervenção coronária percutânea e/ou revascularização cirúrgica do miocárdio. Nessas condições se observa relação custo-benefício favorável para a aplicação da CPM em seguimentos superiores a dois e cinco anos, respectivamente, mesmo em assintomáticos. Pacientes sintomáticos e em condições clínicas específicas (ou com

manifestações equivalentes) podem se beneficiar do exame antes desse período (Tabela 4).

Em pacientes com exames prévios, frente a manifestações de novos sintomas ou a necessidade de avaliação da repercussão de lesões intermediárias diagnosticadas, bem como na caracterização de artéria com lesão obstrutiva “culpada” pela maior área de miocárdio em risco e na presença de doença multivascular, caracterizam-se indicações apropriadas ou possivelmente apropriadas da CPM. Em pacientes com doença coronariana estabelecida e piora dos sintomas, a CPM pode auxiliar na quantificação da carga isquêmica (extensão e intensidade dos defeitos) e na definição de conduta. Em pacientes com quadro clínico estável e exames prévios realizados há mais de 2 anos, a CPM pode ser apropriada (Tabela 5).

Nos pacientes que apresentam quadro de dor torácica aguda, com suspeita de síndrome coronariana aguda (SCA), ECG normal ou não interpretável (bloqueio de ramo esquerdo antigo ou ritmo de marca-passo) e biomarcadores normais, a cintilografia miocárdica de repouso pode afastar com grande grau de segurança um evento cardiovascular agudo (elevado valor preditivo negativo – VPN), permitindo a liberação do

Tabela 3 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para pacientes assintomáticos e/ou com exames anteriores

Assintomáticos – detecção de DAC/estratificação de risco	Escore
Baixo risco (critérios ATP III)	1
Risco intermediário (critérios ATP III) – ECG interpretável	3
Risco intermediário (critérios ATP III) – ECG não interpretável	5
Alto risco (critérios ATP III)	7
Alto risco e escore de cálcio (Agatston) entre 100 e 400	7
Escore de cálcio (Agatston) > 400	7
Escore de Duke de baixo risco (> +5)	2
Escore de Duke de risco intermediário (entre -11 e + 5)	7
Escore de Duke de risco elevado (< -11)	8

Agatston: escore que define a presença e quantidade de cálcio nas artérias coronárias, caracterizando aterosclerose; ATP III: painel de tratamento em adultos, do programa de detecção, avaliação e tratamento de colesterol elevado em adultos; DAC: doença arterial coronariana.

Tabela 2 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para pacientes sintomáticos

Avaliação de pacientes com dor torácica não aguda ou equivalente isquêmico	Escore
Baixa probabilidade pré-teste de DAC, com ECG de repouso interpretável e capacidade de exercitar-se	3
Baixa probabilidade pré-teste de DAC, com ECG de repouso não interpretável ou indivíduos com impossibilidade de realizar exercícios	7
Probabilidade pré-teste intermediária de DAC, com ECG de repouso interpretável e capacidade de exercitar-se	7
Probabilidade pré-teste intermediária de DAC, com ECG de repouso não interpretável ou incapacidade de exercitar-se	9
Elevada probabilidade pré-teste de DAC, independente de ECG de repouso interpretável e habilidade em exercitar-se	8

DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma de 12 derivações; SCA: síndrome coronária aguda.

Atualização

paciente da sala de emergência. Se o exame for normal, a investigação pode seguir com a realização de provas ambulatoriais que envolvam a realização de estresse físico ou farmacológico, associados ou não a imagens não invasivas ou mesmo, em condições específicas, avaliação anatômica por angio-TC de coronárias. Em pacientes que apresentam SCA e quadro clínico estável, sem angina recorrente ou IC e que não realizaram estudo invasivo, a CPM é útil para a detecção da presença e extensão de isquemia miocárdica (Tabela 6).

A indicação da CPM para avaliação de risco pré-operatório em cirurgia não cardíaca e cirurgia vascular também foi recentemente revisada.¹⁶ Pacientes que serão submetidos à cirurgia de baixo risco não necessitam realizar CPM. Se a cirurgia não for de baixo risco, o que determinará a necessidade ou não da CPM é a capacidade funcional. Na presença de capacidade funcional estimada igual ou maior do que 4 METs e sem sintomas cardíacos, independentemente do risco clínico/cirúrgico, não é sugerida de maneira geral a avaliação não invasiva de isquemia miocárdica. No entanto, frente à baixa capacidade funcional e risco clínico/cirúrgico

elevado há indicação de realizar CPM associada ao estresse farmacológico. São considerados riscos clínicos: a história de cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença cerebrovascular, diabetes *mellitus* (DM) e insuficiência renal (creatinina > 2,0 mg/dl). A ausência destes fatores de risco, de modo independente da capacidade funcional, também permite a realização de cirurgia sem estudo funcional complementar (Tabela 7).

Em pacientes com disfunção ventricular esquerda acentuada que são elegíveis para revascularização miocárdica, o estudo de viabilidade miocárdica pode auxiliar na seleção dos que se beneficiarão do tratamento (Tabela 8).

Portanto, a CPM apresenta indicações apropriadas em diversas apresentações clínicas da doença isquêmica do coração, desde o cenário da dor aguda em sala de emergência, passando pela investigação diagnóstica de pacientes estáveis, auxiliando na tomada de decisão terapêutica por meio das diversas ferramentas que permitem definir a gravidade da doença, bem como na avaliação pré-operatória em situações específicas e na definição do benefício da revascularização em pacientes com viabilidade miocárdica significativa. Cabe ressaltar que na investigação diagnóstica, os pacientes que mais se beneficiarão da CPM são aqueles com probabilidade intermediária de doença isquêmica do coração, sendo raramente apropriado o seu uso em pacientes com baixa probabilidade.

Tabela 4 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para pacientes submetidos a procedimentos de revascularização (CRM ou ICP)

Procedimentos de revascularização percutânea ou cirúrgica prévia	Escore
Sintomáticos	8
Assintomático, CRM há menos de 5 anos	5
Assintomático, CRM igual ou há mais de 5 anos	7
Assintomático, revascularização percutânea há menos de 2 anos	3
Assintomático, revascularização percutânea igual ou há mais de 2 anos	6

ICP: intervenção coronária percutânea; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica.

5. Metodologia da Cintilografia de Perfusão Miocárdica – Tipos de Estresses Cardiovasculares

5.1. Radiofármacos Empregados na Realização da Cintilografia de Perfusão do Miocárdio

No Brasil, os principais radiofármacos disponíveis para a obtenção de imagens do miocárdio incluem o tálio-201 (²⁰¹Tl) e os marcados com tecnécio-99m (^{99m}Tc), entre eles,

Tabela 5 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para estratificação de risco e avaliação prognóstica em pacientes com doença arterial coronariana estável comprovada e/ou com exames prévios

Assintomáticos ou sintomas estáveis – exame de imagem de estresse prévio "normal"	Escore
Risco intermediário/elevado (ATP III) – exame de imagem de estresse ≥ 2 anos	6
Assintomáticos ou sintomas estáveis – cinecoronariografia (cine) ou exame de imagem anormais, sem CRM prévia	
DAC à cine ou imagem de estresse "anormal" (exame realizado > 2 anos)	5
DAC à cine ou imagem de estresse "anormal" (realizado < 2 anos)	3
Avaliação não invasiva anterior "duvidosa", "discordante", "limitrofe" – DAC obstrutiva como preocupação principal	8
Sintomas novos ou recentes ou progressivos	
Cine anormal ou exame de imagem de estresse anormal	9
Cine normal ou exame de imagem de estresse normal	6
Cinecoronariografia (invasiva ou não invasiva)	
Estenose coronária ou anormalidade anatômica de significado incerto	9

ATP III: painel de tratamento em adultos, do programa de detecção, avaliação e tratamento de colesterol elevado em adultos; CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronariana; SAC: síndrome coronária aguda.

Tabela 6 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para estratificação de risco e avaliação prognóstica em pacientes com doença arterial coronariana estável comprovada e/ou com exames prévios

Avaliação de pacientes com dor torácica aguda	Escore
Somente imagem em repouso	
SCA possível – ECG sem alterações isquêmicas ou BRE ou marca-passo; escore TIMI de baixo risco; troponina limitrofe, minimamente elevada ou negativa	8
SCA possível – ECG sem alterações isquêmicas ou BRE ou marca-passo; escore TIMI de alto risco; troponina limitrofe, minimamente elevada ou negativa	7 / 8
SCA possível – ECG sem alterações isquêmicas ou BRE ou marca-passo; troponina inicial negativa. Dor torácica recente (até 2 horas) ou em evolução	7
Avaliação de pacientes pós-SCA (infarto com ou sem elevação do segmento ST)	
Paciente estável pós-IAM com elevação do segmento ST para avaliação de isquemia; cateterismo cardíaco não realizado	8
Paciente estável pós-IAM sem elevação do segmento ST para avaliação de isquemia; cateterismo cardíaco não realizado	9

BRE: bloqueio do ramo esquerdo; DCA: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma de 12 derivações; IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronária aguda.

Tabela 7 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para avaliação pré-operatória de cirurgias não cardíacas

Avaliação pré-operatória em cirurgia não-cardíaca	Escore
Cirurgia de baixo risco	1
Cirurgia de risco intermediário ou cirurgia vascular Capacidade funcional igual ou maior que 4 METs	1
Cirurgia de risco intermediário ou cirurgia vascular Capacidade funcional desconhecida ou menor que 4 METs Sem fatores de risco clínicos	1
Cirurgia de risco intermediário Capacidade funcional desconhecida ou menor que 4 METs Um ou mais fatores de risco clínicos	7
Cirurgia vascular Capacidade funcional desconhecida ou menor que 4 METs Um ou mais fatores de risco clínicos	8

MET: equivalente metabólico.

Tabela 8 – Critérios de indicação da cintilografia de perfusão do miocárdio para avaliação de viabilidade miocárdica

Avaliação de viabilidade miocárdica	Escore
Disfunção ventricular esquerda acentuada Elegível para revascularização miocárdica	9

principalmente, o Sestamibi (2-metoxi-isobutil-isonitrila) ou MIBI e o Tetrofosmin. Por serem os de maior utilização, será apresentada a metodologia específica utilizada para a aquisição das imagens.

Tálio-201 ou ^{201}Tl ¹⁷ é um cátion monovalente com propriedades biológicas análogas ao potássio, que é intracelular e ausente em tecidos cicatriais, sendo assim designado para a diferenciação entre miocárdio isquêmico e fibrose. Apresenta meia-vida física de 73 horas, com diminuição por captura eletrônica para mercúrio-201 (^{201}Hg) e, de modo predominante, os fótons emitidos utilizados para imagem são os raios X (do próprio ^{201}Tl) entre 68 e 80 KeV (quilo elétron volt ou mil elétrons-volt), além de menor

quantidade de radiação gama, em faixa de energia de 135 KeV e 166 KeV. Quando injetado por via intravenosa, a captação inicial pelo miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional, na dependência da integridade da membrana celular. Penetra através da membrana celular por mecanismo de transporte ativo, envolvendo gasto de energia (sistema $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$), com elevada fração de extração de primeira passagem pelo miocárdio (proporção de ^{201}Tl que é extraído do sangue e captado pelo miócito), em torno de 70% a 85%.

A concentração máxima de tálio-201 no miocárdio acontece próximo a 5 minutos após a injeção, que é geralmente realizada no pico do exercício ou durante alterações clínicas e/ou eletrocardiográficas desencadeadas durante TE ou provas farmacológicas. Apresenta rápido desaparecimento ou clareamento do compartimento intravascular. Após a distribuição inicial do radioisótopo pelo miocárdio, relacionada ao fluxo sanguíneo, inicia-se o fenômeno da redistribuição, 10 a 15 minutos após a injeção. Esse é dependente do clareamento ou lavagem do tálio-201 no miocárdio, não mais dependente do fluxo, mas sim, do gradiente de concentração entre os miócitos e níveis sanguíneos. A redistribuição do tálio-201 é mais rápida no miocárdio normal em comparação ao miocárdio isquêmico, resultando em atividades diferentes nestes tecidos (“washout” diferencial).

Devido às características descritas e a capacidade de avaliar a integridade da membrana celular, o tálio-201 apresenta a propriedade adicional de estudar viabilidade miocárdica, relacionada de modo predominante ao miocárdio hibernante (Figura 1).¹⁸⁻²⁰ Esse representa a condição de disfunção ventricular esquerda em repouso, decorrente de hipoperfusão crônica em regiões do miocárdio na qual os miócitos permanecem viáveis (vivos), mas com função e contratilidade cronicamente deprimidas. A hibernação pode também ser considerada como um processo de concordância “fluxo-contração”, com o metabolismo mantendo-se na dependência de fluxo miocárdico residual, suficiente para o aporte mínimo de substrato e para remoção de substâncias inibitórias. Portanto, a condição de hibernação, a despeito da redução do fluxo coronário de repouso, não se associa

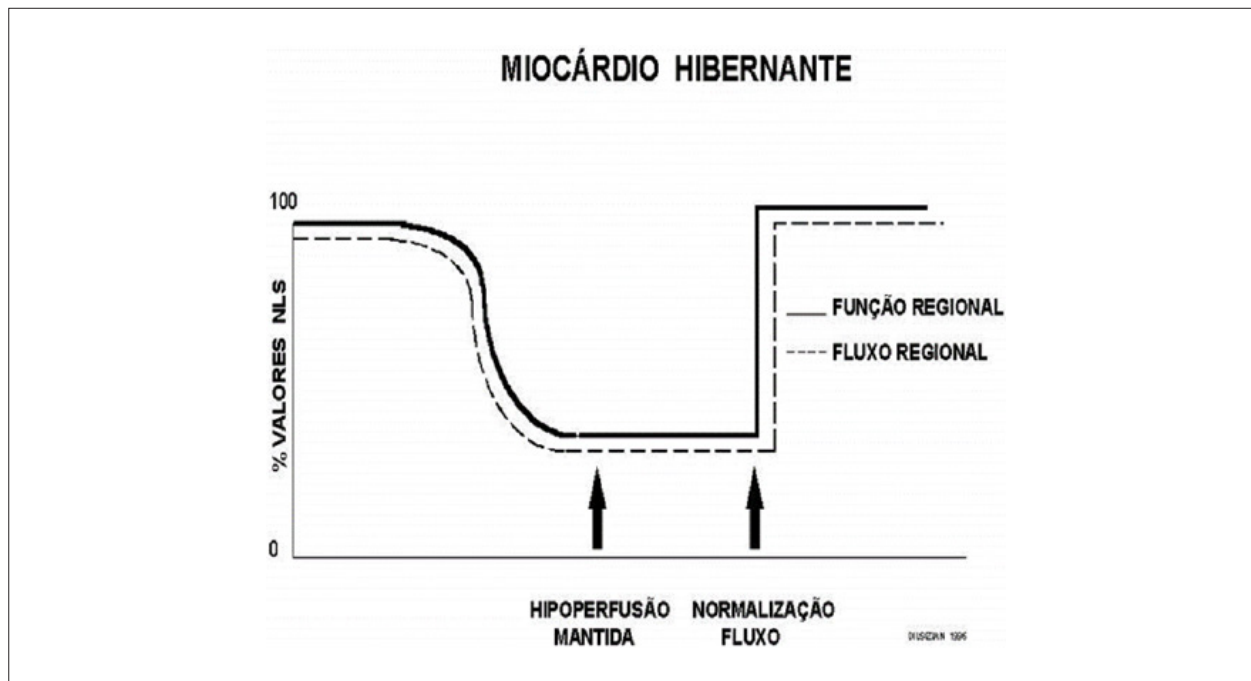


Figura 1 – A hibernação representada como diminuição persistente de fluxo sanguíneo e função contrátil. A recuperação da função é imediata após a restauração do fluxo coronário. % = valores percentuais. Fonte: Modificado de Dilisizian.²⁷⁷

necessariamente à presença de isquemia crônica, uma vez que a razão entre oferta e consumo de oxigênio pode estar preservada.^{21,22}

SESTAMIBI ou MIBI marcada com tecnécio-99m (MIBI-^{99m}Tc):^{23,24} Marcador utilizado com maior frequência nos estudos de perfusão do miocárdio, é a 2-metoxi-isobutilisonitrila, um composto catiônico estável lipofílico pertencente à família das isonitrilas, que tem a propriedade de atravessar a membrana celular (sarcolema) e fixar-se nas mitocôndrias dos miócitos por mecanismo de difusão passiva, na dependência de gradiente eletroquímico transmembrana. Não envolve, portanto, gasto de energia. Tem menor fração de extração de primeira passagem pelo miocárdio em comparação ao tálio-201, em torno de 60%.²⁵

Não apresenta de modo expressivo o fenômeno da redistribuição, permanecendo retido na mitocôndria em sua maioria. Devido a tal propriedade, são necessárias duas injeções separadas do radiofármaco correspondentes às fases de repouso e estresse, realizadas em dias separados ou no mesmo dia. Como a MIBI não é radioativa, deve ser marcada com o tecnécio-99m (^{99m}Tc), que tem meia-vida física de 6 horas e emite fótons gama com energia na faixa de 140 KeV (fotopico). De modo semelhante ao tálio-201, a captação inicial pelo miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional, na dependência da integridade da membrana celular. Dessa maneira, observa-se relação linear entre dose intravenosa do radiofármaco por grama de miocárdio e fluxo sanguíneo por minuto (Figura 2), desde faixas mínimas de fluxo até aproximadamente 2,0 a 2,5 ml por grama. minuto⁻¹, valores estes habitualmente encontrados em testes

ergométricos máximos. Quando níveis muito elevados de fluxo coronário são alcançados, geralmente acima de 3,0 ml por grama.minuto⁻¹, ocorre perda da razão linear entre esta variável e a captação miocárdica, com diminuição da extração sanguínea do radiofármaco, em fenômeno denominado *roll off*.²⁶⁻²⁸ Ainda, pela maior energia emitida (maior fotopico), medida em KeV, apresenta melhor qualidade de imagens em comparação ao tálio-201. Finalmente, a eliminação do MIBI-^{99m}Tc se faz pelo sistema hepatobiliar, enquanto que para o tálio-201 a via renal é a de eleição. De outras isonitrilas aprovadas (FDA) para avaliação de DAC obstrutiva, somente o tetrofosmin, de propriedades semelhantes ao MIBI-^{99m}Tc, está disponível para o uso clínico.

5.2. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas (SPECT)

A evolução tecnológica dos sistemas computadorizados possibilitou a divisão do miocárdio do ventrículo esquerdo (VE) em cortes tomográficos medindo poucos milímetros. Nas gama-câmaras convencionais (cristais de iodeto de sódio) o tamanho de um pixel (menor componente de uma imagem digital) é de 6,4 mm e na tecnologia CZT (semicondutores de cádmio, zinco e telúrio) é de 4 mm, representando os cortes relatados e, conseqüentemente, a resolução espacial do método.²⁹⁻³¹ As imagens resultantes facilitam a separação de regiões vizinhas, melhorando a resolução de contraste e permitindo melhor detecção das diferenças nas concentrações de atividade radioativa no miocárdio. A técnica SPECT permite, também, que regiões isquêmicas, até mesmo de pequeno tamanho, em torno de 2% da massa ventricular

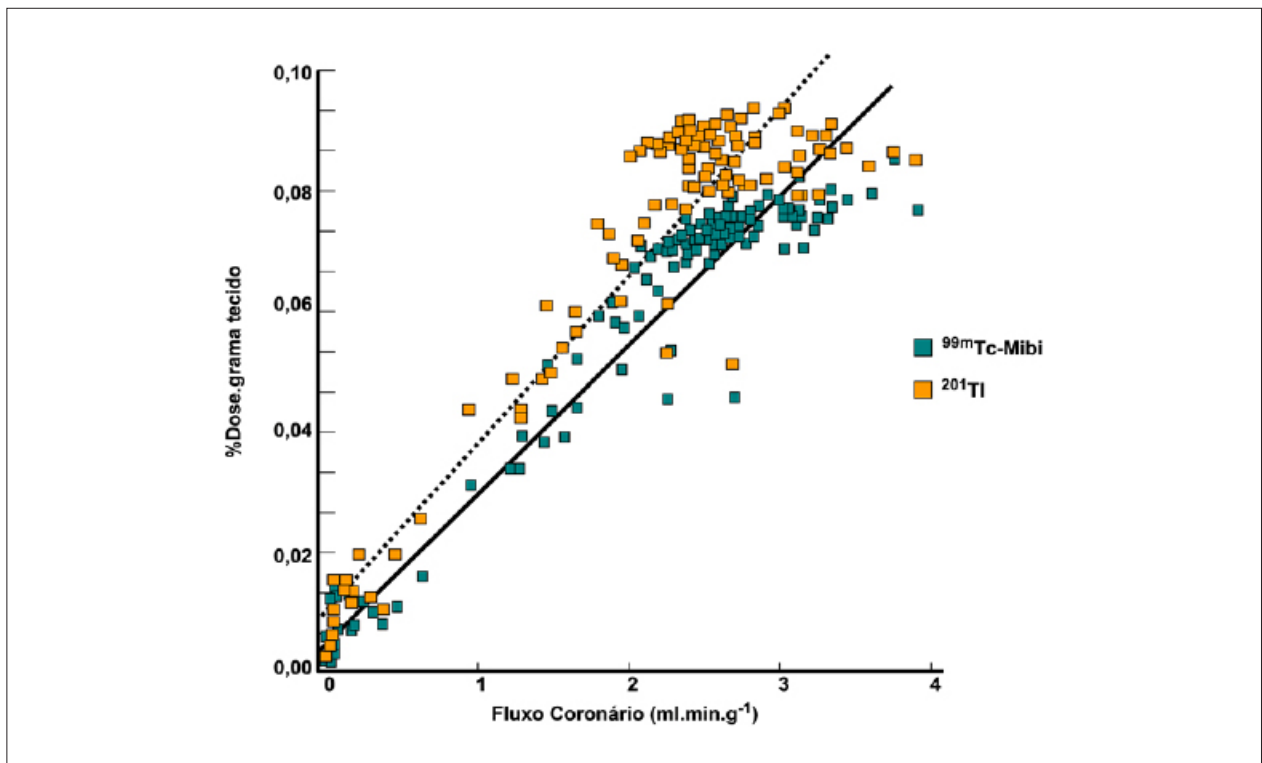


Figura 2 – Relação linear entre dose intravenosa por grama de miocárdio e fluxo sanguíneo por minuto, entre os radiofármacos ^{201}Tl e $^{99\text{m}}\text{Tc}$. A partir de fluxos coronários superiores a $2,5 \text{ ml.min.g}^{-1}$ observa-se perda da razão linear (fenômeno de roll off). Fonte: Modificado de Berman DS.¹¹⁶

esquerda, sejam detectadas em meio a um tecido com concentração relativamente normal do traçador.

Protocolos: O preferencial para obtenção de imagens de perfusão do miocárdio e função ventricular esquerda com traçadores marcados com tecnécio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) é o denominado *protocolo de “um dia”* (Figura 3A), em duas etapas (repouso-estresse ou estresse-repouso). A dose injetada de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ da primeira etapa, medida em milicuries (mCi) ou megabequerel (MBq), é três vezes menor do que a administrada na segunda fase, evitando assim o fenômeno de *shine* ou *shining through* ou efeito de atividade residual. Outra opção é o *protocolo de “dois dias”* (Figura 3B), quando cada fase é realizada em um dia, nesta alternativa com doses semelhantes, bem como os parâmetros de aquisição. Torna-se importante enfatizar que nas situações em que as imagens de estresse antecedem as imagens de repouso, mesmo se as imagens de perfusão forem normais, ainda assim é importante a obtenção das imagens de repouso, salvo casos específicos, pois a análise da função ventricular nessas duas situações pode demonstrar informações de relevância. Inclusive com possibilidade de detectar pacientes com distribuição homogênea do traçador devido à coronariopatia grave balanceada. Além disso, a detecção de dilatação transitória do VE também pode ser útil para esse fim e necessita da realização das duas fases. No entanto, em indivíduos assintomáticos de risco intermediário/baixo, sem evidências clínicas de DAC, que realizaram a fase de estresse como etapa inicial da CPM e evidenciaram

imagens normais de perfusão, há possibilidade de ser dispensada a fase de repouso, no protocolo denominado *stress only*. Nessa situação, estudos recentes demonstraram que o valor prognóstico da prova fica mantido, a capacidade diagnóstica semelhante às custas de elevada sensibilidade, bem como o paciente recebe menor dose de atividade radioativa e tem o tempo total de exame diminuído.^{32,33}

5.3. Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Imagens Tomográficas Sincronizadas pelo Eletrocardiograma (Gated-SPECT)³⁴⁻⁴¹

As imagens cardíacas devem ser adquiridas de maneira sincronizada com o ECG do paciente, permitindo a análise adicional da função ventricular e de forma simultânea a avaliação da perfusão miocárdica. Tais informações acrescentam dados ao processo de decisão médica, dentro do conhecido valor prognóstico incremental, bem como na melhora da acurácia da prova, em especial nos valores de especificidade. Nesse aspecto, em situações de dúvida entre defeito perfusional persistente e/ou artefatos (por atenuação mamária ou diafragmática), a análise da motilidade e do espessamento das paredes ventriculares pode contribuir na diferenciação dessas duas causas. Quando a hipocaptação relativa aparente do radiofármaco se deve a artefato, a motilidade dessa parede é normal, assim como o espessamento sistólico.

Os resultados da fração de ejeção estimada do ventrículo esquerdo (FEVE) convencionados como normais variam,

Atualização

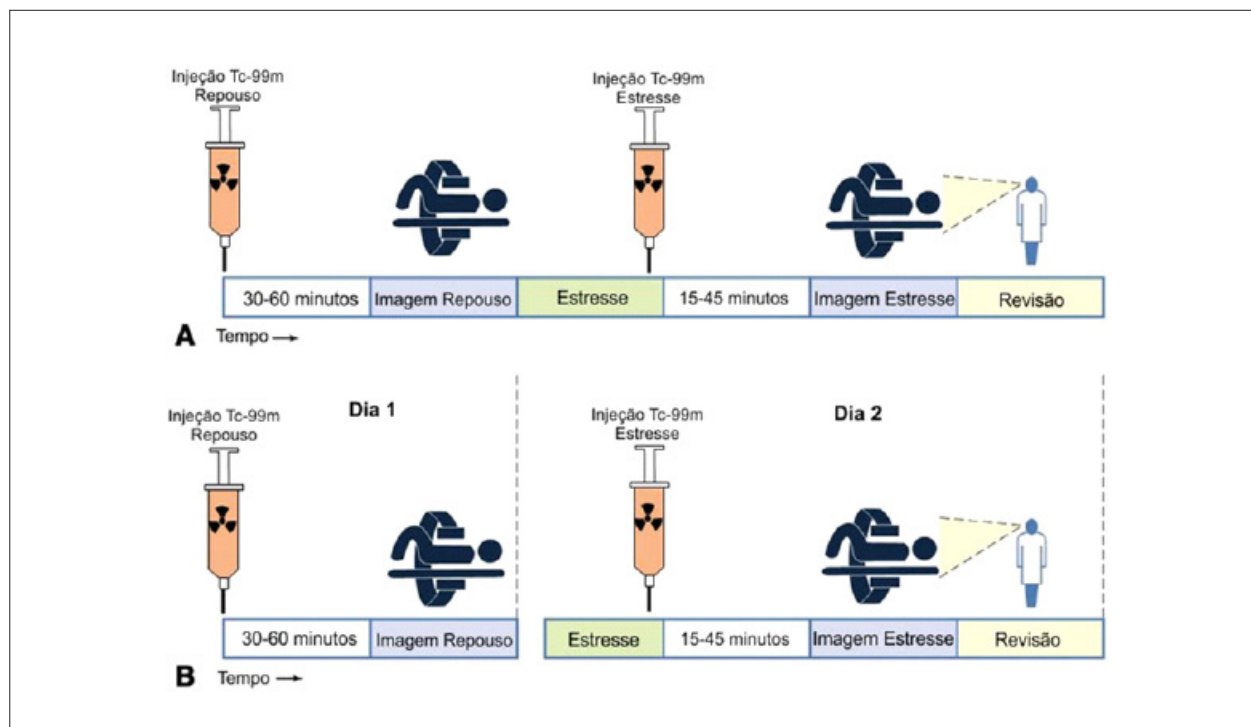


Figura 3 – Aquisição das imagens de perfusão e função do miocárdio com radiofármacos sestamibi (MIBI) ou tetrofosmin marcados com tecnécio-99m ou ^{99m}Tc: protocolos de “um dia” (A) e “dois dias” (B). As legendas “Injeção Tc-99m/Repouso” e “Injeção Tc-99m/Estresse” representam a administração do radiofármaco MIBI-^{99m}Tc em ambas as etapas, com a dose medida em milicuries (mCi) e estabelecida de acordo ao equipamento e modelo de aquisição empregados, bem como peso do paciente. No protocolo (A) a dose de estresse é 3 vezes maior do que o repouso; no protocolo (B) as doses de repouso e estresse são semelhantes, considerando-se nessa situação a diferença de 24 horas entre as aquisições das imagens.

dependendo da técnica e metodologia empregada. Com a utilização da técnica Gated-SPECT este valor é $\geq 50\%$ para ambos os sexos, com algumas referências a valores diferenciados para homens e mulheres, além de diferentes limites estabelecidos de normalidade. Devido a aspectos específicos relacionados à metodologia utilizada para cálculo da FEVE, os valores encontrados em indivíduos de baixa estatura, com cavidade ventricular pequena e/ou ventrículos hipertróficos, principalmente nas mulheres, podem estar superestimados, ultrapassando por vezes valores de 75% a 80%.

Os cálculos da FEVE e dos volumes ventriculares obtidos pela técnica Gated-SPECT podem ser utilizados para estratificação prognóstica. A FEVE $< 45\%$ e volume sistólico final (VSF) > 70 ml associam-se a risco aumentado para morte cardíaca.^{42,43} A análise pode ser realizada tanto em repouso quanto após o estresse, mas preferencialmente em ambas as etapas, considerando-se que disfunções transitórias do VE induzidas pelo próprio exercício físico ou estresse farmacológico podem ser detectadas.

Arritmias cardíacas dificultam a aquisição das imagens sincronizadas pelo ECG, podendo influenciar de forma significativa nos resultados obtidos para a fração de ejeção, inclusive produzir artefatos nas imagens de perfusão miocárdica. Define-se tecnicamente uma janela temporal de variação dos intervalos RR, geralmente em torno de 20%, acima da qual os batimentos passam a ser rejeitados. Tal

situação significa que se houver arritmia que produza variação entre os intervalos RR acima desses limites estabelecidos, como por exemplo, FA persistente, haverá rejeição dos dados correspondentes ao ciclo cardíaco específico e, conseqüentemente, menor estatística de contagens. Nesses casos, as imagens devem ser adquiridas de modo não sincronizado pelo ECG, para evitar a ocorrência de artefatos.

5.4. Estresses Cardiovasculares

O princípio básico de realizar o estresse cardiovascular associado às imagens de perfusão miocárdica consiste em criar heterogeneidade de fluxo sanguíneo entre territórios vasculares irrigados por artérias coronárias normais e com estenoses obstrutivas significantes.^{44,45} Essa heterogeneidade de fluxo regional pode ser visibilizada com o emprego de agentes de perfusão miocárdica.

Na prática, de todos os estresses cardiovasculares existentes, somente o TE e as provas farmacológicas têm sido utilizados.

As duas modalidades de estresses, quer exercício físico ou vasodilatação farmacológica, mostram sensibilidade e especificidade semelhantes para a detecção de DAC pela análise das imagens de perfusão.⁴⁶⁻⁴⁸

Estresse físico: O TE é o método associado de escolha pelos valores diagnóstico e prognóstico já bem estabelecidos em função das variáveis clínicas, hemodinâmicas e

eletrocardiográficas obtidas ao esforço, que adicionam valor incremental aos dados do estudo de perfusão miocárdica. Testes de esforço tem maior chance de alteração em pacientes com doença arterial obstrutiva mais grave e extensa. Angina e/ou diminuição da pressão arterial sistólica (PAS) com carga baixa de exercício são achados de grande importância que se associam a prognóstico adverso e doença coronária de múltiplos vasos. Outros marcadores de mau prognóstico incluem infradesnível do segmento ST de grande magnitude, com aspecto horizontalizado (retificado) ou descendente, de aparecimento precoce em baixas cargas de trabalho ou recuperação tardia após o interromper do esforço, presente em múltiplas derivações, entre outros (Tabela 9).

Alguns estudos têm incorporado variáveis do teste de esforço em escores diagnósticos e prognósticos,⁴⁹ sendo o mais difundido em nosso meio o prognóstico de Duke. Utilizando análise de regressão de Cox, Mark DB et al. propuseram⁵⁰ e validaram⁵¹ o referido escore para esteira ergométrica e emprego do protocolo de Bruce. É calculado pela fórmula:

$$ED = TE (\text{min.}) - (5 \times ST) - (4 \times IA)$$

ou

Score de Duke = tempo de exercício (em minutos) - (5 × desvios de ST em milímetros) - 4 × índice da angina ao esforço

O índice de angina tem valor 0 (zero) se não houver o sintoma durante o exercício, valor 1 (um) se ocorrer dor torácica ao esforço, mas não limitante, e valor 2 (dois) se a dor for impeditiva (intensidade crescente) ao prosseguir do exercício. Assim, são caracterizados a partir dos resultados da equação de regressão:

- **Grupo de alto risco:** aquele com escore ≤ -11 , com taxa anual de mortalidade cardiovascular $\geq 5\%$.
- **Grupo de baixo risco:** pacientes com escore ≥ 5 , com taxa anual de mortalidade cardiovascular $< 1\%$. Na prática clínica, naqueles considerados de alto risco, *a priori* estaria reforçada a indicação de estudo invasivo objetivando o manejo médico e direcionamento do tratamento, quer intervencionista ou não, mas considerando-se sempre

a possibilidade de melhora da morbimortalidade e da qualidade de vida. Nos com resultados intermediários, com valores do escore entre > -11 e $< +5$, exames complementares associados de imagem podem ser necessários para a reclassificação de risco, como:

- Cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) com TE ou vasodilatadores.
- Ressonância cardíaca de estresse com vasodilatadores (técnica associada com o exercício impossibilitada).
- Ecodopplecardiograma de estresse ou mesmo e em condições específicas.
- Angiotomografia computadorizada das artérias coronárias.

Finalmente, nos considerados de baixo risco a conduta se volta primordialmente à prevenção. No entanto, com base crescente de evidências, tais metodologias,⁵² em especial a CPM, revestem-se de importância primordial na quantificação de área isquêmica, mesmo nos pacientes considerados de alto risco, objetivando o auxílio ao direcionamento da conduta médica a ser adotada,⁵³⁻⁵⁸ ainda que não estejam publicadas informações de estudos randomizados como o denominado *Ischemia*, que poderá auxiliar de modo definitivo o melhor manejo para pacientes com áreas extensas de miocárdio em risco.⁵⁹

Ainda, torna-se clara a ênfase dada ao exercício como opção principal na escolha do agente produtor de estresse no sistema cardiovascular, por ser o método mais fisiológico para o desencadeamento de isquemia do miocárdio, a partir da estimulação simpática e aumento dos principais determinantes do consumo de oxigênio do miocárdio (MVO_2), como a FC, pressão arterial e contratilidade miocárdica. Da mesma maneira, o exercício produz vasodilatação coronária por mecanismos bioquímicos, resultando em elevação do fluxo sanguíneo ao miocárdio e maior oferta de oxigênio, suprimindo as necessidades da demanda imposta durante a aplicação de trabalho externo. Tal capacidade de elevação do fluxo coronário, que alcança até três a quatro vezes os valores basais no pico do exercício, na ausência de lesão coronária obstrutiva significativa, representa conceitualmente o fenômeno

Tabela 9 – Parâmetros do teste ergométrico associados a prognóstico adverso e doença coronária de múltiplos vasos

<p>• ECG:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infradesnível do segmento ST ≥ 2 mm, de morfologia descendente, aparecimento precoce (carga metabólica $< 5 - 6$ METs *), envolvendo múltiplas derivações, persistindo por tempo prolongado na fase de recuperação (habitualmente ≥ 5 minutos) - Elevação do segmento ST induzida por esforço, em derivações sem onda "Q" patológica - Taquicardia ventricular reprodutível sintomática ou sustentada (> 30 s) <p>• Carga metabólica $< 5 - 6$ METs*</p> <p>• Incompetência cronotrópica</p> <p>• Pressão arterial sistólica: incapacidade de alcançar valores ≥ 120 mmHg, ou diminuição sustentada de ≥ 10 mmHg, ou cair a valores inferiores aos de repouso durante exercício progressivo</p> <p>• Sintomas: angina pectoris frente à pequena quantidade de trabalho total realizado, geralmente no início do exercício, quando protocolos convencionais são aplicados</p>
--

ECG: eletrocardiograma; MET: equivalente metabólico. *1 MET = consumo de oxigênio em condições de repouso supino, equivalente a $3,5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Atualização

da “reserva coronária”, característica principal da CPM com radiofármacos. Ainda, respeitando-se as limitações e contraindicações da metodologia,⁶⁰ a análise conjunta de ambos os exames, teste de esforço e imagens cardíacas, terá papel fundamental dentro do processo de decisão médica, mas à luz das informações clínicas prévias ou probabilidade pré-teste de DAC obstrutiva.

Entre os aspectos metodológicos principais destacam-se:

- Acesso venoso prévio em um dos membros superiores, com formato em Y (vias separadas), para injeção do radiofármaco no pico do exercício e *flush* sequencial com solução salina, respectivamente.
- Critérios de realização, segurança e interrupção do esforço segundo diretrizes estabelecidas, reafirmando-se a necessidade de prova máxima.⁶¹
- Após administração intravenosa do radiofármaco estimular a continuidade do esforço por mais um minuto.
- Se o radiofármaco for o MIBI-^{99m}Tc (preferência absoluta no Brasil) a aquisição das imagens segue os protocolos convencionais (30 a 60 minutos após o interromper do esforço). Variações no início do tempo de aquisição dependem do tipo de paciente (obesidade, cirurgia abdominal prévia, atividade extracardíaca proeminente nas imagens da fase de repouso, entre outros).
- Se o radioisótopo for o tálio-201 e considerando-se o fenômeno da redistribuição, as imagens devem ser adquiridas até no máximo 10 a 15 minutos após o interromper do esforço.

Provas farmacológicas: Representam ótimas alternativas para avaliação de pacientes com limitação física ou impedimento clínico para se submeterem a testes ergométricos eficazes. Condições mais frequentes encontram-se na Tabela 10. Compreendem em torno de 20% a 30% de todos os casos encaminhados à cintilografia e aproximadamente 50% dos idosos,⁶² sendo os fármacos empregados nessas circunstâncias o dipiridamol, a adenosina, o regadenoson e a dobutamina. Esses induzem vasodilatação máxima e

aumento do fluxo coronário, permitindo a avaliação da reserva coronariana, com poder diagnóstico e prognóstico semelhantes ao exercício^{63,64} que se estende recentemente às populações de idosos e mulheres.^{65,66}

No bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His ou marca-passo artificial com estimulação ventricular, deve-se realizar como primeira opção a prova farmacológica com dipiridamol ou adenosina, objetivando evitar os resultados denominados falso-positivos (alterações da captação relativa do radiofármaco, na ausência de lesão obstrutiva). Esses são ocasionados pela movimentação atípica do septo interventricular que ocorre nessas situações, acentuada quando a cintilografia miocárdica é realizada com o TE. Nesses pacientes, frequentemente, se observa hipocaptação do radiofármaco relacionada de modo mais frequente à região septal, que pode se exacerbar com o teste de esforço, pois o aumento da FC aumenta o movimento paradoxal do septo e, conseqüentemente, reduz a perfusão nessa parede.^{67,68}

Fármacos que induzem vasodilatação primária:

Dipiridamol, adenosina e regadenoson (não disponível em nosso meio para a prática clínica rotineira) provocam aumento importante do fluxo coronário nas artérias normais e pequeno ou inexistente nas com estenose funcionalmente significativa, resultando, então, na heterogeneidade relativa de fluxo entre as paredes do VE. Durante a vasodilatação máxima, quando injetado o radioisótopo, também será observada a diferença na captação relativa do radiofármaco pelas paredes do VE, possibilitando o diagnóstico de doença coronária:

- **Dipiridamol:** para o dipiridamol a dose total é de 0,56 mg.kg⁻¹ até uma dose máxima de 60 mg ou seis ampolas (uma ampola de 2 ml = 10 mg), com administração intravenosa, preferentemente, em bomba de infusão no tempo de 4 minutos, diluída em 50 ml de soro fisiológico (SF). Pode, alternativamente, ser injetado manualmente (seringa de 20 ml), utilizando-se o mesmo diluente. É possível também utilizar-se dose total mais elevada de 0,84 mg.kg⁻¹ em casos selecionados. O radiofármaco é administrado no momento de hiperemia ou vasodilatação

Tabela 10 – Principais indicações para a realização do estresse farmacológico em pacientes com alguma contraindicação ou limitação em realizar o teste ergométrico^{24,46}

- Sequelas motoras de insuficiência vascular cerebral e patologias musculoesqueléticas degenerativas ou inflamatórias
- Insuficiência cardíaca congestiva compensada
- Doença pulmonar obstrutiva crônica com restrição funcional importante, mas sem quadros de hiperreatividade recentes
- Baixa capacidade funcional
- Outras condições não cardíacas que resultem em inabilidade na realização de exercício eficaz
- Hipertensão arterial grave
- Arritmias ventriculares complexas desencadeadas pelo esforço
- Avaliação cardiológica pré-operatória de cirurgia vascular abdominal de grande porte
- Presença de distúrbios da condução intraventricular pelo ramo esquerdo
- Estratificação de risco na evolução recente do infarto do miocárdio
- Uso de fármacos que interfiram na elevação do consumo de oxigênio
- Na presença de estimulação elétrica artificial

máxima, 2 a 4 minutos após o término do dipiridamol (Figura 4). O dipiridamol inibe a ação da enzima adenosina deaminase, que degrada a adenosina endógena, além de bloquear a recaptação da adenosina pela membrana celular, com conseqüente aumento da concentração extracelular e vasodilatação coronária resultante. Sua meia-vida biológica é de aproximadamente 45 minutos.

- **Adenosina:** a dose habitual é de $140 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, administrada obrigatoriamente em bomba de infusão contínua por 6 minutos, diluída em 50 ml de SF, sendo a injeção do radiofármaco realizada no terceiro minuto por outra via intravenosa de acesso (Figura 5). Há, ainda, a possibilidade da injeção da solução pelo tempo de 4 minutos, com a aplicação do radiofármaco no segundo minuto.⁶⁹ Como as xantinas bloqueiam o efeito vasodilatador, deve-se orientar o paciente a suspender por 24 horas, na prova agendada com dipiridamol e por 12 horas quando a adenosina for a opção, o uso de fármacos ou quaisquer produtos, bebidas ou alimentos que contenham metilxantinas e teofilinas, incluindo café, chá, refrigerantes, chocolate, bebidas energéticas, medicamentos analgésicos compostos que contenham cafeína, em especial para tratamento de dores musculares e cefaleia de origem vascular (enxaquecas), entre muitos outros. Listas referenciais podem ser disponibilizadas para consulta.⁷⁰ A adenosina induz vasodilatação coronária por ativação específica dos receptores A_{2A} da membrana celular, resultando em aumentos do fluxo coronário até 4 a 5 vezes os valores de repouso.

A acurácia para a detecção de DAC empregando a CPM é comparável entre os dois fármacos. Vale relembrar

que nos estudos que empregam dipiridamol e adenosina é relativamente menor a ocorrência de modificações do segmento ST, mesmo em pacientes com DAC obstrutiva. Por vezes, apenas a diferença relativa de fluxo observada em pacientes com diferentes graus de obstrução luminal e de reserva coronária é que determina os defeitos perfusionais, sem a presença obrigatória de isquemia. Para essa condição há a necessidade de circulação colateral, que ocasiona o fenômeno de roubo de fluxo, com conseqüente alteração da contratilidade. Mesmo assim, a sensibilidade das imagens cintilográficas associadas ao emprego dos agentes farmacológicos ou do teste de esforço é semelhante. Os efeitos adversos à utilização dos fármacos ou “paraefeitos”^{23,71} ocorrem em aproximadamente 50% quando o dipiridamol é empregado e em até 80% dos pacientes quando a opção é a adenosina, sendo comuns a cefaleia, tontura, rubor facial, calor, dor torácica, alterações de ST, entre outros (Tabelas 11 e 12).⁷² Tais manifestações são, geralmente, de curta duração e revertidas na sua maioria com a administração de aminofilina intravenosa na dose de 1 a 2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ou 72 mg (3 ml) a 240 mg (10 ml ou uma ampola) após 2 minutos da injeção do radiotraçador, quando a CPM é associada ao dipiridamol. Para a adenosina não há a necessidade da injeção de antagonistas, considerando-se a sua meia-vida plasmática ultracurta, de dois a 10 segundos, sugerindo-se apenas a interrupção da infusão da solução. Quando há impossibilidade médica da realização de ambas as modalidades, estresse físico ou vasodilatação farmacológica com dipiridamol ou adenosina, a administração intravenosa de solução de dobutamina pode representar a associação de escolha para a avaliação da reserva de fluxo coronário,

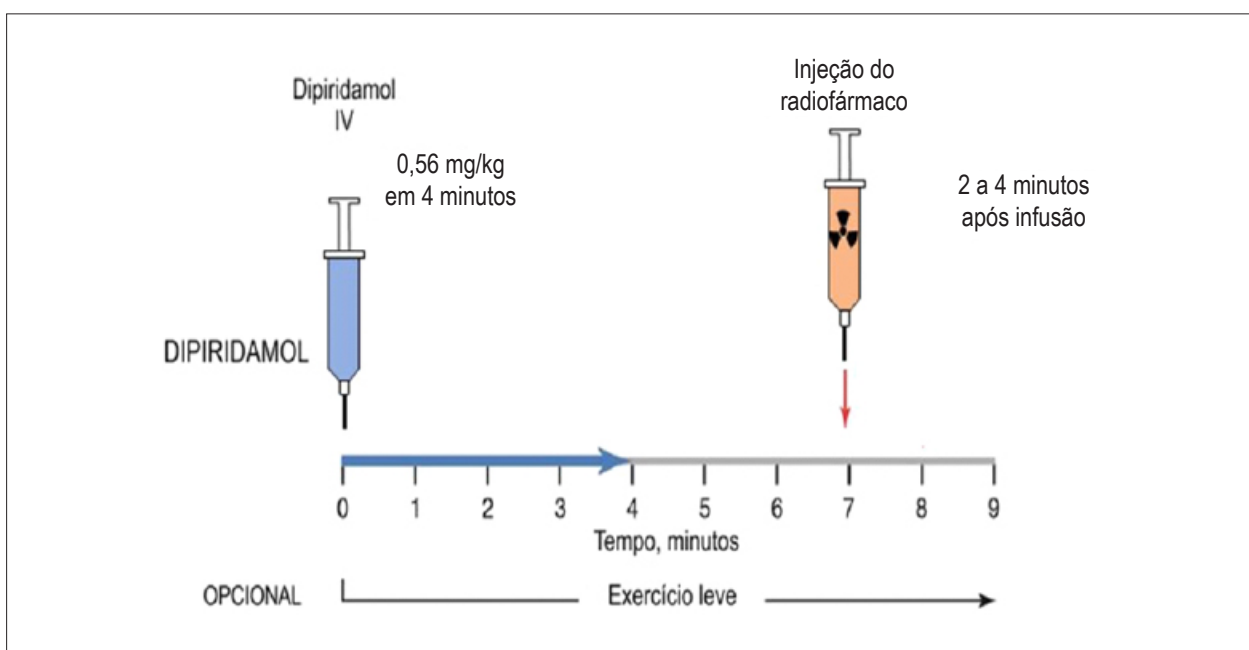


Figura 4 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à injeção de dipiridamol. O momento de vasodilatação ou hiperemia coronária máxima ocorre entre 2 a 4 minutos após o término da administração intravenosa (seta azul, 4 minutos) do dipiridamol, sendo então injetado o radiofármaco (tetrofosmin-^{99m}Tc ou MIBI-^{99m}Tc, seringa laranja). A observação clínica deve ser contínua durante toda a prova, com registros de pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma a cada 2 minutos ou de acordo à decisão médica, em tempo total habitual de 9 a 10 minutos.^{24,46}

Atualização

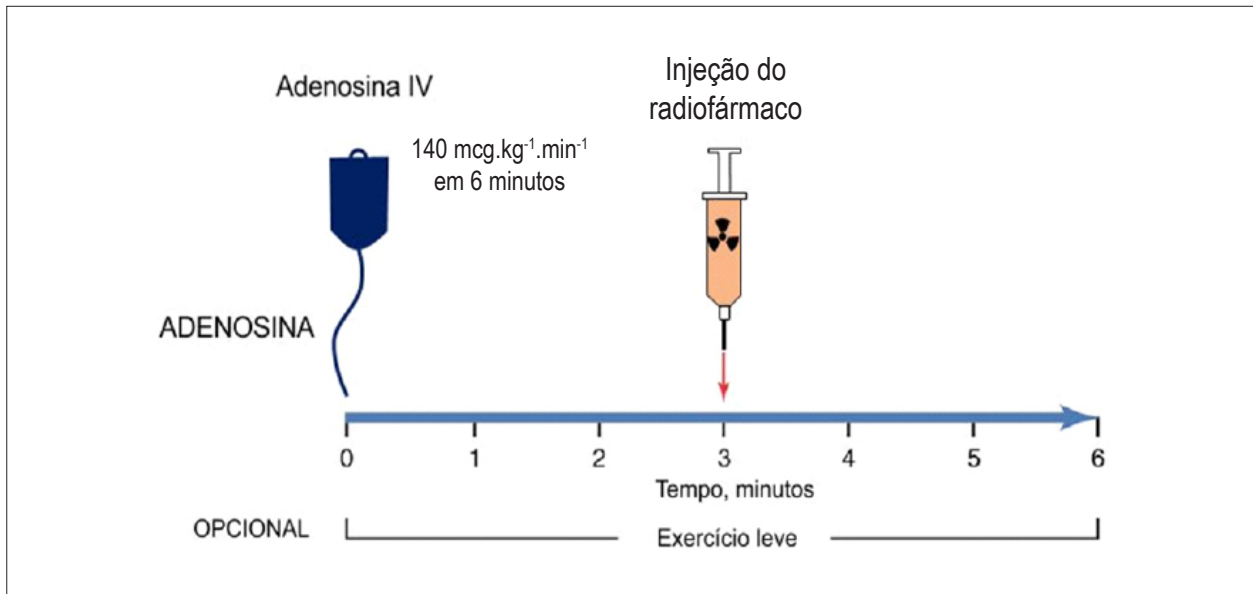


Figura 5 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à injeção de adenosina. A necessidade de administração intravenosa contínua da solução se faz devido à meia-vida plasmática ultracurta (2 a 10 segundos) do fármaco, objetivando a manutenção da hiperemia coronária, que é máxima próxima ao terceiro minuto. Nesse momento é injetado o radiofármaco (MIBI-^{99m}Tc). Após o término da solução aos 6 minutos, são mantidos os controles habituais de pressão arterial, frequência cardíaca e registros eletrocardiográficos por tempo variável de 4 a 6 minutos.^{24,46}

Tabela 11 – Efeitos adversos ou “paraefeitos” relacionados à administração intravenosa de dipiridamol para realização da cintilografia de perfusão miocárdica^{24,46}

Efeitos adversos ou paraefeitos	%
Dor torácica	20
Cefaleia	12
Tontura	12
Alterações de ST	8
Extrassístoles ventriculares	5
Náusea	5
Hipotensão arterial	5
Rubor facial	3
Bloqueio atrioventricular	2
Infarto do miocárdio fatal ou não	Extremamente raro
Qualquer evento menor	50

Tabela 12 – Efeitos adversos ou “paraefeitos” relacionados à administração intravenosa por bomba de infusão de adenosina para realização da cintilografia de perfusão miocárdica^{24,46}

Efeitos adversos ou paraefeitos	%
Rubor facial	35 a 40
Dor no peito	25 a 30
Falta de ar	20
Tontura	7
Náusea	5
Sintomas de hipotensão	5
Bloqueio atrioventricular	8
Alterações de ST	5-7
Fibrilação atrial	Relatos de casos
Crise convulsiva	Relatos de casos
AVC hemorrágico/íscêmico	Relatos de casos
Qualquer evento menor	80

AVC: acidente vascular cerebral.

frente à elevação do MVO_2 . As contraindicações ao uso de dipiridamol e da adenosina estão listadas na Tabela 13.

Finalmente, torna-se importante ressaltar que, tanto para dipiridamol como adenosina não se observa elevação significativa do MVO_2 , traduzido na prática clínica pelo produto da frequência cardíaca (FC) × pressão arterial sistólica (PAS) ou duplo produto. Durante o estímulo farmacológico verifica-se geralmente queda dos valores de PAS próxima a 10% e elevação da FC na mesma proporção, de modo aproximado, sem consequente aumento do MVO_2 .

Fármacos que promovem a elevação do consumo de oxigênio miocárdico: Representam alternativa para os pacientes que não podem submeter-se ao TE ou provas farmacológicas com *dipiridamol* ou *adenosina*. Por exemplo, pacientes com alguma contraindicação ou limitação para a prova de esforço que tem doença pulmonar obstrutiva com crises recentes de hiperreatividade brônquica, hipotensão

Tabela 13 – Contraindicações para o uso da adenosina e do dipiridamol^{24,46}

Absolutas
• Doença Broncoespástica em atividade, crises de hiperreatividade recentes (< 3 meses), estado de mal asmático
• Bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, na ausência de marca-passo
• Hipotensão arterial (pressão arterial sistólica < 90 mmHg)
• Ataque isquêmico transitório ou acidente cerebrovascular recente (< 2 meses)
• Uso recente (menor que 24 horas) de dipiridamol para os pacientes que irão receber adenosina
Relativas
• História de doença pulmonar reativa, sem crises recentes (> 3 meses)
• Doença do nó sinusal
• Bradicardia sinusal acentuada
• Doença carotídea grave bilateral

arterial (PAS < 90 mmHg), lesões obstrutivas significativas nas artérias carótidas de ambos os lados. Ainda como modalidade alternativa em pacientes com indicação para dipiridamol ou adenosina que tenham ingerido substâncias derivadas de cafeína ou metil-xantinas (antagonistas competitivos) nas últimas 24 e 12 horas, respectivamente. O mais utilizado é a *dobutamina*, que exerce ação nos receptores beta1 (β -1) adrenérgicos, com estimulação

inotrópica e cronotrópica dependente da dose infundida, além de efeitos diretos sobre os beta-2 (β -2) receptores, com resposta de vasodilatação periférica. Verifica-se o aumento do débito cardíaco, da FC e da PAS, levando ao aumento do MVO_2 e, conseqüentemente, à vasodilatação coronariana.

Protocolo: inicia-se a administração venosa da solução (250 mg de dobutamina diluída em 250 ml de solução fisiológica - 1 mg para cada 1 ml) por bomba de infusão na dose de $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ por 3 minutos (primeira etapa), seguindo-se $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ por 3 minutos (segunda etapa) e acrescentando-se a cada três min $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (terceira e quarta etapas) até o máximo de $40 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (Figura 6).^{73,74} Nos pacientes que não alcançarem a FC submáxima e sem evidências de isquemia, pode-se associar atropina intravenosa (0,25 a 2 mg) e realizar esforço isométrico com manobras de *hand grip* (p. ex., compressão contra uma bola de tênis). Estudo nacional demonstrou que o uso precoce de atropina (após a primeira fase de infusão de dobutamina) é seguro, reduz o tempo de infusão e as queixas durante o estresse, sem afetar a precisão diagnóstica.⁷⁵ Adicionalmente, a presença de defeitos perfusionais induzidos pelo estresse farmacológico e anormalidades desencadeadas da motilidade agregam valor prognóstico incremental à prova, validadas recentemente com a utilização de câmaras ultrarrápidas (tecnologia CZT).⁷⁶ As contraindicações para o uso da dobutamina encontram-se na Tabela 14. Os pacientes em uso de betabloqueador devem descontinuar a medicação de 48 a 72 horas antes da prova. Especial atenção deve ser direcionada aos pacientes com broncoespasmo que estejam realizando a CPM associada à dobutamina, que tem meia-vida plasmática em torno

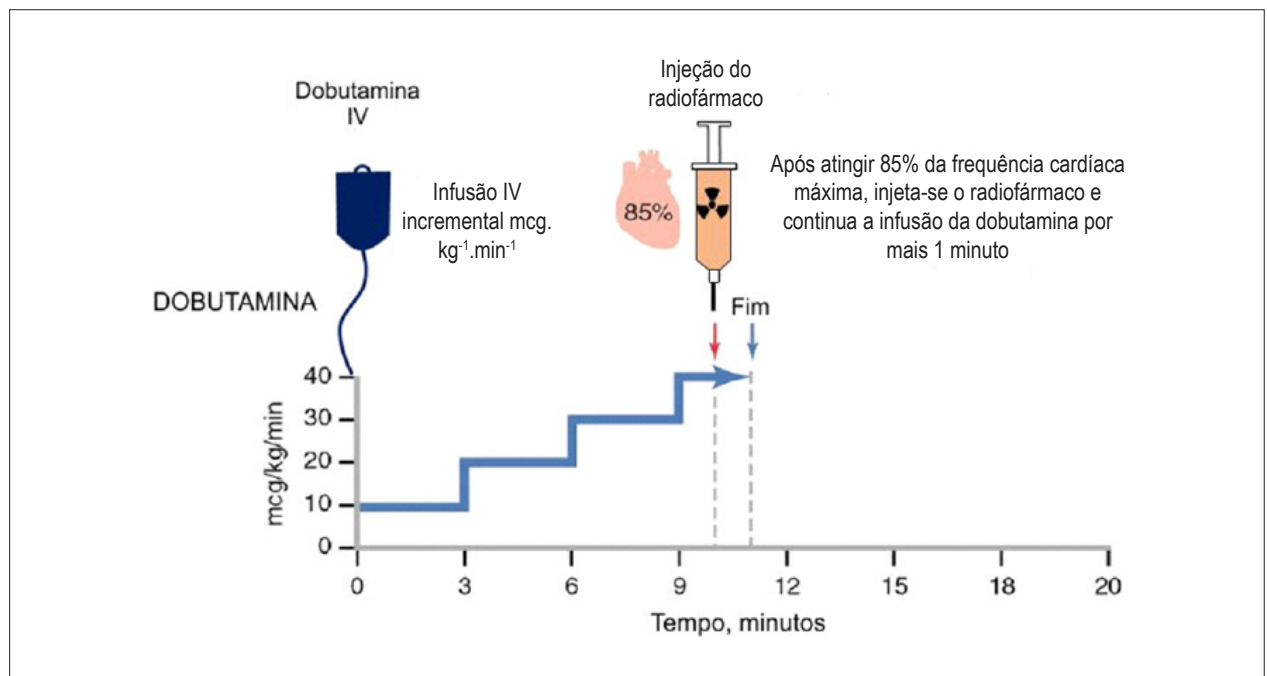


Figura 6 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à administração intravenosa de solução de dobutamina (250 mg ou uma ampola diluída em 250 ml de soro fisiológico). Pode-se iniciar com dose alternativa inicial de $5 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, por 3 minutos, e sequencialmente doses crescentes a cada 3 minutos, até $40 \text{ mcg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ou atingir 85% da frequência cardíaca máxima (explicação na figura e no texto), quando então o radiofármaco ($\text{MIBI}^{99\text{mTc}}$ ou $\text{tetrofosmin}^{99\text{mTc}}$) é injetado. Em caso de elevação inadequada da frequência cardíaca e na ausência de contraindicações (glaucoma, hipertrofia prostática), atropina é recomendada adicionalmente, de modo precoce ou a partir da terceira etapa, bem como manobras de "hand grip" para potencializar o aumento da FC.^{24,26}

Atualização

de 2 a 3 minutos, considerando-se que o antagonista da mesma é o metoprolol na dose intravenosa de 5 mg e que é contraindicado na presença de doença pulmonar obstrutiva. Os eventos adversos ou paraefeitos mais frequentes com a administração da solução de dobutamina encontram-se na Tabela 15. Para a reversão dos mesmos, além do metoprolol, outro betabloqueador de ação curta, via intravenosa, como o esmolol (0,5 mg.kg) é disponível, devendo ser injetado após o primeiro minuto da injeção do radiotraçador.

Estresse combinado: A associação de exercício dinâmico com baixa carga de trabalho (p. ex., até o segundo estágio do protocolo de Bruce ou até sensação de ligeiro cansaço, equivalente à numeração “13” da escala de percepção subjetiva do esforço de Borg) aos vasodilatadores têm evidenciado a redução da atividade subdiafragmática (hepática) e melhora da razão de atividade de radiação emitida entre órgão-alvo e vísceras (*background*), com consequente melhora na qualidade das imagens.⁷⁷ Da mesma forma, observa-se diminuição da ocorrência e intensidade dos efeitos adversos decorrentes da infusão de dipiridamol ou adenosina,

bem como da incidência de bloqueios atrioventriculares. Esse protocolo é ideal para pacientes que conseguem exercitar-se, mas estão em uso de medicações que impedem o aumento da FC (betabloqueadores, antiarrítmicos, entre outros).

Novos fármacos: Existem três tipos de receptores da adenosina (Tabela 16). A utilização de agonistas seletivos específicos dos receptores A_{2A} tem evidenciado hiperemia coronariana adequada e menor intensidade de efeitos sistêmicos, especialmente dor torácica e bloqueio atrioventricular. Estudo multicêntrico,⁷⁸ duplo-cego, randomizado (regadenoson ou adenosina) envolvendo 784 pacientes mostrou que as informações diagnósticas foram semelhantes e não houve efeitos adversos sérios, porém, o uso de regadenoson foi melhor tolerado que a adenosina. Bloqueio atrioventricular de segundo grau ocorreu em três pacientes com adenosina e em nenhum com regadenoson. A curta meia-vida biológica do regadenoson minimiza e limita a duração dos efeitos adversos, diminuindo o tempo de monitoração. É administrado em bolus e não requer ajuste da dose para o peso corporal (Figura 7). Seu uso é promissor em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. A incidência de complicações sérias⁷⁹ com a realização dos estresses cardiovasculares estão referidas na Tabela 17.

Tabela 14 – Contraindicações para o uso de dobutamina^{24,46}

Absolutas	
•	Arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial e taquicardia ventricular (sustentada e não sustentada)
•	Estenose aórtica grave e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
•	Hipotensão arterial sistólica (< 90 mmHg), hipertensão arterial sistólica não controlada (sistólica > 200 mmHg), hipertensão grave ou estágio III
•	Angina instável ou infarto do miocárdio recente
•	Aneurismas ou dissecação da aorta
•	Insuficiência vascular cerebral sintomática
•	Presença de cardiodesfibrilador implantado
•	Alterações no metabolismo de potássio
Relativas	
•	Aneurisma de aorta abdominal (> 5 cm de diâmetro)
•	Presença de trombos em ventrículo esquerdo
•	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo < 25% (devido ao aumento de risco de arritmias ventriculares)

Tabela 15 – Efeitos adversos relacionados à infusão de dobutamina para realização da cintilografia de perfusão miocárdica^{24,46}

Efeitos adversos	%
Alterações de ST	33
Dor precordial	31
Palpitação	29
Cefaleia	14
Rubor facial	14
Dispneia	14
Arritmias significativas (supraventriculares e ventriculares)	8 a 10

5.5. Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão à Cintilografia do Miocárdio com Radioisótopos

O fluxo coronário em repouso é de 1 ml.g.min⁻¹, elevando-se de 3 a 5 vezes durante vasodilatação ou hiperemia máximas, em estresse físico ou provas farmacológicas (Figura 8).²⁸ Na presença de lesão coronária obstrutiva, o fluxo coronário em repouso diminui a partir de estreitamentos superiores a 80%, por esgotamento da reserva coronária. Quando a aplicação de estresse físico ou farmacológico é realizada, observa-se esgotamento precoce da reserva de fluxo coronário, que passa a exibir queda, geralmente a partir de lesões com estreitamento luminal de 50%.⁸⁰ Tais informações encontram validação na atualidade com base nas medidas invasivas da reserva de fluxo coronário (RFC), reserva de fluxo fracionado (FFR) e reserva de fluxo instantânea (IFR), consideradas como “padrão” para a caracterização de isquemia miocárdica, algumas reproduzidas também de modo não invasivo por metodologia PET.⁸¹⁻⁸⁶ Considera-se que as provas de estímulo farmacológico com dipiridamol ou adenosina associadas à CPM, frequentemente, resultam em fluxos coronários na faixa de 4 ml por grama de miocárdio por minuto,⁸⁷⁻⁸⁹ gerando padrões homogêneos de captação relativa dos

Tabela 16 – Tipos de receptores existentes na membrana celular e de respostas aos estímulos

Tipo	Efeitos resultantes
A1	Bloqueio atrioventricular
A2a	Vasodilatação arteriolar coronária
A2b	Vasodilatação periférica, broncoespasmo
A3	Broncoespasmo

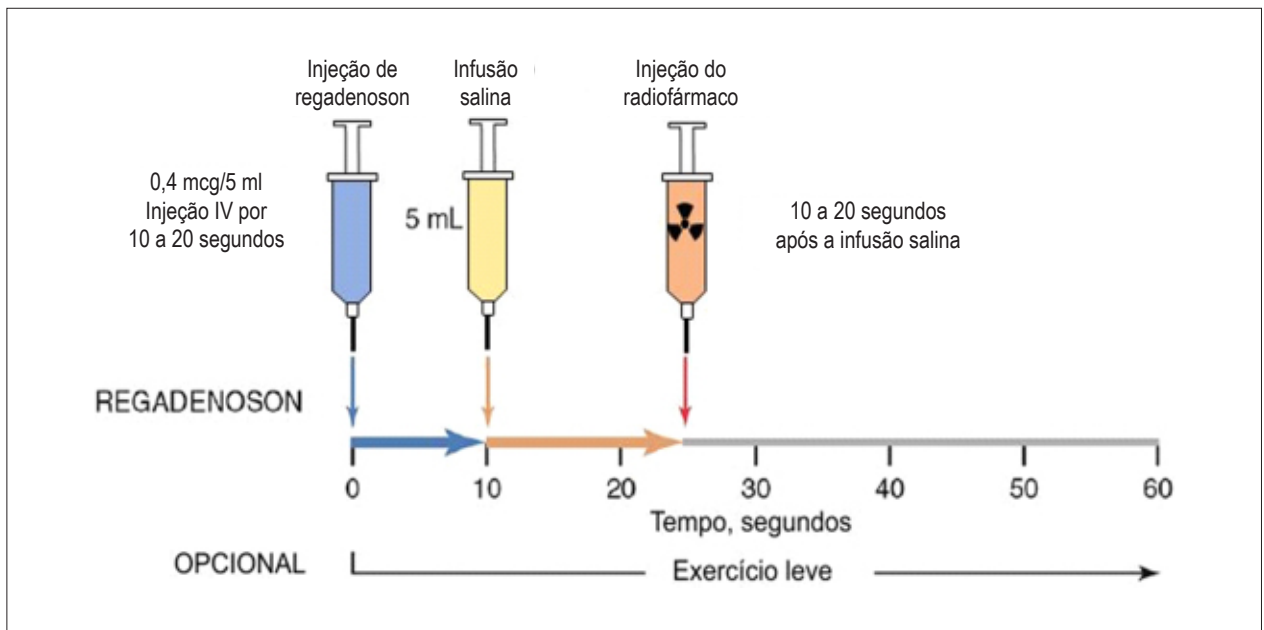


Figura 7 – Cintilografia de perfusão do miocárdio associada à administração intravenosa de regadenoson, agonista específico dos receptores de adenosina A2A da membrana celular. A ativação do receptor produz vasodilatação coronária com consequente aumento do fluxo, semelhante ao dipiridamol e adenosina. A concentração plasmática máxima é alcançada de 1 a 4 minutos após a injeção, com meia-vida biológica da primeira fase de 2 a 4 minutos. Seguem-se mais duas fases, intermediária e tardia, com duração aproximada de 30 minutos (perda dos efeitos farmacodinâmicos) e 2 horas (declínio da concentração plasmática). A injeção do radiofármaco MIBI-99mTc ou tetrofosmin-99mTc é realizada em momento de hiperemia máxima, próximo a 30 segundos após a injeção do regadenoson.

Tabela 17 – Eventos adversos sérios relacionados aos estresses cardiovasculares (taxa de eventos observada por 1.000 indivíduos)⁷⁹

Eventos sérios	TE	Dobuta	Dipi	Adeno	Regad.
Algum evento	0,1 a 3,46	2,988	0,714 a 2,6	0,97	RC
Morte	0 a 0,25	RC	0,5	RC	RC
FV/TV	0 a 25,7	0,6 a 1,35	NR	NR	NR
IAM	0,038	0,3 a 3	1	0,108	RC
Ruptura cardíaca	Desc.	RC	NR	NR	NR
BAV alto /ASS	Desc.	NR	RC	RC	RC
Broncoespasmo	Desc.	NR	1,5	0,76	RC
AVC/AIT	Desc.	RC	NR	Nr	RC
FA	Desc.	5 a 40	NR	Nr	RC
Convulsão	Desc.	RC	NR	1,5	RC

ASS: assistolia; AVC/AIT: acidente vascular cerebral/ataque isquêmico transitório; BAV: bloqueio atrioventricular; Desc.: desconhecido; FA: fibrilação atrial; FV/TV: fibrilação ventricular/taquicardia ventricular; IAM: infarto agudo do miocárdico; NR: não referido; RC: relato de caso; TE: teste ergométrico; Dobuta: dobutamina; Dipi: dipiridamol; Adeno: adenosina; Regad: regadenoson.

radioisótopos no miocárdio e imagens cintilográficas consideradas normais, quando as artérias coronárias estão isentas de processo aterosclerótico. No entanto, há situações específicas em pacientes com doença multiarterial balanceada (lesões em três artérias com reserva coronária semelhante) no qual as imagens de perfusão apresentam-se com distribuição aparente homogênea do radiofármaco.⁹⁰

Sob o ponto de vista conceitual deve-se ter a compreensão que as imagens cintilográficas têm sua gênese baseada

na captação relativa do radiofármaco, injetado por via intravenosa durante exercício físico ou provas farmacológicas, de modo predominante pelo miocárdio ventricular esquerdo. A comparação da captação do radiofármaco entre as paredes ventriculares é expressa nas imagens a partir de uma escala de cores, criadas por programas específicos de computador que, além de permitir a análise subjetiva da perfusão, possibilitam a avaliação semiquantitativa e quantitativa da área de miocárdio acometido.

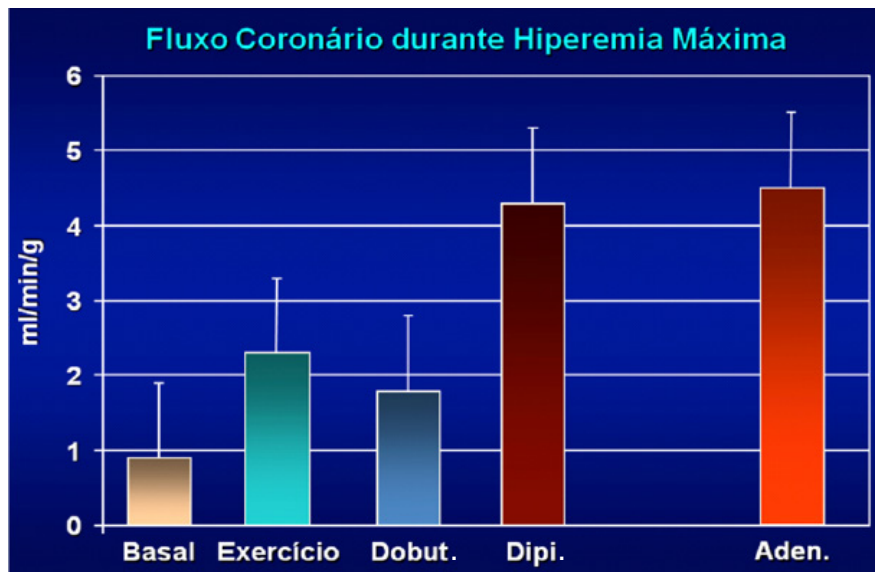


Figura 8 – Atuação das diferentes provas de estresse e de estímulo sobre a elevação do fluxo coronário e valores alcançados durante hiperemia máxima. Basal: fluxo coronário em repouso - 1 ml.min.g⁻¹; Exercício: valor alcançado em torno de 2,5 a 3,5 vezes em relação ao fluxo basal; Dobut. (dobutamina) - valor alcançado em torno de 2,0 a 2,5 vezes em relação ao fluxo basal; Dipi. (dipiridamol) e Aden. (adenosina): - valor alcançado até 5,0 vezes o fluxo coronário basal.²⁸

5.6. Possibilidade de Resultados das Imagens Cintilográficas, Empregando as Análises Qualitativa, Semiquantitativa e Quantitativa

Análise qualitativa ou visual: Pela simples inspeção das imagens, resultantes de um estudo tomográfico de perfusão e função ventricular (técnica de Gated-SPECT), pode-se avaliar indiretamente o fluxo sanguíneo e a contratilidade regional do miocárdio ventricular esquerdo. As imagens tomográficas são reconstruídas como múltiplos cortes orientados ao longo do eixo anatômico do VE, definindo-se as regiões correspondentes e respectivas relações com os territórios coronários. Os cortes são realizados nos eixos menor, maior vertical e maior horizontal (Figura 9). A caracterização da captação do radiofármaco MIBI-^{99m}Tc ou Tetrofosmin-^{99m}Tc, nas duas etapas do exame (repouso e estresse, protocolo de 1 dia) e do tâlio-201 nas fases de estresse e redistribuição volta-se às regiões anterior, septal, inferior, lateral e apical do VE (Figura 9). Na projeção em eixo menor são utilizados cortes tomográficos transversais ao VE, com varredura desde o ápice ou porção distal, meio de cavidade, até porção basal. Cada região e subdivisões são identificadas numericamente, de acordo com sistemas de escores estabelecidos, objetivando a padronização da análise segmentar do miocárdio do VE para o estudo da perfusão. Aceita-se de modo consensual a divisão em 17 segmentos, resultando em menor subjetividade na interpretação (Figura 10 e Tabela 18). Os diferentes padrões de captação e retenção dos radiofármacos permitem a diferenciação de tecidos normais, isquêmicos e fibróticos. O miocárdio normal apresenta captação semelhante nas duas fases, estresse e repouso/redistribuição; o miocárdio isquêmico apresenta hipocaptação relativa nas imagens de

estresse e captação normal nas de repouso/redistribuição. O tecido fibrótico, por sua vez, apresenta hipocaptação relativa nas duas fases do estudo. Se o tecido fibrótico coexistir com miocárdio isquêmico, mas viável, observar-se-á hipocaptação relativa na fase de estresse com melhora parcial na fase de repouso/redistribuição. O miocárdio hibernante também pode apresentar-se como hipocaptação persistente, ou seja, hipocaptação semelhante tanto na fase de estresse como na fase de repouso. Para fazer a diferenciação com tecido fibrótico, pode-se realizar a pesquisa de miocárdio viável com tâlio-201, sendo, por vezes, necessário acrescentar outra fase ou etapa, a da redistribuição tardia ou a da reinjeção, interpretando-se da mesma forma.

Análise semiquantitativa: Objetivando avaliar numericamente a intensidade da captação do radiofármaco (perfusão), dentro da padronização estabelecida (modelo de 17 segmentos) para o miocárdio VE e a menor subjetividade na interpretação, desenvolveram-se escores específicos: **a) perfusão** – considera uma escala numérica: **0** = normal; **1** = tênue ou discreta hipocaptação do radiofármaco; **2** = moderada hipocaptação; **3** = acentuada hipocaptação; **4** = ausência de captação do radiofármaco. Habitualmente, os escores 3 ou 4 associam-se à estenose coronariana > 90%. Portanto, quanto maior for o número de segmentos acometidos, maior a extensão do processo e quanto maior a soma dos escores, maior a gravidade, com inquestionável valor prognóstico em portadores de DAC. Calcula-se o somatório dos valores atribuídos a cada segmento, representativo da fase de estresse e denominada **SSS** (*summed stress score* ou somatório do escore de estresse), repetida na fase basal ou de redistribuição, recebendo o nome de **SRS** (*summed rest/*

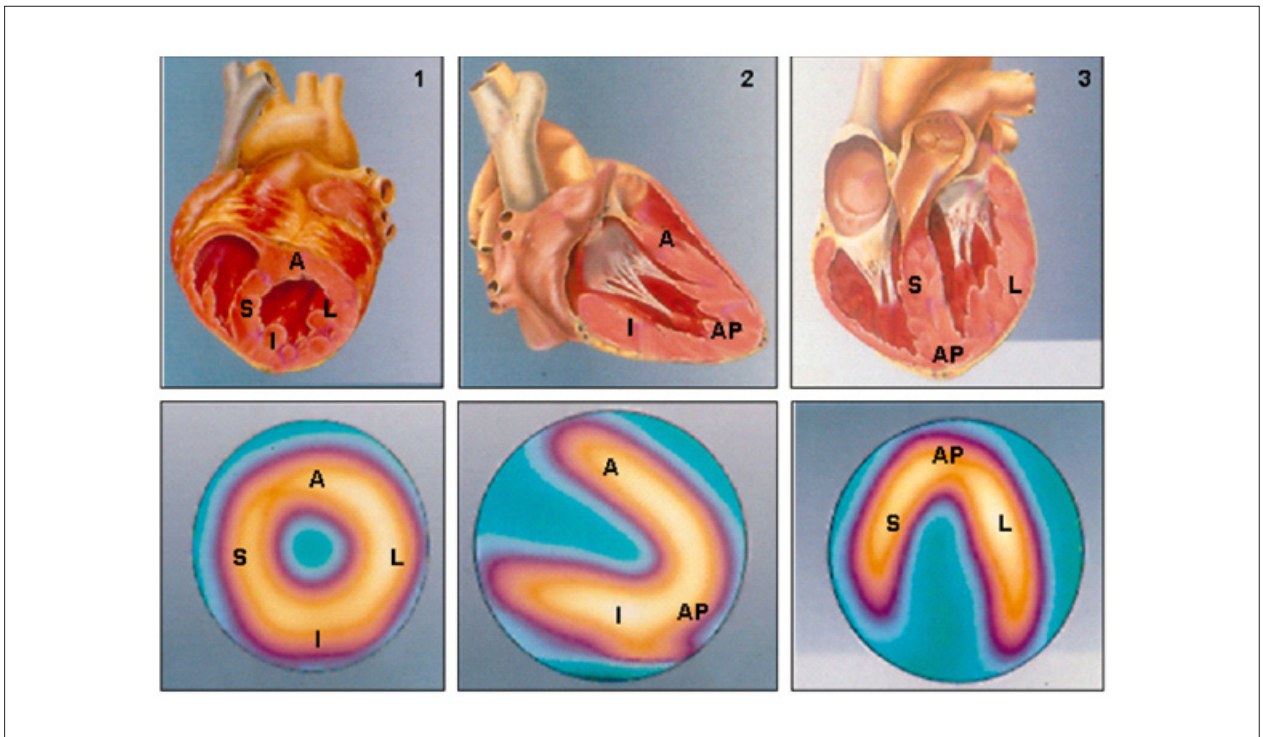


Figura 9 – Reconstrução bidimensional das imagens cintilográficas representando padrão normal de perfusão (imagens inferiores), segundo os cortes em eixo menor (1), maior vertical (2) e maior horizontal (3) e respectiva correspondência dos cortes anatômicos (imagens superiores). A: anterior; AP: apical; I: inferior; L: lateral; S: septal. Modificado de Mastrocola LE.¹⁹⁵

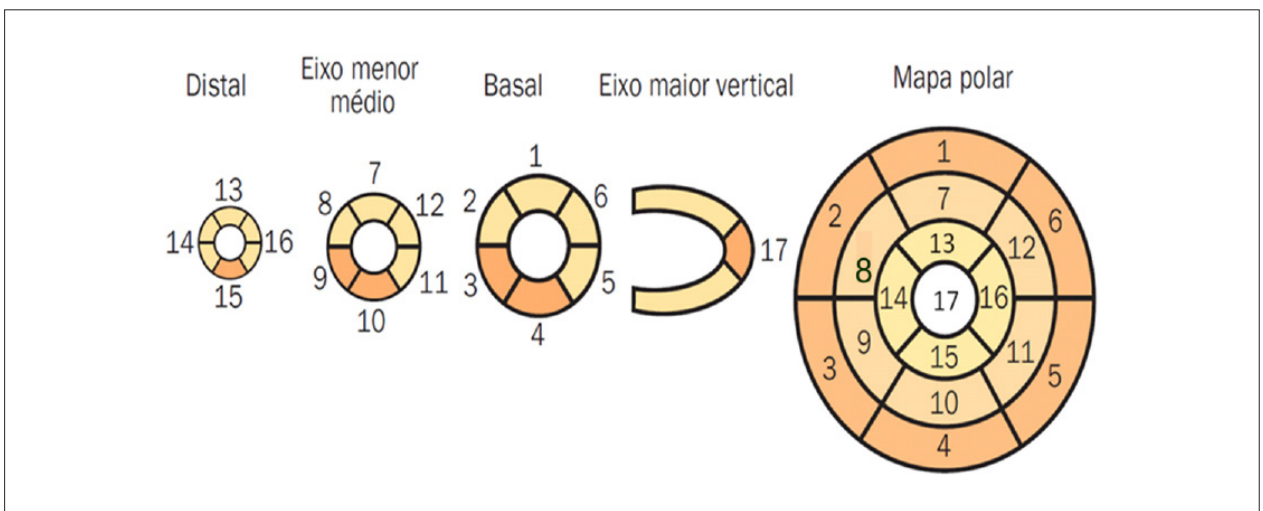


Figura 10 – Modelo de segmentação numérica do miocárdio ventricular esquerdo em 17 partes, considerando-se os cortes tomográficos nos eixos menor e maior vertical (porções distal ou apical, média e basal ou proximal), representando as regiões miocárdicas; adicionalmente, visualiza-se a correspondência dos segmentos na apresentação sob a forma de mapa polar, que traduz a distribuição do radiofármaco pelo miocárdio ventricular esquerdo sob a forma de um círculo, em que o centro corresponde ao ápice e as partes periféricas às porções basais. A correspondência entre a classificação numérica e respectivos segmentos encontra-se descrita na Tabela 18.

redistribution score ou somatório do escore de repouso). A diferença entre o **SSS** e o **SRS** mede o grau de reversibilidade ou de hipocaptação transitória, chamada de **SDS** (summed difference score ou somatório da diferença dos escores de

estresse e repouso). De acordo com Hachamovitch et al.^{56,57} valores numéricos de **SSS** < 4 são considerados normais, entre 4 e 8 discretamente anormais, entre 9 e 13 moderadamente anormais e > 13 francamente anormais. Ressalta-se que

Atualização

Tabela 18 – Classificação numérica da divisão segmentar do miocárdio ventricular esquerdo em 17 partes, nos cortes em eixo menor e maior vertical

	Porção distal/ apical	Porção média	Porção proximal/ basal
Anterior	13	7	1
Anterosseptal	–	8	2
Inferosseptal	–	9	3
Septal	14	–	–
Inferior	15	10	4
Inferolateral	–	11	5
Anterolateral	–	12	6
Lateral	16	–	–
Ápice	17	–	–

Obs: a região apical compreende o ápice (17) e a porção distal ou apical de todas as paredes (13, 14, 15, 16)

valores de **SSS < 4**, não necessariamente zero, são entendidos como normais, pois existem regiões do miocárdio que evidenciam menor concentração do radiofármaco por si só e, conseqüentemente, podem ter valor atribuído diferente de zero.

Análise quantitativa: *Mapas polares:* são reconstruções bidimensionais ou tridimensionais do VE, elaboradas inicialmente com o propósito de englobar, em apenas uma imagem, a distribuição relativa do radiofármaco por todo o coração. São apresentados sob forma circular, assemelhando-se a um alvo, recebendo também a denominação de *Bull's Eye*. A captação do radiofármaco, representativa da perfusão, é demonstrada por uma escala de cores, sendo que o ápice do VE ocupa o centro do “alvo” e a periferia do círculo a base do coração (Figura 10). Os programas que permitem reconstruir tais imagens possibilitam a quantificação porcentual da área hipocaptante, quando são comparadas imagens de um banco de dados de indivíduos normais do mesmo sexo e idade. Os defeitos de perfusão podem também ser quantificados pelo número de pixels de determinada região e os desvios padrão existentes de afastamento em relação às áreas de perfusão normal.

Podem também ser obtidos mapas polares com parâmetros relativos à função ventricular, tais como motilidade e espessamento sistólico das paredes do VE. Tais métodos de análise quantitativa servem como complementação para auxílio na análise visual qualitativa ou semiquantitativa.

Avaliação da função ventricular com agentes de perfusão:

De maneira análoga à descrita no estudo de perfusão, a análise segmentar contrátil do VE emprega escores de motilidade e espessamento sistólico para cada segmento, considerando-se também a divisão em 17 segmentos, visibilizados nos cortes em eixo menor (regiões distal, meio da cavidade e proximal) e eixo maior vertical (regiões anteroapical e inferoapical). Valores numéricos são atribuídos. A análise da motilidade das paredes do VE é feita diretamente no monitor do computador, visibilizando-se o contorno subendocárdico, sendo que a

análise do espessamento sistólico deve ser direcionada à escala de cores escolhida para um grupo de imagens. Na presença de espessamento dentro dos limites normais, observa-se incremento nas cores, em direção ao fundo de escala. Adicionalmente, pode-se obter o porcentual de espessamento de cada região. Para os cortes distais e médios do eixo menor, bem como para o ápice, o espessamento médio normal é em torno de 40%, com **escore zero (0)**. Espessamentos entre 30% e 40% são interpretados como limítrofes, de 20% a 30% são considerados como **escore 1** (redução discreta), de 10% a 20% **escore 2** (redução moderada a acentuada) e menos de 10% **escore 3** (ausência de espessamento). No corte proximal (ou basal) do eixo menor, o espessamento considerado normal é em torno de 20%, não se usando **escore 1**, mas somente 2 e 3. Geralmente anormalidades de motilidade e espessamento caminham em paralelo, com pequenas diferenças na graduação entre ambos (Tabela 19) e nos somatários resultantes. Em alguns casos observa-se discordância de resultados, como por exemplo, após cirurgia de revascularização e na presença de bloqueio do ramo esquerdo, em que a motilidade do septo interventricular está comprometida, mas não o espessamento.

Sempre que possível, a análise da função ventricular deve ser feita na fase basal e após estresse, no sentido de se detectar alterações adicionais indicativas de miocárdio atordado ou hibernante, recomendando-se a utilização dos escores validados, descritos anteriormente. Para efeito de análise global da função ventricular esquerda sistólica, a fração de ejeção (FEVE) é o parâmetro de grande confiabilidade, sendo os escores voltados predominantemente à análise segmentar.

Adicionalmente à avaliação subjetiva ou qualitativa das imagens quanto aos resultados relacionados ao estudo da perfusão do miocárdio já descritos (*distribuição homogênea ou captação normal do radiofármaco no miocárdio; hipocaptação transitória ou sugestiva de isquemia; hipocaptação fixa ou sugestiva de fibrose; hipocaptação parcialmente reversível ou sugestiva de isquemia associada à fibrose*), deve-se levar em conta a presença de artefatos:

- Técnicos, resultantes de processamento inadequado das imagens.
- De movimento.

Tabela 19 – Análise segmentar da motilidade e espessamento sistólico do ventrículo esquerdo pela tomografia computadorizada por emissão de fóton único sincronizado com o ECG (Gated-SPECT)

Escores (pontos)	Motilidade	Espessamento
0	Normal	Normal
1	Hipocinesia discreta	Redução discreta
2	Hipocinesia moderada	Redução moderada/acentuada
3	Hipocinesia acentuada	Ausência de espessamento
4	Acinesia	–
5	Discinesia	–

- De atenuação por interposição de tecido mamário ou diafragma (alças intestinais), fatores estes interferentes na especificidade do exame.

6. A Utilização Atual dos Estudos de Perfusão do Miocárdio e da Função Ventricular com Radiofármacos Dentro do Processo de Decisão Médica

A CPM com a injeção de radiofármacos associada ao TE ou à administração de vasodilatadores coronários é método estabelecido para o diagnóstico e estratificação de risco da coronariopatia obstrutiva (DAC)⁹¹⁻¹⁰⁰ objetivando orientar o manejo clínico mais efetivo do paciente dentro do processo de decisão médica.^{101,102} Atualmente, se integra a outras técnicas de imagem cardiovascular não invasiva, como a ecodopplercardiografia com mapeamento de fluxo em cores, o EC, a angio-TC de coronárias, a PET e a ressonância magnética (RM) cardíaca, na caracterização do risco e da expressão funcional da doença aterosclerótica,¹⁰³ com a acurácia do método baseada até recentemente na cinecoronariografia invasiva, considerada como padrão para tal comparação. Destacam-se como aspectos de grande relevância e considerados de importância primordial para a modalidade:

- A obtenção de variáveis e parâmetros fundamentais para a caracterização prognóstica incremental na DAC, como por exemplo e adicionalmente à resposta eletrocardiográfica ao exercício, a capacidade funcional, as respostas cronotrópica e da pressão arterial, entre outras. Das formas de estresse ou estímulo associadas à CPM o teste ergométrico é, sem dúvida, o que adiciona o maior número de informações.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶
- Na análise das imagens de perfusão, a possibilidade da quantificação da área de isquemia miocárdica ou de miocárdio em risco avançou muito nas últimas décadas, participando de modo inquestionável na estratificação de risco e tomada de decisão médica na DAC estável, quando fornece subsídios para a escolha entre a manutenção do tratamento clínico ou intervencionista.¹⁰⁷ Mesmo na ausência de estudos randomizados publicados até

o momento, que reafirmem tais informações (Adendo Estudo ISCHEMIA – reportar-se ao item 2 desta diretriz)¹⁰⁸ as evidências acumuladas e disponíveis na atualidade documentam a melhor evolução naqueles pacientes com cargas isquêmicas acentuadas que são submetidos à revascularização do miocárdio.¹⁰⁹⁻¹¹²

- Na análise das imagens de função ventricular, a observação indireta do espessamento e da motilidade das paredes do VE, bem como a comparação das frações de ejeção em repouso e exercício, melhorando sobremaneira a especificidade do método na caracterização de isquemia verdadeira e agregando valor prognóstico incremental com a definição de marcadores de gravidade, como a dilatação transitória aparente da cavidade ventricular esquerda, na tradução de disfunção ventricular e ou isquemia subendocárdica induzidas pelo estresse aplicado.
- A capacidade de inferir reserva de fluxo coronário frente a um estresse ou estímulo aplicados com elevada acurácia, superior aos outros métodos convencionais, à exceção da PET, dentro da compreensão que é o parâmetro fisiológico de maior importância na caracterização de isquemia e no processo de tomada de decisão, hoje disponível na prática clínica com as medidas diretas invasivas de FFR e IFR. Softwares atuais em desenvolvimento para o cálculo da reserva coronária, associados à metodologia SPECT e a outros métodos não invasivos, agregarão provavelmente em um futuro breve, valor inquestionável para a escolha adequada do tratamento clínico ou intervencionista, englobando não só a doença aterosclerótica obstrutiva, mas condições fisiopatológicas que incluem a doença microvascular e disfunção endotelial, no cenário da doença isquêmica do coração.^{85,113-115}

As aplicações principais e de melhor relação de custo-efetividade são demonstradas em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária de DAC, estimada a partir da integração de variáveis clínicas estabelecidas e documentadas em diretrizes nacionais e internacionais, com respectivas recomendações e níveis de evidências (Tabelas 20 a 22 e Figura 11), sendo que as capacidades diagnóstica e prognóstica ideais têm sido consideradas por décadas frente a lesões coronárias graves. Embora a prova ergométrica seja

Tabela 20 – Recomendações para a abordagem de risco cardiovascular considerando-se a presença ou a ausência de fatores de risco conhecidos. Diretriz Europeia de prevenção de doença cardiovascular na prática clínica¹²⁰

Recomendações	Classe de recomendação	Nível de evidência
História familiar prematura, dislipidemia familiar, fatores maiores de risco (tabagismo, HAS, DM, lipídios elevados), comorbidades específicas que aumentem o risco CV	I	C
Repetir abordagem de risco a cada 5 anos ou menos em indivíduos com risco próximo a tratamento obrigatório	I	C
Considerar abordagem de risco CV em homens > 40 anos e mulheres > 50 anos ou pós-menopausa com fatores de risco desconhecidos	IIb	C
Abordagem de risco CV em homens < 40 a e mulheres < 50 anos com fatores de risco desconhecidos – avaliação não recomendada	III	C

C: nível de evidência baseado em consenso de especialistas e/ou pequenos estudos, registros, estudos retrospectivos; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial sistêmica; I, IIb e III: graus clássicos de recomendação.

Atualização

Tabela 21 – Probabilidade percentual de doença arterial coronariana obstrutiva considerando-se a presença de dor torácica, sexo e idade. Modificado de Diamond GA, Forrester JS e III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico^{117,118}

Idade	Dor não anginosa		Angina atípica		Angina típica	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher	Homem	Mulher
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Tabela 22 – Probabilidade percentual de doença arterial coronariana obstrutiva considerando-se a presença de dor torácica, sexo e idade. Comparação entre pacientes de BR e AR. Modificado de Gibbons RJ et al e III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico^{117,119}

Idade	Dor não anginosa				Angina atípica				Angina típica			
	Homem		Mulher		Homem		Mulher		Homem		Mulher	
	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR	BR	AR
35	3	35	1	19	8	59	2	39	30	86	10	78
45	9	47	2	22	21	70	5	43	51	92	20	79
55	23	59	4	25	45	79	10	47	80	95	38	82
65	49	69	9	29	71	86	20	51	93	97	56	84

AR: alto risco (tabagismo, diabete ou dislipidemia); BR: baixo risco (sem tabagismo, diabete ou dislipidemia); DAC: doença arterial coronariana.

indicada como a associação ideal e preferencial à cintilografia do miocárdio, considerando-se a natureza fisiológica da forma aplicada de exercício e o valor clínico estabelecido das variáveis obtidas durante e após o esforço.¹¹⁶⁻¹¹⁹

As provas farmacológicas realizadas na cardiologia nuclear representam boas alternativas para a avaliação de 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,¹²¹ sendo os fármacos empregados nessas circunstâncias o dipiridamol, a adenosina^{69,122,123} e o regadenoson.¹²⁴ (Detalhes adicionais descritos em *Metodologia*.)

Da mesma forma, quando comparam-se na prática os algoritmos convencionais empregados para o estabelecimento da probabilidade de DAC e eventos maiores adversos em pacientes estáveis com dor torácica ou assintomáticos, como escore de risco de Framingham (FRS), PROCAM, SCORE, Diamond Forrester¹²⁵ ou Risco Global¹²⁶ verifica-se que a prevalência estimada (PE) de doença é significativamente maior do que a prevalência observada (PO), quando a angio-TC de coronárias é utilizada para a caracterização de obstrução luminal $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, respectivamente. Nessa situação, em estudo multicêntrico internacional (CONFIRM)¹²⁷ de 14.048 pacientes consecutivos com suspeita de aterosclerose coronária obstrutiva que se submeteram à angio-TC, em todas as categorias de idades e sexo, as diretrizes para cálculo de probabilidade superestimaram prevalência na população geral (51% PE \times 18% PO para lesões $\geq 50\%$ e 42% PE \times 10% PO

para obstruções $\geq 70\%$, $p < 0,001$), direcionadas pelas diferenças acentuadas entre pacientes com angina típica (86% PE \times 29% PO para lesões $\geq 50\%$) e angina atípica (47% PE \times 15% PO para lesões $> 50\%$). Considerando-se tais informações como verdadeiras, outras evidências surgem na literatura na busca de novos marcadores que agreguem valor e auxiliem na reestratificação mais objetiva e real do risco cardiovascular, com diretrizes específicas abordando¹²⁸ questões críticas como “qual evidência de contribuição à abordagem ou reclassificação de risco quando novos marcadores são adicionados aos escores tradicionais, destacando-se entre estes a Capacidade Funcional e o EC (Tabela 23).

6.1. A Aplicação do Teorema de Bayes na Análise das Imagens de Perfusão do Miocárdio com Radiofármacos

Mesmo que a análise isolada das imagens seja empregada na descrição dos achados perfusionais, bem como na interpretação dos dados e elaboração dos relatórios, os comentários e as conclusões médicas devem ser resultado da integração de todos os dados clínicos disponíveis pré-teste e dos obtidos durante a realização da prova de estresse ou estímulo associada, dentro do denominado valor prognóstico incremental. Nesse sentido, a teoria das probabilidades condicionais de Bayes ou a aplicação dos princípios Bayesianos auxiliam na tomada de decisão, estabelecendo que o risco da ocorrência de um evento após um teste é influenciado pela sensibilidade e especificidade do método aplicado, bem como pela prevalência pré-teste da doença, todos incorporados na estimativa da probabilidade

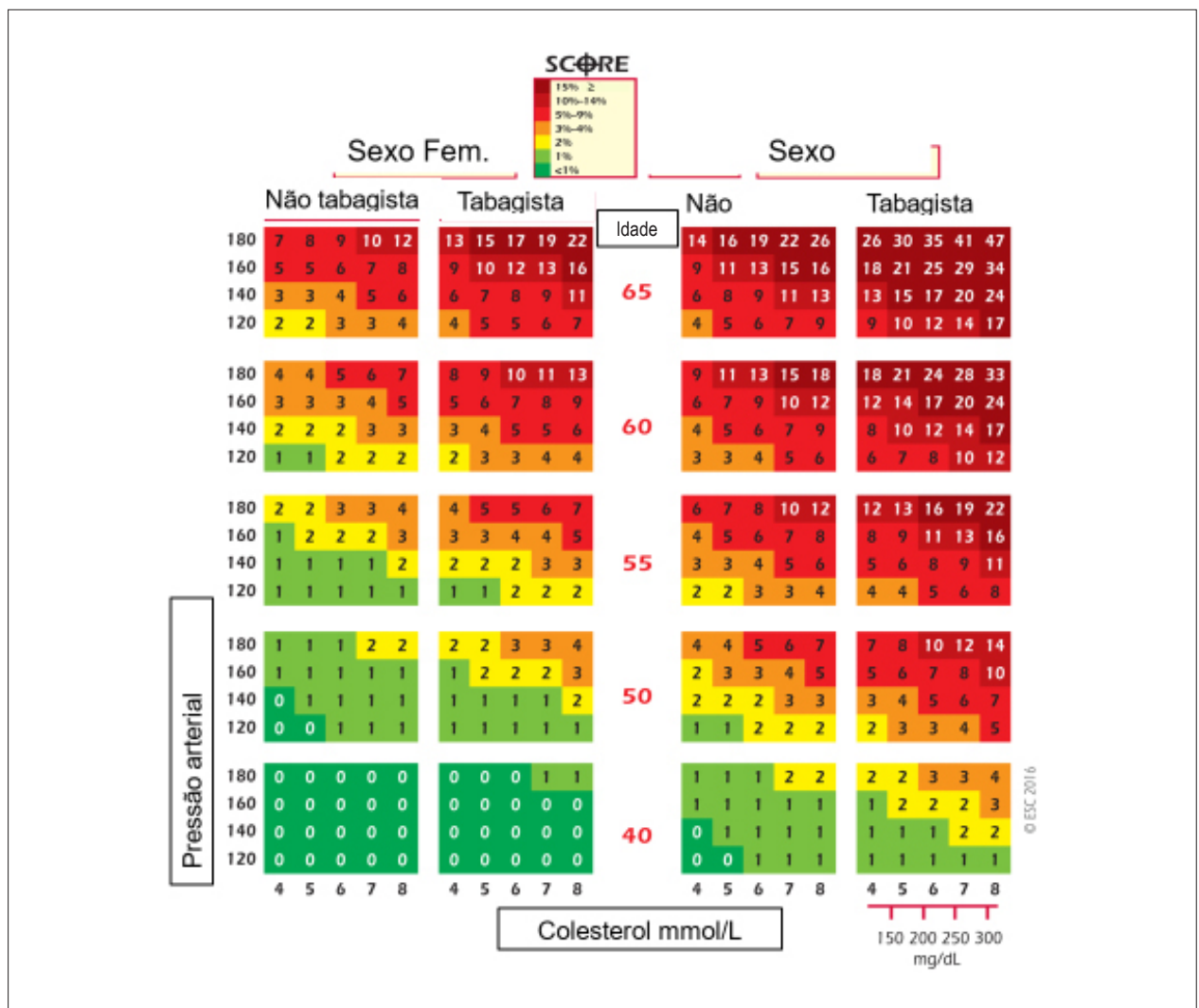


Figura 11 – Cálculo do risco de evento cardiovascular fatal em 10 anos, em populações de países em elevado risco cardiovascular, considerando-se os fatores idade, sexo, tabagismo, colesterol total, pressão arterial sistólica. Tabela do Estudo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). A escala de cores variando do vermelho ao verde corresponde aos percentuais de risco em 10 anos, detalhados na parte superior da Tabela. Modificado de Piepoli MF et al.¹²⁰

Tabela 23 – Novos marcadores para reclassificação do risco cardiovascular

- PCR de alta sensibilidade
- Apolipoproteína B
- Taxa de filtração glomerular
- Microalbuminúria
- Índice tornozelo braquial
- História familiar
- Capacidade funcional
- Espessura média/intima – carótida
- Escore de cálcio coronário

PCR: proteína C reativa.

pós-teste da caracterização de isquemia miocárdica e consequentemente da DAC (Figura 12).^{129,130}

Dessa maneira, a capacidade diagnóstica de um teste é relacionada ao tipo de população selecionada, podendo-se criar vícios ou vieses, por exemplo, quando seletivamente encaminham-se pacientes com resultados “positivos”, “alterados” ou “isquêmicos” para estudo cinecoronariográfico e poucos indivíduos com testes negativos, aumentando a chance de resultados falsos-positivos em relação a verdadeiros negativos. Essa seria uma metodologia equivocada na avaliação da acurácia de um teste, diminuindo artificialmente a especificidade ou a capacidade do método em selecionar os indivíduos sadios de uma população.^{131,132} Por outro lado, a sensibilidade elevar-se-á expressivamente naqueles encaminhados com alta prevalência de sintomas.

Atualização

Inúmeras possibilidades podem se apresentar para manejo médico dentro de diferentes prevalências para DAC clinicamente estimadas, ressaltando-se que o poder diagnóstico de testes ergométricos convencionais ou associados à CPM é máximo quando a probabilidade pré-teste de DAC é intermediária. No entanto, para uma dada probabilidade pré-teste, a probabilidade pós-teste torna-se progressivamente maior quanto mais graves forem as alterações encontradas, como a quantidade de miocárdio em risco ou o somatório da extensão e intensidade (carga isquêmica) das modificações perfusionais às imagens de perfusão com radiofármacos. No caso extremo de um estudo com anormalidades graves, a probabilidade pós-teste será agora elevada de modo independente da probabilidade pré-teste (Figura 13).¹³⁰

Ainda, não só a análise Bayesiana, mas técnicas estatísticas que empregam a análise multivariada para a estimativa de risco pós-teste podem também fornecer

informações diagnósticas de importância, com vantagens: não requerem que os testes sejam independentes entre si ou que os índices diagnósticos (sensibilidade e especificidade) sejam mantidos constantes em populações com diferentes prevalências de doença. Assim, na condição de testes diagnósticos de escala contínua devem ser levadas em consideração mudanças nos percentuais de sensibilidade e especificidade quando os valores de corte para classificação de doentes e não doentes variam. Alguns resultados podem até ser expressos como a soma da sensibilidade e especificidade para um valor de corte “ótimo”. Mas, pelo fato de um valor de corte ótimo não ser relevante para uma aplicação específica, torna-se recomendável a plotagem desses índices sobre uma faixa ou escala de valores de interesse, distribuídos geralmente na curva ROC (receiver operating characteristics), expressa em um gráfico de dois eixos, onde “Y” representa sensibilidade e X = 1 - especificidade, para valores variáveis de corte (Figura 14).¹³³

$$\text{Prob. pós-teste} = \frac{\text{Sensibilidade} \times \text{Prob. Pré-Teste}}{\text{Sensibilidade} \times \text{Prob. Pré-Teste} + (1 - \text{Especificidade}) \times (1 - \text{Prob. Pré-Teste})}$$

Figura 12 – Fórmula para o cálculo da probabilidade pós-teste de doença segundo o teorema de Bayes.

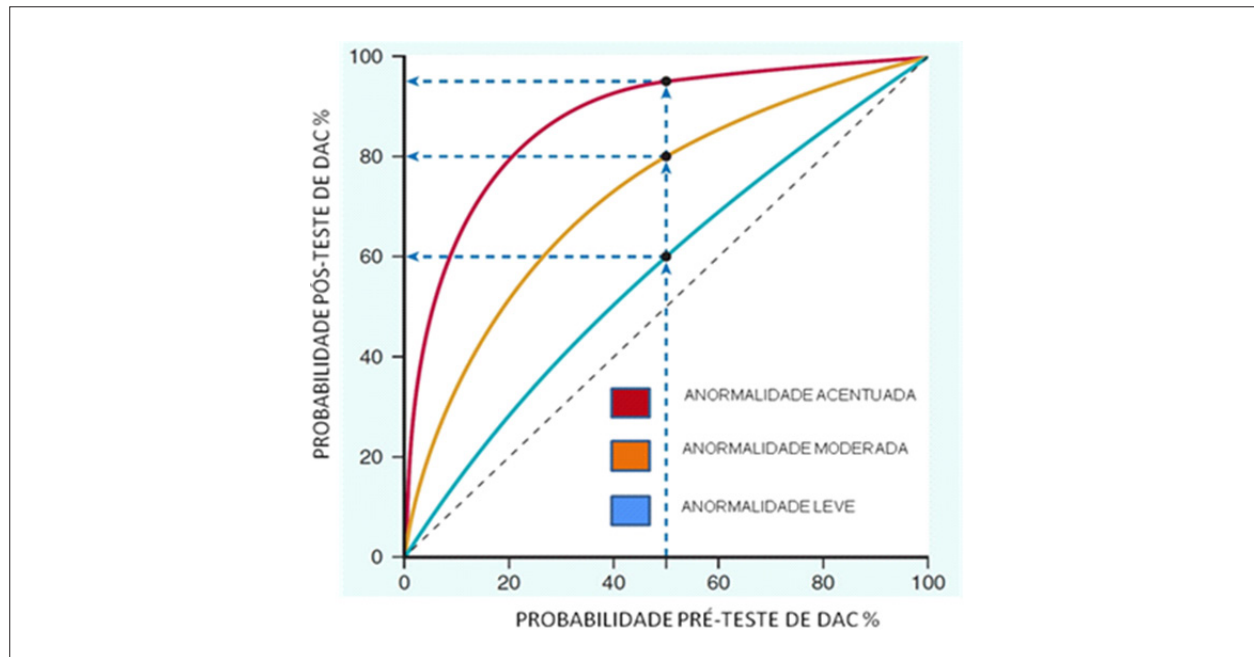


Figura 13 – Importância da quantidade de miocárdio em risco (extensão e intensidade da isquemia) às imagens de perfusão do miocárdio com radiofármacos (sestamibi /MIBI-^{99m}Tc ou tório-201) na probabilidade pós-teste de doença arterial coronariana (DAC). Para uma dada probabilidade pré-teste (50% assinalada no gráfico), as probabilidades pós-teste serão significativamente maiores de acordo aos achados das imagens. Na condição de isquemia de alto risco ou extensão > 20% de miocárdio isquêmico, as implicações clínicas para a tomada de decisão tornam-se praticamente independentes da probabilidade pré-teste de DAC. Fonte: Modificado de Udelson JE et al.¹³⁰

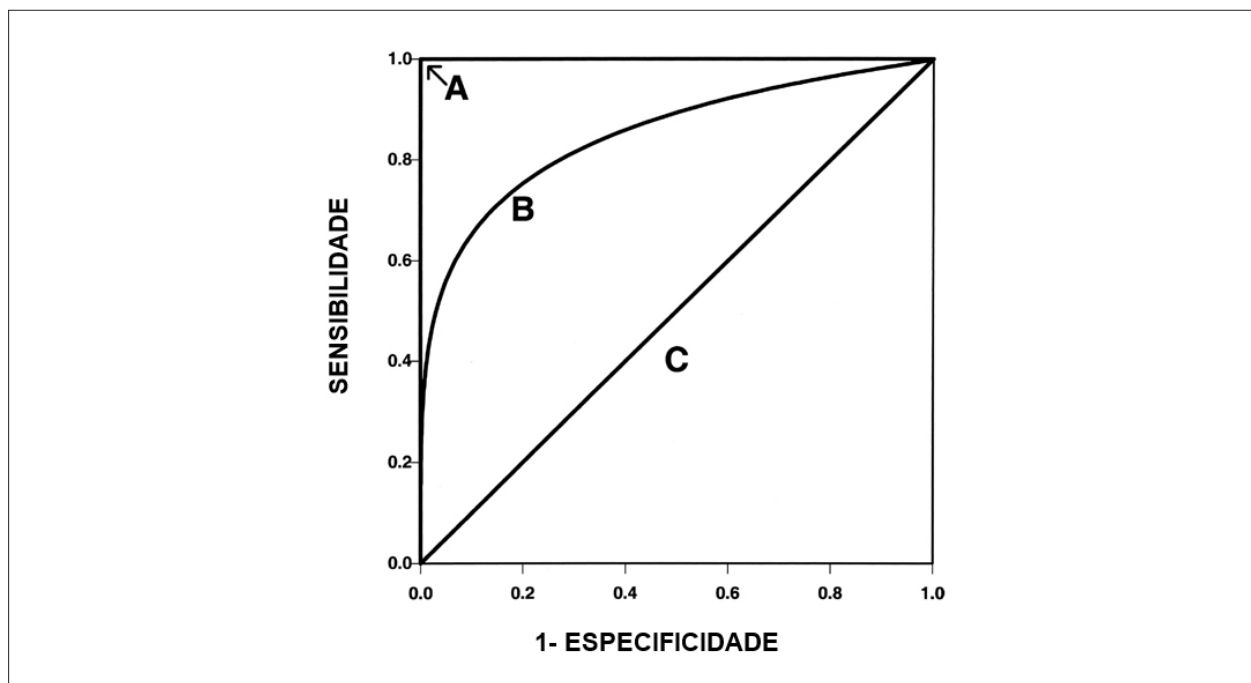


Figura 14 – Exemplos hipotéticos de curvas ROC, com: a área sob a curva (AUC) representativa da acurácia diagnóstica máxima ou perfeita do padrão utilizado (letra A; AUC = 1); área sob a curva “real” representativa de boa eficiência do método empregado e encontrada por vezes na prática clínica (letra B; AUC = 0,85); a linha diagonal de 45 graus corresponde a chance ao acaso ou aleatória (letra C; AUC = 0,50), sendo a área sob a curva ROC demonstrativa das médias da acurácia diagnóstica sobre um espectro de valores de corte. Em raras ocasiões a AUC estimada é menor que 0,5, indicando que o teste sob avaliação tem desempenho pior do que chance ao acaso. Modificado de Zou KH et al.¹³³

6.2. Valor do Binômio Diagnóstico - Prognóstico na Avaliação Integrada das Imagens de Perfusão

A presença de defeitos transitórios ou reversíveis de captação do radiofármaco refletem isquemia, que por si só se associa à maior incidência de eventos futuros, quando são comparadas imagens normais ou com defeitos persistentes de perfusão. Assim, em pacientes com suspeita ou doença coronária crônica comprovada, a estimativa da quantidade de miocárdio em risco, avaliada por análises semi e quantitativa do número, extensão, intensidade e grau de reversibilidade dos defeitos existentes, bem como a medida da FEVE pós-estresse físico ou após provas farmacológicas provocativas, têm valor prognóstico, indicando risco de eventos no seguimento clínico.¹³⁴⁻¹³⁸ Outros marcadores cintilográficos de gravidade podem ainda ser destacados, como a dilatação transitória aparente do VE, induzida ou acentuada por exercício ou provas farmacológicas,^{139,140} podendo traduzir isquemia subendocárdica extensa, além de hipercaptação pulmonar, na tradução de disfunção ventricular esquerda. Adicionalmente, o aumento da captação nas paredes do ventrículo direito (VD) em pacientes multiarteriais, com predomínio de lesões em território de coronária esquerda, pode sugerir desbalanço das perfusões entre os ventrículos.^{141,142}

Considerando-se a abrangência e a experiência acumulada da CPM com radioisótopos nos diversos cenários clínicos dentro da DAC, diretrizes e consensos têm sugerido as principais aplicações, baseadas em níveis de evidência na literatura e criando escores que graduem numericamente em

indicações não apropriadas; possíveis, mas questionáveis; e apropriadas^{143,144} (detalhes adicionais descritos na seção de *Indicações*).

6.3. Radiofármacos na Realização de Cintilografia de Perfusão Miocárdica e Gênese das Imagens e dos Defeitos de Perfusão

A cardiologia nuclear está ligada à abordagem da fisiologia cardiovascular, abrangendo na atualidade metabolismo, inervação, perfusão miocárdica, função ventricular e sincronismo. Há a capacidade 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. Para representar a fisiologia cardíaca, imagens são formadas utilizando-se o princípio dos radiotraçadores ou traçadores,²⁹ 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 radiofármaco que pode ser usado para representar verdadeiramente o estado fisiológico ou bioquímico da molécula não marcada. Dessa maneira, não são verificadas as 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.¹⁴⁵ As imagens na especialidade são digitais ou utilizam o “pixel” como unidade de medida de resolução ou transformadas em uma matriz digital, ressaltando-se que os valores de “pixel” nas imagens do miocárdio ventricular são diretamente proporcionais aos parâmetros fisiológicos cardiovasculares. No entanto, devem ser considerados fenômenos físicos como o “efeito de espalhamento Compton”, o “efeito fotoelétrico” e as distorções geométricas,¹⁴⁶ que tendem a interferir nessa proporcionalidade direta, mas de modo decrescente com a evolução tecnológica dos equipamentos e das técnicas de reconstrução das imagens. Adicionalmente, um dos fatores relacionados à aceitação e à preferência da cardiologia nuclear para a detecção de defeitos da perfusão miocárdica é a elevada e superior resolução de contraste (permite diferenciar perfusão normal e diminuída) em comparação a outros métodos de imagem,^{147,148} mesmo considerando-se a menor resolução espacial. Há ainda o aspecto peculiar de que o miocárdio (órgão de interesse) apareça com destaque pelo maior brilho em comparação às estruturas subjacentes (*background* ou fundo) e, conseqüentemente, propicia excelente sinal, o que facilitou o desenvolvimento de algoritmos computadorizados e integrados para as técnicas de SPECT e PET. Tais programas, que automaticamente processam e quantificam objetivamente as imagens, são de boa compreensão, bem validados e de utilização intercontinental.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Sob o ponto de vista conceitual deve-se ter a compreensão que as imagens cintilográficas têm sua gênese baseada na captação relativa do radiofármaco pelo miocárdio de VE, quando injetado por via intravenosa durante exercício físico ou provas farmacológicas. A comparação da captação do radiofármaco entre as paredes ventriculares é expressa nas imagens a partir de uma escala de cores, criadas por programas específicos de computador que, além de permitir a análise subjetiva da perfusão, possibilitam a avaliação semiquantitativa e quantitativa da área de miocárdio acometido. Na avaliação visual das imagens cintilográficas são considerados os padrões de distribuição homogênea ou captação normal do radiofármaco no miocárdio, a hipocaptação transitória ou sugestiva de isquemia, a hipocaptação fixa ou sugestiva de fibrose e a hipocaptação parcialmente reversível ou sugestiva de isquemia associada à fibrose^{24,152} (exemplos na seção de *Metodologia e Casos Tutoriais*).

7. Avaliação do Paciente com Potencial de Síndrome Coronariana Aguda - Algoritmos na Unidade de Dor Torácica

7.1. Introdução

A dor torácica continua é um dos sintomas mais frequentes nas unidades de emergência (UE), respondendo por cerca de 8 milhões de atendimentos por ano nos EUA.¹⁵³ Embora aproximadamente 50% dos pacientes sejam admitidos para definição diagnóstica, somente 30% do total dos atendimentos representarão quadros com síndrome coronária aguda (SCA). Entre estes últimos,

2% a 4% são liberados inadequadamente do hospital (Figura 15), acarretando sérios riscos de eventos graves, além de problemas médico-legais. Considerando-se tais implicações e o receio da liberação de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM), a abordagem dos pacientes nas UE com dor torácica atípica tem enfatizado a admissão para posterior esclarecimento e estratificação de risco. Com o desenvolvimento de biomarcadores cardíacos mais sensíveis em conjunto com exames não invasivos mais precisos e parâmetros clínicos validados, a identificação precoce de pacientes de baixo risco tem sido efetuada com mais rapidez. Nesse processo de avaliação diagnóstica e prognóstica, desempenham importante papel o ECG de repouso, as enzimas cardíacas e os exames não invasivos como o TE, CPM, ecodopplercardiograma e a angio-TC coronariana, além da ressonância cardíaca em casos específicos. A escolha da modalidade de imagem recomendada deve ser baseada na disponibilidade do procedimento, na experiência institucional local e no quadro clínico apresentado. O exame de maior acurácia diagnóstica e VPN irá oferecer estratificação de risco mais precisa, fundamental para a tomada de decisão quanto a necessidade de admissão no hospital ou a liberação da unidade de emergência com segurança.

Adicionalmente às duas condições fisiopatológicas descritas (IAM com supradesnível de segmento ST – IM SST e IAM sem supradesnívelamento de ST – IM SSST) destaca-se adicionalmente a angina instável (AI), que não tem como consequência inicial a necrose miocárdica.^{155,156} No entanto, a placa instável e os fenômenos evolutivos de erosão e rotura podem progredir ao infarto e complicações relacionadas, como arritmias graves, disfunção ventricular e morte. Além disso, as condições de vasoespasmos, em artérias coronárias epicárdicas ou com doença microvascular, têm sido implicadas em quadros de SCA sem trombose e infarto do miocárdio, na ausência de lesões obstrutivas.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Finalmente, torna-se importante destacar que nos pacientes com SCA documentada e nos de intermediário a alto risco a cinecoronariografia invasiva e revascularização percutânea representam a abordagem inicial de maior frequência, reservando-se as modalidades não invasivas com imagem para as situações clínicas estáveis de risco intermediário a baixo, objetivando reclassificação de risco, diagnóstico e estratificação em fase pós-evento.^{160,161}

7.2. Metas para Avaliação da Dor Torácica Aguda e Participação dos Métodos Não Invasivos na Abordagem da SCA^{154,162,163}

- Diagnóstico preciso para a conduta apropriada na AI ou IAM, seja por meio do tratamento clínico ou da estratégia invasiva por cateterismo e angioplastia.
- Alta hospitalar precoce com segurança se os dados clínicos e os exames não mostrarem anormalidades. Probabilidade de eventos cardíacos de natureza grave < 1% em 30 dias de evolução após a liberação da UE ou alta hospitalar.

Após avaliação seriada do ECG, sem modificações, além de enzimas cardíacas normais e quadro clínico caracterizado como de baixo a intermediário risco, os exames funcionais

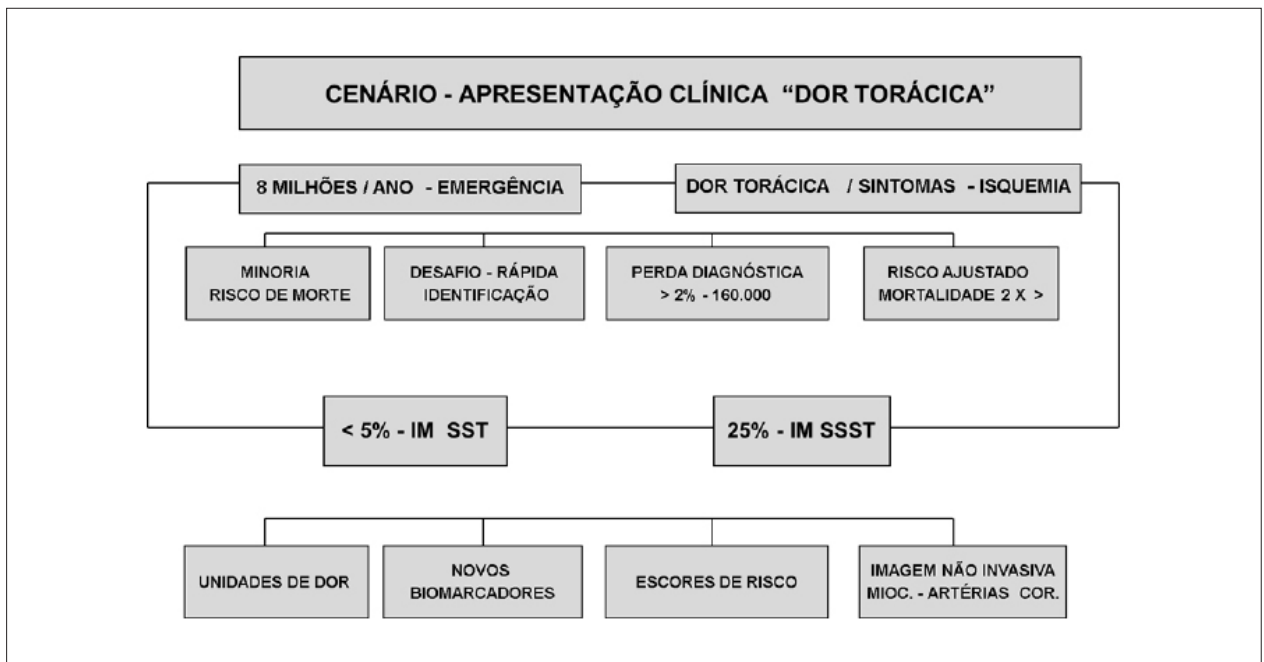


Figura 15 – Espectro da dor torácica nas unidades de emergência, com implicações clínicas, formas de apresentação da síndrome coronária aguda e metodologias disponíveis para investigação e estratificação de risco. Cor.: coronárias; IM SSST: infarto do miocárdio sem supradesnível de segmento ST; IM SST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST; Mioc: miocárdio. Fonte: Modificado de Amsterdam EA.¹⁵⁴

não invasivos podem representar importante papel na estratificação de risco do paciente com dor torácica aguda, sendo que a escolha de cada um, quer CPM, ressonância cardíaca ou angio-TC, dependerá do objetivo e da questão clínica a ser respondida.

Teste ergométrico: Sua realização constitui estratégia importante na avaliação de pacientes com suspeita de SCA, após estabilização, auxiliando no prognóstico e na conduta terapêutica. Pacientes com dor torácica no setor de emergência, identificados como de baixo risco, podem ser submetidos ao TE, cujo resultado normal confere risco anual baixo de eventos cardiovasculares, permitindo a alta hospitalar mais precoce e segura.¹⁶⁴ Diretrizes nacionais e internacionais recomendam o TE como exame de primeira escolha para a estratificação de risco em pacientes que possam realizar exercício, por ser procedimento de baixo custo, ter larga disponibilidade e com baixa frequência de intercorrências, semelhantes aos testes conduzidos em condições habituais.¹⁶⁵ Podem ser empregados a esteira rolante ou cicloergômetro, utilizando protocolos adequados às condições clínicas do paciente como os de rampa, Naughton ou Bruce modificado. No entanto, a logística relacionada à realização do TE na UE torna-se prejudicada em função da disponibilidade de pessoal operacional e infraestrutura fora dos horários habituais (p. ex., fins de semana e períodos noturnos).

Resumo das indicações do TE na SCA (caracterizar baixo risco após estratificação clínica inicial)

- ECG basal e biomarcadores (necrose) sem alterações.
- Ausência de sintomas (dor precordial ou dispneia).

- Estabilidade hemodinâmica e condições adequadas para o esforço físico.

Se o resultado do TE for normal e o paciente evidenciou boa capacidade funcional, outros procedimentos podem não ser necessários em virtude do alto VPN da prova.¹⁶⁵

Sumário das Recomendações e Evidências

Grau de recomendação I. Nível de evidência: B

- Pacientes de risco baixo (clínica e ECG) e com biomarcadores normais devem ser encaminhados para teste ergométrico após 9 a 12 horas. Dentro das rotas da unidade de dor torácica (UDT) estes exames podem ser feitos como critério de alta.
- Na impossibilidade de realização do TE ou ECG não interpretável, o paciente pode ser submetido a exames provocativos de isquemia associados à imagem não invasiva.

Ecodoplercardiograma (ECO): Fundamental na avaliação do paciente com dor torácica aguda¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ e na evolução da SCA, considerando-se inicialmente informações da FEVE, alterações contráteis segmentares e presença de trombos, além de complicações mecânicas (rotura de septo interventricular, de músculos papilares) resultando em eventos graves, como parada cardiorrespiratória. Ainda, dores torácicas de etiologia não coronariana como doença pericárdica, miocardiopatia hipertrófica, dissecção aórtica na presença de insuficiência renal que impossibilite a realização de angio-TC, entre outras, podem ser bem avaliadas pelo método, que, adicionalmente, à avaliação da presença e extensão da disfunção ventricular, consegue quantificar

a gravidade de anormalidades valvares que podem estar presentes e associadas à etiologia isquêmica.

Sumário das Recomendações e Evidências

Recomendação classe I

- O ECO transtorácico está indicado frente à suspeita clínica de doenças de aorta e do pericárdio, embolia pulmonar e valvopatias (nível de evidência: C).
- Nos casos de complicações decorrentes de SCA instável, como comunicação interventricular e insuficiência mitral (nível de evidência: C).
- A ecocardiografia de estresse é considerada alternativa ao teste ergométrico em pacientes com impossibilidade de se exercitarem (nível de evidência: B).

Recomendação classe IIa

- Pacientes em vigência de dor torácica – ECG em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (nível de evidência: B).
- Pacientes com IAM não complicado de parede anterior, com o objetivo de determinar o tamanho exato da lesão isquêmica (nível de evidência: B).

Em pacientes estáveis em evolução de SCA a ecocardiografia associada ao estresse farmacológico pré-alta hospitalar pode identificar isquemia induzida, auxiliar a estratificação de risco e o manejo médico no seguimento mediato (6 a 12 semanas), especialmente se os valores de FEVE estiverem abaixo de 40%.

Angiotomografia coronariana: Diversos estudos têm demonstrado que a angio-TC das artérias coronárias é importante ferramenta na avaliação da dor torácica aguda, especialmente nos pacientes de baixo a intermediário risco.¹⁶⁹⁻¹⁷² É procedimento seguro para o diagnóstico de SCA, podendo reduzir o tempo de seguimento intra-hospitalar e contribuir para a redução dos custos. No Estudo ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction by Cardiac Computed Tomography II) a duração da permanência hospitalar foi significativamente menor nos pacientes estratificados pela angio-TC quando comparado ao grupo submetido à avaliação convencional (23,2 ± 37 horas vs. 30,8 ± 28 horas).¹⁷³ Houve também aumento significativo do percentual dos que receberam alta diretamente da unidade de emergência, no grupo estratificado pelo método (46,7% vs. 12,4% p < 0,001), a despeito do custo mais elevado associado à realização da angio-TC e de maior tendência ao encaminhamento para cateterismo e revascularizações.

Com base em publicações recentes, pacientes com dor torácica aguda de risco baixo a intermediário, ECG não diagnóstico e marcadores de necrose negativos têm grau de recomendação Classe I e nível de evidência A para realização de angio-TC, considerando-se especialmente o VPN do método. Contudo, na presença de IM SST e IM SSST (Figura 16) há limitações (exceção à dissecação coronária), bem como frente à DAC conhecida ou revascularização prévia, em que a existência de próteses intracoronárias (STENT) e cálcio podem influenciar negativamente na especificidade do exame para o

fim proposto, restando as possibilidades de avaliação funcional e repercussão global. Finalmente, deve-se considerar a exposição a doses elevadas de radiação e qualidade menor das imagens na exclusão da tríade embolia pulmonar, dissecação aórtica ou SCA (*triple rule – out*).¹⁷⁴

Cintilografia de perfusão miocárdica (CPM): Destacadamente, entre a abrangência de suas aplicações (*ver capítulo Indicações*), a avaliação indireta da reserva coronária e, conseqüentemente, a estimativa do significado funcional das estenoses coronarianas, a avaliação da eficácia de intervenções terapêuticas e a estratificação do risco na SCA. Dentre as principais indicações da CPM nas 12 primeiras horas do início dos sintomas, destaca-se a tomada de decisão para a internação ou não do paciente com dor torácica e suspeita de DAC, que apresenta ECG normal ou com alterações inespecíficas. A CPM em repouso, realizada em fase precoce do atendimento e que é considerada de baixo risco, determina baixo índice de eventos cardíacos futuros. Estudos recentes demonstraram que na suspeita de SCA o emprego das imagens de perfusão com radiofármacos em repouso^{175,176} também está associado à menor permanência hospitalar e menor custo, além de poder reduzir internações desnecessárias.^{177,178} Adicionalmente, inúmeras avaliações observacionais demonstraram alto VPN para imagens normais de perfusão, em repouso, com o objetivo de descartar IAM ou eventos cardíacos em curto prazo.¹⁷⁹ No estudo de Schaeffer et al.,¹⁸⁰ 479 pacientes foram submetidos à CPM em repouso e seguidos por 16 meses. Desses, 434 apresentaram CPM de repouso “normal” e 45 CPM de repouso “anormal”. No grupo normal, apenas três (0,7%) pacientes apresentaram eventos cardíacos graves, com o VPN de 99,3%.¹⁸⁰ Igualmente, múltiplas avaliações demonstraram a eficácia e a segurança da CPM com a técnica SPECT na abordagem dos pacientes na unidade de emergência com dor torácica.¹⁸¹⁻¹⁸³ No entanto, as amostras populacionais envolvidas foram mais heterogêneas e com maior número de fatores de risco para a DAC. A CPM efetivamente previu quais pacientes precisariam realizar angiografia coronária. Nabi et al. relataram que 38,3% dos pacientes com CPM anormal foram submetidos à revascularização, enquanto que apenas 0,9% dos pacientes com CPM normal posteriormente se submeteram à intervenção coronária. Dos pacientes com área de miocárdio em risco (isquemia) envolvendo > 10% de extensão nas imagens de perfusão, 55% foram submetidos à revascularização.^{182,183}

O estudo de N Better et al.,¹⁸⁴ (PREMIER trial) avaliou o desempenho da CPM em repouso na investigação da dor torácica na sala de emergência em 356 pacientes de baixo a intermediário risco, provenientes de 8 países em desenvolvimento, incluindo dois centros brasileiros. O desfecho primário considerado incluiu eventos compostos de morte, IAM não fatal, angina recorrente e revascularização coronária aos 30 dias, com os resultados reafirmando a associação entre imagens normais e bom VPN (= 99,3%) para eventos graves (morte ou IAM).¹⁸⁴ Adicionalmente, ressalta-se que a presença de alterações perfusionais em repouso (cintilografia anormal) foi a única variável que associou-se, de modo independente, ao desfecho primário (OR ajustada = 8,19, 95% IC 4,10 - 16,40, p = 0,0001), de maior expressão quando somente os pacientes injetados

durante episódios de dor foram considerados (OR ajustada = 17,35). Por outro lado, resultados considerados de alto risco indicaram pior prognóstico para eventos cardíacos futuros (morte, IAM, revascularização miocárdica cirúrgica ou intervenção percutânea).^{185,186}

No estudo *Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain* (ERASE), no qual foram avaliados pacientes com SCA e ECG normal ou não diagnóstico ainda na sala de emergência, observou-se taxa de admissão de 54% para os que realizaram CPM e de 63% para os demais, sugerindo ser a estratégia inicial com cintilografia de repouso satisfatória, pela demonstração de boa capacidade de estratificação de risco.^{184,186}

Diretrizes internacionais recomendam o emprego da imagem de perfusão miocárdica em repouso na dor torácica aguda como classe I e nível de evidência A para estratificação de risco em pacientes com suspeita de SCA e ECG não diagnóstico.^{187,188}

Momento de injeção do radiofármaco: As principais aplicações da CPM dentro das primeiras horas da chegada do paciente ao hospital são:

- *Injeção do radiofármaco* (sestamibi / MIBI ou tetrofosmin marcados com tecnécio-99m, ou sestamibi-^{99m}Tc e tetrofosmin-^{99m}Tc) *em repouso, durante o episódio de dor torácica, com ECG normal ou inespecífico, objetivando rápida definição diagnóstica.*
- *Injeção do radiofármaco em repouso, na ausência de dor torácica, com ECG normal ou inespecífico, com cessação do sintoma há menos que 6 horas, mas preferencialmente dentro das 2 horas precedentes.* Wackers et al.,¹⁷⁹ demonstraram nos casos de injeção realizada até 6 horas da dor na SCA que a incidência de anormalidades de perfusão foi de 84%, diminuindo para 19% quando a administração intravenosa do radiofármaco ocorreu entre 12 e 18 horas do último episódio doloroso. Kontos et al.,¹⁷⁶ não encontraram redução da sensibilidade para a identificação de pacientes que evoluíram para IAM ou revascularização quando a injeção foi realizada no momento da dor ou em até 6 horas após o término do sintoma.

De modo global, as imagens de perfusão com radiofármacos na avaliação da dor torácica aguda não apresentam contraindicações formais, são bem toleradas pela maioria dos pacientes, sendo a avaliação quantitativa da isquemia informação de especial importância no processo de decisão clínica.

PET: Em estudo retrospectivo realizado com mais de 7.000 pacientes que se apresentaram à UE com dor torácica,¹⁸⁹ 92,5% dos pacientes com PET de estresse ou repouso positivo foram diagnosticados com SCA, seja por cateterismo cardíaco, alterações eletrocardiográficas ou biomarcadores cardíacos positivos. Dos pacientes com defeitos de perfusão reversíveis em repouso ou no estresse (PET positivo) que se submeteram à cateterismo cardíaco, 87% foram considerados como portadores de DAC significativa. Para pacientes sem anormalidades reversíveis de perfusão e classificados como exame negativo, não foram notificadas mortes por período de seguimento de 30 dias. O PET tem resolução espacial

significativamente melhor e maior sensibilidade quando comparado à CPM. No entanto, os custos elevados e a pouca disponibilidade desta tecnologia em nosso meio para pacientes com SCA são fatores limitantes para seu uso rotineiro.

AI e IM SSST: Pacientes com quadro clínico de alto risco para IAM ou AI devem se submeter a estudo hemodinâmico. Para os de baixo a intermediário risco e com AI clinicamente estabilizada, a CPM mostrou importante valor na estratificação de risco,¹⁹⁰ adicionalmente ao auxílio ao diagnóstico e manejo médico. Recomenda-se sua realização dentro das primeiras horas de chegada do paciente ao hospital, considerando-se candidatos os casos com história de dor torácica, mas marcadores bioquímicos sem alterações e ECG normal ou não diagnóstico. Quando o paciente está sintomático ou imediatamente após a cessação dos sintomas, a administração intravenosa de sestamibi-^{99m}Tc ou tetrofosmin-^{99m}Tc é realizada em repouso preferencialmente, seguindo-se as aquisições das imagens logo após ou em até 6 horas da injeção do radiofármaco. Para a realização da CPM associada ao estresse físico ou fármacos vasodilatadores em pacientes apropriados (risco baixo ou intermediário), sugere-se aguardar o controle dos sintomas ou estabilização da angina por pelo menos 48/72 horas.¹⁹¹ Os pacientes sem isquemia ou infarto e função do VE preservada apresentam bom prognóstico e podem ser conduzidos de forma conservadora, enquanto os pacientes com isquemia significativa induzida durante as provas associadas devem ser encaminhados para estudo invasivo.

A informação simultânea da perfusão miocárdica e da função ventricular mediante cintilografia sincronizada com o ECG (Gated-SPECT) é de importância fundamental, pois tanto o valor absoluto da FEVE como a extensão e intensidade dos defeitos de perfusão guardam valor prognóstico para ocorrência de eventos cardíacos futuros.

Finalmente, com o advento das unidades de dor torácica (UDT) ou UE na avaliação dos pacientes com suspeita de SCA e dentro das novas ferramentas disponíveis, quer escores clínicos de risco, biomarcadores e multimodalidades (exames não invasivos), sugerem-se algoritmos de apoio à investigação e tratamento aos diferentes cenários clínicos de apresentação (Figura 16). Tal implementação objetiva a melhor custo-efetividade e menor morbidade e mortalidade no manejo desta subpopulação, dentro do espectro da doença isquêmica do coração.

Recomendações e evidências

Classe I

- CPM em estresse e repouso como alternativa aos casos de limitação para o TE (nível de evidência: C).

Classe II

- Pacientes em vigência de dor torácica podem ser avaliados pela CPM em repouso para determinar a origem isquêmica ou não da dor (nível de evidência: A).

IM SSST: A cinecoronariografia é indicação prioritária no atendimento inicial do paciente com SCA e supradesnivelamento do segmento ST, visto que a reperfusão coronária é o objetivo principal. Entretanto, nos casos em

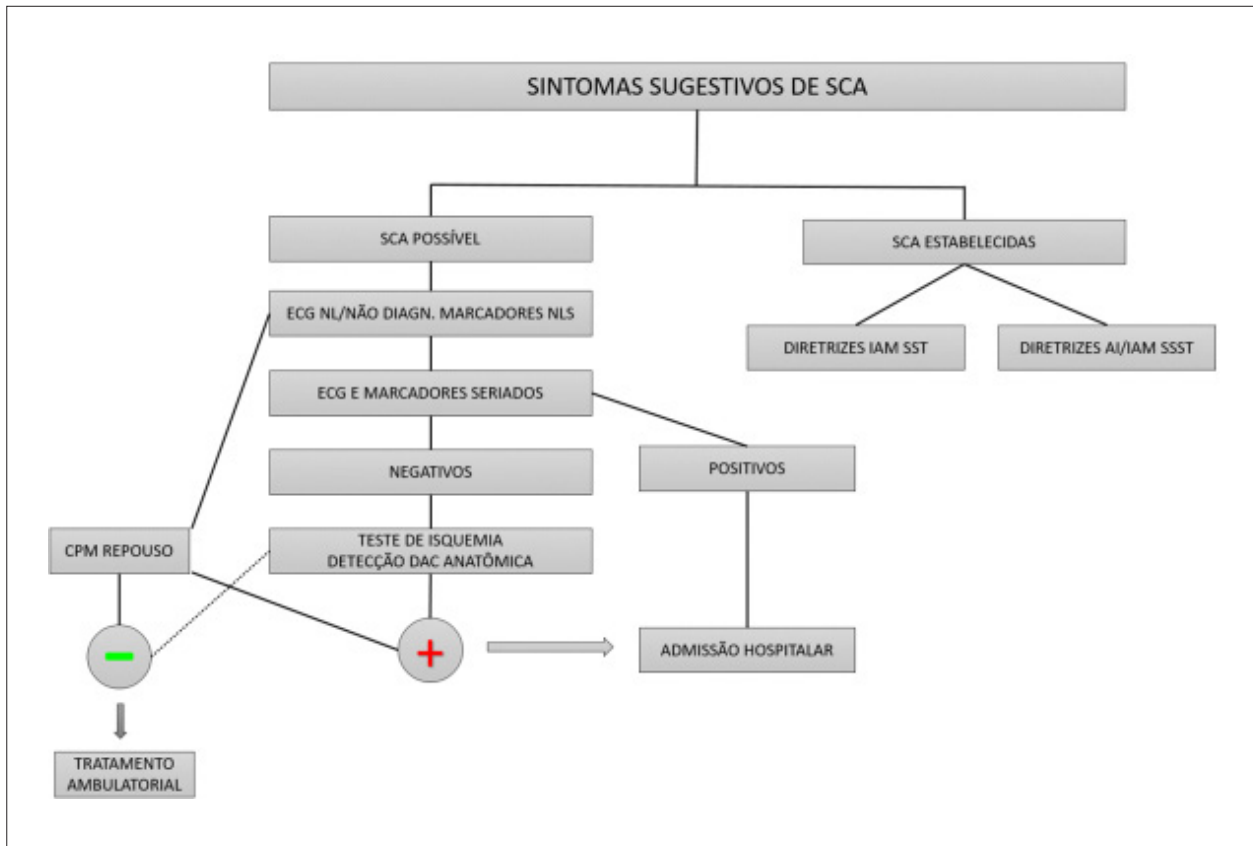


Figura 16 – Cenários clínicos de pacientes que se apresentam com dor torácica nas unidades de emergência. As situações de SCA diagnosticadas como IAM SST e AI/IAM SSST tem as orientações estabelecidas pelas diretrizes pertinentes. Na condição de SCA possível ou suspeita sugerem-se as seqüências de investigação diagnóstica e de estratificação acima descritas. AI: angina instável; CPM: cintilografia de perfusão do miocárdio; DAC: doença arterial coronária; IAM SSST: infarto agudo do miocárdio sem supradesnível de segmento ST; IAM SST: infarto agudo do miocárdio com supradesnível de segmento ST; NL: normal; NLS: normais; SCA: síndrome coronariana aguda.

que o quadro clínico, o ECG e os marcadores bioquímicos não são conclusivos a CPM pode agregar valor diagnóstico e prognóstico incremental. Em geral, tais situações são caracterizadas por quadro clínico atípico em pacientes com alterações eletrocardiográficas inespecíficas do segmento ST, bloqueio do ramo esquerdo e, principalmente, nos que são atendidos precocemente ou mais tardiamente em relação ao início do quadro, já fora do período ideal para a dosagem dos marcadores bioquímicos.

Recomendações e evidências da CPM de estresse e repouso após IM SSST

Classe I

- Antes da alta hospitalar nos pacientes estáveis não submetidos à cinecoronariografia, para avaliação de risco e decisão terapêutica (nível de evidência B).
- Avaliação complementar após cinecoronariografia, nos casos de dúvida, com vistas à definição e quantificação de isquemia para eventual revascularização miocárdica (nível de evidência B).

8. Tomografia por Emissão de Pósitrons em Cardiologia

8.1. Introdução

Os defeitos de perfusão miocárdica avaliados pela utilização de radiofármacos e induzidos por estresse estão bem estabelecidos como técnica capaz de diagnosticar e prognosticar a identificação de doença coronária com limitação de fluxo. Na CPM sua interpretação tem sido primariamente qualitativa, semiquantitativa e quantitativa, avaliando a perfusão regional em termos relativos.^{95,102,121,192-196}

8.2. Princípios Básicos da Emissão de Pósitrons e Principais Indicações

A PET, consiste em metodologia específica de medicina nuclear, diferente da amplamente utilizada gama-câmara ou câmara Anger, empregada na CPM, técnica comumente denominada SPECT. A PET, diferentemente da SPECT, utiliza emissores de pósitrons, partículas semelhantes ao elétron (exceto pelo fato de ter carga elétrica positiva), de meia-vida

muito curta. O princípio do PET consiste na detecção de dois fótons (raios gama) que são emitidos diametralmente opostos por ocasião da aniquilação do pósitron no choque com um elétron na periferia do átomo. Essa detecção se dá por meio de uma série de cristais dispostos ao longo de 360 graus, em um detector em forma de anel, que circunda o paciente. Essa detecção de dois fótons emitidos em direção diametralmente oposta, a exatos 180º graus, com um circuito de coincidência existente no equipamento PET, diferencia este do SPECT, que trata de fótons únicos.¹⁹⁷

Desde que as câmeras PET passaram a utilizar colimação eletrônica, não houve mais a necessidade de colimadores mecânicos de chumbo, permitindo maior sensibilidade que os sistemas SPECT. Os sistemas PET atuais 3D têm 5 vezes a sensibilidade dos mais antigos PET 2D. Por outro lado, existe mais atenuação nos estudos de PET do que pela técnica SPECT, fazendo com que a correção de atenuação seja uma necessidade na reconstrução das imagens da PET. Os sistemas mais atuais, que dispõem de um recurso denominado *time of flight* (TOF) baseiam-se na velocidade da luz para localizar o evento de aniquilação em um raio direcional muito menor que as câmeras PET convencionais, resultando em aumento de resolução espacial.

A metodologia já está bem estabelecida como método padrão na avaliação da viabilidade miocárdica (*seção de Viabilidade Miocárdica*) com o uso de um análogo da glicose marcado com flúor-18 (FDG-¹⁸F), técnica esta que, apesar de sua pequena utilização na prática clínica nacional, seria amplamente viável na maioria dos serviços de medicina nuclear que dispõem de PET no Brasil. Seu uso na avaliação da perfusão miocárdica não é necessariamente uma técnica nova, data de mais de 30 anos e vem evoluindo desde então.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Contudo, sua utilização clínica ficou restrita por muitos anos em razão de sua complexidade metodológica, dos altos custos operacionais e da pequena disponibilidade de aparelhos e traçadores. Recentes avanços tecnológicos permitiram redução dos custos, e o seu emprego cada vez mais frequente na oncologia resultou no aumento da disponibilidade de

aparelhos. Hoje já é possível e validada¹⁹⁷ a estimativa do fluxo coronário absoluto e da reserva de fluxo de modo não invasivo por essa técnica. Já na realidade brasileira o cenário é oposto, a despeito de pequena experiência por meio de protocolo de pesquisa, não sendo disponível a metodologia na prática clínica. Mesmo com a existência de câmaras PET distribuídas pelo país há falta de outros radiotraçadores para a modalidade e de viabilidade econômica.

8.3. Traçadores Radioativos para Uso em Princípios Básicos da Tomografia por Emissão de Pósitrons

Diferentes radiotraçadores disponíveis permitem identificar em nível molecular processos vasoativos, metabólicos ou neurológicos presentes em diversas miocardiopatias e na aterosclerose. As imagens adquiridas permitem avaliar o sistema cardiovascular em diferentes níveis, incluindo: perfusão,²⁰¹⁻²⁰³ metabolismo,²⁰⁴⁻²⁰⁷ inervação simpática^{208,209} e inflamação;²¹⁰⁻²¹² dependendo do traçador utilizado. Estudos de perfusão miocárdica através da PET podem ser realizados com diferentes traçadores, cada um com características específicas, vantagens e desvantagens (Tabela 24).

O rubídio-82 (⁸²Rb) e a amônia marcada com nitrogênio-13 (¹³NH₃) são aprovados para uso clínico pelo U.S. *Food and Drug Administration* (FDA), sendo mais comumente utilizados nos EUA. Já a água marcada com oxigênio-15 (H₂O-¹⁵O) tem sido utilizada, principalmente, para pesquisa nos EUA, pois se difunde livremente entre o sangue e o miocárdio, o que a torna ideal para medidas quantitativas de fluxo. Na América do Sul e no Brasil, os custos associados, principalmente aos traçadores, limitam sua utilização. Experiências iniciais com perfusão miocárdica empregando PET e ⁸²Rb têm sido conduzidas no Instituto do Coração de São Paulo (InCor).²¹³ O ⁸²Rb, sendo o único desses traçadores produzidos em sistema de gerador, a partir do estrôncio-82, apresenta vantagem em relação aos demais, cuja produção depende de ciclotron. Esses geradores podem ser transportados, e no caso específico do Brasil, com importação específica para esta finalidade. A meia-vida física curta, de 76 segundos, constitui

Tabela 24 – Principais características dos radiotraçadores de perfusão miocárdica marcados com emissores de pósitrons

	Rubídio-82 (⁸² Rb)	Amônia marcada com Nitrogênio-13 (¹³ NH ₃)	Água marcada com Oxigênio-15 (H ₂ O- ¹⁵ O)	Flurpiridaz- ¹⁸ F
Meia-vida física	1,27 min	9,97 min	2,04 min	110 min
Fração de extração (fluxo)	40% a 70%	94% a 98%	95% a 100%	> 90%
Método de produção	Gerador de estrôncio-rubídio 82 (⁸² Sr/Rb)	Ciclotron	Ciclotron	Ciclotron
Vantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Comercialmente disponível na forma de gerador • Capacidade de avaliar fluxo quantitativamente • Meia-vida curta para testes rápidos • Baixa radiação 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resolução de contraste • Capacidade de avaliar o fluxo quantitativamente • Potencial para uso com exercício 	<ul style="list-style-type: none"> • Ideal para quantificação de fluxo • Meia-vida curta para testes rápidos • Baixa Radiação 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta resolução de contraste • Capacidade de avaliar o fluxo quantitativamente • Potencial para uso com exercício • Pode ser distribuído por produção central
Desvantagens	<ul style="list-style-type: none"> • Meia-vida muito curta não permite exercício • Menor resolução 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessita de ciclotron no local • Heterogeneidade Distribuição 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessita de ciclotron no local • Meia-vida muito curta não permite exercício 	<ul style="list-style-type: none"> • Não disponível comercialmente

outro ponto favorável, uma vez que implica em dosimetria muito baixa para o paciente, com exposição estimada menor que 2 mSv, em protocolo de estresse e repouso, incluindo a tomografia para correção de atenuação. Por outro lado, torna o estresse com exercício inviável considerando-se o elevado custo, possível apenas para centros de alto volume, realizando cerca de 40 exames semanalmente.²¹⁴ As tabelas para pagamento de procedimentos médicos no Brasil, até o presente momento, restringem o pagamento do PET para indicações oncológicas, o que dificulta a utilização para a cardiologia. O uso da ¹³NH₃ requer um ciclotron, com instalação de altíssimo custo, mas fornecendo imagens de alto contraste devido a alta fração de extração de primeira passagem. Oferece boa acurácia na medida absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico (FSM) e a meia-vida relativamente longa, aproximada de 10 minutos, permite sua utilização com o exercício físico.²¹⁵

O flurpiridaz-¹⁸F é um novo traçador, que apesar de necessitar de um ciclotron para sua produção, a sua marcação com flúor-18 permite que se utilizem os sistemas de produção e distribuição já amplamente disponíveis para o uso oncológico do PET. Devido à meia-vida relativamente mais longa, de 110 minutos, é adequado para o uso associado ao teste ergométrico. Sua alta fração de extração de primeira passagem também o torna ideal para a quantificação de fluxo. Atualmente seu uso está sob avaliação em estudo de Fase III.²¹⁶⁻²²⁰

8.4. Uso do PET na Avaliação de Isquemia do Miocárdio

Apresenta vantagens sobre a técnica SPECT convencional, entre elas as maiores resolução espacial e taxa de contraste, maior sensibilidade que os traçadores classicamente utilizados na CPM (tálio-201 e radiofármacos marcados com tecnécio-99m) e maior especificidade considerando-se o sistema de correção de atenuação baseado na TC acoplada, que resulta em melhor capacidade de diferenciar defeitos de perfusão verdadeiros de artefatos de atenuação.^{201,221-223} Essas vantagens se aplicam notadamente para algumas populações especiais, como pacientes obesos e mulheres com mamas volumosas, em que a atenuação dos raios gama em tecidos moles pode ser um fator de maior importância na qualidade final das imagens cardíacas.

O objetivo em avaliar a perfusão miocárdica com o PET é a detecção de estenoses coronárias fisiologicamente significantes, auxiliando o manejo clínico em pacientes com DAC conhecida ou suspeita; e naqueles sem doença conhecida, porém com fatores de risco, de modo a avaliar a progressão da aterosclerose. Também, determinar a causa de sintomas isquêmicos e recomendar tratamento clínico ou revascularização, além de estimar o potencial para futuros eventos adversos e melhorar a sobrevida dos pacientes. Uma de suas potencialidades é a de ser a modalidade não invasiva de escolha para quantificar acuradamente o FSM. Permite a quantificação em termos absolutos da ordem de *ml.min por grama* de miocárdio nas fases de estresse e repouso. A razão entre os dois fluxos é dita reserva de fluxo miocárdico (RFM), um parâmetro valioso que permite superar uma das limitações atualmente existente nas imagens de perfusão do SPECT convencional, quando da avaliação de pacientes com

DAC multi-arterial.

Resultados de estudos invasivos (FAME-1 e FAME-2) que analisaram a FFR demonstraram seu valor na avaliação do significado funcional de estenoses de um único vaso.^{224,225} Alguns trabalhos evidenciaram correlação entre a RFM regional e a FFR medida invasivamente, sem, no entanto, compará-las diretamente.^{113,226}

As medidas quantitativas do PET (FSM) em termos absolutos representam uma mudança de paradigma na avaliação e no manejo de pacientes com DAC, desvinculando-se do padrão-ouro anatômico (cinecoronariografia) previamente estabelecido há décadas e voltando-se à abordagem funcional. Ainda, permitem a expansão do uso das imagens de perfusão do atual cenário final de detecção de lesões epicárdicas com limitação de fluxo, para estágios mais precoces da aterosclerose, disfunção microvascular (Figura 17) e avaliação de redução balanceada de fluxo na doença triarterial. Oferecem a oportunidade de monitorar respostas às mudanças de estilo de vida ou fatores de risco e intervenções terapêuticas.^{227,228}

Recentemente, duas metanálises que avaliaram a metodologia apontaram para acurácia diagnóstica superior da PET em comparação à técnica SPECT. A primeira comparou os métodos PET e SPECT sincronizado com o ECG e associado à correção de atenuação. Em análise da curva ROC, a área sob a curva para o PET e SPECT foi respectivamente 0,95 e 0,90 ($p < 0,0001$), mostrando discreta superioridade para o PET. A segunda apontou o ⁸²Rb como o traçador mais utilizado, resultando em maior sensibilidade do PET. Já a especificidade, apesar de superior, não foi estatisticamente significativa.²²²

Quanto ao prognóstico, assim como no SPECT, em que os dados são abundantes, robustos e bem estabelecidos, a perfusão miocárdica no PET quando normal é indicativa de bom prognóstico, com eventos cardíacos maiores variando de 0,09% a 0,9% no seguimento de 1 ano, a depender da população analisada. Por outro lado, os eventos adversos aumentam de acordo com a extensão dos defeitos de perfusão na PET. Em registro recentemente publicado, incluindo mais de 7.000 pacientes, demonstrou-se que o risco potencial (hazard ratio - HR) de morte cardíaca aumenta a cada incremento de 10% na extensão do defeito de perfusão, classificado em leve, moderado e acentuado, respectivamente, HR: 2,3 (intervalo de confiança 95% IC: 1,4-3,8; $p = 0,001$); HR: 4,2 (95% IC: 2,3-7,5; $p < 0,001$) e HR: 4,9 (95% IC: 2,5-9,6; $p < 0,0001$) em relação ao exame normal.²²¹

8.5. Preparo do Paciente, Tipos de Estresse e Dosimetria

O preparo inclui jejum de 6 horas com exceção de água, evitar bebidas com cafeína e alimentos ou medicamentos contendo xantinas (teofilina, teobromina) por pelo menos 24 horas. Os protocolos de estresse são de modo geral genéricos para todos os tipos de agentes perfusionais, guardando semelhança com aqueles da CPM pela técnica SPECT, sendo as diferenças específicas em função dos protocolos de aquisição.

A dosimetria atual para estudos com rubídio-82 (⁸²Rb) em adultos, considerando-se a atividade máxima administrada por dose de 60 mCi, pode variar de 1,1 a 3,5 mSv de dose

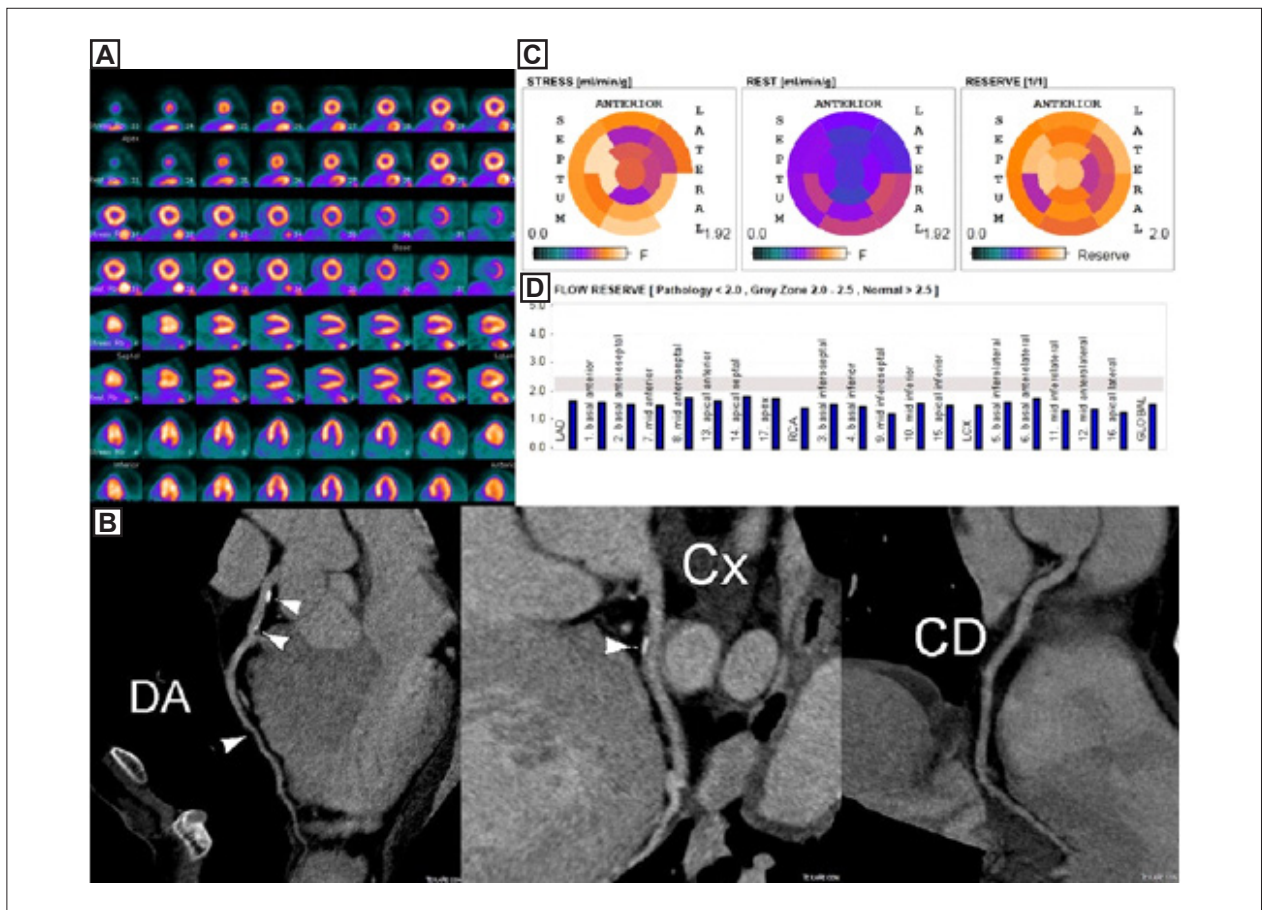


Figura 17 – Paciente de 53 anos, pardo, portador de insuficiência renal crônica em hemodiálise, hipertrofia ventricular esquerda. Avaliação pré-transplante renal. Sentido anti-horário: A) Perfusão com PET rubídio-82 sem defeitos segmentares de captação nas diferentes paredes do ventrículo esquerdo. B) Tomografia de coronárias com evidência de cálcio parietal nas artérias descendente anterior (DA) e circunflexa (CX), mas sem lesões obstrutivas. C) Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e D) Reserva de fluxo, difusamente reduzida em todos os territórios coronários (no gráfico de barras são considerados valores anormais fluxos coronários < 2,0 ml.min⁻¹.grama⁻¹ de miocárdio; zona cinzenta entre 2,0 e 2,5 ml.min⁻¹.grama⁻¹; e valores normais > 2,5 ml.min⁻¹.grama⁻¹) apesar da ausência de doença obstrutiva epicárdica, indicando doença microvascular. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

efetiva total. Com os atuais avanços de instrumentação das câmaras PET, podem ser adquiridos estudos de boa qualidade diagnóstica, com atividades injetadas que variam de 20 a 40 mCi por dose de repouso e esforço, resultando em exposições ainda menores. Nos estudos com amônia marcada com nitrogênio-13 (¹³NH₃) a atividade habitual é de 10 a 20 mCi por dose (que corresponderia a 1,48 mSv por dose), podendo ser usada até 25 a 30 mCi em pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado, com dosimetria relativamente mais baixa em função da meia-vida mais curta e a baixa energia de seu pósitron.

A evolução dos sistemas de imagem tem permitido o desenvolvimento do PET/TC com capacidade de realizar imagens híbridas, ou seja, utilizar a TC não apenas para correção de atenuação, mas também para quantificação do EC e de aquisição da angio-TC de coronárias, além de permitir a fusão dessas imagens, facilitando a integração das informações anatômicas e funcionais. Outro grande avanço foi representado por sistemas PET incorporados à PET/RM. Essa nova modalidade de imagem híbrida tem enorme potencial

na avaliação estrutural, funcional, caracterização tecidual e redução da exposição à radiação.²²⁹⁻²³¹ Amplia-se, assim, a possibilidade do desenvolvimento de novos trabalhos, objetivando expandir os dados sobre as aplicações clínicas e benefícios diagnósticos e prognósticos do PET nos estudos das mais diversas condições cardiovasculares.

Sem dúvida, as medidas objetivas da reserva de fluxo coronário poderão ser estendidas à metodologia CPM-SPECT, evidenciando a habilidade da medicina nuclear em realizar a quantificação do FSM e permitindo um parâmetro adicional para avaliar a perfusão, assim como a reserva miocárdica, com o resultante impacto no manejo clínico dos pacientes, orientando de modo objetivo a decisão sobre a revascularização (Figura 18).²³²

Desde que superadas as barreiras da disponibilidade e redução dos custos, tanto dos sistemas de imagem, quanto dos traçadores, especialmente para países em desenvolvimento como o Brasil, delinea-se de modo promissor a aplicação crescente desta nova metodologia em cardiologia.

Atualização

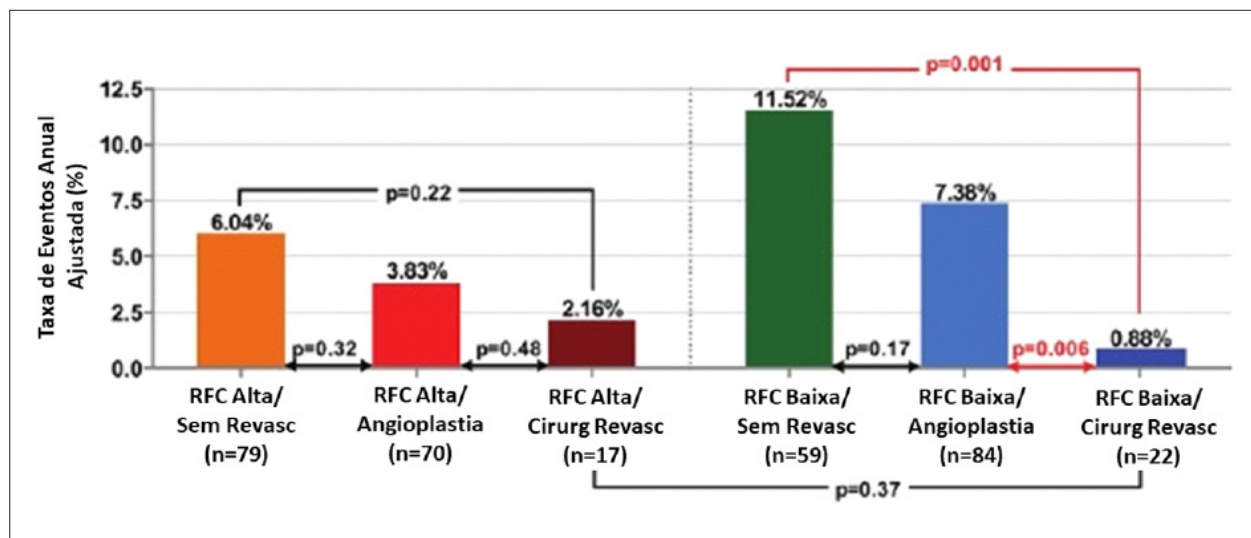


Figura 18 – Reserva de fluxo coronário (RFC). À esquerda: Nos pacientes com RFC alta, não houve diferenças estatisticamente significativas na taxa ajustada de eventos anuais, apesar da redução aparente observada nos pacientes submetidos à angioplastia ou cirurgia revascularização. À direita: no pacientes com RFC baixa, o benefício em reduzir eventos é significativo para ambos os procedimentos. Fonte: Adaptado de Taqueti VR et al.²³²

9. Integrando Modalidades Diagnósticas em Cardiologia – Casos Tutoriais

9.1. Introdução

A evolução tecnológica tem facilitado o desenvolvimento de excelentes ferramentas para estabelecer tanto o diagnóstico quanto estimar o prognóstico da DAC. Esses avanços nos permitem avaliar de forma não invasiva diferentes aspectos da anatomia e fisiologia do coração com grande acurácia. De maneira mais importante, dispomos hoje de métodos que auxiliam a estabelecer o melhor curso de tratamento, nas mais diversas situações clínicas de pacientes com doenças suspeitas ou conhecidas, sejam sintomáticos ou assintomáticos. Essa grande oferta de alternativas também impõe um desafio adicional ao médico. Definir a melhor estratégia e a sequência complementar de avaliação que seja a mais racional possível na utilização de recursos para cada uma das diversas situações clínicas, garantindo não só a melhor assertividade na avaliação, mas o melhor benefício considerando os custos assistenciais. Geralmente os médicos devem procurar orientar a investigação inicial objetivando o emprego do menor número de exames diagnósticos para uma avaliação eficaz. Entretanto, na era de multimodalidades, a realização de mais de um exame, se faz necessário antes da tomada da melhor decisão terapêutica. Muitas vezes torna-se necessária a avaliação combinada de fenômenos diferentes do coração, como por exemplo, definir a repercussão fisiológica de uma determinada lesão anatômica.

Duas perguntas vinculadas às bases da semiologia médica e à essência da medicina referem-se a **quem é o paciente e qual é a informação que o médico procura?** Nessa abordagem, tornam-se claras a aplicação das boas técnicas em medicina clínica, como anamnese e exame físico completos, possibilitando ao médico a elaboração

do perfil inicial de seu paciente e o estabelecimento das hipóteses diagnósticas mais prováveis. Implícita e não menos importante é a estimativa conjunta da probabilidade pré-teste da doença²³³ e o conhecimento da acurácia do teste determinando a probabilidade pós-teste de um resultado verdadeiro ou falso (Teorema de Bayes). A aplicação deste princípio básico, associado ao conhecimento sobre o que as diferentes ferramentas diagnósticas podem oferecer, permite a elaboração da melhor estratégia de investigação. A confirmação ou a exclusão da presença de DAC do ponto de vista anatômico ou, alternativamente, a busca da repercussão fisiológica da isquemia do miocárdio induzida por provas de estresse, têm implicações distintas para o manejo do paciente. A procura de uma ou da outra resposta dependerá do paciente em questão e qual a pergunta que o médico quer responder.

9.2. Integrando a Fisiologia (Teste Ergométrico e a Cardiologia Nuclear) e a Anatomia (Escore de Cálcio e a Angiotomografia Coronariana)

TE, também denominado teste de esforço ou de exercício, que evidencia bom desempenho (alta carga de trabalho) e resultado normal, bem como CPM com ausência de isquemia não representam, da mesma forma, ausência de DAC. Entretanto, traduzem que mesmo na presença de DAC, esses achados estão associados a melhor prognóstico em relação aos pacientes com isquemia, sendo sua utilização extremamente útil para a estratificação de risco dos pacientes com ou sem a doença. Por outro lado torna-se importante saber que as metodologias baseadas em anatomia das artérias coronárias, como a angio-TC coronariana, também podem estratificar o risco, mas a presença de aterosclerose detectada por essa modalidade não implica em prognóstico necessariamente ruim e muito menos significa que o paciente será beneficiado por procedimentos de revascularização do miocárdio. Pode representar apenas que o prognóstico é

pior do que de um indivíduo sem aterosclerose. Reafirma-se, portanto, a necessidade do médico ter conhecimento global de seu paciente e também de claramente delinear a estratégia de investigação para o que busca, estando implícitos o conhecimento básico sobre os prós e contras da propedêutica disponível, aproveitando ao máximo a evolução tecnológica que foi verificada nos últimos anos. Em princípio, todas as modalidades que estão sendo comentadas podem ser usadas para diagnóstico e prognóstico. Mas é evidente também que todas elas têm pontos fortes e também limitações, não sendo, necessariamente, uniformes para todos os pacientes, ou seja, há determinadas características do paciente em que um teste pode ser superior ou inferior ao outro (Tabela 25).

Após responder as duas perguntas iniciais: quem é o paciente e qual a principal hipótese diagnóstica, o médico precisa responder a terceira pergunta – **qual o teste mais adequado para este paciente e para a pergunta que quero responder?** Para isso, é essencial que se conheçam as principais vantagens e desvantagens dos exames, integrando os resultados no teorema de Bayes e definindo, assim, a probabilidade pós-teste. Da mesma forma, deve-se identificar quando será necessária a avaliação continuada ou complementar, para a obtenção de informações adicionais antes do melhor manejo (Figura 19).

Das técnicas que vem sendo abordadas, a angio-TC é a mais recente, evidenciando grande evolução tecnológica notadamente nos últimos 10 anos. Dados de estudos clínicos importantes vêm consolidando e reconhecendo o valor desta modalidade e como integrá-la às demais ferramentas disponíveis. Antes do advento da angio-TC, a pesquisa da anatomia do paciente apresentava maior dificuldade, principalmente obtida por meio do cateterismo cardíaco, com todas as limitações, complicações e custos associados às intervenções invasivas. O desenvolvimento de uma técnica não invasiva e de relativa simplicidade e rapidez na aquisição de imagens, permitiu em anos recentes o resgate do papel da avaliação anatômica do coração como ferramenta para diagnóstico e prognóstico, integrando, assim, a angio-TC ao cenário das multimodalidades. Já os testes que permitem a avaliação da fisiologia cardíaca,

como o TE e a cardiologia nuclear com a CPM, vêm sendo utilizados na rotina há muitas décadas, e por serem não invasivos foram empregados em um número enorme de pacientes com DAC suspeita ou conhecida. Muito se aprendeu sobre a capacidade destas ferramentas para o diagnóstico e, principalmente, para estabelecer prognóstico, assim definindo o melhor curso de tratamento.

Desde os primórdios do TE, inicialmente nos anos 1950, seguido da CPM nos anos 1970, as informações obtidas destacam o grande valor da fisiologia, em especial na avaliação da reserva de fluxo coronário, com dados de grande consistência para a estratificação do risco de morte cardíaca em um paciente com DAC conhecida ou suspeita. Diferentes variáveis fisiológicas auxiliam na caracterização de indivíduos em baixo, intermediário ou alto risco. Mas nem sempre os resultados dessas provas são concordantes, tanto quando comparamos testes fisiológicos entre si (TE com CPM) ou anatômicos (angio-TC e cateterismo). Mais frequentes são as potenciais “discordâncias” e situações que podem gerar dúvidas quando são comparadas anatomia e fisiologia, em especial nos momentos atuais com a expansão da utilização da angio-TC.

O escopo deste texto não é a revisão de detalhes em relação às variáveis envolvidas, mas sim, a integração de informações obtidas das diferentes ferramentas não invasivas disponíveis, em especial as inter-relações da CPM, angio-TC e o TE. De modo resumido, as principais variáveis do TE que representam *alto risco* são: a baixa capacidade funcional, a maior magnitude do infradesnível de ST, a ocorrência em múltiplas derivações, o aspecto descendente de ST, o supradesnível de ST em derivações sem onda “Q”, a resposta cronotrópica deprimida, a queda da pressão arterial ao esforço, a presença de arritmia ventricular complexa, a manifestação de angina em carga baixa, entre outros. Na CPM os *marcadores principais de gravidade* são: os defeitos de perfusão extensos e de intensidade acentuada, em especial os transitórios (hipocaptção transitória) em mais de 1 território e os padrões mistos de fibrose associados à isquemia (hipocaptção persistente associada à transitória), a dilatação do VE induzida pelo estresse, a captação do traçador no VD e ou nos pulmões,

Tabela 25 – Principais vantagens e desvantagens do teste ergométrico (TE), cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) e angiotomografia coronariana (angio-TC) na avaliação de doença arterial coronariana (DAC)

	Vantagens	Desvantagens
TE	<ul style="list-style-type: none"> • Amplamente disponível • Relativa baixa complexidade • Relativo baixo custo • Não envolve radiação 	<ul style="list-style-type: none"> • Necessita capacidade de exercitar-se • ECG pode ser não interpretável <ul style="list-style-type: none"> • Acurácia limitada • Não detecta DAC inicial
CPM	<ul style="list-style-type: none"> • Localiza e quantifica isquemia • Avalia perfusão e função de VE associada a exercício • Avalia isquemia em incapacitados de exercitar-se • Permite monitorar tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Complexidade tecnológica <ul style="list-style-type: none"> • Usa radiação • Artefatos de atenuação • Não detecta DAC inicial
Angio-TC	<ul style="list-style-type: none"> • Exclui DAC com grande acurácia • Detecta DAC em fase inicial • Permite avaliação anatômica (p. ex., coronárias anômalas) <ul style="list-style-type: none"> • Exame rápido 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode superestimar obstruções • Limitado uso em DAC conhecida • Limitada para aspectos fisiológicos <ul style="list-style-type: none"> • Usa radiação

ECG: eletrocardiograma; VE: ventrículo esquerdo. Fonte: Adaptado de Vitola JV.²³⁴

Atualização

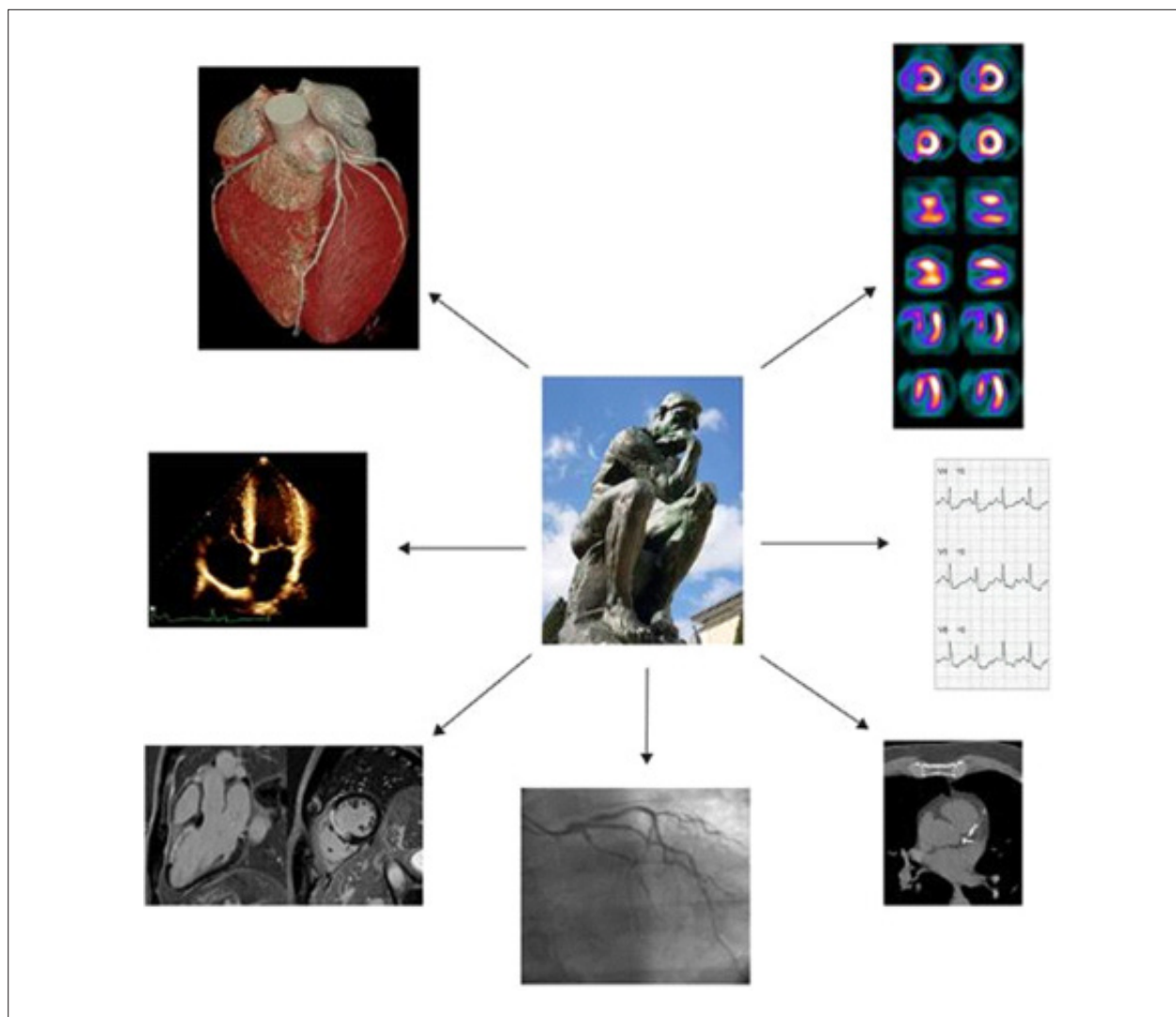


Figura 19 – A importância do médico integrando informações de diferentes modalidades diagnósticas em uma era de multimodalidades. De forma geral as modalidades diagnósticas mais utilizadas no Brasil são: o teste ergométrico, o ecocardiograma, a cintilografia de perfusão miocárdica, a angiotomografia para avaliação da anatomia coronariana e do escore de cálcio, a ressonância magnética cardíaca e, finalmente, a cineangiocoronariografia invasiva (cateterismo cardíaco). Neste cenário o médico é central no estabelecimento da melhor estratégia de investigação e deve fazer as seguintes perguntas: (1) qual o perfil clínico do meu paciente? (2) qual a informação que procuro para as hipóteses clínicas que levantei? (3) qual teste fornecerá esta informação? (4) necessito de outras informações para tomada de decisão e manejo do paciente? Fonte: Vitola JV.²³⁴

a baixa FEVE e a disfunção de VE com ou sem dilatação transitória associada ao esforço. Igualmente, de modo inverso, os aspectos associados a *baixo risco no TE* são representados por alta capacidade funcional, ausência de infradesnível importante de segmento ST e de angina ao esforço, a boa resposta hemodinâmica, com elevação adequada da FC e da pressão arterial, além de ausência de arritmias ventriculares complexas. No caso da CPM os marcadores de *bom prognóstico* estão associados à perfusão miocárdica normal e a função ventricular preservada de VE. Na maior parte das vezes, principalmente, nos casos de maior gravidade, as modalidades diagnósticas são concordantes, ou seja, um paciente com achados de alto risco ao TE, provavelmente, evidenciará defeitos importantes

na CPM, correspondendo à anatomia coronária compatível com DAC avançada. Entretanto, há diferentes cenários com discordâncias de resultados que impõem desafios ao melhor manejo do paciente.

Os casos expostos a seguir têm a intenção de integrar dados clínicos com a utilização de multimodalidades, estendendo a discussão dentro do processo de decisão médica, entendendo, interpretando e sugerindo como conduzir as concordâncias e, principalmente, as discordâncias. A Figura 20 ilustra um conceito em que o médico começa a avaliação empregando a propedêutica médica de anamnese e exame físico em *fase inicial (I)*, elaborando as principais hipóteses diagnósticas, aspectos fundamentais para definir a melhor estratégia

de investigação. Em seguida, dependendo das perguntas que foram formuladas, são obtidos testes diagnósticos relativamente simples ou mais *básicos (II)*, como por exemplo: o ECG de repouso, o TE, o ECO de repouso e, eventualmente, EC. Em seguida, conforme a necessidade de informações adicionais e dependendo das hipóteses diagnósticas consideradas, podem ser consideradas a aplicação de tecnologias de imagem não invasiva mais *avançada (III)*, como a angio-TC, a CPM e, potencialmente, a ressonância magnética cardíaca (RMC). Com o conhecimento científico sobre o valor diagnóstico e prognóstico, tanto dos testes básicos quanto das tecnologias mais avançadas de imagens não invasivas, é possível estabelecer filtros para a seleção dos pacientes que realmente necessitam de um teste invasivo como o cateterismo cardíaco (IV), visualizando notadamente o planejamento da revascularização do miocárdio.

9.3. Exemplos Práticos de Integração de Modalidades

1. Paciente com TE anormal, escore de Duke caracterizado como risco intermediário e CPM normal

História clínica: mulher de 50 anos, hipertensa e dislipidêmica, com sintomas atípicos e TE limítrofe. Encaminhada à CPM (Figuras 21 e 22).

Achados: paciente exercitou-se 8,5 minutos no protocolo de Bruce, com respostas satisfatórias de FC e pressão arterial. Reproduz os achados do TE que motivaram a solicitação da CPM, com infradesnivel de segmento ST que oscila de 1 a 1,5 mm após 80 mm do ponto J, de aspecto variável entre ascendente lento a horizontalizado, em várias derivações (Figura 21). Negou precordialgia, mas houve manifestação de desconforto cervical e mandibular. O cálculo do escore

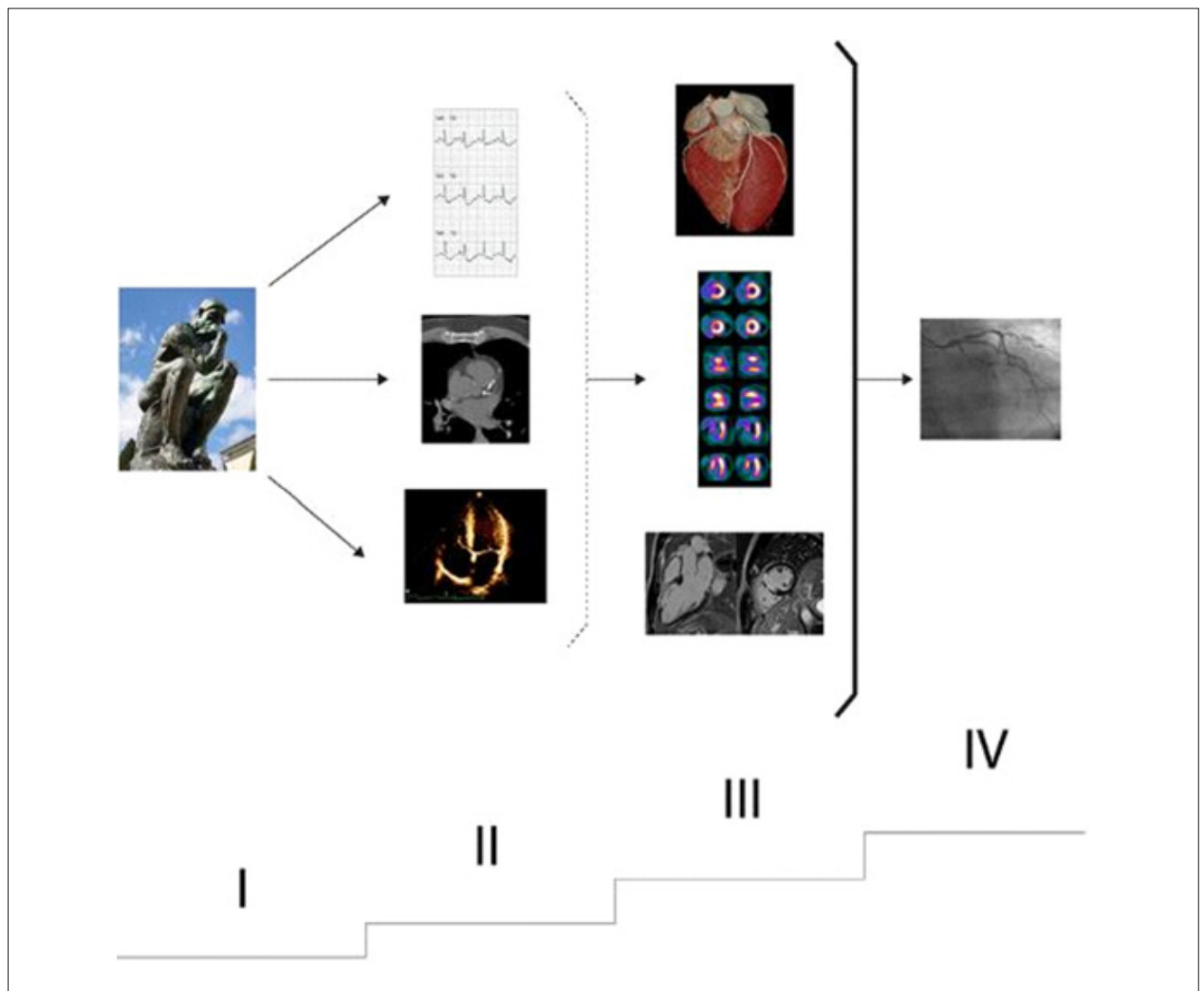


Figura 20 – Conceito de uma estratégia racional na avaliação e integração de modalidades em sequência lógica de investigação para pacientes estáveis. Inicia-se com o melhor raciocínio para formulação de hipóteses diagnósticas (I), partindo em seguida para testes mais básicos (II), como o TE, o ECO e o ECG, passando, conforme necessário, para modalidades de imagens não invasivas mais avançadas (III), como a angio-TC, a CPM e a RMC. Os testes não invasivos, sejam eles os básicos ou avançados, devem servir como “filtros” para o teste invasivo, o cateterismo cardíaco (IV), que deve servir para planejamento de tratamento avançado apenas em pacientes em que a revascularização do miocárdio esta sendo considerada.²³⁴

Atualização

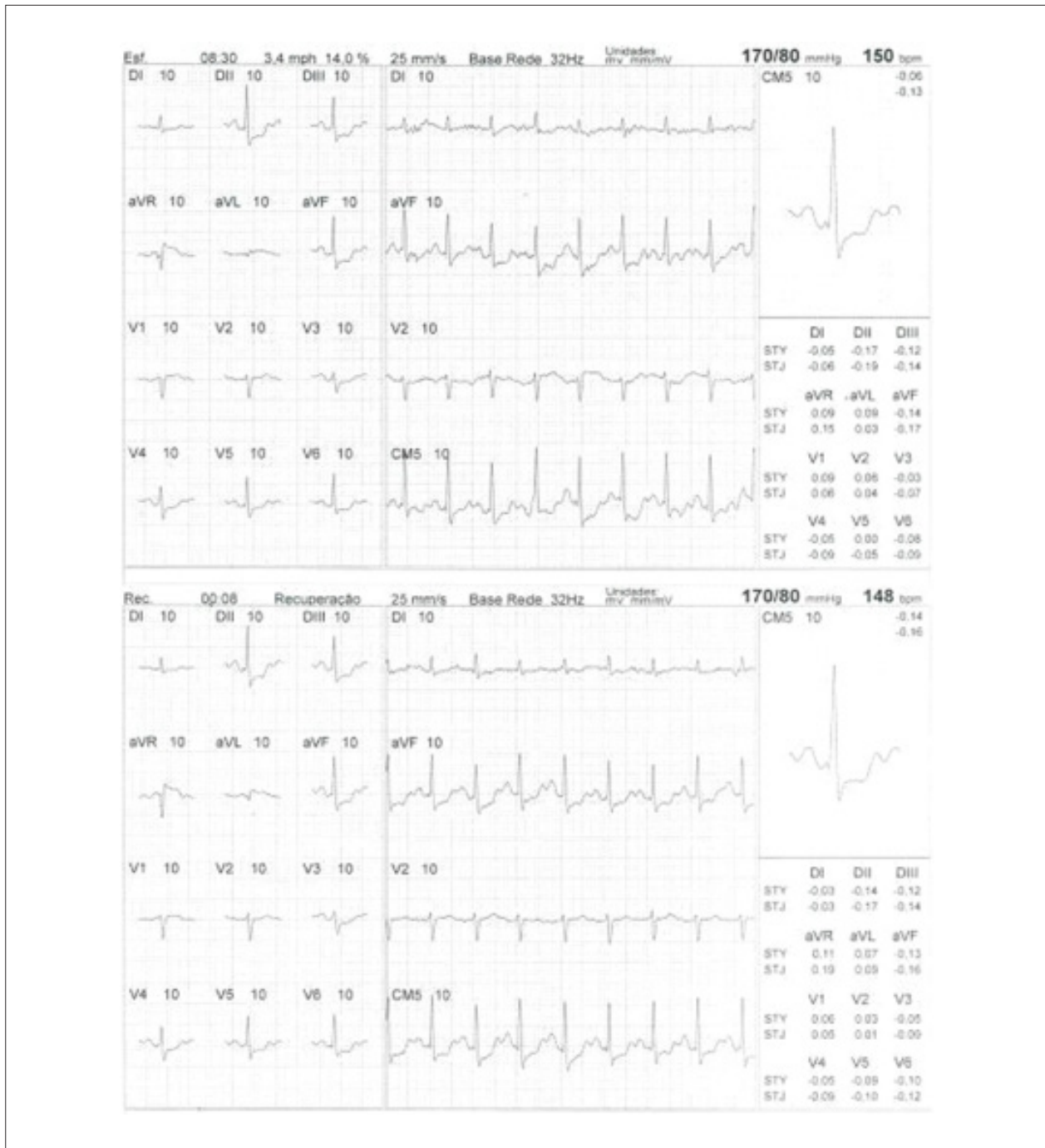


Figura 21 – Caso 1 - Traçados eletrocardiográficos no pico do esforço e recuperação inicial com alterações (explicação no texto).

de Duke [ED = Tempo min. - (5 x ST) - (4 × Índice Angina)] resultou em risco intermediário, independente se for considerado o sintoma como sendo anginoso $[+ 8.5 - (5 \times 1.5) - (4 \times 1)] = - 3$ ou não $[+ 8.5 - (5 \times 1.5) - 4 \times 0] = + 1$. CPM dentro da normalidade.

Comentários: situação das mais frequentes no laboratório de cardiologia nuclear. As primeiras perguntas a serem elaboradas referem-se ao risco definido pelo TE – respostas anormais

podem caracterizar baixo, intermediário ou alto risco. Para a CPM a melhor indicação encontra-se no risco intermediário, como foi o caso desta paciente. Deve ser idealmente associada ao exercício físico em vez das alternativas farmacológicas; quando normal, estratifica o risco para baixo e na maioria dos casos indicará probabilidade de morte inferior a 1% ao ano, implicando em manejo médico conservador. A investigação pode ser interrompida neste momento, concluindo-se que

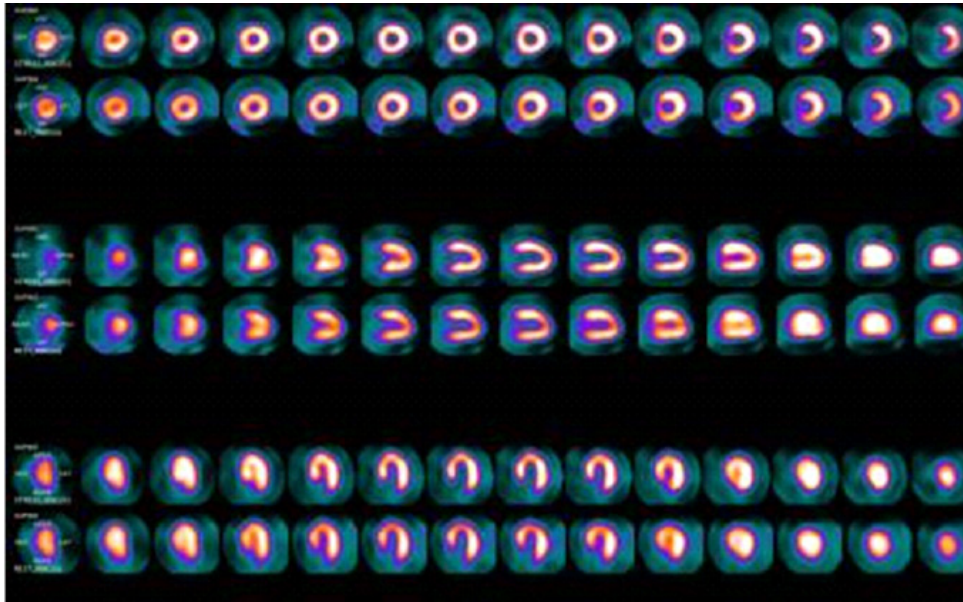


Figura 22 – Caso 1 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara), equipado com detectores sólidos de cádmio, zinco e telúrio.

os sintomas da paciente não estão relacionados à isquemia significativa do miocárdio, demandando prevenção com o objetivo do controle da hipertensão e da dislipidemia. Outros achados da prática clínica incluem pacientes com capacidade funcional semelhante ao caso descrito e maior magnitude de infradesnivel do segmento ST, resultando em escore de Duke de alto risco, mas, com ausência de angina ao esforço e pela boa capacidade funcional o médico suspeita que o cálculo esteja superestimando o risco pelo TE. Tais achados podem ser observados de modo mais frequente em hipertensos, possivelmente relacionados à hipertrofia miocárdica. Em experiência nacional, Vitola et al. estudaram pacientes com escore de Duke de alto risco e resultados da CPM, encontrando em 70% destes indivíduos anormalidades perfusionais.²³⁵ Entretanto, outros 30% evidenciaram CPM normal e demonstraram se tratar de pacientes com excelente prognóstico. Assim, em casos específicos, mesmo na presença de alto risco caracterizado pelo mesmo escore, apropria-se a aplicação de multimodalidades como, por exemplo, a associação do estresse físico com as imagens não invasivas da CPM antes de prosseguir a investigação com cateterismo. Adicionalmente, a angio-TC poderá também ser utilizada em alguns casos, considerando-se seu alto VPN, objetivando o esclarecimento diagnóstico e exclusão de DAC importante, em especial em pacientes jovens, em que a probabilidade de resultado “falso-positivo” no TE é maior.

2. Paciente com TE normal e CPM anormal

História clínica: homem, 36 anos, DM de longa data, em uso de insulina, obeso e hipertenso. Sintomas atípicos

notadamente relacionados à fadiga aos esforços. Encaminhado à CPM para pesquisa de isquemia após TE normal mas com baixa sensibilidade por eixo elétrico desviado para a esquerda (sugestivo bloqueio divisional anterossuperior esquerdo – BDAS esquerdo ou BDASE) no ECG de repouso.

Achados: o ECG de repouso sugere BDAS esquerdo (Figura 23). O tempo de exercício no protocolo Bruce foi de 10 minutos, sem angina e/ou alterações do segmento ST (Figura 24). As imagens de perfusão evidenciam hipocaptação transitória de grande extensão e intensidade moderada a acentuada, sugestiva de isquemia, envolvendo de modo predominante as paredes inferolateral, lateral, anterior e anterossseptal do VE, estendendo-se ao ápice (Figura 25). Observar como a cavidade do VE dilata-se após o esforço físico, com aparecimento de hipocinesia difusa e queda da FEVE de 55% para 45% quando comparadas ambas as etapas.

Comentários: frente a um TE normal, em alta carga ou bom desempenho, sem angina ou alterações do ST, será em geral considerado paciente de baixo risco pós-teste, mas nem sempre isso é verdadeiro como exemplificado neste caso. Um TE normal tampouco representa ausência de DAC, potencialmente evidenciada pela presença de cálcio nas artérias coronárias à angio-TC ou por isquemia detectada por uma técnica mais sensível como a CPM. Conforme a evolução do conhecimento médico na era de multimodalidades torna-se possível também a reestratificação mesmo em pacientes de baixo risco na ergometria, em caráter de exceção. Deve-se considerar tais possibilidades de modo mais frequente em pacientes com história familiar de DAC precoce,

Atualização

DM, múltiplos fatores de risco combinados, em especial naqueles com elevado risco clínico (escore de Framingham) e pacientes com BDAS esquerdo no ECG de repouso. O caso apresentado exemplifica exatamente o cenário de um paciente de alto risco clínico (múltiplos fatores de risco, incluindo DM), com BDAS esquerdo no ECG de repouso e TE de baixo risco, que foi reestratificado para um nível

mais elevado de risco com a imagem de perfusão, devido à presença de isquemia importante e disfunção de VE ao esforço, indicadores de alto risco. Nessa condição, com testes discordantes, mas em paciente jovem, sintomático (provável equivalente isquêmico), alto risco clínico confirmado pelo exame de imagem, o manejo médico encontra suporte para encaminhamento a estudo cinecoronariográfico.

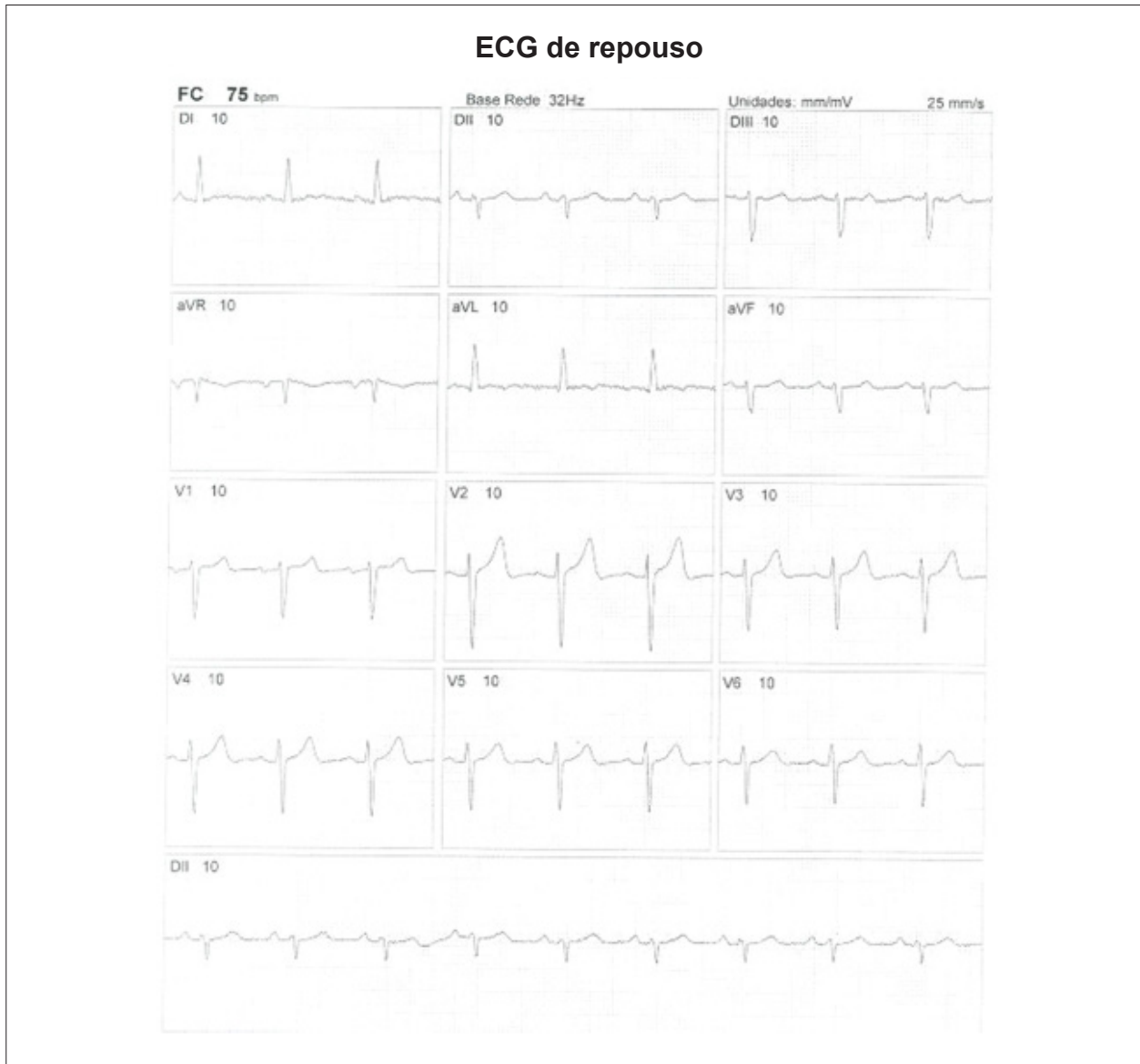


Figura 23 – Caso 2 - Eletrocardiograma de repouso com sugestivo bloqueio divisional anterossuperior esquerdo.

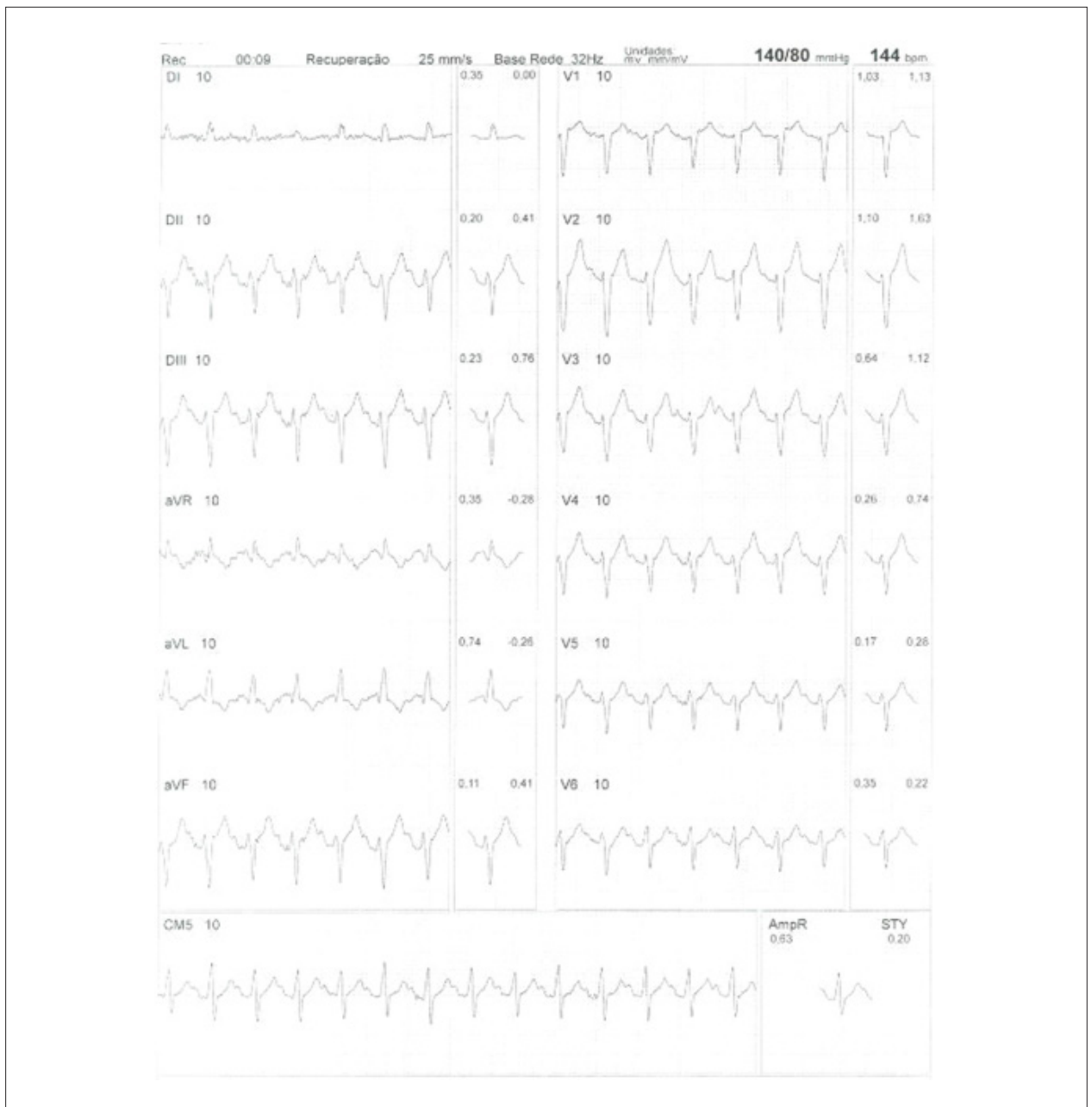


Figura 24 – Caso 2 - Eletrocardiograma obtido na recuperação imediata, representativo do pico do esforço, frequência cardíaca de 144 bpm, com quantidade de trabalho total realizada considerada satisfatória, além de ausência de alterações isquêmicas do segmento ST.

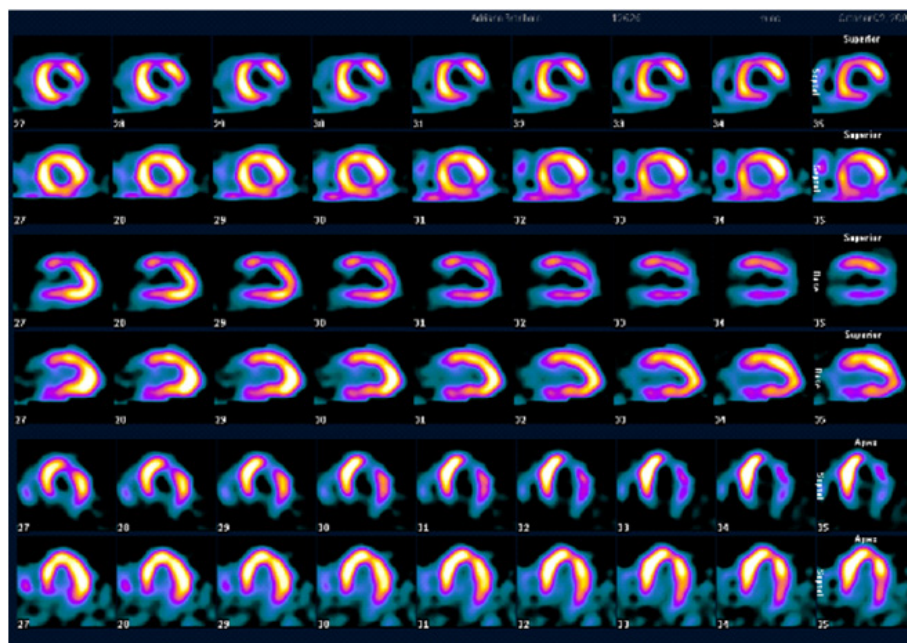


Figura 25 – Caso 2 - Cintilografia de perfusão do miocárdio mostrando anomalias importantes de perfusão miocárdica, com isquemia de múltiplos vasos e dilatação da cavidade de ventrículo esquerdo, indicadores de alto risco. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

3. Paciente em avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca, com anormalidade discreta à CPM, EC elevado e doença arterial coronária (DAC) não obstrutiva

História clínica: homem de 65 anos, hipertenso, obeso (IMC = 45), acidente vascular cerebral (AVC) há cinco anos, assintomático, em avaliação pré-operatória de colecistectomia e cirurgia bariátrica. ECG de repouso interpretável, mas impossibilitado de se exercitar. Encaminhado à CPM com dipiridamol como exame de investigação inicial.

Achados: traçados eletrocardiográficos sem modificação durante e após a administração intravenosa de dipiridamol. As imagens de perfusão revelaram defeitos discretos (pequena extensão) da captação do radiofármaco nas paredes inferior, inferolateral/lateral e no ápice do VE (este transitório) com função VE preservada (Figura 26). Considerando-se as duas séries protocolares de aquisição de imagens, em repouso e sob estímulo farmacológico, a interpretação torna-se limitada devido à obesidade importante, podendo o achado representar até mesmo artefato de atenuação. Na condição de paciente assintomático, com a alteração relatada de perfusão e função VE preservada, que necessita de informações adicionais antes da importante decisão de liberação para a cirurgia, recomendou-se avaliação anatômica com angio-TC. Os achados indicaram EC elevado de 1.621 pelo índice de Agatston, representando percentil 96% comparado a pessoas do mesmo sexo, idade e raça.²³⁶ Ainda, evidenciaram-se lesões não obstrutivas (< 30%) em todas as coronárias e ausência de obstruções importantes > 50% (Figura 27).

Comentários: em presença de múltiplos fatores de risco e considerando a idade, a história de AVC, a probabilidade de DAC é de intermediária a alta. Necessita de estratificação de risco pré-operatório e apesar de ter ECG de repouso interpretável não tem capacidade para realizar esforço. A CPM com dipiridamol está bem indicada, sendo que um estudo normal poderia resultar em liberação cirúrgica. No entanto, frente a anomalias perfusionais e/ou de função com indicadores de alto risco, há suficiente base de evidências para a indicação de um cateterismo. Mas, nesse caso o resultado foi o de função normal do VE e alterações discretas da perfusão, com a possibilidade da presença de artefatos ou resultantes de DAC de pequenos vasos (microcirculação) e/ou disfunção endotelial. Os achados da angio-TC indicaram EC elevado compatível com alta carga aterosclerótica e mau prognóstico a longo prazo,²³⁷ o que não foi surpreendente para este perfil de paciente, que inclusive encontrava-se no percentil 96% do mesmo escore, representando que 96% dos indivíduos da mesma idade, sexo e raça tem menor índice de calcificação das coronárias que o caso descrito. Entretanto, a avaliação anatômica contrastada revelou lesões coronárias não obstrutivas (< 30%), que reforçam a possibilidade de que este paciente possa ter DAC de pequenos vasos, já com repercussão fisiológica, implicando em manejo clínico mais agressivo. A ausência de lesões obstrutivas significativas ou anatomia de alto risco, serviram como filtro adicional para que o exame invasivo (cateterismo) fosse evitado e para confirmar que o risco cirúrgico não seria proibitivo. O manejo mais apropriado deste paciente parece

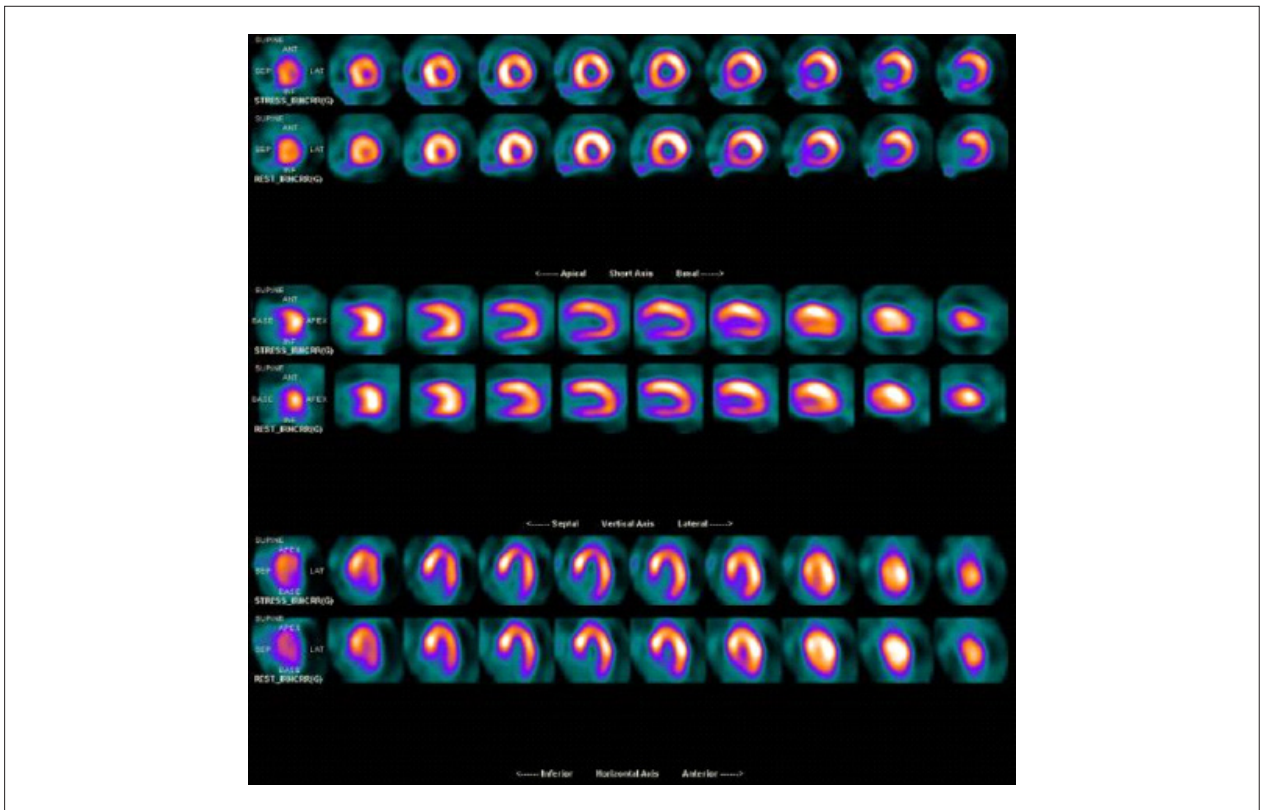


Figura 26 – Caso 3 - Imagens da cintilografia de perfusão do miocárdio mostrando alterações discretas de perfusão miocárdica, com análise limitada por obesidade importante (Grau III). Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.



Figura 27 – Caso 3 - Imagens da angio-TC mostrando calcificações vasculares envolvendo as artérias coronárias e aorta ascendente e descendente.

Atualização

também voltar-se às medidas preventivas agressivas, com controle e acompanhamento dos fatores de risco, além de tratamento medicamentoso da DAC, mas sem necessidade de revascularização do miocárdio. Talvez a própria cirurgia bariátrica possa auxiliar neste controle de fatores de risco.

4. Paciente com EC elevado, CPM e TE normais

História clínica: homem de 52 anos, assintomático, DM há 5 anos, hipertenso, dislipidêmico. Realizou EC.

Achados: o EC resultou em elevado índice de Agatston = 1.143, com percentil de 99% (Figura 28). Indicada CPM com exercício físico. Paciente realizou esforço no protocolo de Bruce durante 10 minutos, atingindo FC de 158 bpm (94% da FC máxima preconizada), sem alterações clínicas, eletrocardiográficas e/ou hemodinâmicas. CPM (câmara CZT) com distribuição homogênea do radiofármaco pelas paredes do VE (Figura 29), além de função sistólica normal do VE.

Comentários: situação que tem ocorrido com maior frequência na prática clínica, à medida que o EC passa a ser incorporado como método de triagem para DAC e estratificação de risco em subgrupo de pacientes assintomáticos (DM e escore de Framingham intermediário). Tal discordância nos resultados é compreensível considerando-se que a presença de aterosclerose não necessariamente causará isquemia detectada pelos métodos funcionais. Por exemplo, um TE pode indicar baixo risco pelo escore de Duke com o paciente realizando apenas 5 minutos no protocolo de Bruce, mas sem alteração de ST ou

angina. Torna-se intuitiva a compreensão que na presença de coronariopatia (na maioria com EC elevado) não representará exatamente o mesmo baixo risco que um paciente sem DAC (ausência de calcificações coronarianas ou EC zero). Tais fatos encontram extensa literatura sobre o valor prognóstico do EC, com longos períodos de seguimento (> 15 anos).²³⁸ Dessa maneira é factível se esperar que o grupo caracterizado como de baixo risco pelo escore de Duke seja heterogêneo e que deva ser tratado individualmente, considerando-se a intensidade da prevenção. No caso demonstrado, por ser paciente com DM, já havia indicação do uso de estatina, com o EC muito elevado (percentil de 99%), realocando para a categoria ainda de maior risco entre o grupo com DM. Na revisão de dados ocorrida há 20 anos verificou-se alguns casos que mostraram CPM normal, mas mesmo assim apresentaram eventos coronarianos em evolução de médio prazo, semelhantes às discordâncias observadas recentemente entre o TE e o EC. Igualmente, em estudo recente de Chang et al.,²³⁹ as mesmas discordâncias foram observadas em pacientes com escore de Duke de baixo risco ao TE e EC > 400. Foram avaliados 946 pacientes, com escore de Framingham, em sua maioria, classificado como risco intermediário (estimativa de 11,1% para média de eventos em 10 anos) e, basicamente, assintomáticos, avaliados por EC e TE. O escore de Duke médio foi de 8,4, categorizando baixo risco (≥ 5). As provas de esforço foram positivas ou alteradas em 12,3%, enquanto EC > 100 foi encontrado em 54,2% dos pacientes. Nesta mesma população a CPM foi anormal em 10,9%. Demonstrou-se



Figura 28 – Caso 4 - Imagem de angio-TC mostrando elevado índice de calcificações em artérias coronárias.

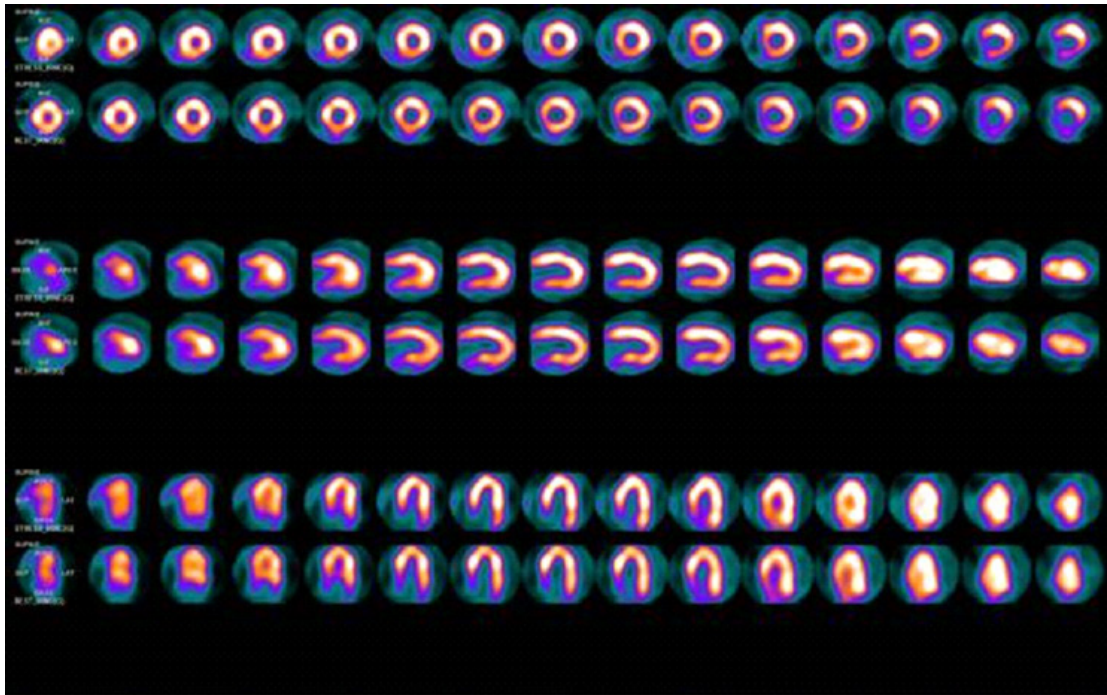


Figura 29 – Caso 4 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado equipado com detectores sólidos de cádmio, zinco e telúrio.

que o EC reestratifica o risco em pacientes com Duke de baixo risco, identificando os indivíduos com aterosclerose e maior propensão a eventos. Adicionalmente, registro atual denominado CONFIRM acumula dados que definitivamente sugerem que na presença de DAC não obstrutiva²⁴⁰ a evolução pode ser pior do que em pacientes sem DAC. Assim, torna-se evidente que a técnica anatômica com angio-TC está mais precocemente identificando a aterosclerose coronariana. Tal conjunto de informações representa definitivamente uma mudança de paradigma dentro do processo de decisão médica. Nesta situação está identificada a DAC, o comportamento médico estará voltado à prevenção mais agressiva dos fatores de risco modificáveis e a observação minuciosa de possíveis sintomas, na tradução de instabilidade da doença. Na ausência de isquemia não devem ser considerados procedimentos de revascularização.

5. Paciente com EC elevado e CPM anormal

História clínica: mulher de 68 anos, assintomática, com escore de Framingham de risco intermediário, realiza EC para reestratificação de risco.

Imagens: reprodução com permissão de Vitola JV.²³⁴

Achados: o EC resultou elevado em 1.282, pelo índice de Agatston, colocando essa paciente no percentil 99% (Figura 30). Com esse achado, foi indicada avaliação funcional empregando-se a CPM com MIBI-^{99m}Tc associada ao exercício. A paciente exercitou-se 7,5 minutos no protocolo de Bruce,

evidenciando infradesnível de segmento ST até 3 mm no pico do esforço, de aspecto variável, tendendo a descendente em várias derivações, sem sintomas (Figura 31). Com esses achados o cálculo do *escore de Duke (ED)* = tempo de exercício em minutos – (5 × desvio de ST) – (4 × índice de angina), ou $ED = + 7,5 - (5 \times 3) - (4 \times 0) = - 7,5$ resultou em risco intermediário. Nas imagens de perfusão observa-se, de modo evidente, a presença de hipocaptção transitória envolvendo as porções média e distal das paredes anterosséptal, anterior e o ápice do VE, em intensidade acentuada e média extensão, compatível com importante isquemia em território de artéria DA (Figura 32). Adicionalmente, observa-se discreta dilatação transitória da cavidade de VE ao esforço, além de captação do radiofármaco em parede do VD, marcadores estes de alto risco.

Comentários: as evidências de literatura têm apoiado a utilização do EC para reestratificação de risco em pacientes de risco clínico intermediário (utilizando o escore de Framingham, por exemplo, ou risco global), mas em fase assintomática. Quanto maior o EC maior o risco e não coincidentemente também é maior a probabilidade de isquemia silenciosa, que por vezes eleva ainda mais o risco do paciente. Dados demonstram que na presença de EC com valores entre 400 e 999 a probabilidade de defeitos perfusionais alcança até 29% e para valores > 1.000 a chance será de 39%.²⁴¹ Dados nacionais de Cerci et al. relataram informações semelhantes, com prevalência de isquemia de 34% em pacientes com EC acima de 400.²⁴² Dentro da orientação médica mostram-se

Atualização



Figura 30 – Caso 5 - Angio-TC revelando intensa calcificação das artérias coronárias.

evidentes os benefícios de medidas preventivas rígidas em indivíduos com EC elevado. No entanto, recomenda-se cautela na indicação de procedimentos de revascularização, ressaltando-se a ausência de indicação formal, consenso ou evidências quanto aos benefícios com base exclusiva nos resultados do EC. Por outro lado, existe a recomendação em indivíduos com anatomia de alto risco, presença de carga isquêmica (extensão e intensidade) pelo menos moderada e presença de sintomas refratários ao tratamento clínico.¹⁴ Apesar das indicações documentadas nas diretrizes, os níveis de evidências para demonstrar benefício da revascularização miocárdica objetivando redução de mortalidade em pacientes com DAC estável, com base tanto em informações de anatomia^{243,244} quanto na quantificação de isquemia (dados retrospectivos)²⁴⁵ vêm sendo questionados, considerando-se a ausência de estudos randomizados publicados até o momento. Dessa maneira, foi idealizado o estudo denominado ISCHEMIA,²⁴⁶ (Adendo Estudo ISCHEMIA – reportar-se ao

item 2 desta diretriz), randomizando pacientes em cerca de 400 centros no mundo, com isquemia pelo menos moderada (acima de 10% de miocárdio acometido por isquemia de intensidade ou gravidade importante para dois cenários de tratamento: o primeiro braço da randomização ou grupo para “tratamento clínico otimizado” versus “tratamento clínico otimizado associado à revascularização do território isquêmico” para o segundo braço ou grupo, excluindo-se os pacientes com lesão de tronco (> 50%) pela angio-TC. O objetivo do estudo foi tentar identificar subgrupos onde a revascularização resultasse em benefícios nos pacientes estáveis, preenchendo esta importante lacuna das evidências científicas atuais. Considerando-se as informações disponíveis (evidências e diretrizes atuais) parece adequada a investigação de isquemia em pacientes com EC acima de 400, na tentativa de identificar indivíduos com alta carga isquêmica (extensão e intensidade dos defeitos perfusionais), que podem se beneficiar de estratégias invasivas.

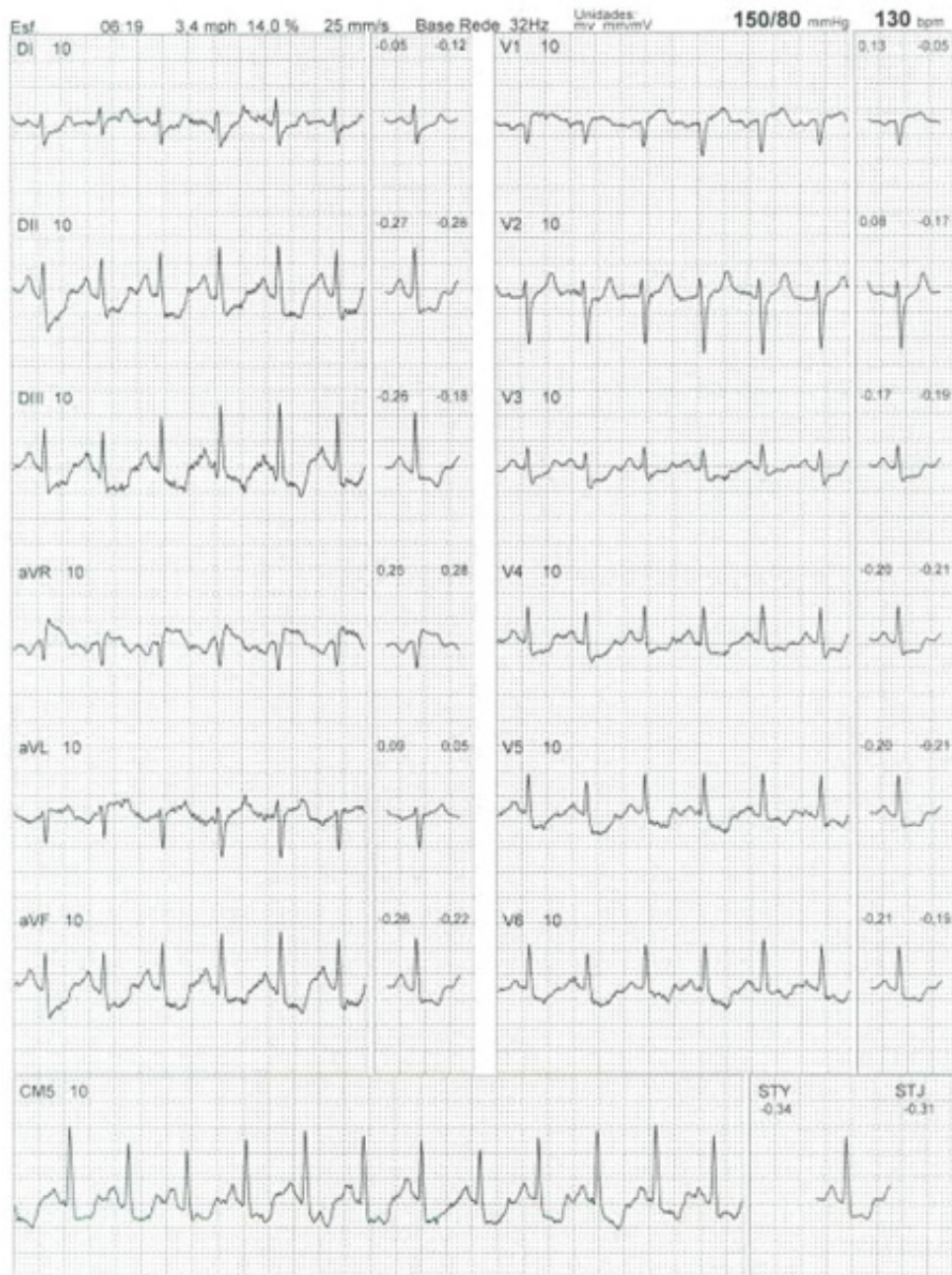


Figura 31 – Caso 5 - Traçado de eletrocardiograma demonstrando alterações eletrocardiográficas isquêmicas em múltiplas derivações, em níveis submáximos de frequência cardíaca. Explicação detalhada no texto.

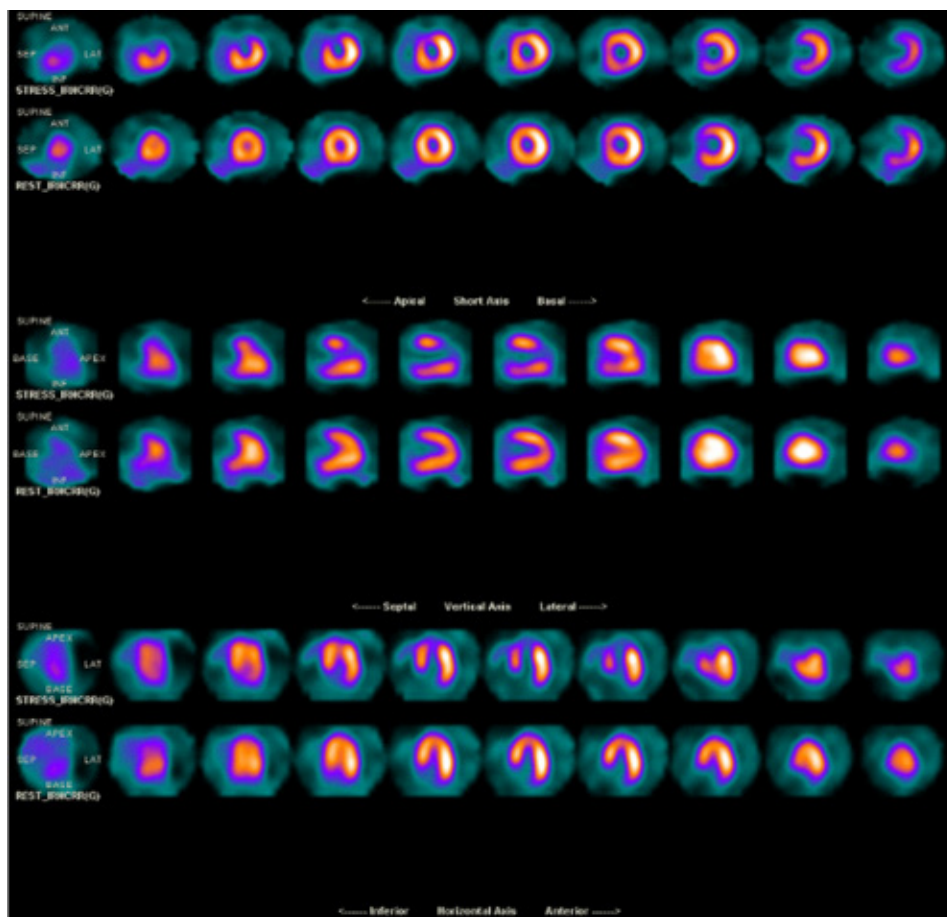


Figura 32 – Caso 5 - Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando isquemia importante em território de artéria descendente anterior. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de iodeto de sódio.

6. Paciente com TE anormal, CPM e angio-TC de coronárias com resultados normais

História clínica: homem de 33 anos com dor torácica atípica, DM de início recente, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e história familiar para DAC precoce, TE com escore de Duke resultando em risco intermediário (+3).

Achados: fase de esforço do TE revela elevado gasto metabólico estimado (11 MÉTs), com 9 minutos de duração no protocolo de Ellestad. Observa-se infradesnível de segmento ST até 1,5 mm (medido no ponto J), apenas na etapa de recuperação, de aspecto descendente (Figura 33), em várias derivações, mantido até o final desta fase. O escore de Duke = +3 (risco intermediário) com CPM evidenciando distribuição homogênea do radiofármaco pelas paredes do VE, considerada dentro dos limites normais (Figura 34). Devido à persistência dos sintomas na evolução foi solicitada angio-TC coronariana após 2 meses, com ausência de lesões obstrutivas e EC zero (Figura 35).

Comentários: em pacientes com probabilidade intermediária de DAC, os métodos solicitados (CPM ou

angio-TC) são possibilidades de investigação adicional. Pelo menos dois estudos randomizados avaliaram essas estratégias:

- I. O estudo PROMISE,²⁴⁷ que incluiu 10.003 indivíduos com DAC suspeita, com seguimento de 25 meses para desfecho primário (composto de morte, IAM, hospitalização para AI) evidenciou evolução semelhante nos dois braços da randomização (A) teste funcionais, incluindo a CPM, 5.007 pacientes com 3% de eventos *versus* B) angio-TC, 4.996 pacientes com 3,3% de eventos, $p=0,75$). No entanto, houve maior número de revascularizações no grupo que iniciou pela avaliação anatômica.
- II. O estudo da Agência Internacional de Energia Atômica,²⁴⁸ que demonstrou que a estratégia inicial pela angio-TC implica em solicitação adicional de outros métodos diagnósticos, inclusive a própria CPM ou diretamente o cateterismo. Tais achados poderiam ser previstos pelas diferenças de informações entre as duas técnicas, com a Angio-TC de coronárias mais sensível na detecção de doença anatômica, mas sem impacto fisiológico

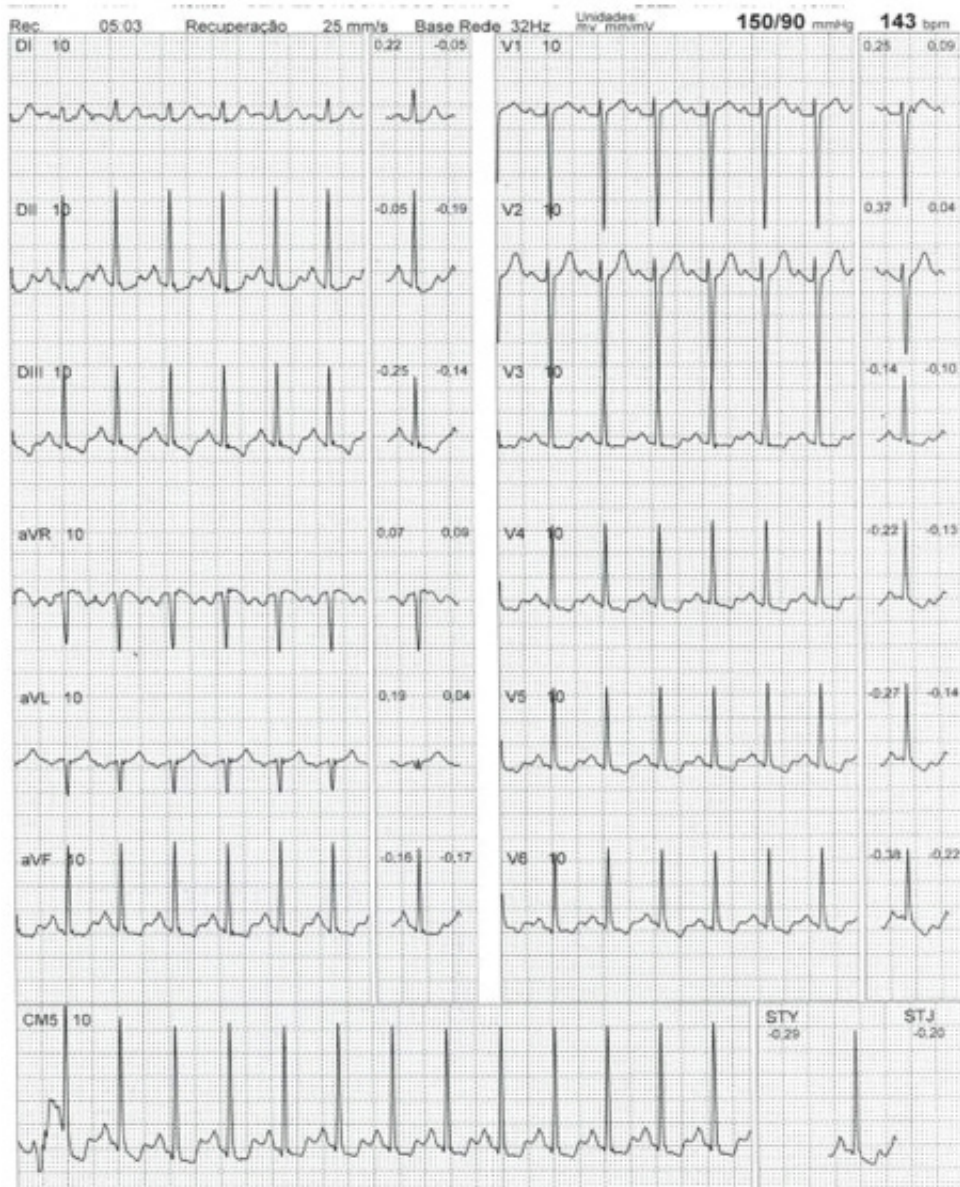


Figura 33 – Caso 6 - Traçado de eletrocardiograma evidenciando alterações eletrocardiográficas (infradesnível de ST) predominantes na fase de recuperação do teste ergométrico.

importante. Assim como no caso 1, a situação apresentada no caso 6 é frequente também na rotina da angio-TC coronariana. Se o TE é de risco intermediário ou baixo e, principalmente, se o paciente tem probabilidade pré-teste intermediária ou baixa, a Angio-TC tem nestes casos uma de suas indicações mais precisas. A principal virtude diagnóstica da Angio-TC é seu elevado VPN, excluindo com propriedade DAC. Sendo assim, se a probabilidade de doença é intermediária ou baixa, a chance de excluí-la é maior, e a prova apresenta seu

melhor benefício. No caso descrito, com persistência de sintomas, a avaliação complementar pela Angio-TC foi de grande utilidade dentro do processo de decisão médica. Além disso, o prognóstico de um paciente sem DAC pela angio-TC é excelente, com risco de IAM ou evento coronariano próximos a zero em até 5 anos,²⁴⁹ já que com o VPN alto e a característica evolutiva da DAC ser de progressão lenta habitual, com variações individuais, torna-se menor a expectativa de um indivíduo normal desenvolver DAC em 5 anos, culminando com

Atualização

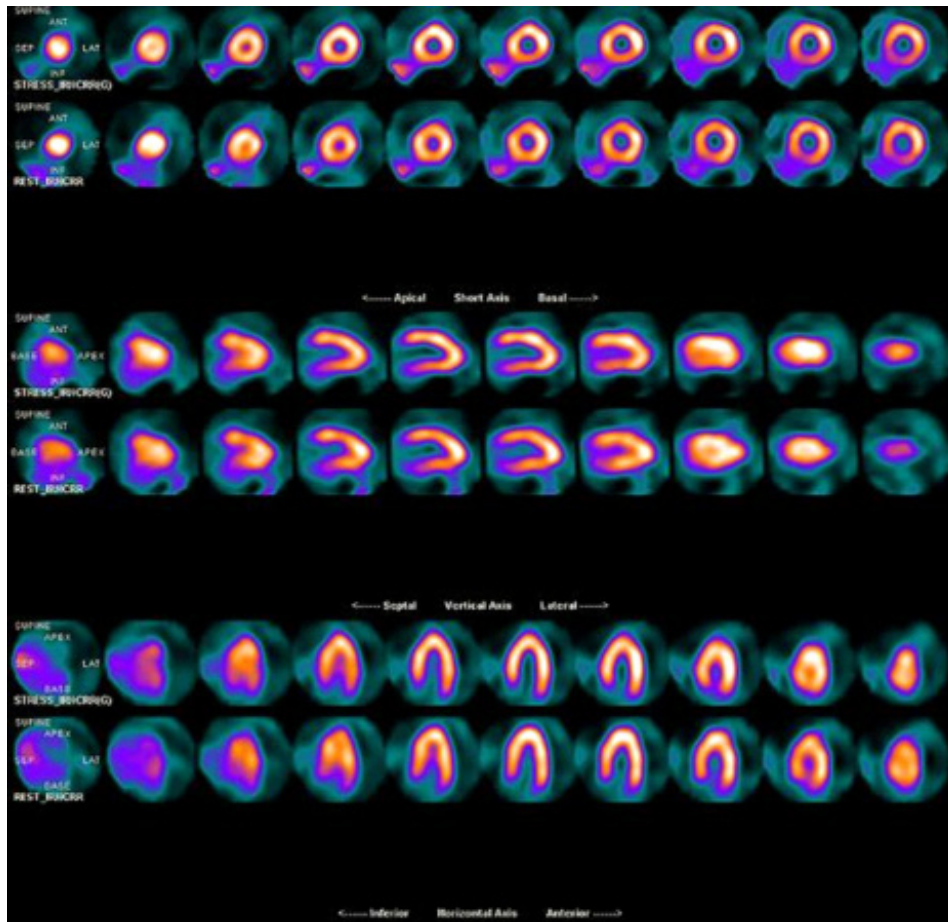


Figura 34 – Caso 6 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade, com duas séries de aquisição das imagens, repouso e estresse, em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodo de sódio.

um evento coronariano. Portanto, a análise integrada dos exames nesse caso infere excelente prognóstico, apesar do TE alterado, sendo a DAC descartada com bastante segurança, da mesma forma que a CPM já havia excluído a presença de isquemia do miocárdio. Por outro lado, se o presente caso estivesse associado a um indivíduo com alta probabilidade de DAC, ou ainda, frente a condições

técnicas inadequadas (FA de alta resposta ventricular, p. ex.), o cenário poderia ser diferente, já que em um paciente com alta carga aterosclerótica, o valor preditivo positivo da angio-TC é limitado, assim como, artefatos ocasionados por uma situação não ideal (FA), podem prejudicar muito a acurácia diagnóstica. Nestes casos a CPM seria melhor como forma de avaliação.

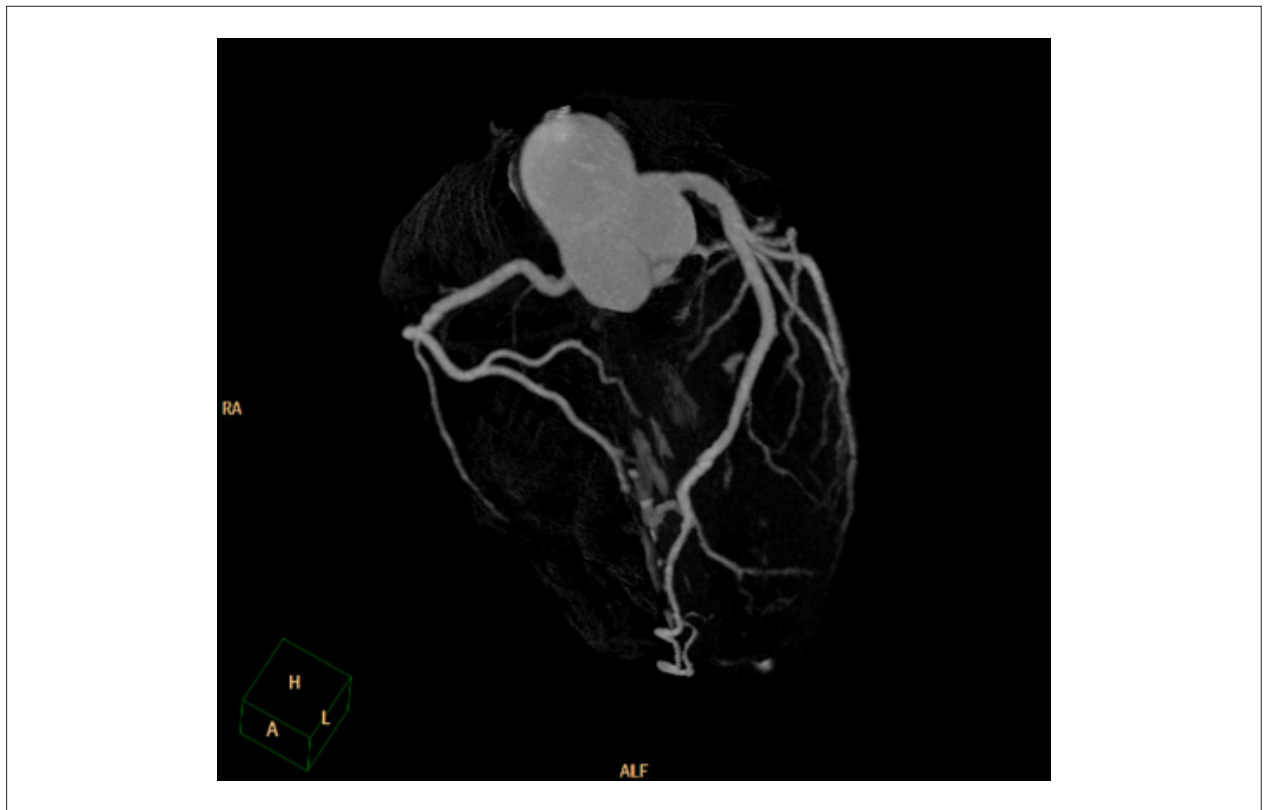


Figura 35 – Caso 6 -Angio-TC de coronárias dentro da normalidade.

7. Paciente com marca-passo elétrico artificial, CPM anormal e angio-TC normal

História clínica: paciente do sexo feminino, 49 anos, com diagnóstico de cardiopatia chagásica em uso de marca-passo artificial e dor aos esforços, DM tipo II, não insulino-dependente, com diagnóstico há 4 anos.

Achados: CPM realizada com dipiridamol considerando-se a presença da estimulação por marca-passo elétrico artificial (Figura 36) sugestivo modo DDD (ECG de repouso com espículas atriais, sem a visualização direta do comando ventricular). Defeito de perfusão associado ao estresse farmacológico, em intensidade moderada e média extensão, envolvendo as paredes inferior (porção mediobasal), inferolateral e o ápice do VE (Figura 37), parcialmente transitório (predomínio de isquemia). Angio-TC evidenciou circulação coronária com dominância esquerda, sem sinais de aterosclerose e presença de eletrodos de marca-passo atrioventricular que limitam a avaliação da imagem pela angio-TC.

Comentários: de volta aos princípios básicos e apropriados os questionamentos sobre probabilidade pré-teste e caracterização de gravidade a partir dos achados da CPM, ressaltando-se, em especial, neste caso a sinergia entre os métodos. Pacientes mulheres, sintomáticas, com DM têm, em geral, principalmente dependendo do tempo e agressividade da DM, probabilidade intermediária para DAC obstrutiva. No

entanto, têm também alta prevalência de disfunção endotelial e de doença microvascular, podendo causar alterações da perfusão miocárdica.²⁵⁰ Existe a condição de cardiopatia chagásica, que pode ter a angina como manifestação na ausência de coronariopatia obstrutiva epicárdica. Essa é provavelmente a dúvida enfrentada pelo médico assistente quando recebe o resultado da CPM: qual a chance de DAC obstrutiva? E de disfunção endotelial? Não só pela questão diagnóstica, mas também pelas implicações terapêuticas, como a agressividade na redução da lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol e o uso de ácido acetilsalicílico (AAS), por exemplo. E a modificação perfusional no ápice representa alteração relacionada à cardiopatia chagásica? Da mesma forma surgem outros questionamentos como a possibilidade de infarto silencioso relacionado à DAC ou ainda defeito associado à estimulação elétrica artificial, resultando em movimentação atípica habitual do septo interventricular (componente artefactual). Nesse cenário, uma das formas seguras e não invasivas de se excluir DAC obstrutiva é a realização da angio-TC, normal no caso em discussão. Torna-se importante salientar o valor prognóstico incremental adicional da angio-TC neste cenário, já que o prognóstico desta paciente sem aterosclerose e com isquemia discreta (por provável disfunção endotelial) é consideravelmente melhor do que seria em condição de isquemia discreta em paciente portadora de DAC obstrutiva uni ou biarterial, ou mesmo ainda em paciente com DAC não obstrutiva de múltiplos vasos.²⁵¹

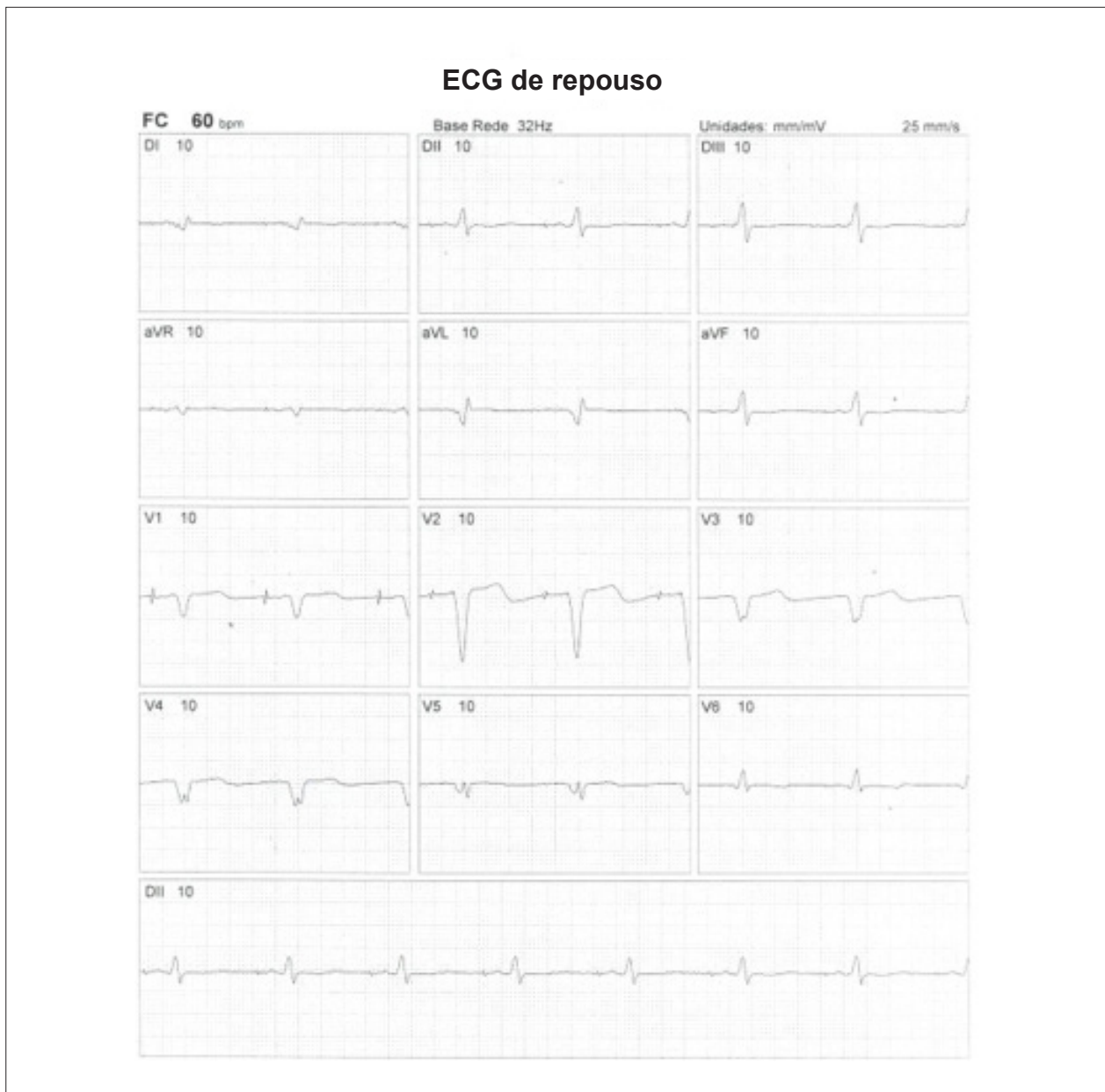


Figura 36 – Caso 7 - Traçado de eletrocardiograma em paciente com marca-passo artificial.

Outras considerações referem-se à possibilidade de artefatos da CPM, não apenas relacionado neste caso ao marca-passo, mas principalmente a artefatos de atenuação, quando a correção de atenuação não está disponível, ou quando a posição prona não é realizada de rotina, além da cardiopatia chagásica já descrita. Se a suspeita de artefato for grande, corroborada pela presença de espessamento sistólico das paredes do VE sem alterações, a angio-TC pode

evitar um cateterismo desnecessário, mesmo em pacientes de maior probabilidade de DAC. Em experiência nacional, em um laboratório com grande volume de cardiologia nuclear, apenas 24% dos pacientes com isquemia miocárdica discreta à CPM encaminhados para a angio-TC tem DAC obstrutiva. A maioria são mulheres (58,8%), em que 33% tem DAC não obstrutiva e 43% não tem DAC (*International Conference of Nuclear Cardiology – ICNC 2017*).²⁵²

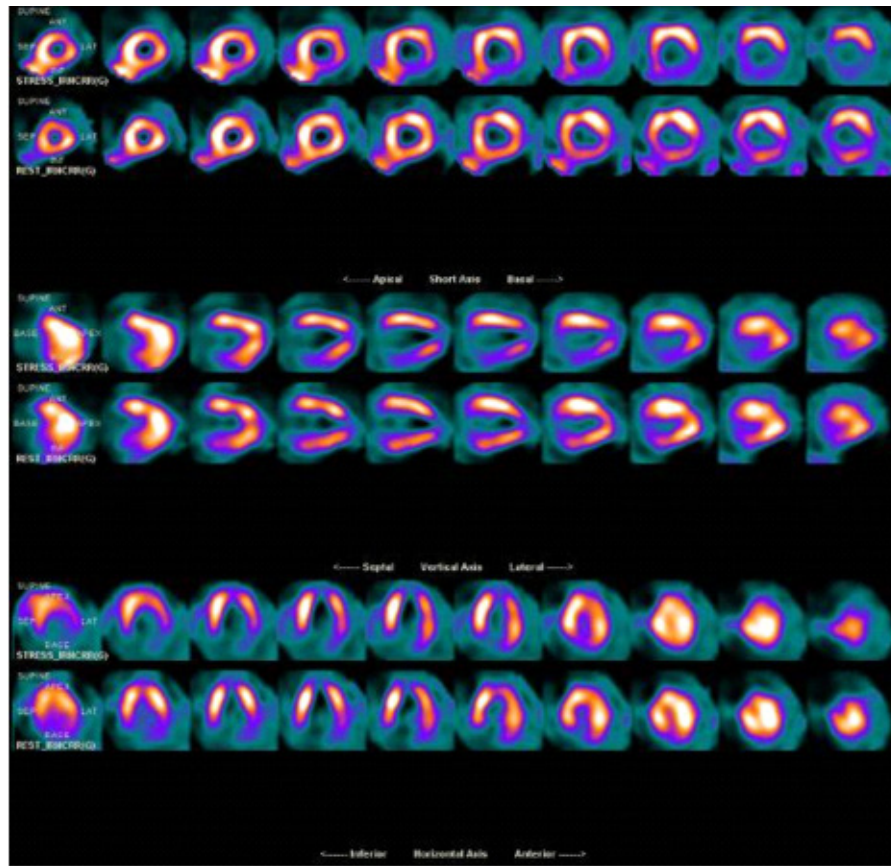


Figura 37 – Caso 7 - Cintilografia de perfusão do miocárdio mostrando alterações perfusionais importantes (notadamente após o dipiridamol, com melhora parcial ao repouso) e dilatação do ventrículo esquerdo. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

8. Paciente com angio-TC anormal e CPM normal

História clínica: homem, 51 anos, sintomas atípicos, ativo e com antecedentes familiares positivos para DAC precoce.

Achados: angio-TC com EC de 1.445 pelo índice de Agatston (percentil 99%) e DAC obstrutiva importante com envolvimento da artéria DA em sua porção distal (> 70%), oclusão do ramo primeiro diagonal, que recebe circulação colateral e DAC não obstrutiva nas artérias coronárias circunflexa e direita (Figura 38). CPM com perfusão e função do VE consideradas dentro dos limites normais (Figura 39) e TE revelando ótimo desempenho físico (gasto metabólico estimado de 18 METs), além de respostas eletrocardiográficas, clínicas e hemodinâmicas normais.

Comentários: situação clínica desafiadora, que expressa um exemplo fundamental de integração de modalidades anatômicas e fisiológicas não invasivas no sentido de evitar procedimentos de revascularização desnecessários. A realização da angio-TC como exame inicial objetivou a exclusão de DAC obstrutiva em paciente jovem com probabilidade pré-teste intermediária. Metanálise de

estudos recente demonstra provável benefício da estratégia anatômica inicial neste cenário, com redução de IAM, quando comparada a um teste funcional também inicial,^{245,246} incorporada recentemente em diretrizes do Reino Unido.²⁵⁴ Entretanto, tal investigação parece gerar aumento no número de procedimentos invasivos e revascularizações, sob o risco de tais procedimentos não serem apropriados.^{245,246} Portanto, no cenário delineado, com anatomia evidenciando DAC obstrutiva, mas sem preencher critérios de alto risco (lesão de tronco da coronária esquerda, ou lesões triarteriais incluindo comprometimento proximal da DA), o manejo sugerido como mais adequado é seguramente a quantificação de isquemia, considerando-se que revascularização estaria indicada na presença de carga isquêmica pelo menos moderada.²⁴¹ No caso específico, o paciente deveria ser tratado clinicamente abordando prevenção secundária agressiva, com monitoramento próximo dos fatores de risco modificáveis e atenção especial à manifestação de sintomas, postergando-se a revascularização, pelo menos neste momento em que carecem evidências de seu benefício.

Atualização

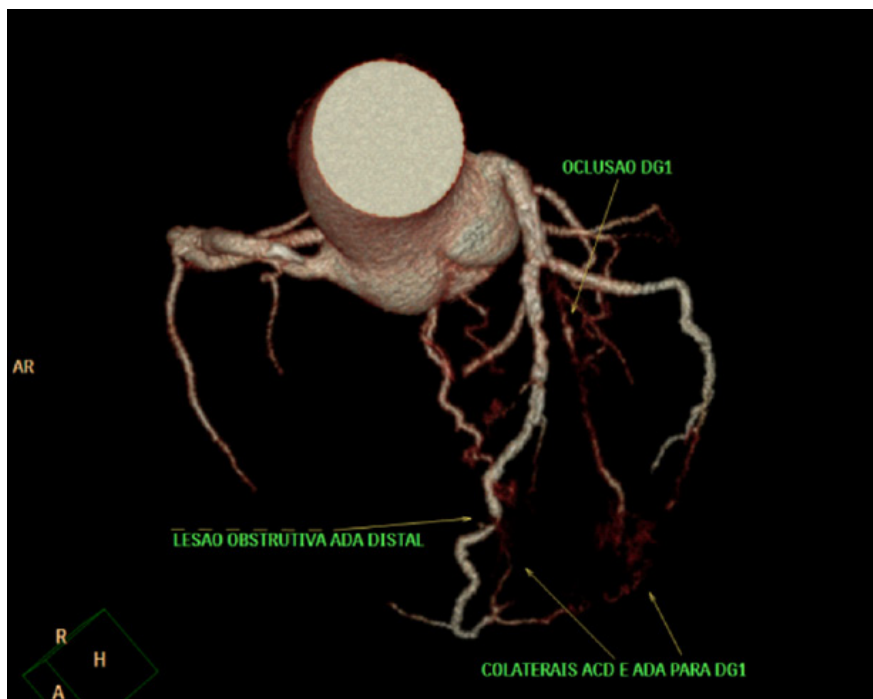


Figura 38 – Caso 8 - Angio-TC mostrando alterações obstrutivas importantes e evidência de doença arterial coronariana avançada. ACD: artéria coronária direita; ADA: artéria descendente anterior esquerda; DG1: artéria coronária diagonal 1.

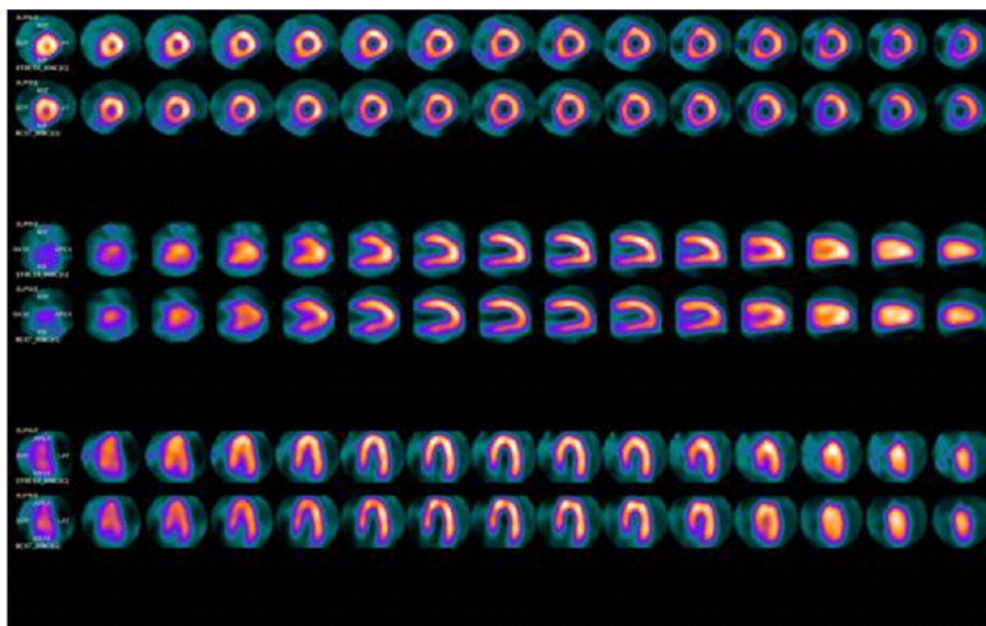


Figura 39 – Caso 8 - Cintilografia de perfusão do miocárdio dentro da normalidade. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado equipado com detectores sólidos cádmio, zinco e telúrio.

9. O paciente com angio-TC anormal e CPM anormal

História clínica: homem de 51 anos, com dor torácica atípica (nem sempre relacionada aos esforços). Dislipidemia e história familiar de DAC precoce (pai e irmão com IAM e óbito aos 53 anos). Encaminhado para angio-TC coronariana para excluir DAC obstrutiva como a causa dos sintomas.

Achados: a angio-TC evidenciou EC de 12,2 (índice de Agatston, percentil 67%), discreta aterosclerose não calcificada no tronco da coronária esquerda e placa ateromatosa parcialmente calcificada no terço médio do ramo descendente anterior (DA) (Figura 40), resultando em redução luminal moderada a importante (60% a 70%). Foi encaminhado à CPM associada ao estresse físico, exercitando 11 minutos no protocolo de Bruce, sem alterações significativas do segmento ST (Figura 41) e sem reprodução dos sintomas. A imagem da CPM evidenciou discreta hipocaptção transitória (isquemia) nas paredes anterosseptal, septal e no ápice VE (Figura 42).

Comentários: considerando-se paciente do sexo masculino com dor torácica estável, caracterizado como probabilidade intermediária pré-teste de DAC, estão indicados inicialmente os métodos não invasivos habituais de avaliação diagnóstica e prognóstica. Se o ECG de repouso é normal e existe capacidade informada de exercício (realização atividades de vida diária com gasto metabólico estimado > 5 METs), o TE passa a ter indicação consensual, sempre levando em conta suas limitações. No caso em discussão destaca-se a história familiar de DAC precoce,

informação clínica fundamental que não é habitualmente incorporada nos métodos tradicionais de estimativas de probabilidade pré-teste. Neste contexto, optou-se pela angio-TC coronariana, não só para descartar DAC obstrutiva (elevado VPN), que está presente em somente 23% dos pacientes sintomáticos na mesma faixa de probabilidade segundo o registro CONFIRM.²⁴⁰ Este demonstra menor prevalência observada de lesões de 50% e 70% à angio-TC em comparação à prevalência esperada calculada por algoritmos convencionais, estabelecendo-se o conceito que os algoritmos habituais de caracterização de probabilidade pré-teste ou esperada de eventos em períodos longos de seguimento, como Framingham, PROCAM, Diamond Forrester, SCORE, Risco Global, superestimam DAC. Da mesma forma e para a detecção de DAC precoce e não obstrutiva (presente em 34% dos pacientes deste mesmo registro), em especial em pacientes com história familiar. Esta estratégia de investigação já se mostrou efetiva, inclusive com provável redução de IAM,²⁵² como já discutido neste item, porém, deve-se tomar cuidado com o excesso de intervenções. Foi justamente este o papel da avaliação funcional com a CPM neste caso. A detecção e quantificação de isquemia são fundamentais na determinação do manejo deste paciente, já que apenas a presença de isquemia moderada a importante justificaria a estratégia mais invasiva, com revascularização, na ausência de angina refratária. Assim, iniciou-se neste caso o tratamento clínico otimizado, à semelhança de pacientes incluídos no estudo COURAGE.

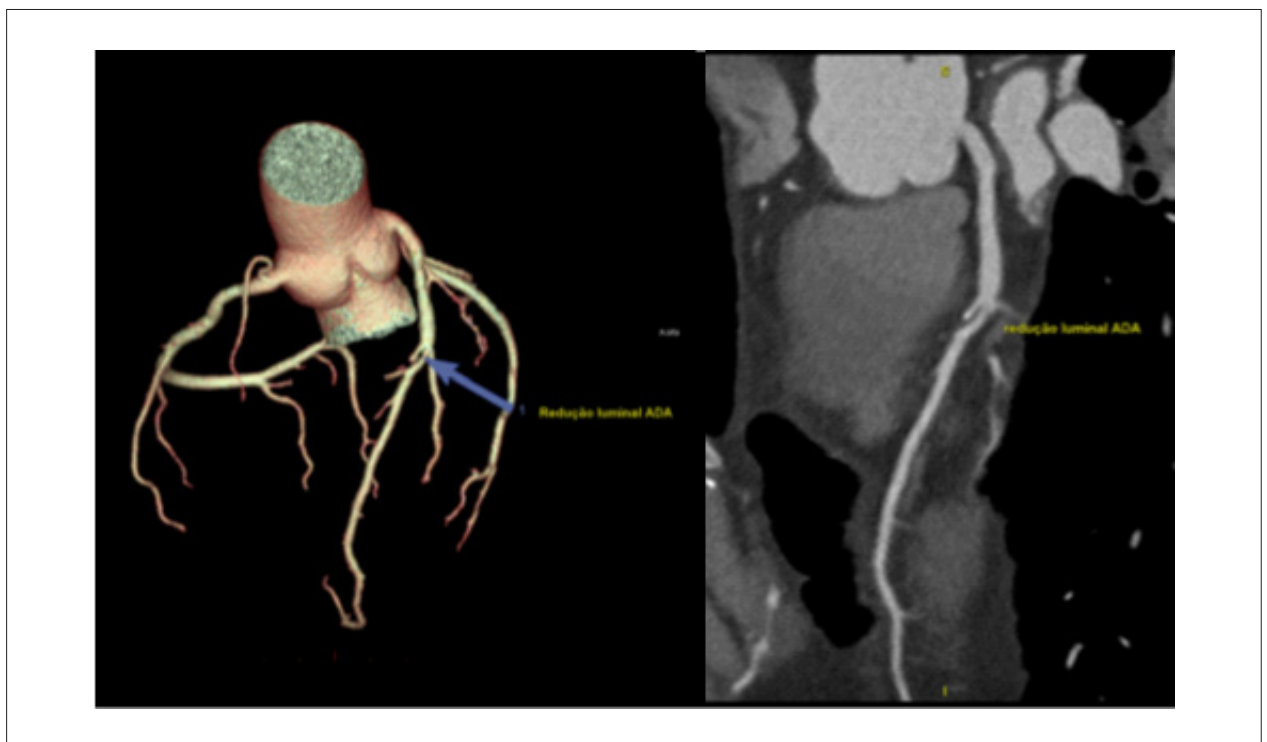


Figura 40 – Caso 9 - Angio-TC demonstra lesão luminal obstrutiva importante, com ausência de calcificação em artérias coronárias.

Atualização

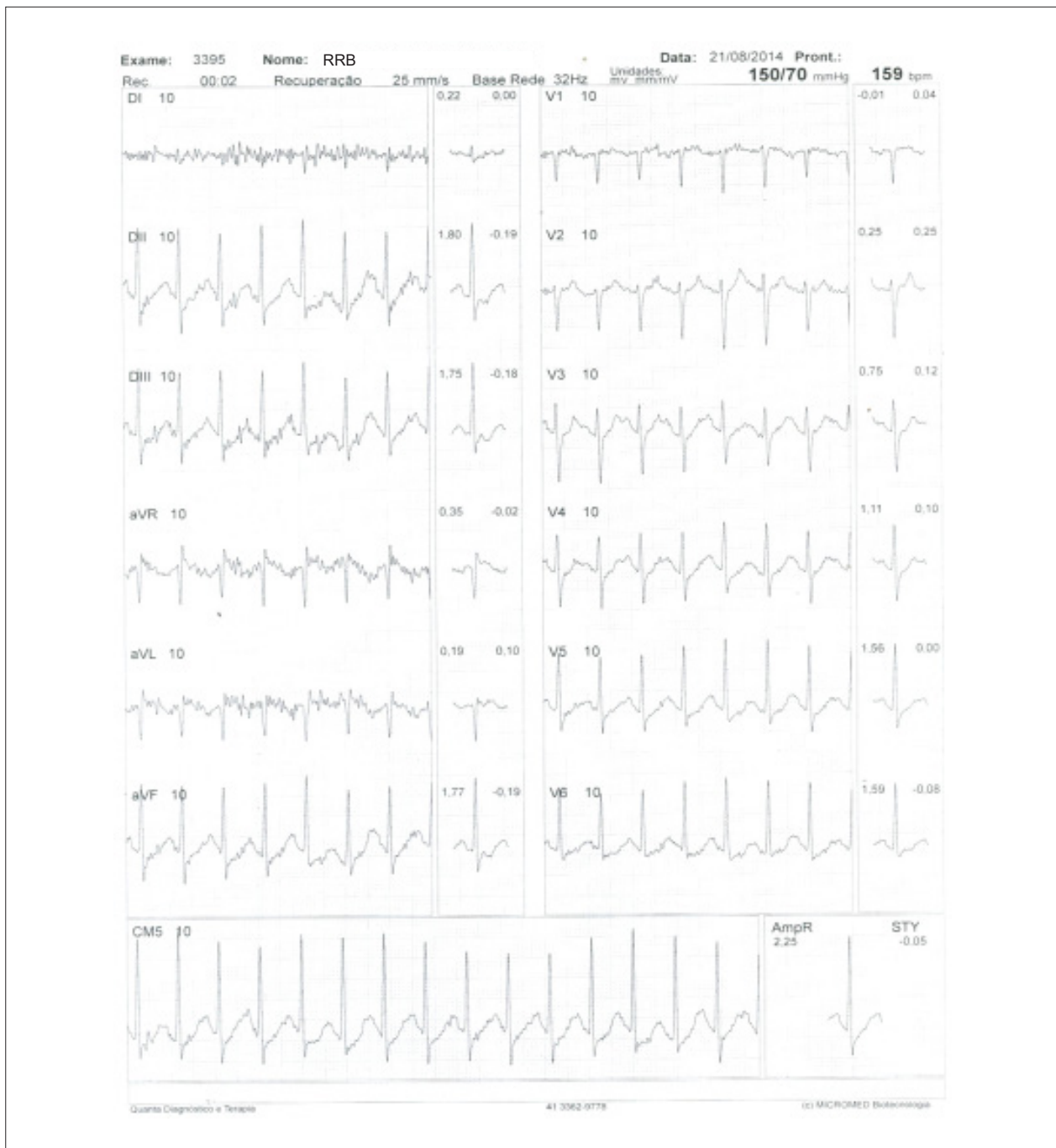


Figura 41 – Caso 9 - Traçado de eletrocardiograma obtido no período de recuperação imediata, sem alterações significativas.

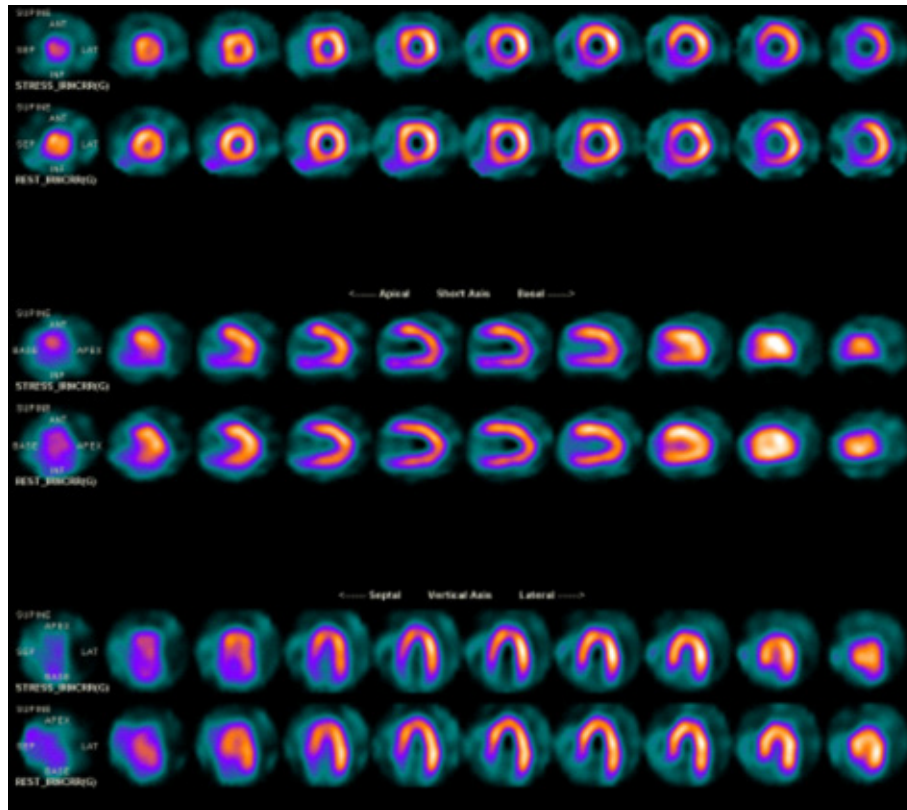


Figura 42 – Caso 9 – Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando hipocaptação transitória de leve intensidade e pequena extensão, sugestiva de isquemia, nas paredes anterosséptal, séptal e ápice. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

10. Paciente com TE anormal, CPM normal e angio-TC anormal

História clínica: mulher de 67 anos, com fadiga aos esforços. Hipertensa, ex-tabagista e diabética há 1 ano. Encaminhada para CPM após TE anormal e de risco intermediário.

Achados: exercitou-se por 9 minutos no protocolo de Bruce, atingindo FC de 136 bpm (89% da FC máxima prevista para a idade), com desencadeamento de arritmias ao esforço (extrassístolia ventricular e supraventricular, além de períodos de TVNS). Infradesnível do segmento ST de até 3 mm em múltiplas derivações (Figura 43), mas assintomática. *Escore de Duke = - 6*, caracterizado como risco intermediário. CPM com ausência de sinais de isquemia (Figura 44). Considerando o perfil clínico e o achado de arritmia ventricular complexa (TVNS), em vigência de infradesnível descendente do segmento ST, a despeito de perfusão normal pela CPM, a opção clínica foi a solicitação de angio-TC, que evidenciou aterosclerose avançada (Figura 45) com EC de 829 pelo índice de

Agatston (percentil 97% de distribuição) e lesões não obstrutivas (< 30%) em múltiplos vasos.

Comentários: nesta paciente a análise do TE desempenha importante papel no direcionamento do caso. Apesar do estudo de CPM com o radiofármaco empregado (MIBI-^{99m}Tc) sem anormalidades, o que por si só determina excelente prognóstico de curto prazo, a presença de taquiarritmia ventricular ao esforço adiciona risco que não é incorporado na prática na avaliação de risco prognóstico pelo escore de Duke, bem como limita a análise do segmento ST, e pode gerar dúvida diagnóstica. Ressalta-se estudo da literatura que, ao incorporar a variável arritmia ventricular durante TE ao escore de Duke verificou aumento do poder de reestratificação em 30% dos pacientes.²³ Novamente podem surgir questionamentos relacionados à menor sensibilidade da CPM aparentemente normal no presente caso (resultado falso-negativo?). Ou ainda, será que diagnósticos diferenciais como miocardiopatias, doença específica do tecido de condução, entre outros, devem ser considerados adicionalmente? Apesar de DAC obstrutiva funcionalmente grave ser improvável com a CPM

Atualização

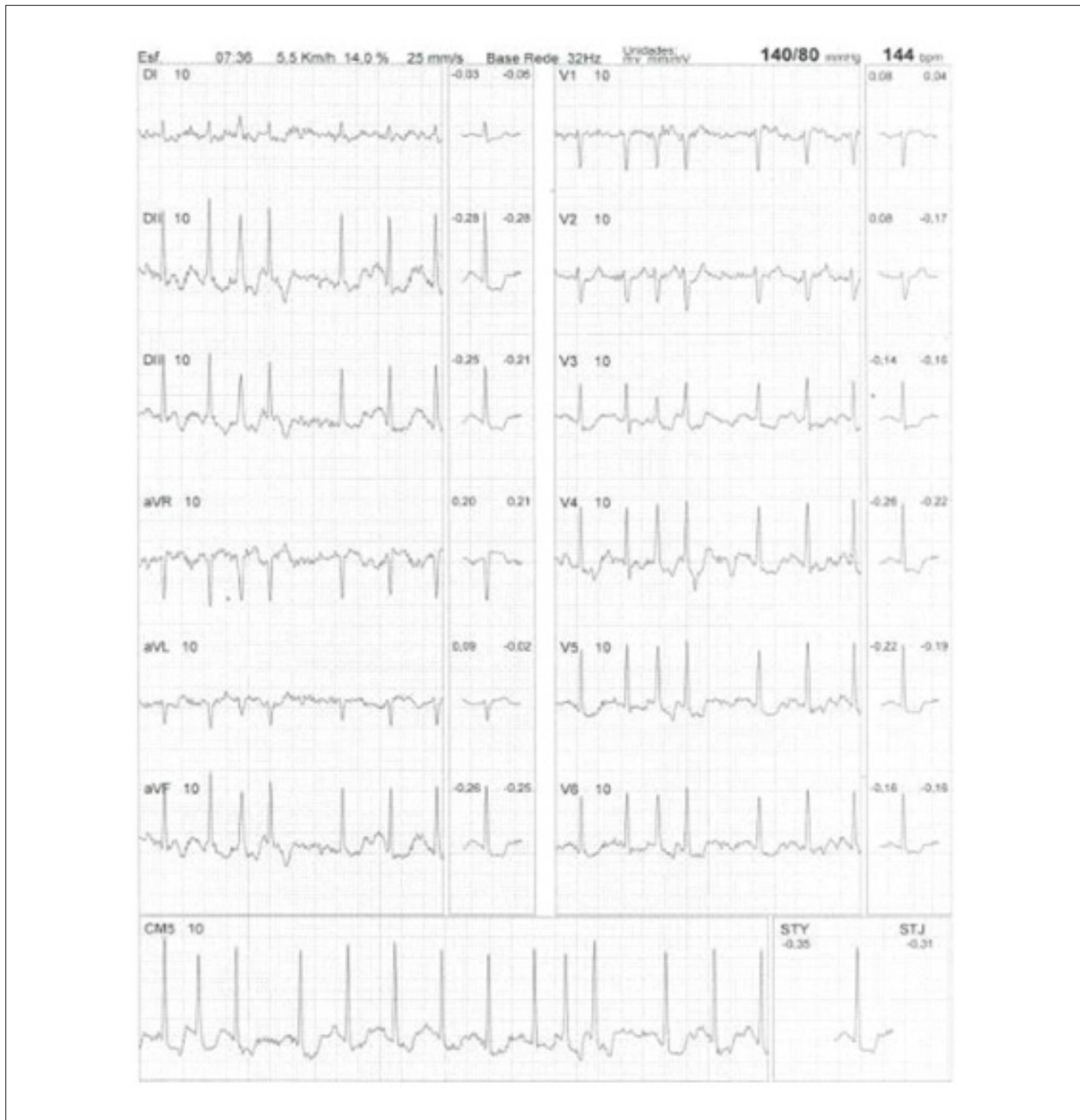


Figura 43 – Caso 10 - Traçado de eletrocardiograma demonstrando alterações isquêmicas do segmento ST e episódios de arritmias supraventriculares frequentes, além de período sugestivo de taquicardia ventricular não sustentada.

normal, os dados anatômicos da angio-TC complementam e esclarecem muitas destas dúvidas geradas pelos resultados conflitantes das duas provas funcionais. Uma alternativa seria realizar o EC, mas particularmente em pacientes sintomáticos, a avaliação mais detalhada da anatomia pela angio-TC, com quantificação do grau de obstrução e determinação da presença e extensão de aterosclerose não calcificada, adiciona valor prognóstico incremental.²⁵⁶ Neste caso específico, a presença de aterosclerose não obstrutiva,

mesmo com perfusão normal, denota prognóstico pior do que aquele de pacientes com perfusão normal e ausência de aterosclerose.²⁵⁷ Inclusive, a presença de aterosclerose em múltiplos segmentos, como é o caso apresentado, confere prognóstico semelhante ao de DAC obstrutiva uniarterial.²⁵⁰ Finalmente, a tradução clínica de tais achados pode ser resumida da seguinte forma: não há indicativos de que as alterações do TE sejam secundárias à isquemia, sem benefícios auferidos com intervenção coronária,

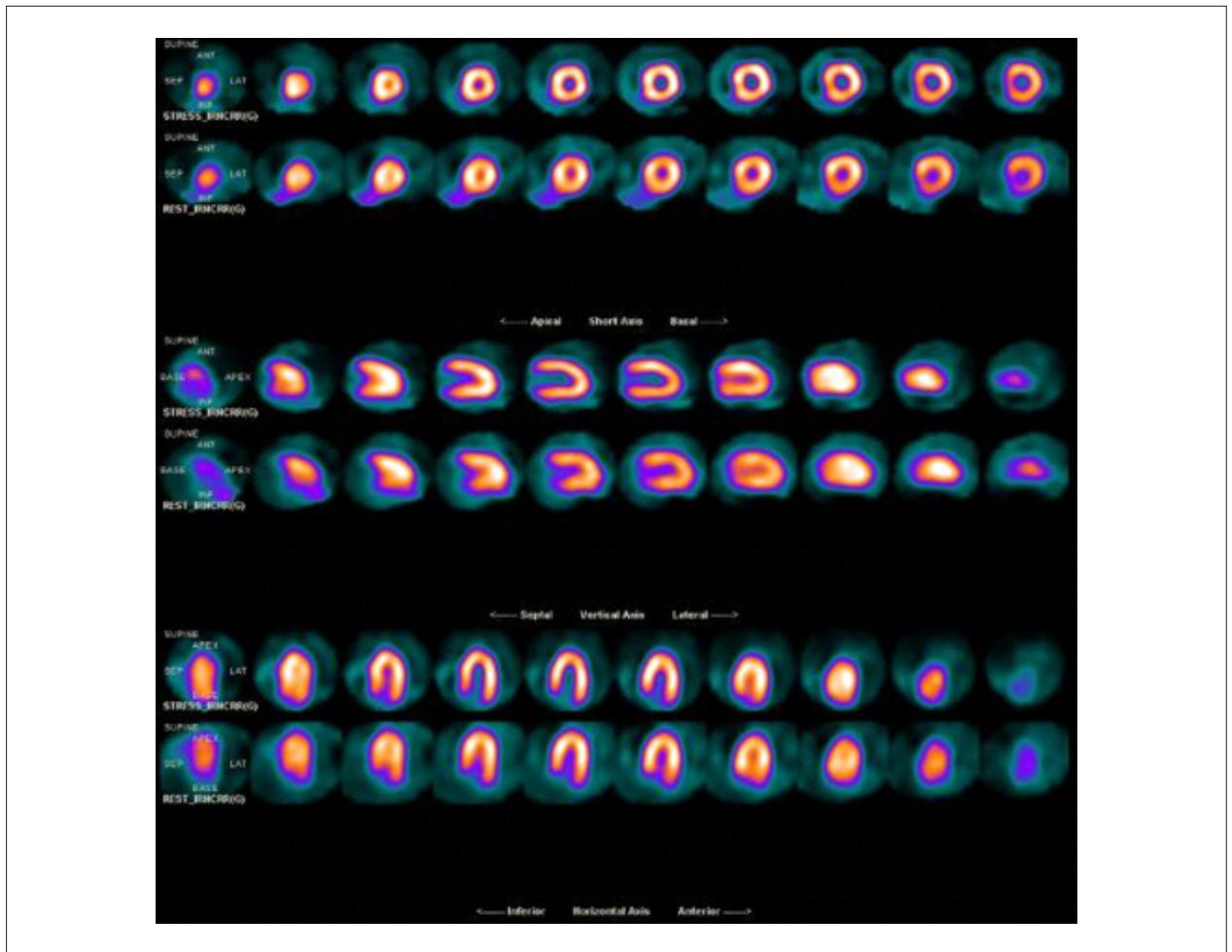


Figura 44 – Caso 10 - Cintilografia de perfusão do miocárdio com distribuição homogênea do radiofármaco pelas paredes do ventrículo esquerdo, considerada dentro dos limites normais. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio. Reprodução com permissão de Vitola JV.²³⁴

quer percutânea quer revascularização cirúrgica. Deve ser orientada com tratamento agressivo de sua aterosclerose, alcançando metas lipídicas preconizadas por diretrizes atuais, além do rígido controle dos outros fatores de risco

modificáveis. O perfil atual da paciente confere prognóstico semelhante ao de uma paciente com DAC obstrutiva de um vaso no médio e longo prazo.

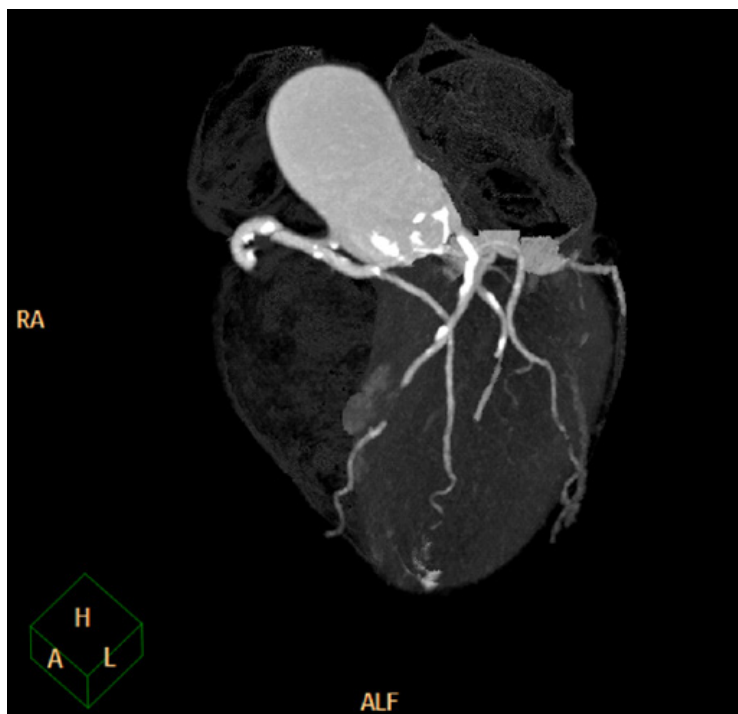


Figura 45 – Caso 10 - Angio-TC de coronárias mostrando importante aterosclerose coronariana, com calcificação multivascular. Reprodução com permissão de Vitola JV.²³⁴

11. Paciente incapaz de exercitar-se, CPM associada ao estímulo farmacológico com dipiridamol anormal e angio-TC mostrando DAC não obstrutiva – isquemia sugestiva de alteração por microcirculação

História clínica: mulher de 68 anos, com cansaço aos esforços. Hipertensa, obesa e diabética há 8 anos. Encaminhada à CPM por dificuldade de realizar teste com esforço físico.

Achados: tentativa de prova com esforço físico, exercitando-se por apenas 6 minutos no protocolo de Bruce, com FC pico = 115 bpm (75,6% do limite máximo previsto para a idade). A fase de esforço foi descontinuada por fadiga e dor nas panturrilhas, estabelecendo-se também a suspeita de incompetência cronotrópica. De modo alternativo, iniciado protocolo com dipiridamol, considerado alterado por infradesnível do segmento ST de 1,0 mm, em duas derivações, após o término da administração intravenosa do fármaco (Figura 46). A CPM foi considerada anormal por hipocaptação transitória sugestiva de isquemia, envolvendo as paredes anterior e anterolateral (porção médio distal, predominantemente) do VE, em intensidade moderada e média extensão, caracterizando carga isquêmica discreta a moderada, além da função VE esquerda preservada (Figura 47). Considerando o perfil de risco clínico elevado e os achados de provável incompetência cronotrópica, alteração

do segmento ST com dipiridamol e isquemia em território de descendente anterior, optou-se por complementação com angio-TC, que evidenciou aterosclerose não calcificada e não obstrutiva, com EC de zero e lesão discreta (< 30%) no ramo DA.

Comentários: exemplo clássico de paciente sintomática, com combinação de fatores que associados podem resultar em fenômenos de disfunção endotelial e da microcirculação, com conseqüente quadro de isquemia miocárdica. Tal condição fisiopatológica há pouco mais de uma década teria desencadeado estudo cineangiocoronariográfico para descartar DAC obstrutiva. Como conseqüência, frequentemente eram observadas coronárias “normais” ou denominado “cateterismo branco”. Com os achados descritos encontrados nestas populações específicas, em especial do sexo feminino, o emprego recente do termo “doença isquêmica do coração” passa expressar de modo mais adequado as condições de aterosclerose obstrutiva, disfunção endotelial e da microvasculatura. Recente revisão publicada em 2015 por Pepine et al.,²⁵⁸ descreve as importantes diferenças do espectro da DAC em ambos os sexos, apontando que mulheres sintomáticas tem menos prevalência de DAC obstrutiva do que homens com os mesmos sintomas. Por outro lado, tendem a ter mais disfunção microvascular, erosão de placas e formação de

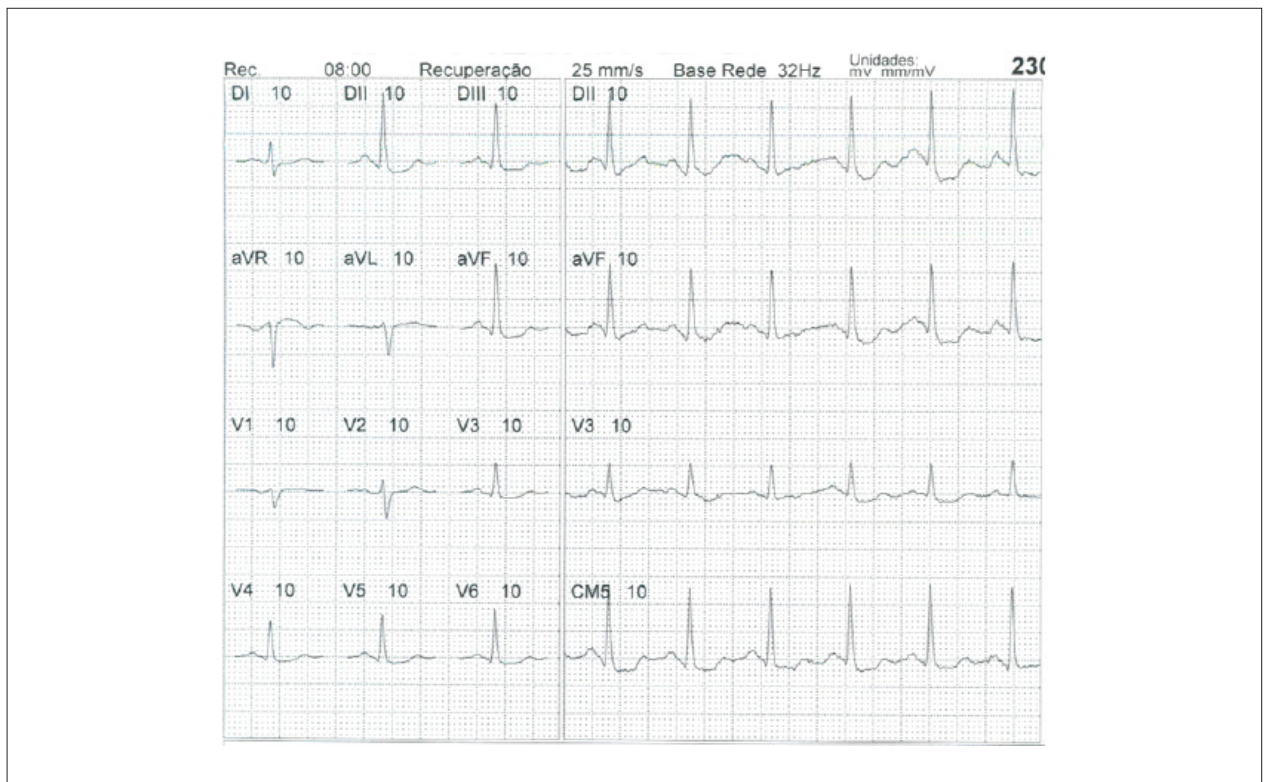


Figura 46 – Caso 11 - Traçado de eletrocardiograma com alterações isquêmicas do segmento ST após dipiridamol.

trombos. Neste caso específico destacam-se os fatores: sexo feminino, obesidade, DM, com provas funcionais alteradas (tanto o ECG pós-dipiridamol, quanto a imagem de perfusão da CPM) e DAC não obstrutiva pela angio-TC. Com tal combinação de características individuais, especialmente com disfunção endotelial e reserva de fluxo coronariano (RFC) reduzida, associados à DAC não obstrutiva, o risco de eventos cardiovasculares é significativamente maior e similar ao de indivíduos com DAC obstrutiva, mas sem indicação

de revascularização.²⁵⁹ Assim, como a prevalência de DAC obstrutiva é menor em mulheres, a angio-TC vem crescendo como método diagnóstico preferencial para exclusão de DAC obstrutiva em pacientes com probabilidade intermediária, especialmente com limitações ao teste de esforço físico.²⁶⁰ Na discussão apresentada, a combinação dos dados funcionais (isquemia) e anatómicos (DAC não obstrutiva) foram essenciais para o diagnóstico de disfunção endotelial e para guiar o manejo terapêutico.

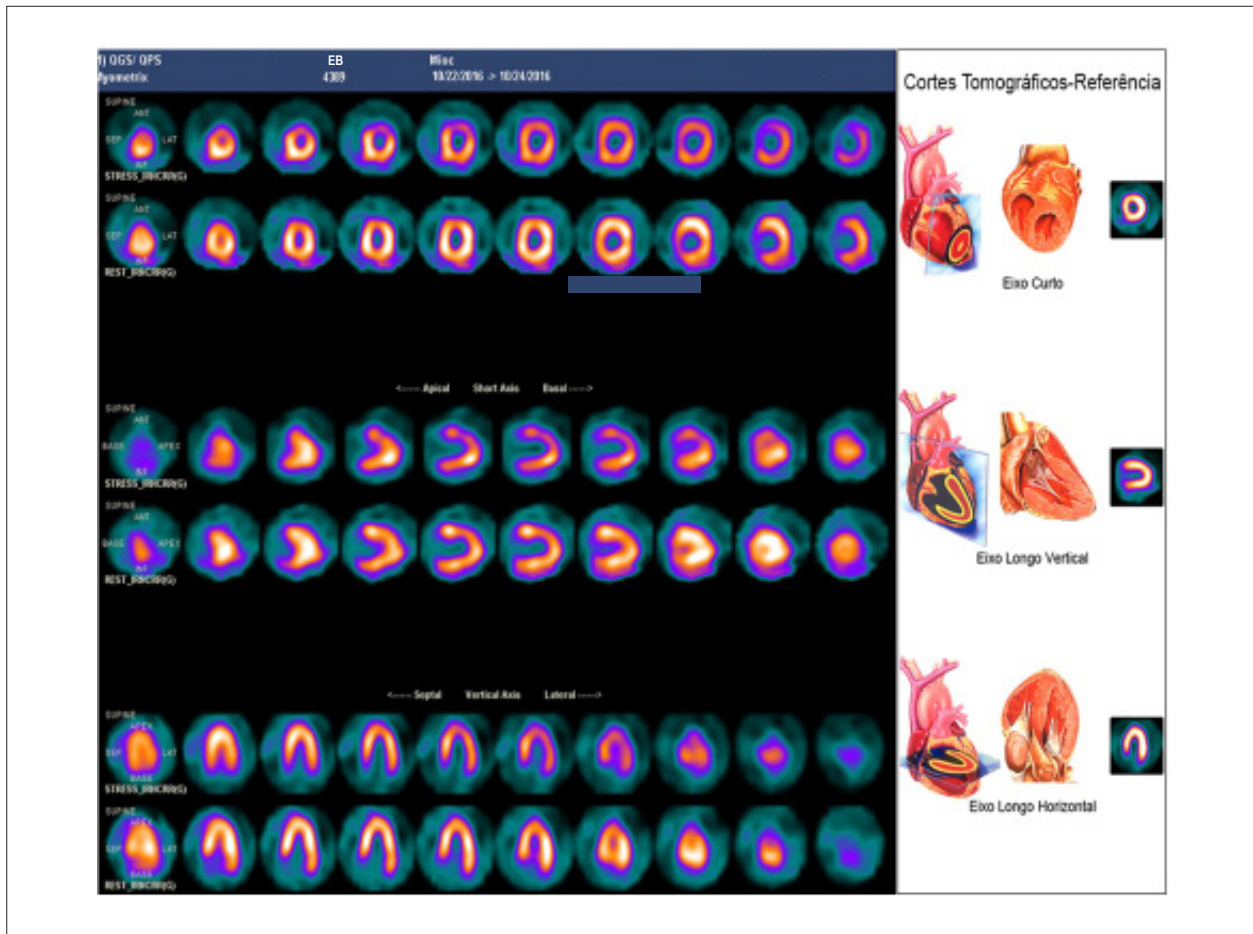


Figura 47 – Caso 11 - Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando carga isquêmica moderada em parede anterior, estendendo-se à parede anterolateral do ventrículo esquerdo. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

12. TE anormal caracterizado como risco intermediário e CPM anormal com indicadores de alto risco

História clínica: homem de 69 anos, com dor precordial aos grandes esforços há 4 meses. Hipertenso, ex-tabagista, encaminhado à CPM por TE alterado, com escore de Duke intermediário.

Achados: paciente realizou 9,5 minutos no protocolo de Bruce, referindo dor anginosa não limitante no pico do esforço e infradesnível descendente do segmento ST de 1,0 mm, medido no ponto J, em múltiplas derivações, de duração prolongada, durante a etapa de recuperação (Escore de Duke = +0,5) (Figura 48). As imagens de perfusão evidenciam hipocaptção transitória no septo e no ápice do VE, induzida pelo exercício, de intensidade acentuada e média extensão (carga isquêmica moderada), associada a componente de hipocaptção persistente no território descrito. Observam-se acinesia apical e septal

(distal predominante) após o esforço, bem como dilatação transitória aparente da cavidade ventricular esquerda e captação de MIBI-^{99m}Tc em paredes do VD, marcadores adicionais de gravidade (Figura 49).

Comentários: exemplo de concordância entre os métodos funcionais na detecção da isquemia, mas com as imagens cardíacas adicionando informações comparadas ao TE isoladamente (escore de Duke de risco intermediário), que denominamos “valor prognóstico incremental”. A quantificação de isquemia pela CPM reestratifica este paciente para alto risco. Nessa situação, os procedimentos de revascularização poderiam ser considerados com base nas evidências atuais, mas pendentes ainda os resultados do estudo randomizado ISCHEMIA (reportar-se ao item 2 desta diretriz). O caso é complementar à discussão elaborada no caso 1, em que as imagens não invasivas com a CPM adicionam valor prognóstico e orientam o manejo do paciente.

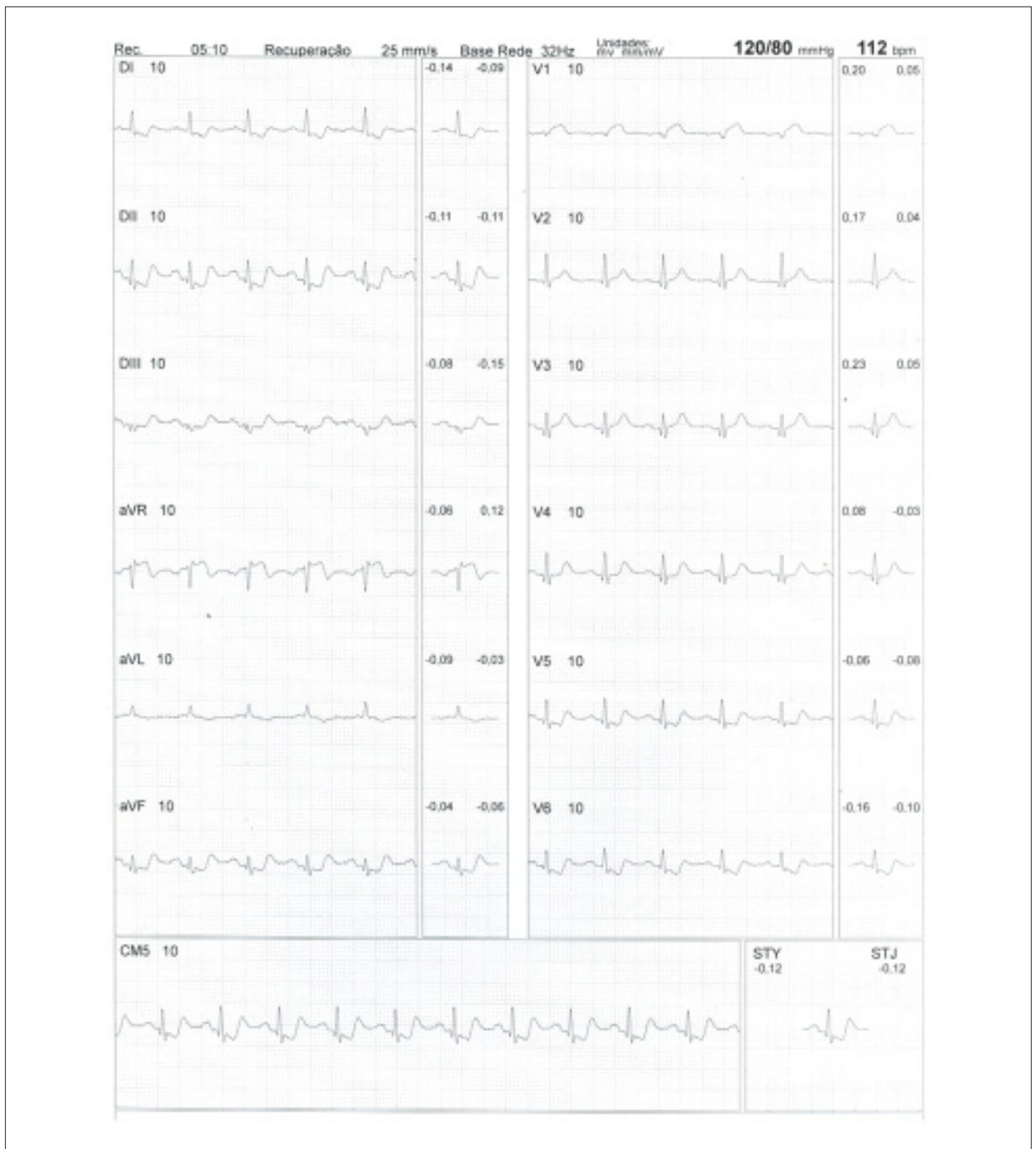


Figura 48 – Caso 12 - Eletrocardiograma mostrando alterações isquêmicas prolongadas à fase tardia da recuperação, ressaltando-se a presença de supradesnível de segmento ST em V1.

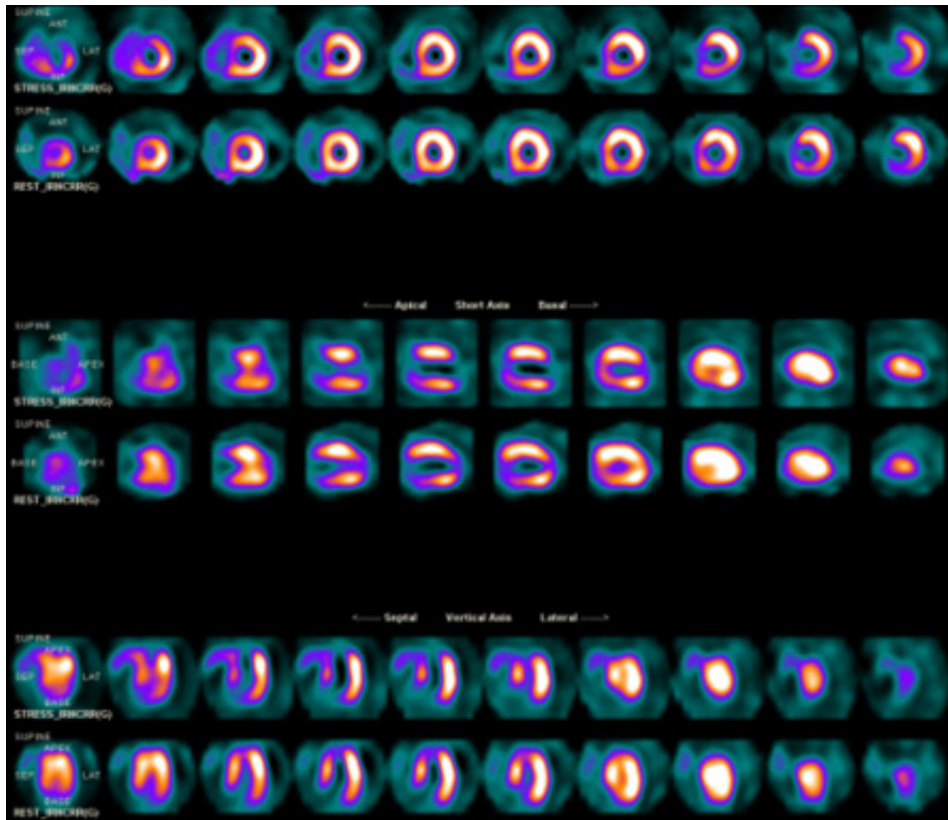


Figura 49 – Caso 12 - Cintilografia de perfusão do miocárdio evidenciando achados isquêmicos importantes (hipocaptção transitória induzida pelo estresse), com indicadores de alto risco, envolvendo o território da artéria descendente anterior. Imagens adquiridas em equipamento cardíaco dedicado (gama-câmara) equipado com detectores convencionais de cristais de iodeto de sódio.

10. Avaliação de Viabilidade Miocárdica pela Cintilografia de Perfusão Miocárdica

10.1. Introdução

Em alguns pacientes com DAC crônica e disfunção ventricular, a revascularização pode melhorar de modo significativo os sintomas, a função ventricular e a mortalidade. As condições fisiopatológicas e mecanismos agudos e crônicos de adaptação à redução temporária do fluxo coronário incluem o atordoamento, hibernação e pré-condicionamento, de modo isolado ou coexistindo no mesmo paciente.²⁶¹ Por conseguinte, a avaliação da viabilidade miocárdica é importante no processo de decisão terapêutica dos pacientes com disfunção ventricular (grau de recomendação ou classe I – nível de evidência B) naqueles sem angina,²⁶²⁻²⁶⁶ pois a melhora funcional não ocorrerá na presença de fibrose. Várias técnicas de imagem não invasivas são disponíveis para a detecção do miocárdio viável, entre elas a ecocardiografia de estresse com dobutamina, a ressonância cardíaca e as imagens nucleares com SPECT ou PET. Essas avaliam diferentes características do miocárdio viável e por isso, apresentam variações na sensibilidade e especificidade.²⁶¹ Na CPM técnica SPECT o emprego do

tálio-201 (²⁰¹Tl) é método estabelecido para a avaliação da perfusão miocárdica e integridade da membrana celular, sendo que quando comparado aos outros radiofármacos e técnicas disponíveis, torna-se de escolha para determinação de viabilidade.^{267,268}

Adicionalmente e ao lado destas técnicas não invasivas que objetivam informações funcionais e/ou anatômicas e que compõem a base para a abordagem da fisiopatologia da IC subjacente, apropria-se também a TC de múltiplos detectores.

No entanto, a seleção das modalidades de imagem que se propõem ao estudo da ICC e, especificamente, da presença de viabilidade no miocárdio disfuncional, depende da informação clínica que é necessária para o manejo médico adequado dos pacientes (Tabela 26), com questionamentos e afirmações inerentes:

- A causa etiológica da cardiomiopatia em questão é isquêmica ou não?
- Nos pacientes considerados “isquêmicos” a necessidade de revascularização deve ser avaliada, frente às caracterizações da quantidade de miocárdio em risco/viabilidade.
- A abordagem evolutiva da função ventricular esquerda e a possibilidade de remodelamento são elementos de

Tabela 26 – Situações clínicas em que a cardiologia nuclear deve ser preferencialmente considerada na pesquisa de viabilidade miocárdica e nesta ordem de seleção: PET com FDG-18F, cintilografia de repouso com tório-201 e protocolo de reinjeção, cintilografia de repouso com MIBI / sestamibi-Tc99m sensibilizada com nitrato oral

- Avaliação da extensão / localização do miocárdio disfuncional em risco, por hipoperfusão importante (miocárdio hibernante).
- Situações clínicas em que se busca sensibilidade na pesquisa de viabilidade
- Contraindicações ao uso da RM: portadores de marca-passo ou cardiodesfibriladores não compatíveis com ressonância: cliques cerebrais; implantes cocleares; fragmentos metálicos nos olhos; insuficiência renal
- Condições limitadoras de aquisição das imagens por RM: claustrofobia, ritmo cardíaco irregular, dispneia com intolerância ao decúbito dorsal prolongado
- Disponibilidade do método e expertise local

FDG-¹⁸F: fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18; PET: tomografia por emissão de pósitrons; RM: ressonância magnética.

análise obrigatória dentro do processo de decisão clínica;²⁶⁹ entre outros, como regurgitação mitral secundária,²⁷⁰ dispositivos implantáveis como desfibriladores e/ou terapia de ressinchronização.²⁷¹

- Ainda, quando a etiologia da disfunção ventricular esquerda, considerada como magna para a decisão terapêutica, é colocada obrigatoriamente em discussão, verifica-se que a maioria dos pacientes terão cardiomiopatia isquêmica. Dados de 24 estudos multicêntricos sobre ICC, publicados em revista de alto impacto no período de 1986 a 2005 e resumidos em 2006, com inclusão de 43.568 indivíduos, evidenciaram 62% de prevalência de DAC, frequência esta provavelmente subestimada em função da não realização de cinecoronariografia em todos os pacientes.²⁷²

10.2. Morfologia

Inicialmente estabeleceu-se que a recuperação da função ventricular, quando o miocárdio hibernado era revascularizado, deveria indicar que as mudanças estruturais eram ausentes ou mínimas, como se observou em modelos experimentais de miocárdio atordoado. No entanto, desde o início da década de 1980, sabe-se que os segmentos miocárdicos cronicamente disfuncionais demonstram mudanças morfológicas distintas à microscopia.²⁷³

Existe combinação de miócitos normais, atrofiados e hipertrofiados, com ou sem evidência de necrose. A microscopia eletrônica mostra perda e/ou desorganização de miofilamentos e alterações no retículo sarcoplasmático e mitocôndrias. Essas mudanças estruturais podem contribuir para a lenta recuperação funcional após revascularização.²⁷⁴

10.3. Avaliação do Miocárdio Viável

A diferenciação entre a presença ou ausência de viabilidade é altamente relevante nos pacientes que estão sendo considerados para revascularização. Muitos que demonstram viabilidade associada à disfunção grave do VE ainda podem ser candidatos à revascularização e não ao transplante cardíaco.²⁷⁵

10.4. Fisiopatologia e Definições

- O termo miocárdio viável, independentemente do estado contrátil do miocárdio, deve ser entendido de modo diferente no contexto da ICC e pesquisa de viabilidade,

uma vez que o objetivo maior é predizer a melhora da função ventricular esquerda após revascularização.

- A disfunção contrátil persistente do VE pode estar relacionada à hibernação e/ou atordoamento crônicos, não somente associada a tecido fibrótico. A revascularização pode melhorar a função e a sobrevida se o miocárdio disfuncional é ainda viável. A melhora funcional não ocorrerá na presença de fibrose.
- O ponto inicial para discussão de viabilidade implica em disfunção regional, detectada por vários métodos não invasivos, entre os quais a ecocardiografia como linha inicial de investigação.
- A diferenciação entre hibernação e atordoamento pode ser estabelecida com base no fluxo sanguíneo para o miocárdio. Enquanto na hibernação o fluxo de repouso é cronicamente diminuído, no miocárdio atordoado pode ainda estar preservado, mas com reserva de fluxo comprometida.¹⁹
- Clinicamente, a separação entre as duas condições fisiopatológicas pode não ser sempre factível, mas também nem sempre é necessária, considerando-se que ambas as entidades requerem revascularização para que haja melhora na função ventricular. As áreas acometidas passam a ser referidas como miocárdio viável ou miocárdio em risco.²⁷⁶
- No entanto, a situação de coexistência entre miocárdio normal e formação de cicatriz subendocárdica não resultará em melhora da função, sendo agora considerada como área de miocárdio viável não exposto a risco (“non jeopardized”).
- A maior experiência na avaliação da viabilidade tem sido obtida com imagens nucleares, empregando-se a SPECT e PET, com avaliação da perfusão e metabolismo. Ainda, com SPECT, as integridades da membrana celular e mitocondrial podem ser caracterizadas.
- Tem sido demonstrado que 40% a 50% dos segmentos disfuncionais sem reserva contrátil podem ainda ter preservados a perfusão e o metabolismo, com alguns recuperando função após procedimentos de revascularização. A perda de reserva contrátil é associada com dano estrutural de maior gravidade e formação de fibrose.
- Vários padrões de viabilidade têm sido reconhecidos em áreas de disfunção contrátil: I) qualquer região com > 50% de captação do radiofármaco nas imagens de repouso; II)

Atualização

qualquer defeito perfusional com > 10% de aumento da captação nas imagens tardias.²⁷⁷ No entanto, ressalta-se que áreas com > 50% de captação, frequentemente, não melhoram função, uma vez que tais regiões contêm mistura de miocárdio normal e cicatriz não transmural.

- A captação e retenção dos traçadores (sestamibi, tetrofosmin, marcados com tecnécio-99m) depende da perfusão, integridade da membrana celular e função das mitocôndrias, sendo que captação > 50% a 60% do radiofármaco em áreas disfuncionais, observada nas imagens de repouso, é, frequentemente, utilizada como sinal de viabilidade.

10.5. Protocolos Mais Frequentemente Utilizados^{24,278,279}

1. Estresse e redistribuição – duas etapas ou séries de aquisição de imagens/uma injeção de ²⁰¹Tl: técnica convencional com a aquisição das imagens entre 2 e 10 minutos (máximo 15 minutos) após injeção de ²⁰¹Tl no pico do estresse (*primeira etapa*). Essas refletem a *distribuição* inicial do radioisótopo dependente do fluxo sanguíneo e, portanto, o fluxo miocárdico regional. Após 2 a 4 horas da administração intravenosa inicial do radioisótopo, agora na condição de repouso (*segunda etapa*) nova série de imagens é obtida, representando a “*fase de redistribuição*”, relacionada à troca contínua de ²⁰¹Tl entre o miocárdio e o compartimento extracelular. Esse protocolo foi designado para a pesquisa de isquemia, não sendo suficiente para caracterização de viabilidade, pois tecidos viáveis podem não exibir melhora da captação do radiofármaco (reversibilidade) no tempo convencional para a aquisição das imagens de redistribuição, dando a aparente impressão de ser hipocaptação persistente do radioisótopo ou fibrose.

2. Estresse/redistribuição e reinjeção – três etapas ou séries de aquisição de imagens/duas injeções de ²⁰¹Tl (Figura 50B): adicionalmente ao protocolo convencional, que é representado somente *por uma injeção de ²⁰¹Tl no estresse* (em dose até 3,0-3,5 mCi), inclui a *reinjeção de ²⁰¹Tl* (geralmente na dose de 1 mCi) *imediatamente após a fase de redistribuição*, objetivando a elevação da concentração sanguínea do radioisótopo, com aquisição de nova série de imagens, que pode variar temporalmente (entre 6 a 24 horas). Evidencia-se que até 50% das regiões com defeitos perfusionais aparentemente “fixos ou persistentes” melhoram a captação relativa do radioisótopo, informações estas preditivas de melhora da função regional após revascularização. Áreas com hipocaptação mantida ou acentuada após reinjeção evidenciam baixa probabilidade de recuperação da função ventricular. Outras variações são ainda demonstradas nas **Figuras 50C e D**.

3. Estresse/redistribuição e imagens tardias – três etapas ou séries de aquisição de imagens/uma injeção de ²⁰¹Tl (Figura 50A): com a adição de *imagens tardias de 24 horas* após a injeção de ²⁰¹Tl na *fase de estresse ou distribuição (primeira etapa)*, possibilita-se maior tempo para a ocorrência do fenômeno da redistribuição e, conseqüentemente, aumento na captação miocárdica do

radiofármaco. A técnica evidencia bom valor preditivo para melhora da função ventricular após revascularização, mas VPN subótimo em função de qualidade técnica da imagem obtida após esse período, bem como em razão de alguns pacientes não demonstrarem redistribuição em tempos muito prolongados.

4. Repouso/redistribuição – duas etapas ou séries de aquisição de imagens/uma injeção de ²⁰¹Tl no repouso:

neste protocolo é eliminada a fase de estresse, dentro do conhecimento da condição fisiopatológica de variação temporal do fluxo coronário em miocárdios hibernantes ou em pacientes instáveis, implicando em defeitos perfusionais que podem ocorrer em imagens de estudos em repouso, com redistribuição nas imagens tardias. Estudos qualitativos utilizando o protocolo de *repouso – redistribuição*, para a avaliação da eficácia da revascularização, evidenciaram que a maioria das regiões miocárdicas com defeitos reversíveis em período pré-operatório apresentaram normalização pós-operatória da perfusão e/ou melhora da função ventricular. No entanto, algumas regiões viáveis podem não apresentar redistribuição, mesmo nas imagens de 24 horas, a não ser que os níveis sanguíneos de ²⁰¹Tl se elevem após reinjeção. De modo prático, a maioria das informações clínicas necessárias no processo de decisão médica, relativas ao estudo de viabilidade, têm sido obtidas na sequência *estresse-redistribuição-reinjeção*, não sendo, geralmente necessárias imagens tardias. Não há consenso estabelecido quanto à acurácia da sestamibi-^{99m}Tc em repouso na detecção de viabilidade, com alguns trabalhos evidenciando captação semelhante de ²⁰¹Tl e sestamibi-^{99m}Tc (avaliação quantitativa) em pacientes com AI e disfunção ventricular esquerda. Observa-se também valor preditivo satisfatório para a melhora na contratilidade das paredes ventriculares após revascularização, similar ao ²⁰¹Tl.²⁸⁰ A administração de nitratos prévia à injeção do radiofármaco e objetivando a melhora do fluxo miocárdico de repouso parece melhorar a acurácia para a detecção de viabilidade miocárdica.²⁸¹

10.6. Tomografia por Emissão de Pósitrons^{282,283}

Exame não invasivo de referência para a detecção de viabilidade miocárdica, pois oferece informações simultâneas de perfusão e metabolismo do miocárdio. Em condições normais de jejum e metabolismo aeróbico, em repouso, os ácidos graxos livres (AGL) de cadeia longa representam em torno de 65% a 70% do suprimento energético para o músculo cardíaco, com pequena participação da glicose (15% a 20%).²¹ Já em condições pós-prandiais, a glicose passa a representar o substrato preferido. Na presença de isquemia, o metabolismo oxidativo de AGL está diminuído e a glicose também se torna o substrato preferencial para o miocárdio. Dessa maneira, mesmo que a energia produzida por glicólise anaeróbica não seja suficiente para manter a contratilidade miocárdica, ela é vital para a preservação da integridade da membrana celular, característica do miocárdio disfuncionante, porém viável. Alguns emissores de pósitrons como o flúor 18, marcando substância análoga da glicose ou a fluorodeoxiglicose (FDG), podem ser utilizados para a avaliação do miocárdio viável (ou

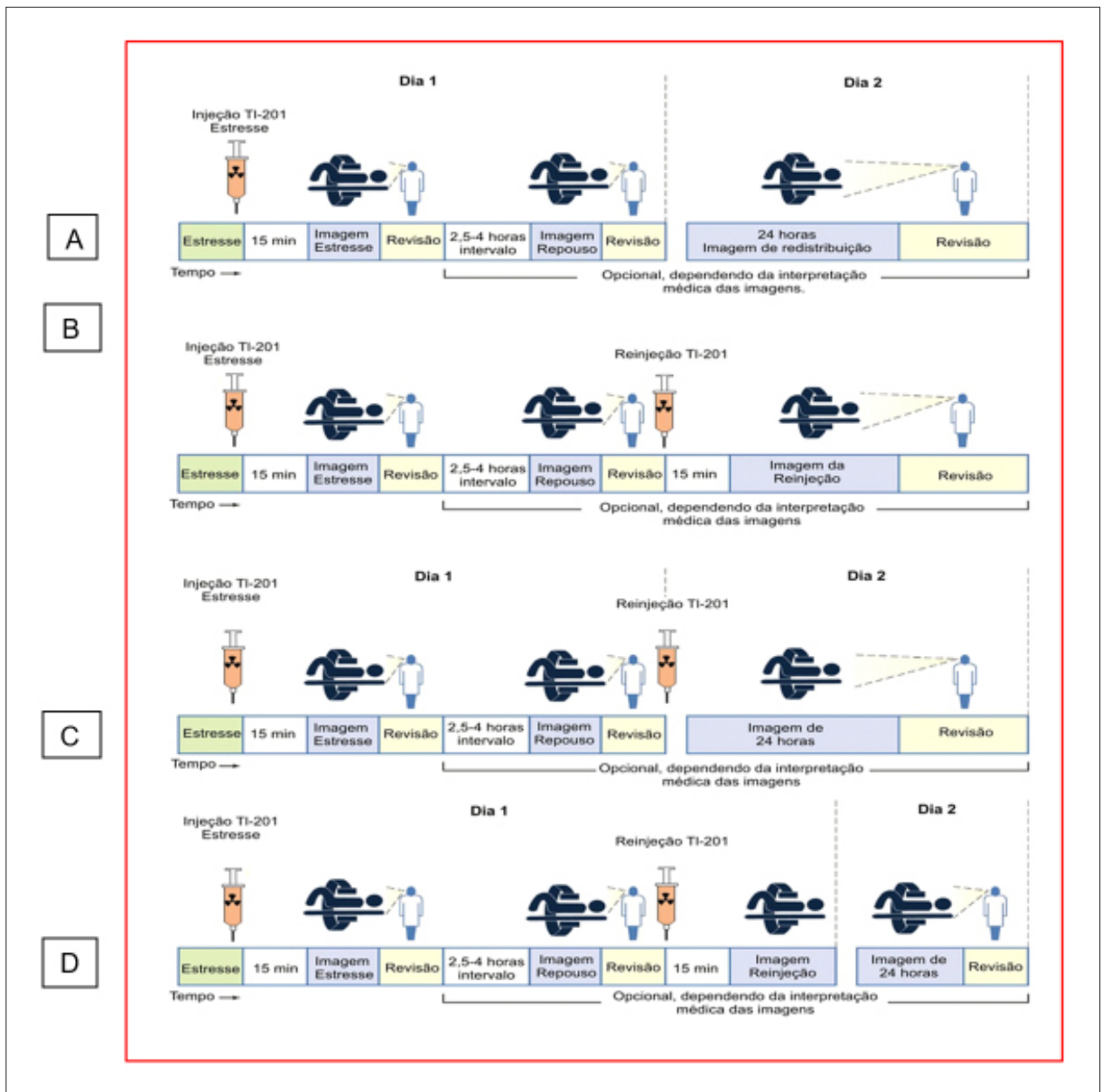


Figura 50 – Protocolos de imagem com o emprego com tâlio-201 (^{201}Tl) para a caracterização de viabilidade do miocárdio. Em A, representação da sequência clássica para definição de isquemia (Dia 1), com injeção da dose aproximada de 3 a 4 mCi no estresse, sem reinjeção posterior, adicionando-se nova aquisição de imagens após 24 horas (Dia 2); Em B, C e D, ressalta-se a necessidade de reinjeção de ^{201}Tl com dose aproximada de 1 mCi e sequência conforme demonstrado nos esquemas propostos.

hibernante), que é definido como tecido metabolicamente ativo, na presença de defeito de perfusão coincidente. O $\text{FDG-}^{18}\text{F}$ penetra nas células do miocárdio pelo mesmo mecanismo de transporte da glicose e, após fosforilação para FDG-6-P , permanece no meio intracelular proporcionalmente à taxa glicolítica, refletindo a quantidade de tecido viável. Os pacientes são tipicamente preparados para a imagem com a administração de uma sobrecarga de glicose e doses subsequentes de insulina, previamente à injeção intravenosa de 5 a 15 mCi de $\text{FDG-}^{18}\text{F}$. A imagem é adquirida em 45

a 90 minutos após a administração do traçador, tendo duração de, aproximadamente, 15 a 30 minutos. Uma TC de baixa dose é necessária para correção de atenuação. A combinação das imagens de perfusão e metabolismo pelo PET tem sensibilidade de 88% e especificidade de 74% para viabilidade miocárdica.²⁸⁴ Há algumas diferenças em diabéticos, que passam a ter como preferencial a avaliação da viabilidade com ^{201}Tl ou agentes ligados ao $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Torna-se importante lembrar ainda que o radioisótopo flúor-18 ou ^{18}F é produzido em ciclotron, consistindo do bombardeamento

Atualização

de água enriquecida marcada com oxigênio-18 ou ¹⁸O e decaindo por emissão de pósitrons, com faixa de energia de 511 KeV (kilo eletron volt ou KeV). Sua meia-vida é de 110 minutos, possibilitando a melhor resolução espacial entre todos os radiotraçadores utilizados em PET.

Quando se analisa por PET de modo conjunto o *metabolismo* com FDG-¹⁸F e a *perfusão* (para esta, emissores de pósitrons não estão disponíveis em nosso meio na prática clínica) observa-se ótimo valor preditivo para recuperação funcional. Tipicamente, as medidas de FSM são realizadas com rubídio-82 (⁸²Rb) ou amônia marcada com nitrogênio-13 (amônia-¹³N ou ¹³NH3). Com base no conceito de miocárdio hibernante, segmentos com *perfusão reduzida*, mas com *captação de FDG preservada* (*padrão discordante ou mismatch*), são classificados como *viáveis*, com melhora funcional após revascularização adequada. No entanto, quando a *perfusão e captação de FDG* estão *diminuídas* ou aparentemente ausentes (*padrão concordante ou match*) refletem ausência de viabilidade (áreas de fibrose), sem melhora após revascularização. Finalmente, a abordagem combinada do *fluxo sanguíneo-FDG discordante* tem sido amplamente documentada como preditora de melhora regional da motilidade pós-revascularização, assim como a melhora dos sintomas de IC, da capacidade de exercício e prognóstico. O estudo PARR-2 (PET and recovery after revascularization)²⁸⁵ que continua sendo o único estudo prospectivo randomizado para avaliar o benefício de resultados de uma estratégia de gerenciamento assistido por PET, em pacientes com disfunção grave do VE, avaliou 430 indivíduos randomizados para estudo de viabilidade com PET ou tratamento convencional sem o emprego da PET. Os resultados da análise primária após 12 meses de acompanhamento mostraram uma tendência para o

melhor resultado na coorte PET FDG-assistida, que não atingiu significância estatística. No entanto, análise *post-hoc*, incluindo apenas pacientes em que houve adesão à estratégia de gestão recomendada com base nos achados do PET FGD, mostrou melhora significativa na mortalidade com a abordagem assistida por PET, quando comparada com os cuidados padrão. Di Carli et al.,²⁸⁶ demonstraram que pequenas áreas de miocárdio viável (superior a 5%) identificadas pela PET já estratificam pacientes em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos em um ano. Igualmente, estudos de viabilidade comparativos entre PET e SPECT com ²⁰¹Tl demonstraram concordância de resultados em 80% dos casos.

10.7. Informações Adicionais Baseadas em Evidências dentro do Processo de Decisão Médica para o Paciente com Insuficiência Cardíaca Congestiva, Diminuição da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo e Miocárdio Viável

Em clássica metanálise envolvendo 24 estudos e 3.088 pacientes (fração de ejeção do ventrículo esquerdo – FEVE 32% ± 8%), com emprego de diversos métodos de imagem, demonstrou-se que pacientes com viabilidade apresentaram redução significativa de mortalidade quando foram comparados os tratamentos revascularização cirúrgica × tratamento clínico, sem benefícios para ambos os grupos quando na ausência de viabilidade (Figura 51).²⁸⁷

No entanto, estudo multicêntrico recente, de caráter prospectivo e randomizado denominado STICH (*Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*)²⁸⁸ não conseguiu mostrar benefício de mortalidade entre pacientes randomizados para

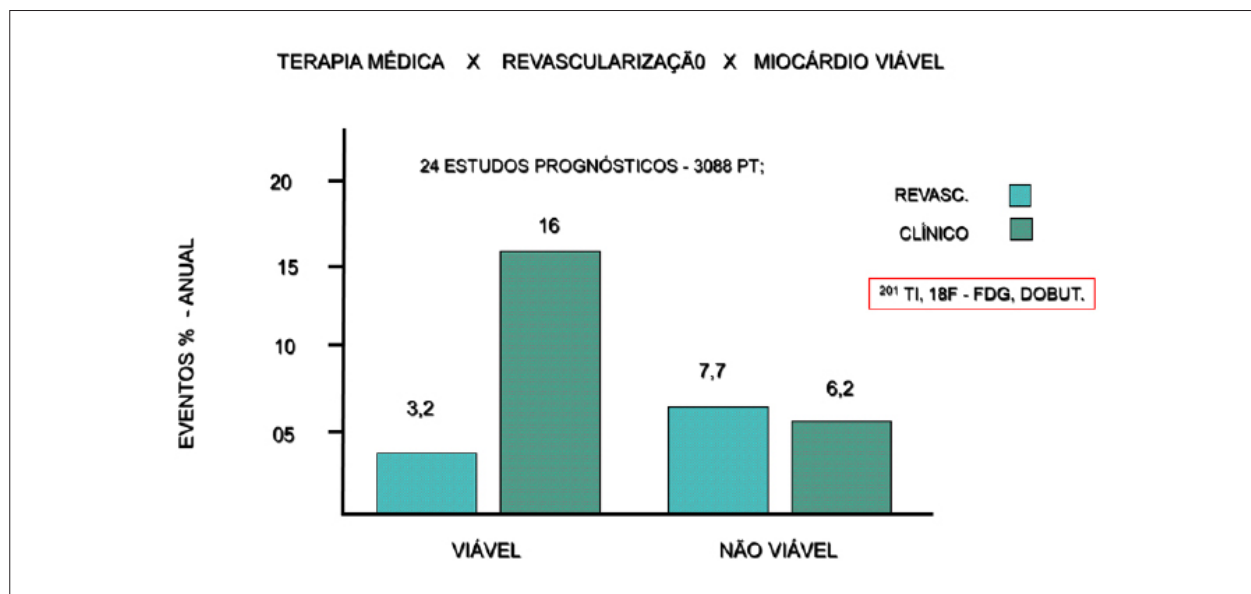


Figura 51 – Estudos prognósticos em pacientes com doença arterial coronária crônica e disfunção ventricular esquerda graves avaliando sobrevida tardia com revascularização versus terapia médica após pesquisa de viabilidade por testes não invasivos. ²⁰¹Tl: tâlio-201; FDG-¹⁸F: imagem metabólica com fluorodeoxiglicose marcada com flúor-18; Dobut.: ecodopplercardiografia associada à injeção intravenosa de solução de dobutamina; Revasc.: revascularização cirúrgica do miocárdio; PT: pacientes; Viável: miocárdio viável. Modificado de Allman KC, et al.²⁸⁷ Notar que, na presença de miocárdio viável e tratamento clínico a taxa de eventos maiores foi > 4 vezes (16%) quando comparada à mesma situação e tratamento cirúrgico por revascularização do miocárdio (3,2%). No entanto, na situação de ausência de miocárdio viável a comparação entre tratamento clínico x cirúrgico não evidenciou diferenças significativas na mortalidade (6,2% x 7,7%, respectivamente).

a cirurgia de revascularização (RM), em comparação com a terapia médica otimizada (TMO), na análise primária de intenção de tratar, em pacientes com cardiomiopatia dilatada (FEVE \leq 35%) de etiologia isquêmica (primeira hipótese de duas testadas, envolvendo 99 centros em 22 países).

Foram empregadas a CPM técnica SPECT e/ou ecodoppler cardiografia associada à baixa dose de dobutamina para a caracterização de viabilidade, a partir de critérios metodológicos estabelecidos. Entre 1.212 pacientes incluídos na avaliação, 601 submeteram-se às abordagens de viabilidade mencionadas, sendo comparados 298 com terapia médica + revascularização cirúrgica (Grupo RM) \times 303 com TMO. Do total de 478 pacientes com miocárdio viável o desfecho morte ocorreu em 178 (37%), contrastando com 58 (51%) óbitos de 114 pacientes sem viabilidade (razão de chances ou HR 0,64; 95% IC 0,48-0,86; $p = 0,003$). No entanto, após ajuste para outras variáveis basais, a associação com mortalidade não foi significativa ($p = 0,21$). Houve significativo crossover entre os 2 grupos e a análise tratada foi a favor de melhores resultados com RM.

A despeito de tais achados negativos e reconhecendo-se vieses na análise crítica dos resultados na ocasião entende-se que, no mundo real e face às evidências atuais,²⁸⁹⁻²⁹¹ a pesquisa de viabilidade pode auxiliar na escolha do melhor tratamento em populações selecionadas, implicando em melhor prognóstico na evolução.

11. Novas Tecnologias e Perspectivas Futuras para a Cardiologia Nuclear no Estudo da Doença Isquêmica do Coração

Com base em experiência sedimentada e extensa documentação acumulada ao longo de décadas demonstra-se para a CPM satisfatórias sensibilidade e especificidade, ressaltando-se o bom VPN para descartar DAC obstrutiva. A análise de 32 estudos mostrou para a técnica SPECT sensibilidade de 87% e especificidade de 73% na detecção de lesões angiográficas significativas (estenose $>$ 50%).²⁹² Na técnica convencional, observam-se algumas limitações, tais como resolução espacial restrita, taxas de contagem reduzidas e artefatos de atenuação. As gama-câmeras do tipo Anger, com cristais de iodeto de sódio e fotomultiplicadoras em sua composição, que transformam os fótons gama emitidos em luz ou cintilações, têm também resolução temporal limitada em comparação a outros métodos de imagem, como por exemplo, a PET, e requerem doses mais elevadas de radiotraçadores para realizar exames, com maior tempo de aquisição de imagens. Por outro lado, entre as inúmeras vantagens do método nuclear: **a)** utilização de radioisótopos que não alteram as propriedades biológicas do organismo sendo estudado; **b)** elevada marcação radioativa com mínima quantidade de substâncias químicas, expressando fielmente a fisiologia e bioquímica celular; **c)** mínima toxicidade; **d)** os valores do pixel (menor componente de uma imagem digital) nas imagens do miocárdio são diretamente proporcionais aos parâmetros inerentes à fisiologia cardiovascular, como perfusão, função, metabolismo e inervação, atributos estes não compartilhados com outras modalidades, como angio-TC, ressonância

cardíaca e ecocardiografia; **e)** destaca-se a resolução de contraste superior na detecção de anormalidades de perfusão, diferenciando miocárdio normal e hipoperfundido com elevada acurácia, facilitando a análise visual e quantitativa das imagens.^{29,293}

Evolução de hardware: Como a exposição à radiação e seus efeitos deletérios de longo prazo tornaram-se preocupações importantes das autoridades reguladoras e das sociedades científicas, novas tecnologias foram introduzidas para reduzir as doses de radiotraçadores em exames nucleares, mantendo a qualidade da imagem e a precisão diagnóstica. Neste contexto, novos equipamentos com detectores de cádmio-zinco-telúrio (CZT) surgem na primeira década do 2000. Diferentemente das gama-câmeras “Anger” tradicionais, a radiação gama é diretamente convertida em pulso elétrico 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 câmeras tradicionais anteriores, apresentando melhores resoluções espacial e energética, podendo distinguir a radiação dispersa, além de serem mais sensíveis para a detecção dos fótons emitidos.²⁹⁴⁻²⁹⁶

Duval et al.,²⁹⁷ mostraram a viabilidade de um protocolo de dose reduzida e de doses reduzidas, realizado em gama-câmera CZT dedicada (Discovery NM 530c, GE Healthcare), com a utilização de 5 mCi de ^{99m}Tc como a dose de repouso e 15 mCi de ^{99m}Tc como a dose de estresse para a marcação das isonitilas sestambi (MIBI) ou tetrofosmin. Houve redução significativa da exposição à radiação em relação aos protocolos SPECT anteriores e manutenção da qualidade e precisão da imagem no diagnóstico de DAC. Gimelli et al.,²⁹⁸ também avaliaram a viabilidade de um protocolo de estresse-reposo com dose reduzida, usando a câmera CZT em uma coorte de 137 pacientes encaminhados para avaliação de DAC, com realização subsequente de cineangiogramia. A precisão para identificar lesões coronárias não foi afetada pela redução da dose de radioisótopos, com altos valores de sensibilidade e especificidade obtidos. Hindorf et al.,²⁹⁹ mostraram que o posicionamento ideal do paciente deve ser estabelecido ao realizar exames miocárdicos em gama-câmeras CZT.

Além de avaliar a precisão diagnóstica, tornou-se importante avaliar o valor prognóstico dos novos protocolos de imagem utilizando câmeras CZT. Oldan et al.,³⁰⁰ compararam o valor prognóstico entre CZT e as gama-câmeras tradicionais, constatando que as informações prognósticas fornecidas pela tecnologia CZT, quanto ao desfecho composto de morte por todas as causas ou IAM não fatal, foram semelhantes às fornecidas por um equipamento tradicional (Anger). No entanto, a dose administrada foi a mesma para ambas as gama-câmeras. Este fato limitou a capacidade do estudo para avaliar o valor prognóstico com protocolos de dose reduzida, conforme descrito anteriormente.

Pesquisadores brasileiros³⁰¹ compararam os valores prognósticos de protocolo ultrarrápido de baixa dose em câmera CZT versus protocolo tradicional em gama-câmera convencional com cristais de iodeto de sódio (NaI). Por meio de um escore de propensão, dois grupos com número equivalente de pacientes e características basais semelhantes

Atualização

foram comparados. A dose média de radiação do primeiro grupo - que realizou exame em uma câmera convencional (NaI) – foi estimada em 9,5 mSv, enquanto o grupo CZT apresentou dose média de exposição em torno de 6 mSv. Esta dose foi inferior à dose efetiva média para doses SPECT mencionadas em estudos prévios. Confirmou-se que o protocolo da câmera CZT apresentou resultados prognósticos similares quando comparados aos obtidos na câmera SPECT tradicional, ressaltando que os pacientes com CPM normal na CZT apresentaram taxa de eventos menor que aqueles que fizeram CPM nas gama-câmeras tradicionais.

Evolução do software: A retroprojeção filtrada (FBP) é um algoritmo de reconstrução tradicional das imagens do VE, que foi usado em muitas gama-câmeras SPECT ao longo do tempo. Considera que o objeto emissor de radiação, neste caso o coração, está à mesma distância de todos os detectores e que os fótons também são detectados uniformemente em todos os ângulos. Esta suposição, no entanto, leva a grande número de artefatos de imagem causados, por exemplo, por atenuação mamária e perda de densidade de contagens com maior distância do coração. Portanto, a FBP apresenta limitações que levaram ao desenvolvimento de novas imagens de reconstrução iterativa, o que permitiu a correção desses artefatos inerentes.³⁰²

Novos algoritmos foram desenvolvidos, sendo que o mais amplamente utilizado é o denominado OSEM (ordered subset expectation maximization). Essa técnica de reconstrução iterativa é baseada em uma projeção estimada do objeto estudado, em comparação adicional entre a projeção adquirida do objeto e a estimada. A projeção de proporção é gerada, contendo as diferenças entre projeções reais e estimadas do objeto. Essas diferenças são usadas para modificar a estimativa inicial e cada ciclo dessa cadeia é chamado de iteração. As iterações são realizadas até que uma projeção mais parecida com o objeto real seja alcançada. A reconstrução iterativa também permite a correção de artefatos de imagem, como dispersão, atenuação e supressão de ruídos durante o processo de reconstrução, para melhorar a qualidade e a resolução da imagem.³⁰³

DePuey et al.,³⁰⁴ descreveram o uso do OSEM para processar exames com diferentes períodos de aquisição (7 a 15 minutos) realizados em uma gama-câmera de duas cabeças com colimadores de alta resolução. Foi demonstrado que, apesar do tempo de varredura reduzido, a qualidade da imagem é mantida ou mesmo melhorada usando esses métodos de reconstrução. Novamente em estudo nacional, Lima et al.,³⁰⁵ analisaram a acurácia prognóstica de novo algoritmo de reconstrução – “Evolution for Cardiac TM” – com dose e tempo de aquisição reduzidos em gama-câmara dedicada (Ventri, GE Healthcare), além de dosimetria média de $6,2 \pm 0,3$ mSv. Os 2.958 pacientes submetidos aos exames foram seguidos, aproximadamente, por 3 anos, com os resultados demonstrando taxa muito baixa de eventos maiores (morte ou infarto) na presença de imagens normais em comparação ao grupo com exames anormais.

Novas perspectivas: A CPM pode apresentar limitações em imagens de pacientes com DAC multivascular, devido

à perda de parâmetros comparativos de perfusão entre diferentes áreas do miocárdio, considerando-se que a gênese das imagens é baseada na captação relativa de fluxo coronário marcado com radiofármacos entre as paredes do VE, conforme descrito na introdução dessa Diretriz. Dada esta situação, a quantificação do fluxo coronário absoluto e da RFC emergiu como alternativa importante para a avaliação diagnóstica e prognóstica desses pacientes. Falcão et al.,³⁰⁶ demonstraram que a avaliação de reserva de fluxo pelo PET auxilia na detecção de DAC em pacientes portadores de bloqueio de ramo esquerdo. Pacientes com perfusão aparente normal e RFC anormal apresentaram maior taxa anual de morte cardíaca, infarto do miocárdio não fatal, revascularização tardia e hospitalização por causas cardíacas do que os pacientes com perfusão normal e RFC normal (6,3% versus 1,4%; $p < 0,05$).³⁰⁷ Ziadi et al.,³⁰⁸ ampliaram esses resultados em estudo prospectivo envolvendo 704 pacientes submetidos à injeção de rubídio-82 (⁸²Rb) para PET, com o objetivo de comparar os resultados em pacientes com RFC reduzida ou normal em pacientes com exames de perfusão normais ou anormais. A RFC reduzida foi preditora independentemente de eventos maiores, incluindo morte cardíaca e infarto do miocárdio, adicionando valor prognóstico aos resultados da perfusão. Murthy et al.,³⁰⁹ relataram o poder preditivo da RFC em 2.783 pacientes consecutivos, sendo observado naqueles com menor RFC aumento de 5,6 vezes no risco de morte cardíaca em comparação aos com maiores valores. Essa variável apresentou valor prognóstico incremental em comparação à análise relativa da perfusão e FEVE. O valor prognóstico da variável “reserva de fluxo sanguíneo miocárdico” (RFSM) se estende além da DAC e tem sido demonstrado em pacientes com cardiomiopatia isquêmica e não isquêmica,³¹⁰ cardiomiopatia hipertrófica³¹¹ e pós-transplante cardíaco.³¹²

A medição da reserva de fluxo coronário usando PET é bastante precisa, mas cara e não amplamente disponível na prática clínica, principalmente no Brasil. No entanto, como a tecnologia SPECT é ferramenta de fácil acesso, os estudos mostraram a possibilidade de adquirir imagens dinâmicas e quantificar a RFM com o método, mas com algumas limitações das gama-câmeras convencionais, entre elas a resolução temporal limitada.^{313,314} Com o advento das câmeras CZT tornou-se viável quantificar a RFC usando esta tecnologia.

Wells et al.,³¹⁵ desenvolveram um modelo em suínos para medir o fluxo sanguíneo do miocárdio absoluto e reserva de fluxo utilizando três radioisótopos diferentes, a saber ²⁰¹Tl, tetrofosmin-^{99m}Tc e SESTAMIBI-^{99m}Tc. Seguindo este campo de pesquisa, Bouallègue et al.,³¹⁶ obtiveram RFC em 23 pacientes com doença de três vasos conhecida usando gama-câmara CZT, conseguindo boa correlação com achados angiográficos. As novas descobertas relativas à aquisição dinâmica de SPECT e à medição da RFC abrem um novo e excitante campo de pesquisa que poderão permitir diferentes aplicações para SPECT à medida que seus resultados sejam melhor validados.

12. Estratégias para Redução de Exposição à Radiação

Radiação ionizante é aquela que tem energia suficiente para “ionizar” átomos e moléculas durante a sua interação com a matéria, no caso em questão com elementos do corpo humano. Dependendo do tipo e do nível da energia utilizada, da duração da exposição e da dose absorvida, poderão ocorrer danos ao organismo. Profissionais envolvidos com exames médicos ou terapias que utilizam radiação ionizante devem estar familiarizados com os princípios básicos conhecidos pela terminologia inglesa ALARA – *As Low As Reasonably Achievable* ou princípio ALARA. Este preconiza que a exposição de um indivíduo à radiação deve ser minimizada, qualquer que seja o motivo de tal exposição. Em relação à imagem nuclear isso significa obter as informações principais do exame, mais frequentemente a CPM, utilizando-se o mínimo de radiação necessária para obter-se qualidade diagnóstica. Envolve não só a escolha do traçador mais apropriado, mas também a melhor técnica e o melhor protocolo que pode ser ajustado para minimizar a exposição à radiação.

Adicionalmente, dois outros princípios importantes norteiam a aplicação da radiação ionizante em imagens médicas: “**justificação**” e “**otimização**”. Justificação significa que um estudo deve ser bem indicado, justificado como adequado, seguindo critérios apropriados, conforme está sendo descrito nesta diretriz. A melhor forma de minimizar a exposição de um paciente à radiação é não recomendar um exame que não esteja apropriadamente bem indicado. Entretanto, tal situação frequentemente foge ao controle do médico responsável pela realização do exame, devendo ser compreendida pelo médico solicitante, que deve ter o conhecimento da literatura científica básica. Cabe a ressalva que o risco de um paciente morrer por doença cardiovascular (líder de morte no Brasil), não realizando um exame bem indicado é muito maior do que o eventual risco pela exposição à radiação. Os riscos de um paciente com suspeita de doença coronariana em um exame bem indicado não são teóricos, mas sim reais e superiores aos resultantes do uso da radiação. Por sua vez, o outro princípio que demanda atenção é o da otimização, que representa ajustes nos protocolos, inclusive empregando os melhores recursos tecnológicos disponíveis (*software* e *hardware* modernos) para a realização do exame, tarefa esta de responsabilidade direta de uma equipe multiprofissional, incluídos médicos, enfermeiras de supervisão, técnicos de enfermagem, tecnólogos de radiologia, biomédicos, biólogos com treinamento na manipulação de material radioativo, profissionais com formação em radiofarmácia e equipe de físicos médicos. Os riscos de efeitos deletérios para o paciente envolvendo a radiação, provenientes de exames de imagem médica, desde que toda a equipe multiprofissional utilize a melhor técnica e sempre observando os princípios da justificação e otimização, são mínimos e, por vezes, frutos de elaborações teóricas, sem base prática consolidada.

Em um estudo internacional importante coordenado pela *Internacional Atomic Energy Agency* (IAEA) realizado recentemente, com o envolvimento de 65 países, incluindo o

Brasil, o estudo INCAPS – *IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study*, verificou-se que a exposição à radiação pode ser diferente quando se comparam pacientes que vivem em países diversos, dada a diversidade de protocolos implementados na prática da cardiologia nuclear ao redor do mundo.³¹⁷ De modo importante foram verificadas inúmeras oportunidades para melhorar de forma abrangente a aplicação da cardiologia nuclear ao redor do mundo, utilizando-se basicamente os princípios de *otimização*. Em geral identificou-se que com orientações simples e de baixo custo, como o ajuste das doses baseado em IMC, pode-se reduzir significativamente a dose de radiação administrada e a exposição do paciente. A América Latina é um exemplo,³¹⁸ onde há oportunidades para melhorar os protocolos. Tem sido recomendado que a maioria dos pacientes submetidos à CPM tenham uma exposição estimada máxima de radiação de 9 miliSievert (mSV). Esta meta é factível de ser atingida aplicando as recomendações listadas na Tabela 27 sendo estas estratégias apoiadas pela IAEA.²⁴ Nos centros brasileiros participantes do estudo INCAPS observou-se uma variação da média de doses entre 8,4 e 17,8 mSV, demonstrando que é possível otimizar os protocolos no país, o que já tem sido feito desde a publicação do INCAPS.³¹⁸

12.1. Redução da Radiação por Novas Tecnologias, Qualidade de Imagem e Confiabilidade dos Achados

Como a exposição a doses altas traz preocupação, considerando-se a possibilidade dos efeitos biológicos das radiações ionizantes denominados *determinísticos* (ocorrem acima de certos limites de dose absorvida para um determinado tecido, incluindo eritema de pele, perda de pelos e, possivelmente, toxicidade cardíaca direta) e *estocásticos* (aqueles cuja radiação causa dano que pode implicar em malignidade, geralmente a longo prazo)^{319,320} novas tecnologias foram exigidas para reduzir as doses dos radiotraçadores, mantendo a qualidade da imagem e a precisão diagnóstica. Nesse contexto, novas câmaras com detectores de CZT foram lançadas nos últimos anos. Diferentemente das câmaras tradicionais Anger, a radiação gama é diretamente convertida em pulso elétrico 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, leves e mais sensíveis para a detecção de fótons. Protocolos sugerem que é possível a combinação de exames mais rápidos e com menor dosimetria. Devido ao seu custo elevado, sua utilização em nosso meio ainda é minoritária, havendo pouco mais de uma dezena de gama-câmaras com a nova tecnologia no Brasil, que já inicia publicações relevantes no cenário internacional.³²¹

Uma das limitações considerada como o “tendão de Aquiles” na interpretação da imagem de perfusão miocárdica é a atenuação que os raios gama sofrem ao atravessar os tecidos, antes de atingir o detector. O problema é que esta atenuação pode simular defeitos de perfusão miocárdica e seu reconhecimento como causas de “falsos-positivos” dependem muito da experiência do observador. Esses defeitos ocorrem mais frequentemente na parede inferior em homens (especialmente em pacientes com obesidade abdominal), sendo descritos como atenuação diafragmática.

Atualização

Tabela 27 – Estratégias para redução da exposição à radiação

1	Divulgar e aplicar critérios apropriados de indicação de exames
2	Dar preferência a traçadores que resultem em menor exposição à radiação. Recomenda-se na atualidade empregar o tecnécio-99m (^{99m} Tc), que tem meia-vida física de seis horas, em comparação ao tálio-201 (²⁰¹ Tl) com meia-vida de 73 horas, este resultando em dosimetria desfavorável
3	Evitar protocolos que injetam ambos radioisótopos, ²⁰¹ Tl e ^{99m} Tc, no mesmo estudo (protocolo de duplo isótopo), também considerando a dosimetria desfavorável da combinação
4	Evitar injetar qualquer dose de ^{99m} Tc que seja > 36 mCi e que resulte em dose de exposição > 15 mSv para o estudo completo
5	Caso precise utilizar ²⁰¹ Tl evitar dose maior do que 3,5 mCi
6	Procurar diminuir o número de pacientes que realizam as etapas de estresse e repouso. Em alguns casos é possível responder à dúvida clínica apenas com a injeção do estresse, desde que as imagens desta etapa sejam perfeitamente normais
7	Utilizar equipamentos mais sensíveis que possam detectar menores doses injetadas dos radiofármacos, como as novas gama-câmaras com detectores sólidos contendo cádmio-zinco-telúrio (CZT), bem como <i>softwares</i> que melhoram a qualidade da imagem, mesmo com menor dose administrada
8	Aplicar tabela de ajuste da dose para o tamanho ou índice de massa corporal (IMC) do paciente (Tabelas 28 e 29)
9	Evitar o <i>shine through</i> . Este fenômeno ocorre quando em estudos de perfusão com ^{99m} Tc (protocolo de um dia, fases de repouso e estresse) a dose da segunda injeção é menor do que 3 vezes a dose da primeira, podendo a atividade residual desta etapa interferir com a interpretação das imagens correspondentes à segunda injeção. Tal situação pode resultar em estudo não diagnóstico, demandando novas investigações e possibilidade de aumento de dose total recebida pelo paciente.

Tabela 28 – Sugestões de limitação de dose com ajustes ao índice de massa corporal (IMC), empregando-se tecnologia de gama câmara convencional²⁴

Protocolo de um (1) dia		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	8	24
25 a 30	9	27
30 a 35	10	30*
> 35	12	36*
Protocolo de dois (2) dias		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	8	8
25 a 30	9	9
30 a 35	10	10
> 35	12	12

*Preferir protocolo de dois dias.

Tabela 29 – Sugestões de limitação de dose com ajustes ao índice de massa corporal (IMC), utilizando gama-câmaras com tecnologia de cádmio, zinco, telúrio²⁴

Protocolo de um (1) dia		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	4	12
25 a 30	4,5	13,5
30 a 35	5	15*
> 35	6	18*
Protocolo de dois (2) dias		
IMC	Dose 1 (mCi)	Dose 2 (mCi)
< 25	4	4
25 a 30	4,5	4,5
30 a 35	5	5
> 35	6	6

*Preferir protocolo de dois dias.

Nas mulheres são mais encontrados na parede anterior, devido à atenuação causada por tecido mamário. Tais defeitos são mais comuns em obesos, motivo pelo qual necessitam de doses injetadas mais altas. Quando o defeito encontrado é tênue, ocorrendo de forma semelhante no repouso e no estresse, acompanhado por espessamento das paredes do VE sem alterações, frequentemente pode ser interpretado como um estudo normal para isquemia do miocárdio, poupando o paciente de outras investigações que envolvam ou não radiação e minimizando os custos. Outra forma de combater o artefato de atenuação é a aplicação de máquinas específicas com outras fontes de radiação, como um tomógrafo que emite o raio-X, calcula fatores de atenuação dos tecidos e aplica uma correção de atenuação ao fóton emitido pelo traçador radioativo, reduzindo por meio de *software* os efeitos da atenuação.

Entretanto, tais equipamentos incorporam custo ao exame e são de difícil viabilização financeira. Mesmo nos EUA, o país com maior volume de estudos de cintilografia do miocárdio, estima-se que apenas 20% dos serviços médicos apliquem rotineiramente esta metodologia. Finalmente, e de grande aplicação prática na resolução dos defeitos de captação aparentes gerados por atenuação dos fótons gama ao penetrarem nos tecidos é a aquisição das imagens, em especial na fase de estresse, nas posições prona e supina, minimizando de modo importante os artefatos descritos. Alguns serviços têm implementado de maneira rotineira tal prática, mesmo considerando-se o aumento do tempo de utilização das gama-câmaras com uma nova série de aquisição de imagens.

Com relação à realização apenas da imagem de estresse como forma de reduzir a radiação, evitando-se a dose de repouso:

1. É possível que o médico observador consiga interpretar um estudo como “ausência de isquemia” baseado apenas na imagem de estresse, evitando desta forma a injeção de repouso. Para isso o observador deve estar confiante de que a imagem seja perfeitamente normal e livre de quaisquer defeitos de perfusão, inclusive dos “artefatos de atenuação” que são em geral reconhecidos na comparação das imagens de estresse e repouso. A alternativa seria a descrita acima, aplicando-se rotineiramente a correção de atenuação, mas isso implicaria em aumento de custos.
2. Outra situação que é infrequente, mas pode ocorrer, é quando o paciente tem distribuição homogênea do traçador pelo VE e perfusão aparentemente normal, mas com a observação de aumento transitório ou dilatação da mesma cavidade durante a fase de estresse, em comparação às imagens de repouso (dilatação transitória isquêmica do coração ou TID). Adicionalmente, podem ainda ser observados: **a)** queda na FEVE após o estresse comparado ao repouso; e/ou **b)** aumento da captação em VD (geralmente não visibilizado) na etapa correspondente ao estresse quando comparado ao repouso; marcadores esses de mau prognóstico, mesmo na presença de perfusão aparentemente “normal” por estar a distribuição homogênea. Nessas situações, de exceção, o paciente é identificado como de alto risco com base em outros achados que não relacionados unicamente à distribuição do traçador pelo VE durante o estresse. Esta análise e achados só é possível com a comparação entre imagens de repouso e do estresse. Em resumo, o médico que interpreta as imagens deve estar seguro de que o exame está perfeitamente normal em estresse, para poder dispensar a aquisição de repouso. A cardiologia nuclear deve ser realizada sempre que possível usando o exercício como forma preferencial de estresse em vez dos testes farmacológicos, que servem apenas como uma alternativa naqueles impossibilitados de realizar esforço eficaz. É extremamente rara, na presença de doença coronariana grave de múltiplos vasos (envolvimento triarterial) e distribuição homogênea relativa aparente do radiofármaco no estresse, a não observância de outros achados de alto risco no teste de esforço, além da deterioração da função ventricular esquerda induzida pelo próprio estresse (atordoamento isquêmico do miocárdio).

Em resumo, nesta sessão foram abordadas várias formas de reduzir a exposição à radiação de pacientes submetidos a exames de cardiologia nuclear. Por meio de ajustes relativamente simples nos protocolos podem ser otimizadas as doses injetadas, garantindo qualidade de imagem e, principalmente, a confiabilidade nos achados encontrados de um exame que é de grande importância clínica para orientar o manejo do paciente.

13. Avaliação da Atividade Simpática Cardíaca pela Cintilografia com MIBG-¹²³I

13.1. Introdução

A inervação autonômica cardíaca exerce papel primordial no desempenho cardíaco, por meio da regulação do fluxo

sanguíneo do miocárdio, da FC e da contratilidade miocárdica. Em várias doenças cardíacas a função neuronal do coração está alterada e com frequência associada e contribuindo para a piora evolutiva. A desregulação no sistema nervoso autônomo cardíaco aumenta o risco de arritmias potencialmente letais e pode ser marcadora de mau prognóstico. A imagem cintilográfica da distribuição e função neuronal cardíaca ajuda na compreensão da fisiopatologia de várias doenças que afetam o coração e pode guiar o tratamento, com melhora consequente do resultado clínico.³²²

O sistema nervoso autônomo cardíaco compreende as inervações simpática e parassimpática, com seus neurotransmissores norepinefrina (NE) e acetilcolina, respectivamente. Esses trabalham em equilíbrio e exercem *efeitos estimulantes*, via receptores adrenérgicos e *inibitórios*, via receptores muscarínicos, ambos responsáveis por adaptações eletrofisiológicas e hemodinâmicas do sistema cardiovascular frente a demandas corporais.³²²

Da mesma forma, o estímulo simpático é controlado por centros regulatórios cerebrais que integram sinais vindos de outras partes do cérebro e de receptores do corpo. Sinais eferentes seguem vias descendentes na medula espinhal e fazem sinapses com fibras pré-ganglionares que emergem ao nível de T1-L3. Na sequência estabelecem sinapses com o gânglio paravertebral estrelado e inervam o VD, além das regiões anterior e lateral do VE. No coração, os nervos simpáticos seguem as artérias coronárias no subepicárdio e então penetram no miocárdio.^{322,323}

As fibras parassimpáticas são escassas em comparação às simpáticas e se originam na medula, seguindo o nervo vago. Começam no epicárdio, cruzam o sulco atrioventricular, penetram no miocárdio e localizam-se no subendocárdio, inervando de modo predominante os átrios, mas menos densas nos ventrículos, à exceção da parede inferior. Elas controlam em grande parte a função dos nós ou nodos sinoatrial e atrioventricular.³²²

13.2. Cintilografia Cardíaca com MIBG-¹²³I

A metaiodobenzilguanidina (MIBG) é uma molécula com estrutura similar à NE, obtida por meio de modificações na estrutura molecular da guanetidina (um falso neurotransmissor, também análogo à NE), que age seletivamente sobre os nervos simpáticos, sem no entanto, ser metabolizada pela monoaminoxidase ou pela catecol-O-metiltransferase e não exercendo efeito estimulatório, como a NE. Com o objetivo diagnóstico, a MIBG é marcada com o iodo-123, formando o radiotraçador MIBG-¹²³I.³²²⁻³²⁵ demonstrando-se boa correlação entre a captação miocárdica de MIBG-¹²³I e o conteúdo de NE no tecido cardíaco.³²⁵ Após o radiofármaco ser administrado por via intravenosa, ele se difunde no espaço sináptico, sendo captado, concentrado e armazenado nas terminações nervosas pré-sinápticas de maneira similar à NE. O MIBG-¹²³I fica retido e localizado nas terminações nervosas simpáticas cardíacas, com imagens cintilográficas obtidas por gama-câmara convencional.³²²⁻³²⁵

O radioisótopo iodo-123 emite, predominantemente, fótons gama com energia de 159 keV e meia-vida física de 13,2 horas, sendo a aquisição das imagens fácil e bem

Atualização

tolerada. O MIBG-¹²³I é muito usado na Europa, Japão e mais recentemente foi aprovado nos EUA para uso cardíaco.³²⁶ No Brasil, esta técnica está disponível em alguns centros. A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I avalia diretamente a função simpática global e regional do coração, incluindo a captação, recaptção, armazenamento e processos de liberação da NE nas terminações nervosas pré-sinápticas.³²⁷

A injeção intravenosa do MIBG-¹²³I é feita em repouso, pelo menos 30 minutos após a administração oral de xarope de iodeto de potássio ou solução contendo iodo, para bloqueio e proteção da tireoide. As medicações que potencialmente podem interferir na captação de catecolaminas, tais como antidepressivos, antipsicóticos e alguns bloqueadores dos canais de cálcio devem ser suspensas por no mínimo 24 horas antes da administração do radiofármaco. Por outro lado, os betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) não precisam ser descontinuados.³²⁸ Cerca de 15 minutos e 4 horas após a administração do MIBG-¹²³I são obtidas imagens estáticas em projeção anterior e imagens tomográficas (SPECT) do tórax, com o paciente em decúbito dorsal e com o braço esquerdo levantado acima do tórax. As imagens tomográficas são opcionais, mas ajudam a avaliar a atividade simpática miocárdica regional e comparar com o estudo de perfusão (ver adiante no tópico de avaliação de arritmias). A captação cardíaca global da MIBG-¹²³I é avaliada pelas imagens estáticas de tórax (Figura 52). Visualmente e de forma semiquantitativa, dois parâmetros fundamentais são analisados: a relação da captação coração/mediastino (razão coração/mediastino ou RC/M) precoce (imagens de 15 minutos após a injeção) e tardia (imagens de 4 horas após a injeção) e a taxa de clareamento miocárdico do MIBG-¹²³I (washout rate - WR).^{322-324,327-330}

Os valores normais da RC/M variam de 1,9 a 2,8 com média aproximada de $2,2 \pm 0,3$ nas imagens tardias, sendo que resultados $\geq 1,6$ são preditivos de menor risco.³¹ A RC/M reflete a densidade de receptores e, provavelmente, retrata a integridade das terminações nervosas pré-sinápticas e a função do receptor *uptake1*. Este índice elevado indica localização predominante do radiotraçador no miocárdio e é esperado em corações normais, ao passo que o achado de RC/M reduzida indica menor captação miocárdica de MIBG-¹²³I, traduzindo densidade de receptores adrenérgicos cardíacos reduzida. A RC/M tardia combina informações sobre função neuronal de captação e liberação das vesículas de armazenamento nas terminações nervosas cardíacas. As Figuras 53 e 54 mostram imagens de pacientes com RC/M normal e alterada, respectivamente.

O WR (washout rate ou taxa de clareamento) miocárdico de MIBG-¹²³I é também medida importante de inervação simpática cardíaca. O WR é calculado pela diferença da captação miocárdica entre as etapas inicial e tardia e é determinado pela porcentagem da redução de captação entre essas etapas, refletindo a quantidade de catecolaminas liberada na fenda sináptica cardíaca. A hiperatividade simpática cardíaca está associada com retenção diminuída de MIBG-¹²³I nas imagens tardias (RC/M tardia reduzida) e WR aumentado. Os valores de WR ou clareamento de controles normais são $10 \pm 9\%$ ³³² e valores maiores são preditivos

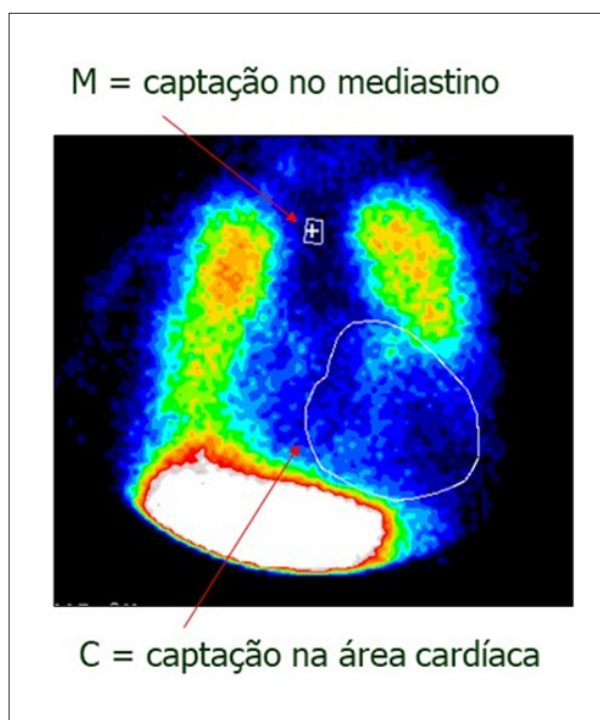


Figura 52 – Cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I. Imagem tardia colorida de tórax anterior com as regiões de interesse (ROIs) desenhadas no mediastino (M) e na área cardíaca (C) para o cálculo da razão coração/mediastino (RC/M) da captação do MIBG-¹²³I. Este índice é a medida da relação entre a estatística de contagem da taxa de radiação média/pixel nos ROIs (região de interesse) desenhados no coração e no mediastino.

de pior prognóstico,³³³ embora haja vários métodos de determinação desta taxa na literatura. A variabilidade intra e interobservador dessas medidas é menor que 5%.³²⁸

13.3. Aplicações Clínicas da Cintilografia Cardíaca com MIBG-¹²³I

O estudo por imagem da atividade adrenérgica cardíaca pode ser útil em vários cenários clínicos (Tabela 30), incluindo: IC, arritmias ventriculares (associadas à IC e arritmias primárias), doença cardíaca isquêmica, DM, pacientes em vigência de quimioterapia cardiotoxicidade, pré e pós-transplante cardíaco, síndrome de Takotsubo e envolvimento cardíaco por condições sistêmicas, como na doença de Parkinson. Em geral, a capacidade efetiva desse exame está estabelecida na estratificação de risco destes pacientes nas condições acima descritas, mas a utilidade dessa informação em melhorar o resultado clínico do paciente ainda não foi demonstrada.³³¹

13.3.1. Insuficiência Cardíaca

Nessa condição, a inervação adrenérgica cardíaca alterada correlaciona-se fortemente com mortalidade e a captação cardíaca reduzida de MIBG-¹²³I (RC/M tardia) confere valor prognóstico independente e adicional, a longo prazo, sobre outros marcadores já estabelecidos, como a FEVE e o peptídeo natriurético tipo B (BNP).³³⁴⁻³³⁶ Alguns estudos têm demonstrado

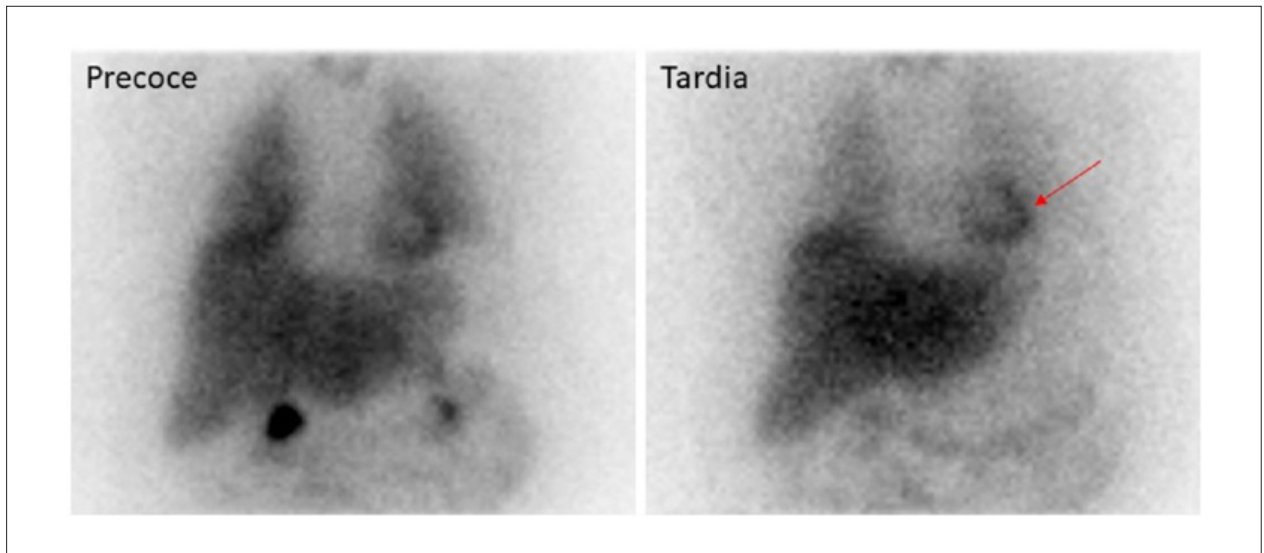


Figura 53 – Cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I que mostra captação normal do radiofármaco na área cardíaca (seta), o que denota atividade simpática cardíaca preservada. Imagens em preto e branco de tórax anterior adquiridas cerca de 15 minutos (precoce) e 4 horas (tardia) após a injeção intravenosa do radiofármaco MIBG-¹²³I. Fonte pessoal.

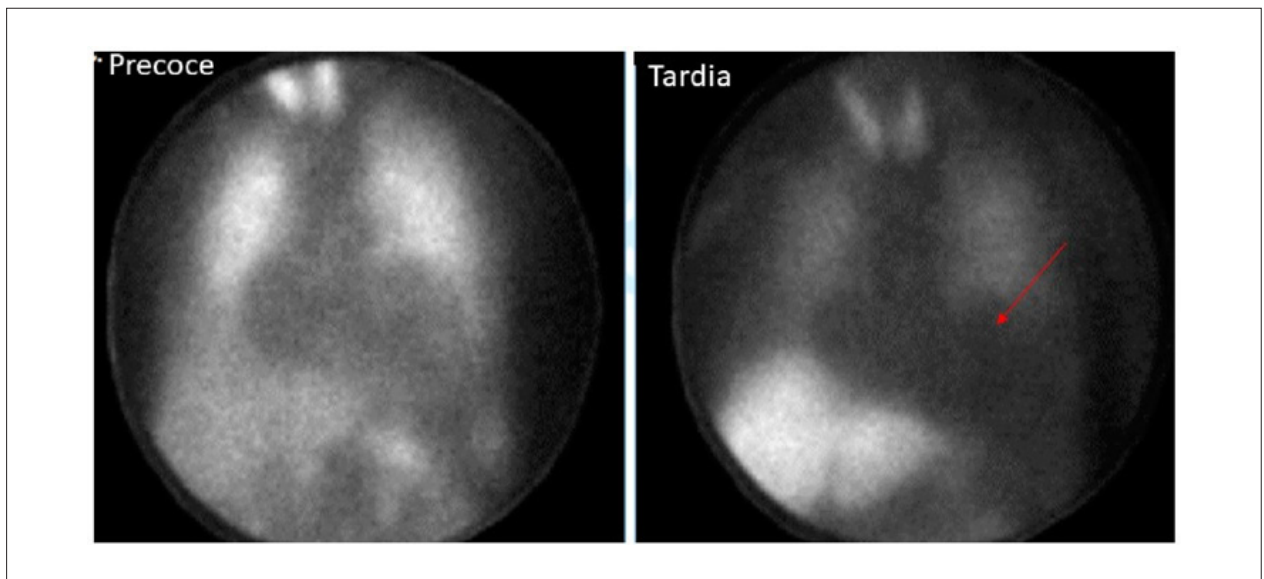


Figura 54 – Cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I anormal de um paciente com insuficiência cardíaca avançada e captação muito reduzida do radiofármaco na área cardíaca (seta), o que denota hiperatividade simpática cardíaca. Imagens em preto e branco de tórax anterior, adquiridas cerca de 15 minutos (precoce) e 4 horas (tardia) após a injeção intravenosa do radiofármaco MIBG-¹²³I.

que anormalidades na captação cardíaca de MIBG-¹²³I podem ser preditivas de risco aumentado para arritmia ventricular e morte súbita cardíaca,^{322,337} com tentativas de padronização do procedimento objetivando a aplicação na rotina clínica.³²⁸⁻³³⁰ No Japão, desde 1992, a cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I está aprovada para uso na prática clínica em cardiologia,³³⁸ sendo considerada como indicação classe I na avaliação de prognóstico e gravidade da IC, com nível de evidência B (Tabela 31).³³⁸ Trabalhos com maior número de pacientes

foram recentemente publicados na Europa e nos EUA. O denominado *AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure* (ADMIRE-HF),³³⁶ estudo multicêntrico, prospectivo e internacional, envolvendo o uso do MIBG-¹²³I na IC, validou o valor prognóstico independentemente da cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I na avaliação de pacientes com IC crônica.³³⁷ Foram incluídos 961 pacientes em IC classe funcional II-III da NYHA e FEVE ≤ 35%, submetidos à cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I e acompanhados por

Atualização

Tabela 30 – Indicações já estabelecidas e potenciais indicações da cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I

Cenários clínicos	Estabelecidos	Potenciais
ICFEr	<ul style="list-style-type: none"> Estratificação de risco, independentemente de outros parâmetros, avaliação de progressão de IC, eventos arritmicos e mortalidade cardíaca total até 2 anos Identificação de um subgrupo de baixo risco para eventos cardíacos e mortalidade Seguimento clínico de terapias médicas indicadas nas diretrizes 	<ul style="list-style-type: none"> Identificar os pacientes mais prováveis a se beneficiarem da TRC ou DAVE Guiar o tratamento de pacientes com DAVE: ponte para transplante, possível explante Marcador substituto para avaliar benefício de novas terapias médicas e dispositivos
ICFEp	<ul style="list-style-type: none"> Subanálises de estudos maiores mostram capacidade de estratificação de risco similar àquela vista em pacientes com ICFEr 	<ul style="list-style-type: none"> Identificar pacientes que podem ser de maior risco do que aquele aparentado clinicamente
Arritmias associadas à IC	<ul style="list-style-type: none"> Estratificação de risco para arritmias ventriculares letais ou potencialmente letais até 2 anos Identificação de pacientes de muito baixo risco de eventos arritmicos letais até 2 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> Refinar critérios de indicação para pacientes que se beneficiarão de CDI Ajudar a identificar pacientes que não mais necessitarão de CDI, em fim de vida da bateria ou com quadro de infecção do dispositivo
Condições arritmicas primárias	<ul style="list-style-type: none"> Identificação de pacientes de risco a desfechos piores, incluindo eventos arritmicos e mortalidade total 	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar entendimento da fisiopatologia das condições arritmicas primárias Guiar conduta de pacientes com condições arritmicas primárias
Transplante cardíaco	<ul style="list-style-type: none"> Acompanhar reinervação cardíaca após transplante 	<ul style="list-style-type: none"> Identificar pacientes mais prováveis de terem complicações após transplante, incluindo rejeição e transplante por DAC
Doença cardíaca isquêmica	<ul style="list-style-type: none"> Avaliação da área de risco em pacientes com síndromes coronárias agudas Estratificação de risco de pacientes com miocárdio hibernante 	<ul style="list-style-type: none"> Guiar conduta de pacientes com síndromes coronárias agudas Guiar conduta de pacientes após evento isquêmico Memória isquêmica
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> Identificação de anormalidades autonômicas cardíacas, incluindo pacientes sem manifestações extracardiacas 	<ul style="list-style-type: none"> Identificar pacientes de maior risco clínico do que o aparente, auxiliando o diagnóstico e orientando tratamentos apropriados
Cardiotoxicidade por quimioterápico	<ul style="list-style-type: none"> Identificar e quantificar lesão cardíaca em pacientes sob estes tratamentos 	<ul style="list-style-type: none"> Guiar conduta quimioterápica Melhorar entendimento da fisiopatologia de toxicidade por fármacos

CDI: cardioversor-desfibrilador implantável; DAC: doença arterial coronária; DAVE: dispositivo de assistência ventricular esquerda; IC: insuficiência cardíaca; ICFEp: IC com fração de ejeção preservada; ICFEr: IC com fração de ejeção reduzida; MIBG-¹²³I: metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123; TRC: terapia de resincronização cardíaca. Adaptada de JCS Joint Working Group.³³⁹

média de 17 meses. Cerca de 25% dos pacientes (n = 237) apresentaram eventos cardíacos, com aproximadamente 70% dos primeiros eventos sendo progressão da IC crônica; 20% eventos arritmicos potencialmente letais (TV sustentada > 30 segundos, parada cardíaca com reanimação e disparo apropriado do cardioversor-desfibrilador implantável - CDI); e cerca de 10% morte cardíaca, com 22% dos pacientes apresentando múltiplos eventos. Risco menor do desfecho composto foi observado em pacientes com RC/M ≥ 1,60 versus RC/M < 1,60 (38%; razão de chance de 0,40; p < 0,001) com uma relação de risco altamente significativa para cada componente individual do desfecho composto primário avaliado no estudo. Ressalta-se que a mortalidade total em dois anos foi cerca de cinco vezes maior (16,1% versus 3,0%) em pacientes com RC/M tardia < 1,60 comparada àqueles com RC/M ≥ 1,6, respectivamente.³³⁷

Considerando-se tais informações, a FDA aprovou o MIBG-¹²³I (AdreView®) em 2013 na avaliação da inervação simpática cardíaca de pacientes com IC classe II-III da New York Heart Association (NYHA) e FEVE < 35%.³²⁶

Adicionalmente à avaliação prognóstica na IC³³³⁻³³⁹ outras aplicações podem ser destacadas como: avaliação da resposta terapêutica a medicamentos;^{340,341} indicação e avaliação de resposta à terapia de resincronização cardíaca (TRC),³⁴² indicação de implante e explante de dispositivos de assistência mecânica ventricular esquerda^{343,344} e CDI; avaliação da reinervação após transplante cardíaco.³⁴⁵

Tabela 31 – Recomendações para cintilografia cardíaca com MIBG-123I de acordo com as diretrizes da Sociedade de Circulação Japonesa³³⁹

Indicação	Classificação da recomendação	Nível de evidência
Avaliação da gravidade e prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca (IC)	I	B
Avaliação dos efeitos do tratamento da IC	IIa	C
Doença arritmogênica	IIb	C

A RC/M tardia do MIBG-¹²³I em pacientes com IC crônica grave, de acordo com os critérios tradicionais de classificação (FEVE, BNP, classe funcional), pode ajudar a reclassificar os pacientes em categoria de menor risco de eventos. Aqueles com RC/M tardia ≥ 1,6 (mesmo com FEVE muito baixa e BNP elevado) apresentam baixa probabilidade de evento cardíaco grave em um prazo de até 2 anos, informação que pode levar a mudanças de tratamento.³³¹ Esse marcador pode, também, ajudar a refinar critérios de indicação para terapias invasivas e de alto custo na IC, como TRC^{342,346} e implante de CDI.^{347,348} Estudo brasileiro realizado por Nishioka et al.,³⁴² mostrou que a RC/M tardia foi o único fator preditivo independente de resposta à terapia. Os pacientes com RC/M < 1,36 tiveram menor chance de se beneficiar da TRC, sugerindo,

que esses pacientes, com atividade simpática cardíaca bastante elevada, sejam portadores de IC terminal.^{342,346}

O sistema nervoso autônomo desenvolve importante papel nas *arritmias cardíacas*. A cintilografia com MIBG-¹²³I tem potencial em selecionar, de modo mais preciso, pacientes para implante de CDI, além de identificar aqueles com maior risco para morte súbita cardíaca que não seriam selecionados de acordo com as diretrizes atuais. Arora et al.,³⁴⁷ em um estudo piloto com 17 pacientes com IC crônica avançada e CDI, dividiram os pacientes em grupos de acordo à presença ou ausência de disparos prévios do CDI. Quando a RC/M tardia de MIBG-¹²³I foi < 1,54 observou-se maior frequência de disparos do CDI e valor preditivo positivo de 71%, ao passo que com RC/M aumentada verificou-se VPN de 83%.

A etiologia da IC frequentemente é classificada como isquêmica e não isquêmica. Embora a fisiopatologia e a lesão inicial sejam diferentes, estudos de investigação sugerem que quando a doença progride, anormalidades autonômicas cardíacas são características e comuns, independente da etiologia. Assim, a cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I permanece como forte marcador de prognóstico. Wakabayashi et al.,³⁴⁹ mostraram que para ambos os grupos, a RC/M tardia foi o fator preditivo independente mais poderoso de morte súbita cardíaca, embora com pontos de corte do valor do índice RC/M diferentes, a saber 1,50 para cardiomiopatia isquêmica e 2,02 para não isquêmica. Para pacientes com FEVE < 40% e RC/M tardia menor do que o ponto de corte identificado, a taxa de morte cardíaca foi maior para o grupo isquêmico (18,2%/ano) versus não isquêmico (11,9%/ano), respectivamente.

13.3.2. Arritmia Ventricular

A morte súbita cardíaca permanece uma das principais causas de morte no mundo. Cicatriz e/ou miocárdio não revascularizado/isquêmico fornecem importante substrato para a ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente letais.³⁵⁰ Em adição, a presença de IC clínica aumenta o risco de arritmia ventricular. O sistema nervoso simpático é importante gatilho para eventos arrítmicos maiores por meio da hiperatividade adrenérgica cardíaca global e heterogeneidade da atividade simpática miocárdica regional.³²² A avaliação do sistema nervoso autônomo com a cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I pode ser útil em diversas situações clínicas. A presença de miocárdio denervado, mas viável e a magnitude da denervação são marcadores potenciais da suscetibilidade do indivíduo ao desencadeamento de arritmias graves. Vários estudos têm demonstrado a capacidade da cintilografia com MIBG-¹²³I em identificar pacientes com maior risco de desenvolver taquiarritmias ventriculares espontâneas, choques apropriados de CDI^{351,352} e morte súbita cardíaca.³⁵³⁻³⁵⁶

Na análise das possibilidades de resultados das imagens cintilográficas, o achado de *discordância (mismatch)* entre perfusão e inervação miocárdica caracteriza cenário de maior risco para arritmia ventricular.^{350,351} As regiões denervadas respondem ao estímulo simpático de modo diferente do miocárdio normal. Esta heterogeneidade eletrofisiológica pode servir como substrato para TV e fibrilação ventricular (FV). Da mesma forma, imagens tomográficas (SPECT) da cintilografia

cardíaca com MIBG-¹²³I são úteis no reconhecimento de arritmogenicidade aumentada. Estudo prospectivo em 50 pacientes com antecedentes de infarto do miocárdio submetidos à imagens SPECT com MIBG-¹²³I e SPECT de perfusão com tetrofosmin-^{99m}Tc mostrou, por análise multivariada, que escore de defeito de captação miocárdica regional tardia do MIBG-¹²³I ≥ 37 foi o único parâmetro capaz de diferenciar o grupo de pacientes que apresentou TV induzida ao estudo eletrofisiológico, com sensibilidade de 77% e especificidade de 75%.³⁵⁷ Não houve diferenças significantes na RC/M tardia e no escore *mismatch* de subtração da perfusão e inervação simpática entre os grupos com TV induzida positiva e negativa.³⁵⁶

Entretanto, no estudo *Prediction of Arrhythmic Events with Positron Emission Tomography (PAREPET)*, avaliou-se a quantificação de miocárdio denervado em 204 pacientes com cardiopatia isquêmica (FEVE $\leq 35\%$), por meio de imagens por PET com metahidroxiefedrina marcada com Carbono-11 (HED-¹¹C). A perfusão e a viabilidade miocárdica foram também caracterizadas com amônia-¹³N e fluordeoxiglicose-¹⁸F, respectivamente. O objetivo primário do estudo foi a observação da ocorrência de morte súbita cardíaca, definida por morte arrítmica ou disparo do CDI por FV ou TV > 240 batimentos/minuto. Após 4,1 anos de acompanhamento, 16,2% de morte súbita cardíaca foram registradas. A quantificação do volume do infarto e a FEVE não foram fatores preditivos de morte súbita cardíaca. Entretanto, os pacientes com maior volume de miocárdio denervado ($33 \pm 10\%$ versus $26 \pm 11\%$ do VE; $p = 0,001$) apresentaram morte súbita arrítmica de modo mais frequente. Os autores deste estudo concluíram que na cardiomiopatia isquêmica, a denervação simpática avaliada pelo PET HED-¹¹C prediz morte súbita arrítmica independentemente da FEVE e do volume do infarto. Essa informação pode melhorar a identificação de pacientes mais prováveis de se beneficiar com implante de CDI.³⁵⁸ Um dos aspectos mais peculiares na história natural da cardiomiopatia chagásica crônica é a ocorrência de arritmia ventricular grave em indivíduos com função sistólica global ventricular esquerda preservada e que podem evoluir com morte súbita nas fases precoces da doença.^{359,360} Em 43 pacientes com cardiopatia chagásica crônica e FEVE $\geq 35\%$, a correlação entre a extensão da denervação simpática, fibrose miocárdica e gravidade das arritmias ventriculares foi investigada. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com a presença de TV sustentada, TV não sustentada e ausência de TV ao holter de 24 horas. A denervação simpática foi avaliada pelas imagens SPECT com MIBG-¹²³I e a fibrose miocárdica pelas imagens SPECT com sestamibi-^{99m}Tc. O somatório dos escores de perfusão (quantidade de fibrose) foram similares nos três grupos. A diferença do somatório dos escores de MIBG-¹²³I e sestamibi-^{99m}Tc, que avaliou a extensão de miocárdio denervado, mas viável, foi significativamente maior no grupo com TV sustentada ao holter (escore de $20,0 \pm 8,0$) quando comparada ao grupo sem TV ($2,0 \pm 5,0 - p < 0,0001$) e com TV não sustentada ($11,0 \pm 8,0 - p < 0,05$). Em conclusão, a ocorrência de arritmias ventriculares de diferentes graus de gravidade correlaciona-se quantitativamente com a extensão da denervação simpática cardíaca, mas não com a extensão de

fibrose, sugerindo que a denervação simpática miocárdica tenha um papel na gênese da arritmia ventricular relacionada à cardiopatia chagásica crônica.³⁶¹

A denervação simpática também pode ocorrer em pacientes com angina estável na ausência de infarto. A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I pode mostrar nestes casos defeitos de inervação, na ausência de defeitos de perfusão. As fibras nervosas simpáticas são mais suscetíveis à privação de oxigênio do que os cardiomiócitos e, assim, a ocorrência de isquemia miocárdica pode levar à denervação simpática transitória.³⁶² O fato da recuperação da inervação ser um processo mais lento também permite a possibilidade de se usar a cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I como marcador de memória isquêmica naqueles pacientes com resolução da dor torácica há algumas horas ou dias.

Alterações regionais da atividade simpática cardíaca também podem ser vistas em condições arritmias primárias, na ausência de DAC,³⁶³ na síndrome de Brugada,³⁶⁴ na cardiopatia hipertrófica^{365,366} e na displasia arritmogênica do VD.³⁶⁷ Estes achados em pacientes com arritmias primárias dão suporte ao potencial uso da cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I em identificar pacientes de risco para morte súbita cardíaca, que poderiam se beneficiar de implante de CDI.

13.3.3. Cardiotoxicidade por Quimioterápicos

Nas últimas décadas houve grande avanço no diagnóstico e tratamento do câncer, conferindo ao paciente oncológico redução na mortalidade, aumento na sobrevida e melhor qualidade de vida. Por outro lado, os progressos no tratamento oncológico resultaram em maior exposição aos efeitos cardiotoxícos dos quimioterápicos. O rastreamento da ocorrência de cardiotoxicidade (CTX) é altamente recomendável antes, durante e após o término da quimioterapia. Vários métodos e índices diagnósticos têm sido sugeridos para a detecção de CTX e planejamento de estratégias terapêuticas. Embora a medida seriada da FEVE pelo ecocardiograma convencional seja a estratégia mais utilizada para monitorar o dano miocárdico, não parece ser sensível o suficiente para detectar os pacientes de risco de desenvolver significativa CTX em estágios precoces da administração da quimioterapia.³²³ O uso potencial da imagem adrenérgica cardíaca na monitoração dos efeitos cardiotoxícos pelos quimioterápicos tem sido debatido.³⁶⁸⁻³⁷⁰ Há evidências que a redução da captação cardíaca de MIBG-¹²³I precede a deterioração da fração de ejeção.³⁷¹

Estudo recente mostrou que após 1 ano do tratamento com antracíclico, a RC/M tardia foi o mais robusto parâmetro da cintilografia com MIBG-¹²³I. Este índice correlacionou-se com variáveis ecocardiográficas convencionais e com os índices globais de *strain* radial e longitudinal, além da dosagem de galectina 3 em pacientes com câncer de mama tratados com antracíclicos. A RC/M tardia alterada foi preditora de anormalidade no índice de *strain* radial global ao ECG.³⁶⁹

A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I foi realizada em 20 mulheres com câncer de mama e FEVE normal que tinham sido submetidas à tratamento com derivados das antraciclina, associado ou não ao trastuzumabe. Foi observado que o uso de antraciclina com o trastuzumabe proporcionou maior

frequência e intensidade de hiperatividade adrenérgica cardíaca.³⁶⁷ Carrió et al.,³⁷¹ identificaram captação anormal de MIBG-¹²³I em pacientes que usaram antracíclicos, sendo a RC/M de MIBG-¹²³I mais baixa à medida que a dose cumulativa dessa medicação aumentava.³⁷¹

Assim, o grau de captação cardíaca de MIBG-¹²³I pode ser um marcador precoce de CTX. Entretanto, estudos com maior casuística, multicêntricos, com protocolo de exame padronizado e comparando a avaliação da atividade simpática cardíaca com MIBG-¹²³I antes e após tratamento precisam ser realizados para maior certeza desses achados.

13.3.4. Disfunção Autonômica Cardíaca na Diabetes Mellitus

Em pacientes com DM, a denervação cardíaca é evidenciada na ausência de manifestações clínicas.³⁷² A neuropatia autonômica diabética tem sido implicada como causa de morte súbita cardíaca, com ou sem isquemia miocárdica associada. Pacientes com DM e RC/M reduzida de MIBG-¹²³I têm risco aumentado para progressão clínica da IC.³⁷³ Entretanto, ainda não está claro se a imagem adrenérgica cardíaca pode melhorar desfecho clínico em diabéticos.

13.3.5. Transplante Cardíaco

A cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I pode ser útil na avaliação da reinervação em corações transplantados. Ela identifica reinervação simpática ventricular,³⁴⁵ que lentamente se desenvolve da base cardíaca vários meses após a cirurgia e é observada em 40% dos pacientes 1 ano após o transplante.³⁷⁴ Embora as implicações clínicas e os mecanismos da reinervação cardíaca não estejam completamente esclarecidos, a restauração da inervação simpática cardíaca provavelmente aumenta a capacidade física, devido à melhora da FC e da função contrátil ao exercício em pacientes com corações transplantados.³⁷⁴ A avaliação do processo de reinervação cardíaca pela cintilografia com MIBG-¹²³I parece ser útil na abordagem ambulatorial de pacientes transplantados cardíacos para a prescrição apropriada de exercícios, avaliação do efeito do treinamento físico e predição de sobrevida a longo prazo.

13.3.6. Síndrome de Takotsubo

A síndrome de Takotsubo, também denominada cardiomiopatia neurogênica, cardiomiopatia induzida por estresse ou síndrome do coração partido³⁷⁵ é caracterizada por disfunção ventricular esquerda transitória, alterações eletrocardiográficas semelhantes às presentes no IAM e mínimas alterações nas enzimas cardíacas, na ausência de coronariopatia obstrutiva (DAC). Foi descrita em 1991 no Japão³⁷⁵ e denominada “Takotsubo” pela semelhança do aspecto morfológico que o VE assume com um tipo de armadilha utilizada no Japão para capturar polvos (redonda no fundo e estreita na parte superior). Tem sido reconhecida recentemente como uma nova entidade dentro do espectro das síndromes coronarianas agudas.³⁷⁶⁻³⁷⁸ A frequência real é desconhecida, mas estima-se que corresponda a 1% a 2% dos casos que se apresentam na emergência como síndrome coronariana aguda.^{377,379-381} De modo geral, acomete mulheres

na pós-menopausa (95% dos casos ocorre em mulheres dos 60 aos 80 anos), sendo raramente (< 3%) vista em mulheres abaixo dos 50 anos e em homens. Em até 80% dos casos a síndrome está associada a eventos prévios produtores de forte estresse físico ou emocional, como separações, perdas financeiras, brigas, perda ou doença de ente querido, doenças graves, cirurgias etc. No entanto, em alguns casos, nenhum estresse físico ou emocional precedente pode ser identificado.

Diversos mecanismos fisiopatológicos foram propostos como participantes na gênese da síndrome, como doença aterosclerótica oculta, espasmos coronarianos múltiplos, disfunção endotelial e doença microvascular. Contudo, a hipótese mais aceita é o excesso de estimulação simpática, com elevação de catecolaminas circulantes causando obstrução dinâmica da via de saída do VE e resultando em curtos períodos de isquemia e “atordoamento” ventricular.^{377,379,380,382-384} De fato, a excessiva atividade simpática com marcada elevação plasmática de catecolaminas foi encontrada em quase 75% dos pacientes com síndrome de Takotsubo.³⁷⁹

A razão para a ocorrência muito mais comum nas mulheres após a menopausa é incerta. Várias explicações têm sido propostas, como a influência dos hormônios sexuais no eixo neuro-humoral simpático^{379,385} e na vasorreatividade coronariana^{379,386} maior vulnerabilidade das mulheres ao atordoamento do miocárdio, mediado pelo sistema simpático^{379,387} e alterações na função endotelial após a menopausa, em resposta aos reduzidos níveis de estrógeno.³⁸⁸

O quadro clínico é caracterizado por dor torácica intensa e aguda (semelhante a do infarto), dispneia, alterações isquêmicas do segmento ST (elevação do segmento ST e/ou

inversão de ondas T e ondas Q patológicas), discreta elevação das enzimas cardíacas, disfunção segmentar sistólica do ápice e terço médio do VE, com hiperkinesia da base, na ausência de doença coronariana epicárdica obstrutiva.

Os critérios mais aceitos atualmente para o diagnóstico foram os propostos pela Mayo Clinic em 2008:^{389,390}

- Hipocinesia, acinesia ou discinesia transitória de segmentos médios do VE, com ou sem comprometimento apical.
- Alterações regionais que se estendem além da distribuição coronariana da artéria epicárdica, frequentemente com fator precipitante.
- Ausência de DAC ou de evidência de rotura aguda de placa aterosclerótica.
- Novas alterações de ECG (supradesnivel do segmento ST e/ou inversão de T) ou discreta elevação da troponina (desproporcional ao grau de disfunção VE).
- Ausência de feocromocitoma ou de miocardite.

A avaliação por cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I demonstra defeito na captação do MIBG geralmente no ápice, com perfusão miocárdica normal observada pela cintilografia de perfusão com sestamibi-^{99m}Tc (Figura 55). A análise semiquantitativa também demonstra redução da RC/M e aumento no washout de MIBG-¹²³I. As anormalidades na cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I podem ser detectadas horas a dias após o insulto isquêmico.³⁹¹ Portanto, as alterações observadas na cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I sugerem uma explicação fisiopatológica para essa síndrome.^{392,393} O prognóstico dos pacientes acometidos geralmente é favorável, sendo a disfunção ventricular esquerda transitória na grande maioria dos casos, com total

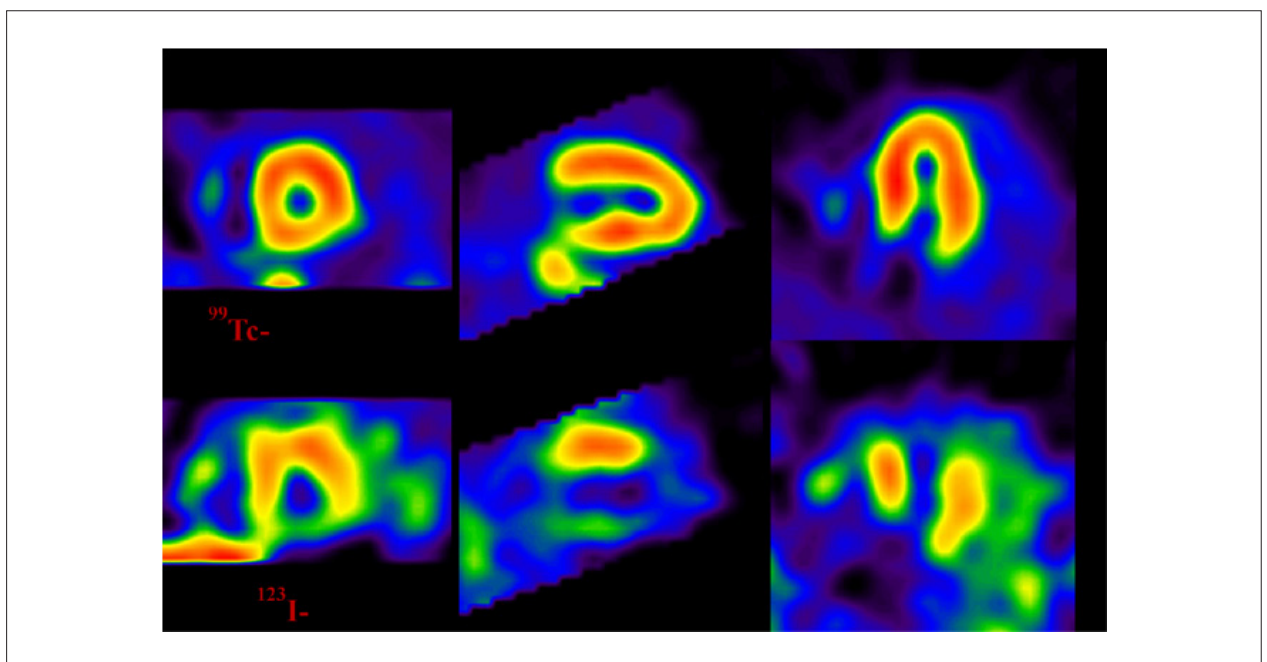


Figura 55 – Paciente com quadro clínico de síndrome coronariana aguda. Cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-^{99m}Tc (fileira superior) normal. A cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I (fileira inferior) demonstra defeitos de captação em segmentos apicais, sugestiva de síndrome de Takotsubo. Além disso, se observa redução da captação do traçador na parede inferior. Fonte pessoal.

Atualização

recuperação comumente ocorrendo em torno de 8 semanas. Em raros casos, a disfunção pode ser acentuada, evoluindo com choque cardiogênico, arritmia ventricular e morte (< 1% de mortalidade intra-hospitalar).³⁹⁴

13.4. Considerações Finais

O potencial diagnóstico e prognóstico da avaliação do sistema nervoso autônomo pela cardiologia nuclear é muito grande. Crescente número de evidências demonstra que a cintilografia cardíaca com MIBG-¹²³I pode ajudar na seleção de pacientes para tratamentos mais sofisticados da IC, como a TRC, bem como novas abordagens medicamentosas e implantes de CDI na prevenção primária. Ela também é ferramenta valiosa na estratificação de risco cardiovascular (arritmias ventriculares potencialmente letais, progressão da IC e morte cardíaca). Devido à alta sensibilidade das fibras do sistema nervoso autônomo ao insulto isquêmico e a demora na sua recuperação, a cintilografia miocárdica com MIBG-¹²³I também é útil como marcador de memória isquêmica ou no reconhecimento da síndrome de Takotsubo. No entanto, ainda se faz necessária maior experiência clínica com a metodologia, no intuito de melhorar os valores preditivos positivo e negativo, para maior diferenciação de pacientes de baixo e alto risco, e assim contribuir para o uso mais efetivo dos recursos médicos. A utilidade dessa técnica de imagem não está caracterizada nas diretrizes de outros países, exceto no Japão. Dados relacionados ao custo-efetividade ainda são limitados e a baixa disponibilidade na prática clínica dificultam seu uso em grande escala.

14. Novas Aplicações em Cardiologia Nuclear

14.1. Introdução

As aplicações da cardiologia nuclear vão além da CPM para doença isquêmica do coração. Algumas indicações que serão abordadas não são tão recentes na literatura, mas ainda vêm sendo pouco utilizadas em nosso meio. Em comparação aos métodos convencionais de investigação, as novas metodologias não invasivas da medicina nuclear na cardiologia têm o potencial de melhorar a detecção precoce do acometimento miocárdico, possibilitar a quantificação de atividade da doença, orientar intervenções terapêuticas e monitorar o sucesso do tratamento.

14.2. Endocardite

O diagnóstico precoce da endocardite infecciosa (EI) continua a ser desafiador. Essencialmente, deve-se suspeitar da patologia na presença de febre de origem desconhecida, particularmente se estiver associada a sinais laboratoriais de infecção, anemia, hematúria microscópica ou manifestações embólicas sépticas. Os critérios de Duke modificado considerados como referência incluem achados clínicos, microbiológicos e ecocardiográficos, resultando em sensibilidade geral em torno de 80%.³⁹⁵ No entanto, ressaltam-se limitações, especialmente em pacientes com valvas protéticas (VP) e dispositivos

eletrônicos cardíacos implantáveis (DEI),³⁹⁶ implicando em classificações inadequadas em até 24% dos pacientes com EI comprovada.³⁹⁵ As técnicas avançadas de imagem para o diagnóstico precoce e sensível da EI são de fato ferramentas valiosas na prática clínica. A combinação da avaliação do metabolismo miocárdico de glicose pela PET/TC empregando o análogo de glicose marcado com [18F], a desoxi-2-fluoro-d-glicose (FDG) (PET/TC – FDG-¹⁸F) e critérios de Duke modificados resultou em sensibilidade aumentada, sem alteração maior na especificidade.³⁹⁷ Embora o PET/TC – FDG-¹⁸F não seja confiável na avaliação da endocardite valvar nativa,³⁹⁸ diagnóstica com precisão a endocardite em prótese valvar e suas complicações sistêmicas.³⁹⁹ Reconhecendo-se essa utilidade, o PET/TC FDG -¹⁸F foi incluído nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia em 2015 como critério (grau de recomendação IIb) para o diagnóstico de EI em pacientes com próteses valvares.⁴⁰⁰ Uma opção para melhora adicional da imagem por PET FDG -¹⁸F é a incorporação da angio-TC (PET/angio-TC), resultando em sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo de 91%, 91%, 93% e 88%, respectivamente.⁴⁰¹ Como alternativa mais específica ao PET/TC FDG -¹⁸F, as diretrizes de EI incluíram a cintilografia com leucócitos marcados com imagens SPECT/TC. As imagens de SPECT/TC são a junção da imagem tomográfica da medicina nuclear (SPECT) às imagens anatômicas da TC, aumentando em muito a precisão diagnóstica. Entretanto, mesmo com o valor comprovado desta técnica na detecção de endocardite^{402,403} (Figura 56), sua ampla aplicação foi comprometida pela sensibilidade limitada e a difícil localização de focos inflamatórios. Mas a altíssima especificidade da cintilografia com leucócitos marcados para infecção, quando são realizadas as imagens com SPECT/TC, pode ser particularmente útil quando a incerteza diagnóstica permanece após a ecocardiografia e PET/TC FDG -¹⁸F, especialmente em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca nos últimos dois meses.⁴⁰⁴⁻⁴⁰⁷ Como possibilidade adicional, sugere-se combinar as imagens da cintilografia com leucócitos marcados simultaneamente à CPM, adquirida para melhorar a localização de pontos infecciosos em relação ao plano valvar definido pela perfusão. As limitações para a realização do SPECT/TC com leucócitos marcados são: a necessidade de estrutura específica com capela de fluxo laminar; a manipulação de componentes sanguíneos; a duração do procedimento e pior resolução espacial em relação ao PET/TC.⁴⁰⁰

Além disso, tornam-se disponíveis novos traçadores específicos de bactérias, como carboidratos, que são exclusivamente metabolizados por bactérias ou anticorpos dirigidos contra componentes da membrana celular bacteriana. Por exemplo, o componente de proteína de pilina da estrutura de pilina de *Enterococcus faecalis* está sendo desenvolvido.⁴⁰⁸ Este estudo recente demonstrou qualidade superior de imagens e outra possibilidade de discriminar entre causas infecciosas e inflamatórias da endocardite.

Os DEI têm sido cada vez mais utilizados nos últimos anos,⁴⁰⁰ com taxas de infecção elevadas (1% a 3%) e associadas à mortalidade de 1 ano superior a 10%.⁴⁰⁹ A ecodopplercardiografia é a modalidade de imagem de primeira linha para a avaliação da suposta infecção por DEI,

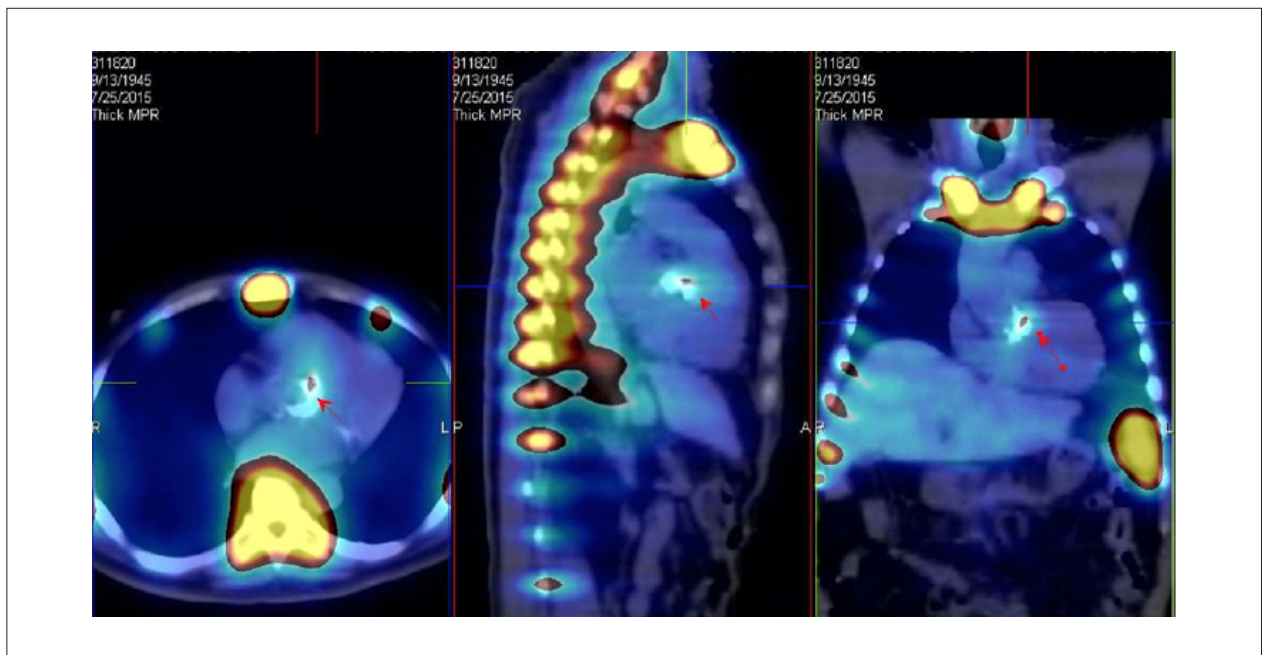


Figura 56 – Imagens de SPECT/TC de cintilografia com leucócitos marcados demonstram acúmulo anômalo em área de valva aórtica (seta vermelha) implantada por via percutânea (setas). Ecocardiograma transesofágico inconclusivo e hemoculturas positivas para *Staphylococcus aureus*. O paciente recebeu o diagnóstico de endocardite infecciosa em prótese valvar. Fonte pessoal (cortesia Dr. Alan Chambi).

mas seu uso é limitado na investigação de infecção em cabos extracardíacos e na bolsa dos dispositivos. Tanto o PET/TC FDG-¹⁸F quanto a cintilografia SPECT/TC com leucócitos marcados demonstraram valor adicional para o diagnóstico de infecções relacionadas aos DEI ou marca-passo. O PET/TC FDG-¹⁸F mostrou ser especialmente útil para o diagnóstico de infecção de loja (bolsa), mas menos confiável para o diagnóstico de infecção no dispositivo metálico.^{410,411} A presença de “ponto quente” ou “hotspot” focal é considerado o melhor critério para infecção,⁴¹² (Figuras 57 e 58). É digno de nota, como acontece com as aplicações envolvendo FDG-¹⁸F, que a precisão do exame depende da preparação do paciente e do intervalo pós-implante. A captação de FDG-¹⁸F de leve intensidade tem sido relatada como inespecífica em pacientes com DEI ou marca-passo, sem suspeita de infecção na fase aguda (≤ 2 meses) após a cirurgia cardíaca.⁴¹⁰ Ainda, os artefatos de correção de atenuação devido a implantes metálicos devem ser evitados por meio de avaliação minuciosa das imagens sem correção de atenuação.

Tanto o PET/TC FDG-¹⁸F quanto a cintilografia de leucócitos marcados com SPECT/TC parecem ser benéficos no diagnóstico de infecção relacionada com dispositivos de assistência ventricular (DAV).^{413,414} O PET/TC FDG-¹⁸F é especialmente sensível à infecção de tal dispositivo. Em um pequeno estudo retrospectivo, a sensibilidade para infecção em DAV foi de 100% e a especificidade de 80%. Além disso, em 85% dos casos, as imagens de PET tiveram impacto no manejo clínico dos pacientes.⁴¹⁵

O papel do PET/TC FDG-¹⁸F na investigação de complicações extracardíacas da infecção também foi investigado. Em análise retrospectiva de pacientes com

suspeita de infecção por DEI, a realização de PET de corpo inteiro também identificou embolia séptica ou infecção disseminada para outros sítios em 28% dos casos.⁴¹⁶ Esses resultados foram confirmados em estudo prospectivo abordando endocardite de dispositivo conhecida.⁴¹⁷ Nessa coorte, o PET/TC FDG-¹⁸F encontrou embolia séptica em 10 pacientes (29%), incluindo sete casos de espondilodiscite, quatro dos quais não eram clinicamente visíveis e resultaram em modificações significativas na terapia.

A biópsia miocárdica guiada pode ser outra aplicação para o PET/TC FDG-¹⁸F, como evidenciado em outras doenças.⁴¹⁸ Além disso, a RM e o PET/TC parecem ter natureza complementar.⁴¹⁹ Portanto, a investigação do valor incremental do PET/RM, uma nova modalidade de imagem integrada, pode ter grande potencial para diagnosticar endocardite.

14.3. Miocardites

As causas mais comuns são as infecções virais, entre outros tipos de infecções, distúrbios autoimunes ou interações medicamentosas. As manifestações clínicas da miocardite são altamente variáveis, desde doença subclínica até morte súbita. Tal espectro reflete também a variabilidade na gravidade da doença histológica, etiologia e estágio clínico na apresentação. A inflamação do miocárdio pode ser focal ou difusa, envolvendo qualquer ou todas as câmaras cardíacas. A biópsia endomiocárdica é atualmente o padrão-ouro para o diagnóstico, mas com baixa sensibilidade (20% a 30%) e risco significativo associado.⁴²⁰ A RM é considerada a modalidade de imagem de referência no diagnóstico não invasivo de miocardite, pois permite a detecção de várias

Atualização

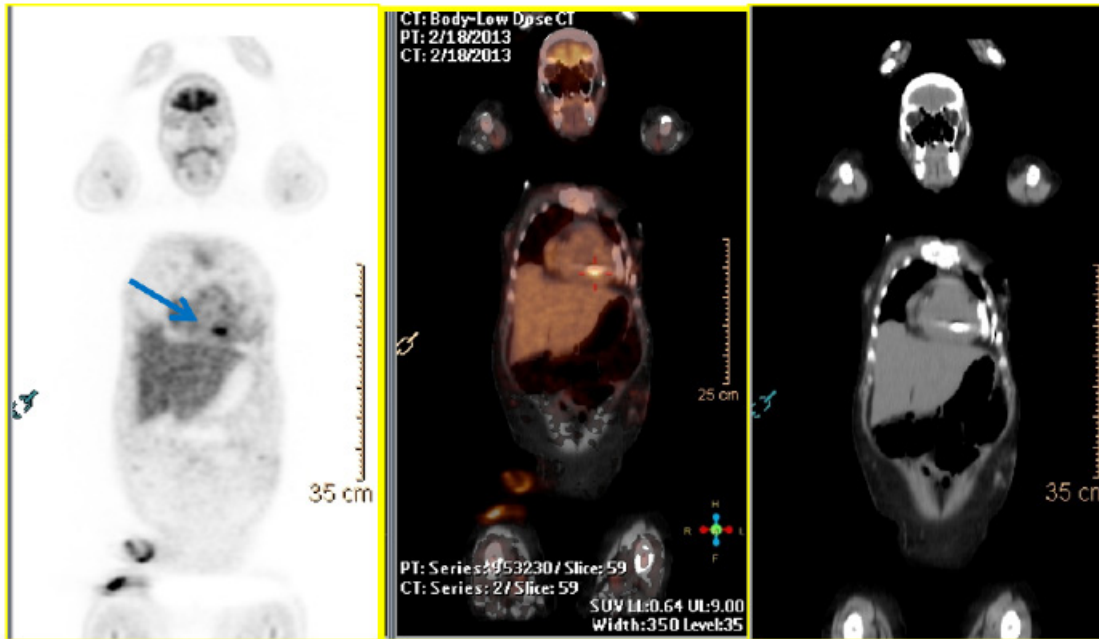


Figura 57 – Paciente masculino, 65 anos, com marca-passo há 4 meses (retirado por infecção na loja subcutânea); novo implante com a extremidade distal nas câmaras direitas. Evoluiu com dispnéia e febre há 20 dias; hemocultura positiva para *S. Aureus*. Estudo de PET/TC FDG -¹⁸F positivo para endocardite no local do implante, standard uptake value (SUV) máximo = 8,1. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

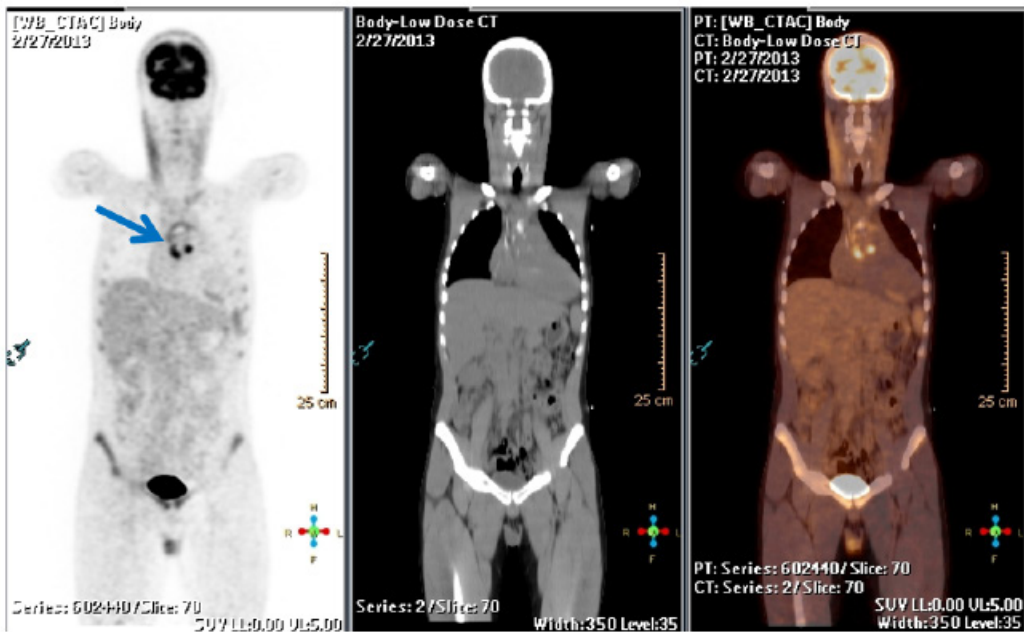


Figura 58 – Paciente masculino, 19 anos, com prótese biológica em aorta e anuloplastia mitral há 45 dias, evoluiu com quadro febril, bacteremia, hemocultura com *S. Epidermidis*. Estudo de PET/TC FDG -¹⁸F positivo para infecção na prótese aórtica, standard uptake value (SUV) máximo = 9,7. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

características como hiperemia inflamatória e edema, necrose e cicatrizes no miocárdio, alterações no tamanho e geometria do ventrículo, anormalidades regionais e globais do movimento das paredes e identificação de efusão pericárdica.⁴²¹ Os critérios de RM para o diagnóstico de miocardite foram resumidos como os denominados de Lake Louise.⁴²² No entanto, a RM tem limitações que são particularmente evidentes na miocardite crônica, com baixa precisão diagnóstica (acurácia de 50%).⁴²³

A PET/TC FDG -¹⁸F, após o preparo adequado do paciente com dieta sem carboidratos, pode visualizar a inflamação aguda sugerindo miocardite ativa. A imagem PET pode ajudar a diferenciar a doença ativa e crônica, com protocolos estabelecidos de trabalho.^{424,425} Em estudo prospectivo de 65 pacientes com suspeita de miocardite, o PET FDG -¹⁸F estava de acordo aos achados da RM.⁴²⁶ A RM e o PET/TC FDG -¹⁸F parecem ser de naturezas complementares⁴¹⁹ e, assim, o PET/RM cardíaco é potencial ferramenta no diagnóstico de miocardite e novo campo de pesquisa.⁴²⁷⁻⁴²⁹

14.4. Pericardite

As causas da inflamação aguda ou crônica do pericárdio são múltiplas, incluindo infecções (viral, bacteriana ou fúngica), infarto do miocárdio, traumatismo, doenças malignas (neoplasias pericárdicas primárias, metástases pericárdicas ou síndrome paraneoplásica), doenças autoimune e inflamatória ou distúrbios metabólicos (uremia). A pericardite também pode ser iatrogênica como efeito colateral de medicação. A radioterapia ou causas idiopáticas são outras origens possíveis. Embora a etiologia seja variável, o pericárdio tem resposta inespecífica a diferentes causas: a inflamação das camadas pericárdicas e o aumento da produção de fluidos pericárdicos são os mais comuns e muitas vezes se manifestam como dor torácica. Da mesma forma, a ecodopplercardiografia destaca-se prioritariamente no diagnóstico e acompanhamento terapêutico da pericardite, exteriorizando achados como derrame e espessamento pericárdicos. Geralmente, a TC e a RM também permitem a avaliação do derrame e espessamento pericárdicos, possibilitando melhor diferenciação do pericárdio e do fluido pericárdico.⁴³⁰

A utilização de PET/TC FDG -¹⁸F na pericardite é geralmente complementar e demonstra a capacidade de detectar tecido inflamatório, mesmo na ausência de mudanças anatômicas óbvias.^{431,432} A pericardite não infecciosa e inflamatória apresenta captação leve a moderada de FDG -¹⁸F no pericárdio, com padrão difuso ou focal de captação. A literatura ainda é escassa sobre a utilidade do PET/TC FDG -¹⁸F no diagnóstico diferencial das causas subjacentes da patologia. Alguns estudos relataram a possibilidade de diferenciar a doença pericárdica infecciosa/inflamatória da doença neoplásica/metastática, uma vez que a malignidade, geralmente, apresenta atividade metabólica intensa.⁴³³ A pericardite constrictiva ou efusiva, complicação incomum da quimioterapia, pode também apresentar captação pericárdica de FDG -¹⁸F, de intensidade leve e distribuição difusa⁴³¹ Apenas alguns relatos de casos estão disponíveis na literatura, sendo que estudos maiores ainda são necessários para determinar a acurácia do PET/TC FDG -¹⁸F na pericardite.

14.5. Sarcoidose Cardíaca

A sarcoidose é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida, que afeta mais comumente os gânglios linfáticos e pulmões, podendo envolver qualquer sistema de órgãos.⁴³⁴ O acometimento cardíaco é frequente^{435,436} e representa uma das principais causas de morte pela patologia no Japão e nos EUA.⁴³⁷ Devido ao aspecto multifocal e irregular do envolvimento da sarcoidose no miocárdio, a sensibilidade da biópsia endomiocárdica é extremamente baixa (20% a 30%).⁴³⁸ Em comparação à RM, as vantagens do PET/TC FDG -¹⁸F incluem o valor da informação metabólica funcional, a detecção de inflamação ativa, o potencial para identificar os envoltórios cardíaco (Figura 59) e extracardíaco da sarcoidose, além da possibilidade de realizar imagens em pacientes com DEI ou insuficiência renal. Para avaliar corretamente o acometimento extracardíaco é importante que se realizem imagens de corpo inteiro.

Normalmente, a sarcoidose se manifesta como padrão de captação focal irregular, sendo que o PET/TC FDG -¹⁸F demonstrou detectar de forma confiável as formas cardíaca e extracardíaca ativas, com sensibilidades entre 81% a 89% e especificidades entre 78% a 82%, respectivamente.^{439,440} Deve-se ter atenção para o preparo que o paciente necessita para a aquisição dessas imagens. É essencial que a dieta seja pobre em carboidratos e rica em gorduras no dia anterior ao exame e o paciente esteja em jejum para garantir que não haja captação fisiológica no miocárdio.

O PET/TC FDG -¹⁸F muitas vezes pode ser combinado com a CPM sincronizada ao ECG (Figura 60), objetivando descartar DAC ou ainda, identificar defeitos de perfusão no repouso sugestivos de dano tecidual induzido por inflamação.^{441,442}

Além disso, o PET/TC FDG -¹⁸F em combinação com imagens de perfusão evidenciou capacidade prognóstica em pacientes com sarcoidose,⁴⁴³ orientando a biópsia do miocárdio⁴¹⁸ e apresentando valor de previsão de resposta e monitoramento de terapia.⁴⁴⁴

14.6. Amiloidose Cardíaca

A AC é forma rara de cardiomiopatia, frequentemente subdiagnosticada e caracterizada por deposição extracelular de fibrilas, constituídas por subunidades de proteínas séricas variadas, de baixo peso molecular. Embora tenham sido descritas mais de 30 proteínas amiloides diferentes, as duas que mais frequentemente infiltram o coração são: imunoglobulina de cadeia leve (AL) e a transtiretina (TTR). As formas AL e TTR possuem diferentes cursos clínicos, prognóstico e formas distintas de tratamento. Na forma AL, as fibrilas são compostas de imunoglobulinas de cadeia leve e produzidas por uma população de clones de células plasmáticas localizadas na medula óssea. Na forma TTR, os depósitos são formados por monômeros ou dímeros anômalos da proteína tetramérica de produção hepática, cuja origem pode ser relacionada às mutações genéticas de origem familiar (TTRmutada ou TTRm) ou a forma selvagem, anteriormente chamada tipo senil (TTRs). Mais de 100 mutações conhecidas são relacionadas à TTRm e à herança autossômica dominante, que podem acometer indivíduos de qualquer idade, predominante em homens de

Atualização

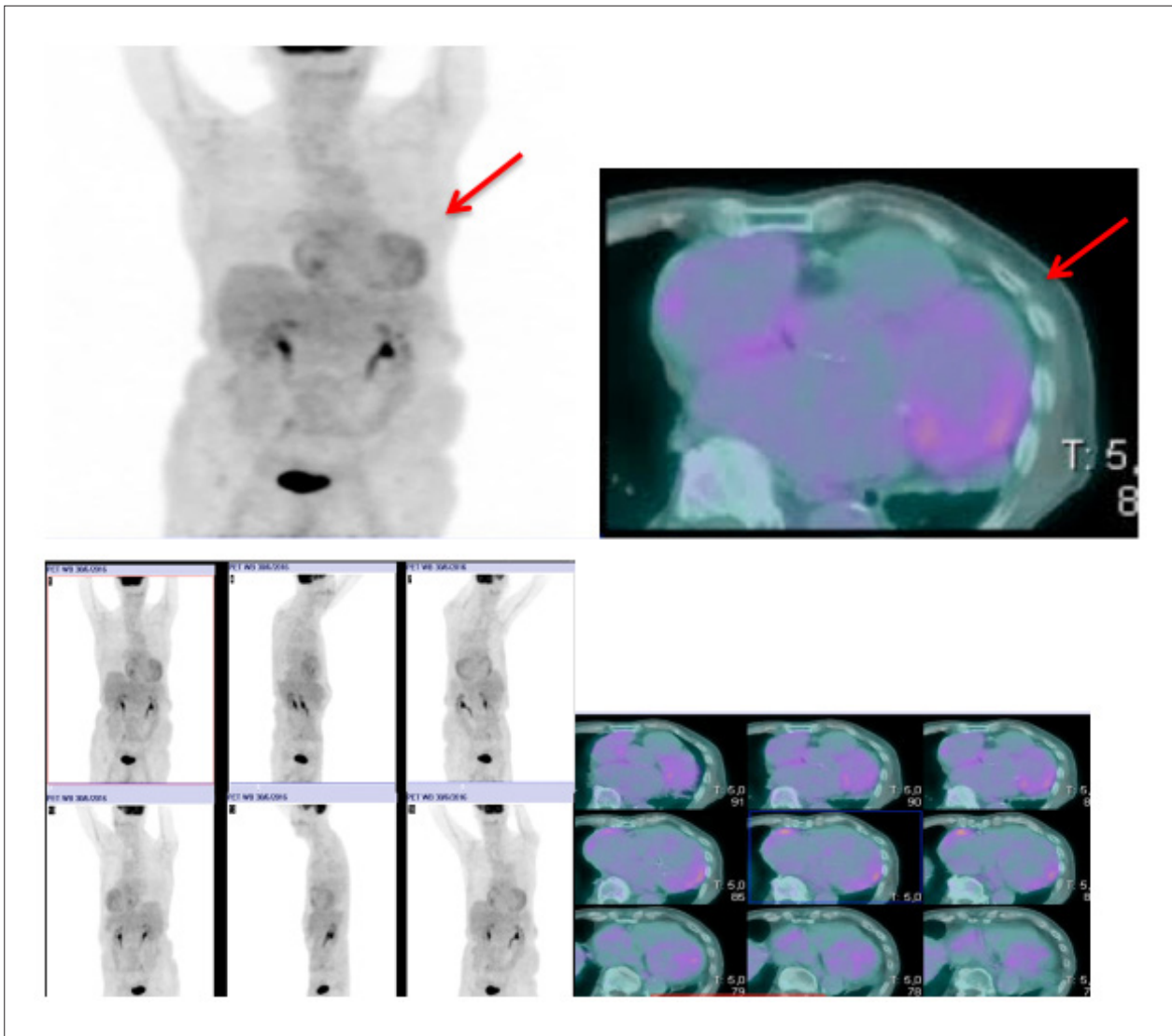


Figura 59 – PET/TC FDG-¹⁸F com protocolo de supressão da captação miocárdica de glicose (dieta), imagem MIP à esquerda e correlografo com TC à direita. Paciente de 88 anos com insuficiência cardíaca, fração de ejeção reduzida e taquicardia ventricular. Biópsia endomiocárdica compatível com sarcoidose. As imagens demonstram captação anormal do traçador no ventrículo direito e ventrículo esquerdo (setas). Após imunossupressão o paciente apresentou melhora clínica e desaparecimento das anormalidades. Fonte pessoal (cortesia Dr. Evandro T. Mesquita).

mais idade. A manifestação mais comum da AC é a IC com fração de ejeção preservada. Em seu estágio final, apresenta-se como cardiomiopatia restritiva, implicando em péssimo prognóstico. O diagnóstico definitivo requer depósitos amiloides na biópsia endomiocárdica ou, em pacientes com achados cardíacos sugestivos, depósitos amiloides no exame histológico de biópsia de outros tecidos (p. ex., gordura abdominal, reto ou rim).⁴⁴⁵

A ecocardiografia é o exame inicial não invasivo de escolha para diagnosticar a AC, mas apresenta especificidade limitada.⁴⁴⁶ No entanto, a sequência complementar com a realização de RM, que evidencia sensibilidade satisfatória, pode sugerir padrão de cardiomiopatia por depósito de amiloide, à exceção de pacientes com doença renal moderada a grave.

A cintilografia com a administração intravenosa de radiotraçadores bifosfonatos marcados com tecnécio-99m (em nosso meio o mais usado é o pirofosfato – ^{99m}Tc) tem sido relatada para localizar deposição cardíaca de amiloide. É considerada sensível e altamente específica para AC forma TTR, identificada logo ao início da doença.^{447,448} Uma das hipóteses para a ligação destes marcadores ósseos às fibrilas amiloides seria a maior quantidade de cálcio presente na proteína TTR em relação à AL. Em recente estudo multicêntrico, incluindo 1.217 pacientes com suspeita de AC, a combinação de aumento moderado a acentuado da captação miocárdica do radiotraçador, e a ausência de proteína monoclonal específica no soro ou na urina, apresentaram especificidade e valor preditivo positivo para AC forma TTR de 100%. No entanto, a cintilografia com

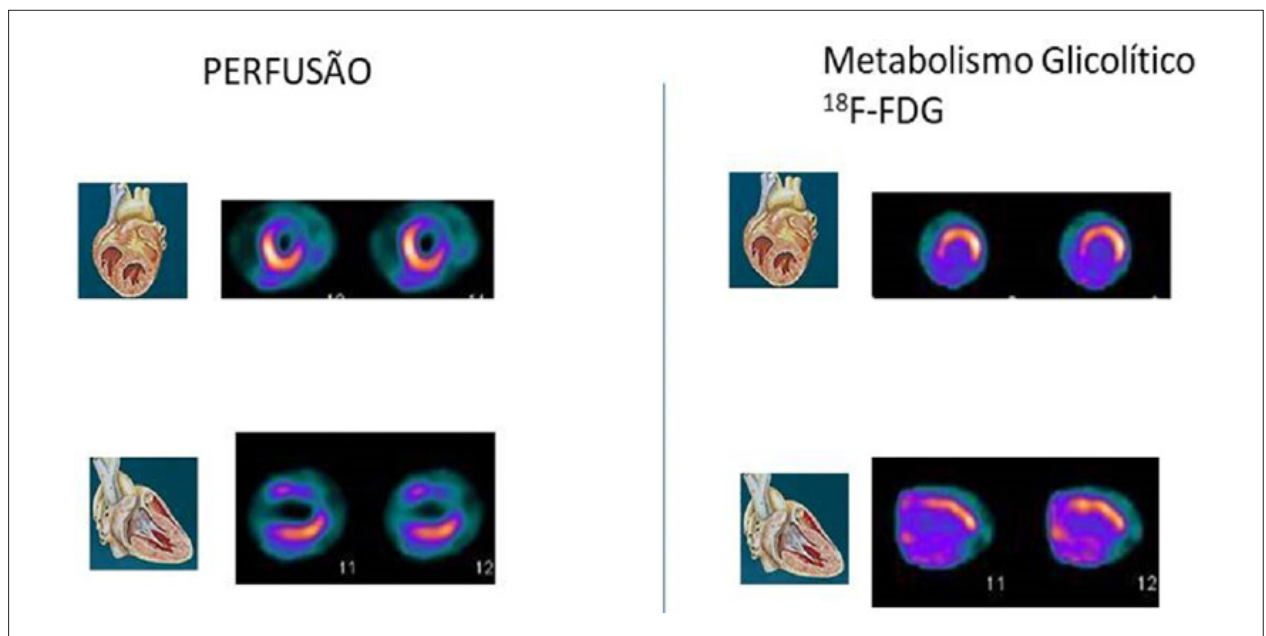


Figura 60 – Paciente com sarcoidose cardíaca. Cintilografia de perfusão miocárdica com MIBI-^{99m}Tc à esquerda, evidenciando hipoperfusão persistente acentuada nas paredes anterior e anterolateral do ventrículo esquerdo; na imagem de PET FDG ¹⁸F à direita o estudo metabólico mostra que as regiões com aparente fibrose eram de fato acometimento inflamatório por sarcoidose. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

radiotraçadores bifosfonatos não detecta de forma confiável outros tipos de AC e não pode ser utilizada quantitativamente no monitoramento terapêutico.⁴¹⁸

A intensidade de concentração do pirofosfato-^{99m}Tc na área cardíaca correlaciona-se com o subtipo de amiloide. O grau de concentração é comparado à captação óssea do gradil costal, sendo grau 3 de maior intensidade que os arcos costais; grau 2, igual a intensidade de concentração dos arcos; grau 1 com concentração inferior à dos arcos; e grau zero, sem concentração cardíaca significativa do traçador. Hiperconcentração acentuada (graus 2 e 3) (Figura 61) estão fortemente associadas à AC tipo TTR, de tal forma que alguns autores sugerem o descarte da biópsia cardíaca nestas situações. Hiperconcentração menos intensa (grau 1) ou ausente sugere a forma AL, quando há suspeita clínica. Análise semiquantitativa da captação do radiotraçador deve também ser realizada (Figura 62).⁴⁴⁹

Um potencial radiotraçador ósseo de imagens PET para realizar imagem amiloide é o fluoreto de sódio marcado com ¹⁸F, o fluoreto ¹⁸F. O mesmo foi descrito em séries de casos únicos, enquanto que outro estudo não identificou aumento da captação deste traçador em pacientes com AC forma TTR,⁴⁵⁰⁻⁴⁵² indicando a necessidade de estudos adicionais para investigar o valor potencial do PET/TC com fluoreto ¹⁸F na AC.

Poucos dados disponíveis demonstraram a aplicação limitada para o PET/TC FDG ¹⁸F na avaliação de AC.^{453,454} Até o presente momento, as alternativas mais promissoras incluem outros marcadores específicos de amiloide, como o composto de Pittsburgh B marcado com carbono-11 (PiB-¹¹C),^{455,456} bem como outros compostos marcados com ¹⁸F, tais como Florbetapir^{457,458} e Florbetaben.⁴⁵⁹ Todos os estudos relataram resultados promissores no diagnóstico de AC já que o PiB-¹¹C apresenta captação na AC. Além disso, já foi demonstrado que o PiB-¹¹C apresenta menor captação nos pacientes que já foram tratados com quimioterapia em relação aos pacientes ainda sem tratamento. Assim, o PET PiB-¹¹C tem o potencial para ser usado na monitoração terapêutica de pacientes com AC de cadeia leve como um marcador de doença em atividade.⁴⁶⁰

14.7. Considerações Finais

As novas aplicações da medicina nuclear em cardiologia (Tabela 32) representam importante área ainda pouco explorada em nosso meio, com capacidade de detectar alterações funcionais destas patologias, indicando se uma doença está ou não em atividade e ajudando no seu monitoramento terapêutico. O conhecimento do cardiologista destas aplicações é essencial para o bom uso e a disseminação destes métodos diagnósticos.

Atualização

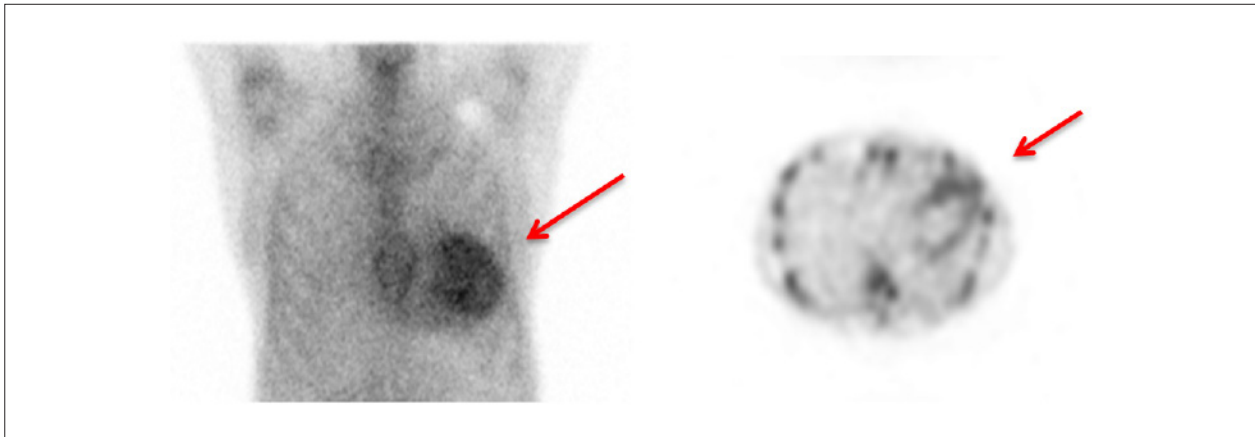


Figura 61 – Cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc (à esquerda, imagem planar de tórax anterior e à direita corte axial de imagem tomográfica) demonstrando acentuada captação do radiofármaco no ventrículo esquerdo (setas) em um paciente com amiloidose cardíaca forma transtiretina confirmada. Fonte pessoal (cortesia Dr. Rafael Willain Lopes).

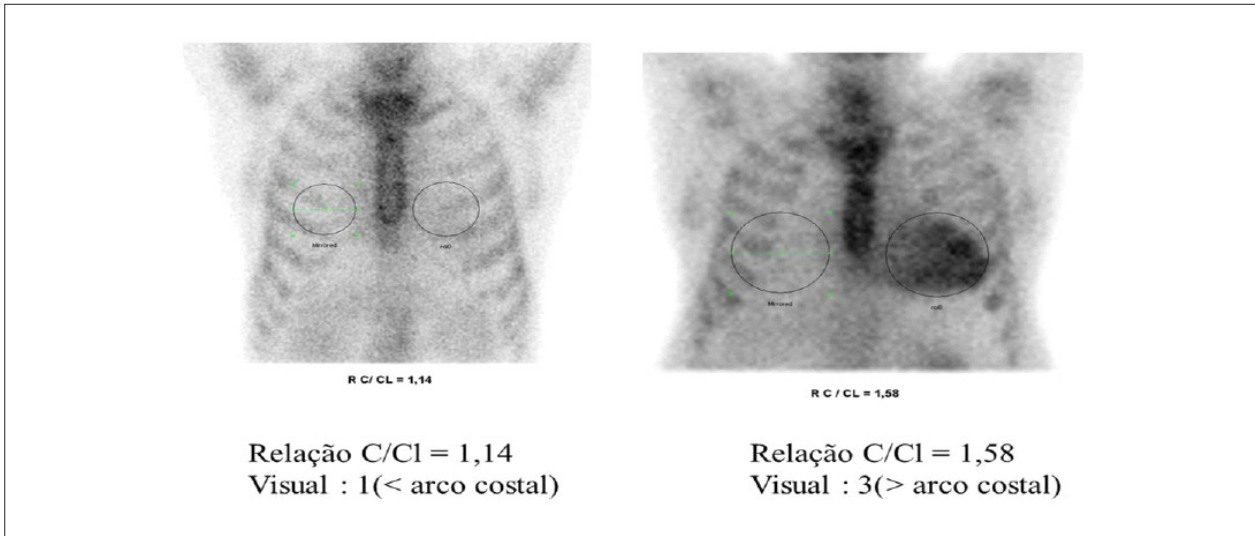


Figura 62 – Quantificação da captação em imagens planares de tórax anterior de cintilografia com pirofosfato-^{99m}Tc. A imagem da esquerda representa um estudo negativo, sem captação na área cardíaca. A imagem da direita representa um estudo positivo para amiloidose, com acentuada captação difusa no ventrículo esquerdo. Para a quantificação são desenhadas ROIs (regiões de interesse – círculos) em ambos os hemitórax e calculada a razão da captação do radiofármaco entre a ROI da área cardíaca (C) e a ROI do hemitórax contralateral (CI). Resultados maiores que 1,5 sugerem amiloidose forma TTR. O escore de captação visual foi igual a 1 na imagem da esquerda e 3 na imagem da direita. Fonte: INCOR, FMUSP, SP.

Tabela 32 – Tipos de estudos e principais achados cintilográficos de novas aplicações da cardiologia nuclear

Patologia	Estudo	Principais achados
AC TTR (hereditária ou selvagem)	Cintilografia com pirofosfato- ^{99m} Tc	Apresenta captação cardíaca moderada a acentuada do radiotraçador; elevada acurácia para detectar a forma TTR (VPP 100%); permite diagnóstico precoce; reflete a extensão do depósito; marcador prognóstico
AC cadeia leve	Cintilografia com pirofosfato- ^{99m} Tc	Ausência de captação ou captação cardíaca leve
Sarcoidose	PET/TC FDG - ¹⁸ F	Hipermetabolismo cardíaco demonstrando inflamação ativa
Endocardite	Cintilografia de perfusão miocárdica PET/TC FDG - ¹⁸ F Cintilografia com leucócitos marcados	Hipoperfusão miocárdica persistente sugestiva de dano tecidual pela inflamação Hipermetabolismo em áreas de infecção Hiper captação em áreas de infecção

AC: amiloidose cardíaca; TTR: amiloidose forma transtiretina; VPP: valor preditivo positivo.

Referências

- Azambuja MIR, Foppa M, Maranhão MF, Achutti AC. Impacto econômico dos casos de doença cardiovascular grave no Brasil: uma estimativa baseada em dados secundários. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(3):163-71.
- Teich V, Araujo DV. Estimativa de custo da síndrome coronariana aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol.* 2011;24(2):85-94.
- Des Prez RD, Shaw LJ, Gillespie RL, Jaber WA, Noble GL, Soman P, et al. Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging: A summary of the currently available literature. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(6):750-9.
- Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: An observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(3):661-9.
- Volschan A. Challenges for Contemporary Medicine: Implementation of Evidence in Clinical Practice. *Int J Cardiovasc Sci.* 2016;29(4):250-2.
- Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Eil PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe-the EMPIRE Study. *Eur Heart J.* 1999;20(2):157-66.
- Cerci JJ, Trindade E, Preto D, Cerci RJ, Lemos PA, Cesar LA, et al. Investigation route of the coronary patient in the public health system in Curitiba, Sao Paulo and in Incor - IMPACT study. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(3):192-200.
- Foy AJ, Dhruva SS, Peterson B, Mandrola JM, Morgan DJ, Redberg RF. Coronary computed tomography angiography vs functional stress testing for patients with suspected coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1623-31.
- Stillman AE, Gatsonis C, Lima JA, Black WC, Cormack J, Gareen I, et al. Rationale and design of the Randomized Evaluation of patients with Stable angina Comparing Utilization of noninvasive Examinations (RESCUE) trial. *Am Heart J.* Sep 2016; 179:19-28.
- Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation.* 2011;124(3):314-23.
- Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(23):2201-29.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126(25):e354-471.
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JC, Fletcher B, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929-49.
- Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(2 Suppl 2):1-59.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35(37):2541-619.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431.
- Mastrocola LE, Lopes RW, Boccia D, Alves FB. Cardiologia Nuclear: princípios. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AAV de. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Seção 8: Imagem não Invasiva: Ressonância Magnética, Tomografia Computadorizada e Medicina Nuclear. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. Cap 1, Seção 8. p. 441-452.
- Meneghetti JC, Falcão AM, Buchpiguel CA, Mastrocola LE. Cardiologia Nuclear e pesquisa de viabilidade miocárdica. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA (eds). Livro Texto da SBC. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 629-34.
- Schinkel AF, Bax JJ, Delgado V, Poldermans D, Rahimtoola SH. Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Med.* 2010;123(11):978-86.
- Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(4):536-55.
- Soman P, Udelson JE, Bax JJ, Downey BC. Assessment of myocardial viability by nuclear imaging in coronary heart disease. Up to Date. 2017. [cited in 2018 June 10]: Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-myocardial-viability-by-nuclear-imaging-in-coronary-heart-disease>.
- Dilsizian V: SPECT and PET myocardial perfusion imaging: Tracers and techniques. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. 4th ed. New York: Springer. 2013. p. 55-94.
- Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear Cardiology: Technical aspects of image acquisition display and interpretation. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald, E. eds. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 271-287.
- INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging, IAEA Human Health Series 23 (Rev. 1); 2016.
- Medical Advisory Secretariat. Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010; 10(8): 1-64.
- Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, Bruno FP, Cobb FR. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and nonischemic myocardium during exercise. *Circulation.* 1980;61(4):797-801.
- Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. 13N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation.* 1989;80(5):1328-37.
- Mastrocola LE, Sousa AG, Smanio PE, Staico R, Pinto IF, 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.

Atualização

29. Garcia EV. Quantitative nuclear cardiology: we are almost there! *J Nucl Cardiol.* 2012;19(3):424-37.
30. Duvall WL, Croft LB, Ginsberg ES, Einstein AJ, Guma KA, George T, et al. Reduced isotope dose and imaging time with a high-efficiency CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol* 2011;18(5):847-57.
31. Ben-Haim S, Kennedy J, Keidar Z. Novel cadmium zinc telluride devices for myocardial perfusion imaging-technological aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med.* 2016;46(4):273-85.
32. Duvall WL, Hiensch RJ, Levine EJ, Croft LB, Henzlova MJ. The prognosis of a normal TI-201 stress-only SPECT MPI study. *J Nucl Cardiol.* 2012;19(5):914-21.
33. Ejlersen JA, May O, Mortensen J, Nielsen GL, Lauridsen JF, Allan J. Stress-only myocardial perfusion scintigraphy: a prospective study on the accuracy and observer agreement with quantitative coronary angiography as the gold standard. *Nucl Med Commun.* 2017;38(11):904-11.
34. Tilkemeier PL, Bourque J, Douky R, Sanghani R, Weinberg RL. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(2):2064-118.
35. Garcia EV, Galt JR, Faber TL, Chen J: Principles of nuclear cardiology imaging. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. 4th ed. New York: Springer. 2013. p. 1-54.
36. Botvinick E: Assessment of cardiac function: first-pass, equilibrium blood pool, and gated myocardial SPECT. In Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, (eds): Atlas of Nuclear Cardiology. 4th ed. New York:Springer. 2013. p. 195-245.
37. Germano G, Berman DS (eds): Clinical Gated Cardiac SPECT. Armonk (NY): Blackwell Futura;2006. p. 93-138.
38. Ficaró EP, Hansen CL, American Society of Nuclear Cardiology. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. [Internet] [Cited in 2018 Nov 10]. Available from: <https://www.asnc.org/files/Stress%20Protocols%20and%20Tracers%202009.pdf>
39. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.
40. Oliveira MA, Duarte PS, Gonzalez MM, Moises VA, Alonso G, Lima EV, et al. Biological factors and overestimation of left ventricular ejection fraction by gated SPECT. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(5):305-10.
41. Lomsky M, Johansson L, Gertsson P, Björk J, Edenbrandt L. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes determined by gated single photon emission computed tomography-a comparison between two quantification methods. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2008;28(3):169-73.
42. Cabrera-Rodríguez LO, Peix AT, Padrón KM, Chacón D, Carrillo R, Fernández Y, et al. Prognostic value of gated SPECT after reperfusion for acute myocardial infarction. *MEDICC Rev.* 2013;15(2):20-5.
43. Kwon DH, Hachamovitch R, Popovic ZB, Starling RC, Desai MY, Flamm SD, et al. Survival in patients with severe ischemic cardiomyopathy undergoing revascularization versus medical therapy: association with end-systolic volume and viability. *Circulation.* 2012;126(11 Suppl 1):S3-8.
44. Chalela WA, Moffa PJ, Meneghetti, JC. Estresse cardiovascular. Princípios e aplicações clínicas. São Paulo: Roca 2004. p. 267, p.370.
45. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg, R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2001(142):934-44.
46. Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agents. *J Nucl Cardiol.* 1996;3(6 Pt 2): S22-6.
47. Henzlova 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.
48. Al Mouidi M, Sun Z, Lenzo N. Diagnostic value of SPECT, PET and PET/CT in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *Biomed Imaging Interv J.* 2011;7(2):e9.
49. Mastrocola LE, Saliba LA, Mastrocola F, Buchler RD. Avaliação prática dos escores diagnósticos e prognósticos: implicações preditivas. In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA(eds). Livro Texto da SOCIEDADE Brasileira de Cardiologia. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 441- 52.
50. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(6):793-800.
51. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1991;325(12):849-53.
52. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, et al; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored ISCHEMIA Trial Investigators. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(6):593-604.
53. Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, Nishimura T; J-ACCESS Investigators. Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia. *Int J Cardiol.* 2012;158(2):246-52.
54. Nudi F, Neri G, Schillaci O, Pinto A, Procaccini E, Vetere M, et al. Time to and risk of cardiac events after myocardial perfusion scintigraphy. *J Cardiol.* 2015;66(2):125-9.
55. Nudi F, Pinto A, Procaccini E, Neri G, Vetere M, Tomai F, et al. A novel clinically relevant segmentation method and corresponding maximal ischemia score to risk-stratify patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2014;21(4):807-18.
56. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535-43.
57. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900-7.
58. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med.* 2014;44(4):320-9.
59. Xie JX, Winchester DE, Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Blankstein R, et al. The elusive role of myocardial perfusion imaging in stable ischemic heart disease: Is ISCHEMIA the answer? *J Nucl Cardiol.* 2017;24(5):1610-8.
60. Meneghelo RS, Araújo CG, Stein R, Mastrocola LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
61. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128(8):873-934.
62. Feitosa GS, Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AA, de Almeida CA, et al. I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(Suppl 3):1-42.
63. Mahmarian JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG, Dakik HA, Iskander SS, Ruddy TD, et al; INSPIRE Investigators. A multinational study to establish the value of

- early adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in identifying a low-risk group for early hospital discharge after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(12):2448-57.
64. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta analysis. *Am Heart J*. 2001;142(6):934-44.
 65. Nair SU, Ahlberg AW, Mathur S, Katten DM, Polk DM, Heller GV. The clinical value of single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in cardiac risk stratification of very elderly patients (≥ 80 years) with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):244-55.
 66. Cerci MS, Cerci JJ, Cerci R, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC CVAS Imaging*. 2011;4(8):880-8.
 67. Falcão A, Chalela W, Giorgi MC, Imada R, Soares J Jr, Do Val R, et al. Myocardial Blood flow assessment with 82 rubidium-PET imaging in patients with left bundle branch block. *Clinics*. 2015;70(11):726-32.
 68. Fallahi B, Beiki D, Eftekhari M, Gilani KA, Fard-Esfahani A, Gholamrezanezhad A, et al. High accuracy of myocardial perfusion imaging in patients with left bundle branch block: comparison of four interpretation approaches. *Hell J Nucl Med*. 2009;12(2):132-7.
 69. Bokhari S, Ficaro EP, McCallister BD Jr. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(3):415-6.
 70. Center for Science in the Public Interest. Caffeine content of food & drugs. 2014. Table containing the caffeine content of food and drugs. [Internet]. [Cited in 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.cspinet.org/new/cafchart.htm>.
 71. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: The multicenter dipyridamole safety study. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(1):3-17.
 72. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: Results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(5):645-58.
 73. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2017-27.
 74. 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.
 75. 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.
 76. Nkoulou R, Wolfrum M, Pazhenkottil AP, Fiechter M, Buechel RR, Gaemperli O, et al. Gated SPECT myocardial perfusion imaging with cadmium-zinc-telluride detectors allows real-time assessment of dobutamine-stress-induced wall motion abnormalities. *J Nucl Cardiol*. 2018 Jan 6 [Epub ahead print].
 77. 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.
 78. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, Blackburn B, Cerqueira MD, Hendel RC, et al; ADVANCE MPI Investigators. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(5):645-58.
 79. Dilsizian V, Gewirtz H, Paivanas N, Kitsiou AN, Hage FG, Crone NE, et al. Serious and potentially life-threatening complications of cardiac stress testing: Physiological mechanisms and management strategies. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(6):1198-213.
 80. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48-55.
 81. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. same lesion, different artery, different FFR!? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018; S1936-878X (17)31154-3.
 82. Johnson NP, Gould LK. Fractional flow reserve returns to its origins. quantitative cardiac positron emission tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e005435.
 83. 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.
 84. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, 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):1853-1860.
 85. 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.
 86. Johnson NP, Tóth CG, 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.
 87. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(193):161-88.
 88. Chan SY, Brunken RC, Czernin J, Porenta G, Kuhle W, Krivokapich J, et al. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(4):979-85.
 89. Chareonthitawee P, Askew JW, Heller GV, Downey BC. Overview of stress radionuclide myocardial perfusion imaging. UpToDate, 2018. [Cited in 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-stress-radionuclide-myocardial-perfusion-imaging>.
 90. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(1):64-70.
 91. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999;106(2):172-8.
 92. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43. Errata em: *Circulation*. 1998;98(2):190.
 93. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation*. 1991;83(2):363-81.
 94. Bateman TM, O'Keefe JH Jr, Dong VM, Barnhart C, Ligon RW. Coronary angiographic rates after stress single-photon emission computed tomographic scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 1995;2(3):217-23.
 95. Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Mullan BP, Gibbons RJ. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging performed within 2 years of coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(4):848-54.
 96. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC, Holmes DR, Foster ED, Gersh BJ. Cardiac risk of noncardiac surgery: influence of coronary disease and type of surgery in 3368 operations. CASS investigators and university of michigan heart care program. *Coronary Artery Surgery Study*. *Circulation*. 1997;96(6):1882-7.
 97. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear Cardiology. Molecular imaging of the cardiovascular system. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald's E, (eds). 10th ed. Philadelphia: Elsevier;2015. p.311-315.
 98. Ottenhof MJ, Wai MC, Boiten HJ, Korbbe RS, Valkema R, van Domburg RT, Schinkel AF. 12-Year outcome after normal myocardial perfusion

Atualização

- SPECT in patients with known coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(5):748-54.
99. Navare SM, Mather J, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2004;11(5):551-6.
 100. Slim HB, Nair SU, Arora S, Heller GV. Does location matter? Prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging by vascular territory. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(3):458-64.
 101. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association/American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108(11):1404-18.
 102. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of stress gated SPECT in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(2):171-85.
 103. Shaw LJ, Berman DS, Blumenthal RS, Budoff MJ, Faber TL, Goraya T, et al. Clinical imaging for prevention: Directed strategies for improved detection of presymptomatic patients with undetected atherosclerosis-Part I: Clinical imaging for prevention. *J Nucl Cardiol* 2008;15(1):e6-19. Errata em: *J Nucl Cardiol*. 2008;15(4):609.
 104. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, et al; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-99.
 105. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing functional capacity as a principal end point for therapies oriented to older adults with CVAS disease: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e894-e918.
 106. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
 107. Cremer P, Hachamovitch R, Tamarappoo B. Clinical decision making with myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Semin Nucl Med*. 2014;44(4):320-9.
 108. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. 2018 Jul;201:124-35.
 109. Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, Nishimura T; J-ACCESS Investigators. Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia. *Int J Cardiol*. 2012;158(2):246-52.
 110. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al; Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation*. 1996;93(5):905-14.
 111. Xie JX, Winchester DE, Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Blankstein R, et al. The elusive role of myocardial perfusion imaging in stable ischemic heart disease: Is ISCHEMIA the answer? *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1610-8.
 112. Gada H, Kirtane AJ, Kereiakes DJ, Bangalore S, Moses JW, Génèreux P, et al. Meta-analysis of trials on mortality after percutaneous coronary intervention compared with medical therapy in patients with stable coronary heart disease and objective evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2015;115(9):1194-9.
 113. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al; FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012;367(11):991-1001.
 114. Petraro R, van de Hoef TP, Nijjer S, Sen S, van Lavieren MA, Foale RA, et al. Baseline instantaneous wave-free ratio as a pressure-only estimation of underlying coronary flow reserve: results of the JUSTIFY-CFR Study (Joined Coronary Pressure and Flow Analysis to Determine Diagnostic Characteristics of Basal and Hyperemic Indices of Functional Lesion Severity-Coronary Flow Reserve). *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):492-502.
 115. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):e006427
 116. Berman DS, Germano G. Clinical Applications Of Nuclear Cardiology. In: Berman DS, Germano G. *Clinical Gated Cardiac SPECT*. New York: Futura Publishing Company. 1999; p.3-10.
 117. Meneghelo RS, Araújo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
 118. Diamond GA, Forrester JS. Analysis probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1979;300(24):1350-8.
 119. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):159-68.
 120. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
 121. Nicolau JC, Chalela WA, Meneghetti JC, Ximenes AA, de Almeida CA, Vitola JV, et al. Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Suppl 3):1-42.
 122. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):248-57.
 123. DePuey EG, Corbett JR, Friedman JD, Goldstein RA, Henzlova MJ, Hansen CL, et al. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(6): e21-171.
 124. Thompson RC, Patil H, Thompson EC, Thomas GS, Al-Amoodi M, Kennedy KF, et al. Regadenoson pharmacologic stress for myocardial perfusion imaging: A three-way comparison between regadenoson administered at peak exercise, during walk recovery, or no-exercise. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(2):214-21.

125. Versteyleen MO, Joosen IA, Shaw LJ, Narula J, Hofstra L. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2011;18(5):904-11.
126. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Suppl 1):1-76.
127. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, et al. Performance of the traditional age, sex, and angina typicality- based approach for estimating pretest probability of angiographically significant CAD in patients undergoing CCTA: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation*. 2011;124(22):2423-32.
128. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. Errata em: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S74-5.
129. Chaitman B. Exercise stress testing. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E (eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p.179.
130. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology: disease detection risk stratification and clinical decision making. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E(eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed. Philadelphia: Elsevier;2015. p.297-310.
131. Weintraub WS, Madeira SW, Jr., Bodenheimer MM, Seelaus PA, Katz RI, Feldman MS, et al. Critical analysis of the application of Bayes' theorem to sequential testing in the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1984;54(1):43-9.
132. Patterson RE, Eng C, Horowitz SF. Practical diagnosis of coronary artery disease: a Bayes' theorem nomogram to correlate clinical data with noninvasive exercise tests. *Am J Cardiol* 1984;53(1):252-6.
133. Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*.2007;115(5):654-7.
134. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101(12):1465-78.
135. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long term additive prognostic value of thallium 201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients. Study in 1137 patients with 6-year follow up . *Circulation*. 1999;100(14):1521-7.
136. Cerci MS, Cerci JJ, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Trindade E, Delbeke D, et al. Myocardial perfusion imaging is a strong predictor of death in women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):880-8.
137. Katsikis A, Theodorakos A, Papaioannou S, Kalkinis A, Kolovou G, Konstantinou K, et al. Adenosine stress myocardial perfusion imaging in octogenarians: Safety, tolerability, and long-term prognostic implications of hemodynamic response and SPECT-related variables. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):250-62.
138. Nappi C, Nicolai E, Daniele S, Acampa W, Gaudieri V, Assante R, et al. Long-term prognostic value of coronary artery calcium scanning, coronary computed tomographic angiography and stress myocardial perfusion imaging in patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):833-41.
139. Duarte PS, Smanio PE, Oliveira CA, Martins LR, Mastrocola LE, Pereira JC. Clinical significance of transient left ventricular dilation assessed during myocardial Tc-99m sestamibi scintigraphy. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(5):474-82.
140. Mazzanti M, Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Alexanderson E, Friedman JD. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(7):1612-20.
141. Williams KA, Schneider CM. Increased stress right ventricular activity on dual isotope perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(2):420-7
142. Ko KY, Wu YW, Liu CJ, Cheng MF, Yen RF, Tzen KY. Clinical significance of right ventricular activity on treadmill thallium-201 myocardial single-photon emission computerized tomography using cadmium-zinc-telluride cameras. *Nucl Med Commun*. 2016;37(6):650-7.
143. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine: endorsed by the American College of Emergency Physicians. *Circulation*. 2009;119(22): e561-87.
144. 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.
145. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Tracer kinetic modeling. In: Physics in nuclear medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. Chap 21. p.379-406.
146. Patton JA. *Physics principles and instrumentation in nuclear cardiology*. In: Delbeke D, Vitola JV. *Nuclear cardiology & correlative imaging. A teaching file*. New York: Springer-Verlag; 2004. p.24-6.
147. Garcia EV, Galt R, Faber TL, Chen J. Principles of nuclear cardiology imaging. In: Dilsizian V, Narula J (eds). *Atlas of nuclear cardiology*. 3rd ed. Switzerland: Springer; 2009. p.1-53.
148. Ruzsics B, Lee H, Zwerner PL, Gebregziabher M, Costello P,Schoepf UJ. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol*. 2008; 18(11):2414-24.
149. Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR. Corridor DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(1):455-65.
150. Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Krieking SD, Pollard G, Berman DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: The Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(4):433-54.
151. Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in nuclear cardiology: the Emory approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(4):420-32.
152. Mastrocola F, Mastrocola LE. Cintilografia do Miocárdio. In: Lapa Santos EC, Figueira FC, Lima AG, Henares BB, Mastrocola F. *Manual de Cardiologia Cardiopapers*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2013. p.317-30.
153. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary. *Natl Health Stat Report*. 2008;6(7):1-38.
154. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks

Atualização

- D, Farkouh ME, Garvey JL. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122(17):1756-76.
155. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;130(25):e344-426.
 156. ESC Scientific Document Group; Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F; et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
 157. Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy; Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53.
 158. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) The Past, Present, and Future Management. *Circulation*. 2017;135(16):1490-3.
 159. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273(2):182-5.
 160. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13.
 161. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: The way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation*. 2017;136(12):1155-166.
 162. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
 163. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
 164. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):251-6.
 165. Meneghelo RS, Araújo CC, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(5 Suppl 1):1-26.
 166. Peels CH, Visser CA, Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol*. 1990;65(11):687-91.
 167. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, Keller MW, Touchstone DA, Kaul S. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation*. 1991;84(4):1615-24.
 168. Sabia P, Afrookteh A, Touchstone DA, Keller MW, Esquivel L, Kaul S. Value of regional wall motion abnormality in the emergency room diagnosis of acute myocardial infarction: a prospective study using two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1991;84(3 Suppl):I85-92.
 169. Meyersohn NM, Szilveszter B, Staziaki PV, Scholtz JE, Takx RAP, Hoffmann U, et al. Coronary CT angiography in the emergency department utilizing second and third generation dual source CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017;11(4):249-57.
 170. Tesche C, Caruso D, De Cecco CN, Shuler DC, Rames JD, Albrecht MH, et al. Coronary computed tomography angiography-derived plaque quantification in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2017;119(5):712-8.
 171. Dedic A, Nieman K, Hoffmann U, Ferencik M. Is there still a role for cardiac CT in the emergency department in the era of highly sensitive troponins? *Minerva Cardioangiol*. 2017;65(3):214-24.
 172. Ghoshhajra BB, Takx RA, Staziaki PV, Vadvala H, Kim P, Neilan TG, et al. MGH Emergency Cardiac CTA Program Contributors. Clinical implementation of an emergency department coronary computed tomographic angiography protocol for triage of patients with suspected acute coronary syndrome. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2784-93.
 173. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurny JT, et al; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367(4):299-308.
 174. de la Mora Cervantes R, Dennie C. Triple rule-out cardiac computed tomography: is it finally a reality? *Minerva Cardioangiol*. 2017;65(3):225-234.
 175. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *Send to JAMA*. 2002;288(21):2693-700.
 176. Kontos MC, Schmidt KL, McCue M, Rossiter LF, Jurgensen M, Nicholson CS, et al. A comprehensive strategy for the evaluation and triage of the chest pain patient: a cost comparison study. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(3):284-90.
 177. Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, McLaughlin BA, Stowers SA. Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain. *Am J Cardiol*. 1997;79(5):595-9.
 178. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD Jr, et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med*. 2000;35(1):17-25.
 179. Wackers FJ, Brown KA, Heller GV, Kontos MC, Tatum JL, Udelson JE, et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on radionuclide imaging in patients with suspected acute ischemic syndromes in the emergency department or chest pain center. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(2):246-50.
 180. Schaeffer MW, Brennan TD, Hughes JA, Gibler WB, Gerson MC. Resting radionuclide myocardial perfusion imaging in a chest pain center including an overnight delayed image acquisition protocol. *J Nucl Med Technol*. 2007;35(4):242-5.
 181. Delaney MC, Neth M, Thomas JJ. Chest pain triage: Current trends in the emergency departments in the United States. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(6):2004-11.
 182. Nabi F, Chang SM, Xu J, Gigliotti E, Mahmarian JJ. Assessing risk in acute chest pain: The value of stress myocardial perfusion imaging in patients admitted through the emergency department. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(2):233-43.
 183. Cremer PC, Khalaf S, Agarwal S, Mayer-Sabik E, Ellis SG, Menon V, et al. Myocardial perfusion imaging in emergency department patients with negative cardiac biomarkers: yield for detecting ischemia, short-term events, and impact of downstream revascularization on mortality. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):912-9.

184. Better N, Karthikeyan G, Vitola J, Fatima A, Peix A, Novak MD, et al. Performance of rest myocardial perfusion imaging in the management of acute chest pain in the emergency room in developing nations (PREMIER trial). *J Nucl Cardiol*. 2012;19(6):1146-53.
185. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, Zaret BL. Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIIB Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):421-9.
186. Kapetanopoulos A, Heller GV, Selker HP, Ruthazer R, Beshansky JR, Feldman JA, et al. Acute resting myocardial perfusion imaging in patients with diabetes mellitus: results from the Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain (ERASE Chest Pain) trial. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(5):570-7.
187. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
188. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Nuclear Cardiology; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiology; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Nuclear Medicine. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009. Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(23):2201-29.
189. Osborne AD, Moore B, Ross MA, Pitts SR. The feasibility of Rubidium-82 positron emission tomography stress testing in low-risk chest pain protocol patients. *Crit Pathw Cardiol*. 2011;10(1):41-3.
190. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
191. Chalela WA, Camargo EE, Marin-Neto JA, Meneghetti JC, Barroso AA, Ximenes AA, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(Suppl 1):1-61.
192. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(6):535-43. [Erratum in *Circulation*. 1998;98(2):190].
193. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology/American Heart Association/ American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation*. 2003;108(11):1404-18.
194. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS, Kesler K, Hachamovitch R, Heller GV, et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *Am J Med*. 1999;106(2):172-8.
195. Mastrocola F, Mastrocola LE. Cintilografia do miocárdio. In: Lapa Santos EC, Figueira FC, Lima AG, Henares BB, Mastrocola F. Manual de cardiologia. *Cardiopapers*. São Paulo: Atheneu; 2013. p.317-30.
196. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology: appropriate use criteria. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E (eds). *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.316-319.
197. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, et al. ASNC imaging guidelines/ SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1187-1226.
198. Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ. Noninvasive assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. V. Detection of 47 percent diameter coronary stenosis with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission-computed tomography in intact dogs. *Am J Cardiol*. 1979;43(2):200-8.
199. Schelbert HR, Henze E, Phelps ME, Kuhl DE. Assessment of regional myocardial ischemia by positron-emission computed tomography. *Am Heart J*. 1982;103(4 Pt 2):588-97.
200. Schelbert HR, Wisenberg C, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffman EJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol*. 1982;49(5):1197-207.
201. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, et al. Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2006;13(1):24-33.
202. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1052-8.
203. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):740-8.
204. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):2002-12.
205. Ghosh N, Rimoldi OE, Beanlands RS, Camici PG. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *Eur Heart J*. 2010;31(24):2984-95.
206. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemeč JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation*. 1992;85(4):1347-53.
207. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32(7):375-410.
208. Allman KC, Wieland DM, Muzik O, Degradó TR, Wolfe ER Jr, Schwaiger M. Carbon-11 hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(2):368-75.
209. Hartmann F, Ziegler S, Nekolla S, Hadamitzky M, Seyfarth M, Richardt G, et al. Regional patterns of myocardial sympathetic denervation in dilated

Atualização

- cardiomyopathy: an analysis using carbon-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Heart*. 1999;81(3):262-70.
210. Mc Ardle BA, Leung E, Ohira H, Cocker MS, deKemp RA, DaSilva J, et al. The role of F(18)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in guiding diagnosis and management in patients with known or suspected cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(2):297-306.
 211. Tahara N, Imaizumi T, Virmani R, Narula J. Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med*. 2009;50(3):331-4.
 212. Yamagishi H, Shirai N, Takagi M, Yoshiyama M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Identification of cardiac sarcoidosis with (13)N-NH(3)/(18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2003;44(7):1030-6.
 213. Padilha BG, Sabino D, Giorgi MC, Soares J Jr, Izaki M, Meneghetti JC. Case Report: Multivessel Coronary Disease Assessment with SPECT 99mTc-Sestamibi and Rubidium-82 PET/CT. *Arq Bras Cardiol*. 2017;108(1):87-90.
 214. Senthamizhchelvan S, Bravo PE, Lodge MA, Merrill J, Bengel FM, Sgourous G. Radiation dosimetry of 82Rb in humans under pharmacologic stress. *J Nucl Med*. 2011;52(3):485-91.
 215. Chow BJ, Beanlands RS, Lee A, DaSilva JN, deKemp RA, Alkahtani A, et al. Treadmill exercise produces larger perfusion defects than dipyridamole stress N-13 ammonia positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(2):411-6.
 216. Huisman MC, Higuchi T, Reder S, Nekolla SG, Poethko T, Wester HJ, et al. Initial characterization of an 18F-labeled myocardial perfusion tracer. *J Nucl Med*. 2008;49(4):630-6.
 217. Maddahi J. Properties of an ideal PET perfusion tracer: new PET tracer cases and data. *J Nucl Cardiol*. 2012;19(Suppl 1):S30-7.
 218. Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation*. 2009;119(17):2333-42.
 219. Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K, et al. BMS-747158-02: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):789-98.
 220. Ziadi MC, Beanlands RS. The clinical utility of assessing myocardial blood flow using positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(4):571-81.
 221. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1828-37.
 222. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):700-7.
 223. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, Popma J, Gaciocch GM, Kalus M, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991;67(16):1303-10.
 224. Parkash R, de Kemp RA, Ruddy TD, Kitsikis A, Hart R, Beauchesne L, et al. Potential utility of rubidium 82 PET quantification in patients with 3-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2004;11(4):440-9.
 225. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams K, Guo A, Renaud JM, Chow BJ, et al. Does quantification of myocardial flow reserve using rubidium-82 positron emission tomography facilitate detection of multivessel coronary artery disease? *J Nucl Cardiol*. 2012;19(4):670-80.
 226. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360(3):213-24.
 227. Johnson NP, Gould KL. Integrating noninvasive absolute flow, coronary flow reserve, and ischemic thresholds into a comprehensive map of physiological severity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(4):430-40.
 228. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(2):193-202.
 229. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, Merhige ME, Williams BA, Veledar E, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):176-84.
 230. Adenaw N, Salerno M. PET/MRI: current state of the art and future potential for cardiovascular applications. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(6):976-89.
 231. Heller GV, Calnon D, Dorbala S. Recent advances in cardiac PET and PET/CT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(6):962-9.
 232. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation*. 2015;131(1):19-27.
 233. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
 234. Vítoła 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):975-985.
 235. Vítoła JV, Wanderley MR Jr, Cerci RJ, Pereira Neto CC, Kormann O, Neto OF, et al. Outcome of patients with high-risk Duke treadmill score and normal myocardial perfusion imaging on spect. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(6):1291-300.
 236. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006;113(1):30-7.
 237. Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Bellam N, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):14-21.
 238. Kelkar AA, Schultz WM, Khosa F, Schulman-Marcus J, O'Hartaigh BW, Gransar H, et al. Long-Term prognosis after coronary artery calcium scoring among low-intermediate risk women and men. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(4):e003742.
 239. Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias ME, et al. Value of CACS compared with ETT and myocardial perfusion imaging for predicting long-term cardiac outcome in asymptomatic and symptomatic patients at low risk for coronary disease: clinical implications in a multimodality imaging world. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(2):134-44.
 240. Cho I, Chang HJ, Ó Hartaigh B, Shin S, Sung JM, Lin FY, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J*. 2015;36(8):501-8.
 241. Rana JS, Rozanski A, Berman DS. Combination of myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium scanning: potential synergies for improving risk assessment in subjects with suspected coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(5):381-9.
 242. Cerci RJ, Zapparoli M, Cunha C, Cerci JJ, Kormann OJ, Stier AL Jr, et al; P26 Coronary calcium score ability to predict ischemia in patients from a developing nation. Moderated Posters Session- Ischaemia Detection. *Eur Heart J- Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):i7-9.
 243. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1503-16.

244. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503–15.
245. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900–7.
246. Stone GW, Hochman JS, Williams DO, Boden WE, Ferguson TB Jr, Harrington RA, et al. Medical Therapy With Versus Without Revascularization in Stable Patients With Moderate and Severe Ischemia: The Case for Community Equipoise. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(1):81–99.
247. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al; PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291–300.
248. Karthikeyan G, Guzik SB, Jug B, Devasenapathy N, Alexanderson E, Vitola J, et al. Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *J Nucl Cardiol.* 2017;24(2):507–17.
249. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(10):1237–47.
250. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation.* 2017;135(6):566–77.
251. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, O’Leary D, Christman MP, Montana P, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(2):282–91.
252. Cerci RJ, Zanin H, Zapparoli M, Zier SS, Cunha C, Cerci JJ, et al. P122 clinical management, safety and cost impact of performing coronary computed tomography angiography in patients with mild ischemia by SPECT-MPI. Poster session I, European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2017;18 (1): i20-44
253. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF, et al. Clinical outcomes after evaluation of stable chest pain by coronary computed tomographic angiography versus usual care: A meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(4):e004419.
254. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset. In: *Clinical Guideline (CG95).* London; 2016.
255. Dewey FE, Kapoor JR, Williams RS, Lipinski MJ, Ashley EA, Hadley D, et al. Ventricular arrhythmias during clinical treadmill testing and prognosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(2):225–34.
256. Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, Achenbach S, Berman DS, Budoff MJ, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):267–74.
257. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al; CONFIRM Investigators. Age and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(8):849–60.
258. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, et al; ACC CVD in Women Committee. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman’s problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(17):1918–33.
259. Taqueti VR, Shaw LJ, Cook NR, Murthy VL, Shah NR, Foster CR, et al. Excess cardiovascular risk in women relative to men referred for coronary angiography is associated with severely impaired coronary flow reserve, not obstructive disease. *Circulation.* 2017;135(6):566–77.
260. Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, Abbott B, Heller GV, Bateman TM, et al. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease. State-of-the-evidence and clinical recommendations. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(4):1402–26.
261. Jamiel A, Ebid M, Ahmed AM, Ahmed D, Al-Mallah MH. The role of myocardial viability in contemporary cardiac practice. *Heart Fail Rev.* 2017;22(4):401–13.
262. Udelson JE, Dilsizian V, Bonow RO. Nuclear cardiology: Assessment of myocardial cellular metabolism and physiology. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald E (eds). *Braunwald’s Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine, 10th Ed.* Philadelphia: Elsevier; 2015. p.292–295.
263. Rahimtoola SH, Dilsizian V, Kramer CM, Marwick TH, Vanoverschelde JL. Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(4):536–55.
264. Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA, Dorsey-Lima S, Blanck TJ, Humphrey LS, et al. Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 4(6):1123–34.
265. Jennings RB, Murry CE, Reimer KA. Energy metabolism in preconditioned and control myocardium: effect of total ischemia. *J Mol Cell Cardiol.* 1991;23(12):1449–58.
266. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine: endorsed by the American College of Emergency Physicians. *Circulation.* 2009;119(22):e561–87.
267. Mastrocola LE, Lopes RW, Boccia D, Alves FB. *Cardiologia Nuclear: Princípios.* In: Moreira MC, Montenegro ST, Paola AA (eds). *Livro texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª ed.* São Paulo: Manole; 2015. p. 750-8.
268. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, et al; American College of Cardiology; American Heart Association; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging). *Circulation.* 2003;108(11):1404–18.
269. Wang W, Li X, Tian C, Zhao S, Hacker M, Zhang X. Cardiac death in patients with left ventricular aneurysm, remodeling and myocardial viability by gated 99mTc-MIBI SPECT and gated 18F-FDG PET. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(3):485–93.
270. Kusunose K, Obuchowski NA, Gillinov M, Popovic ZB, Flamm SD, Griffin BP, et al. Predictors of Mortality in Patients With Severe Ischemic Cardiomyopathy Undergoing Surgical Mitral Valve Intervention. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):1–9.
271. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(2):229–45
272. Gheorghiadu M, Sopko G, De LL, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation.* 2006;114(11):1202–13.

Atualização

273. Redwood SR, Ferrari R, Marber MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart*. 1998;80(3):218-22.
274. Bito V van der Velden J, Claus P, Dommke C, Van Lommel A, Mortelmans L, et al. Reduced force generating capacity in myocytes from chronically ischemic, hibernating myocardium. *Circ Res*. 2007;100(2):229-37.
275. Shabana A, El-Menyar A. Myocardial viability: What we knew and what is new. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012:607486.
276. Kaandorp TA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Cardiovascular MR to access myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. *Heart*. 2005;91:1359-65.
277. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1451-60.
278. Dilszian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress: redistribution imaging. *N Engl J Med*. 1990;323(3):141-6.
279. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol*. 1999;83(1):1-5.
280. Henzlova 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):640-2.
281. Yang MF, Keng F, He ZX. Nitrate-augmented myocardial perfusion imaging for assessment of myocardial viability: recent advances. *Nucl Med Commun*. 2009;30(6):415-9.
282. Dilszian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(5):1187-226.
283. Dilszian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Gropler R, et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures PET myocardial perfusion and metabolism clinical imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009 Jun; 16:651.
284. Hedgire SS, Osborne M, Verdini DJ, Ghoshhajra BB. Updates on stress imaging testing and myocardial viability with advanced imaging modalities. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(4):26.
285. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50:2002-12.
286. Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman DS. The art and science of predicting postrevascularization improvement in left ventricular (LV) function in patients with severely depressed LV function. *JACC*. 2002;40(10):1744-7.
287. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151-8.
288. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617-25.
289. Patel H, Mazur W, Williams KA Sr, Kalra DK. Myocardial viability-State of the art: Is it still relevant and how to best assess it with imaging? *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):24-37.
290. Bhat A, Gan GC, Tan TC, Hsu C, Denniss AR. Myocardial Viability: From Proof of Concept to Clinical Practice. *Cardiol Res Pract*. 2016; 2016:1020818.
291. Gewirtz H, Dilszian V. Myocardial Viability: Survival mechanisms and molecular imaging targets in acute and chronic ischemia. *Circ Res*. 2017;120(7):1197-212
292. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging—Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1318-33.
293. Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, Kang X, Friedman JD, Hayes SW, et al. Automatic quantification of myocardial perfusion stress-rest change: a new measure of ischemia. *J Nucl Med*. 2004;45(2):183-91.
294. Bocher M, Blevis 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.
295. 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.
296. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: New designs and clinical implications. *J Nucl Med*. 2011;52(2):210-7.
297. Duvall WL, Croft LB, Godiwala T, Ginsberg E, George T, Henzlova MJ. Reduced isotope dose with rapid SPECT MPI imaging: initial experience with a CZT camera. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(6):1009-14.
298. Gimelli A, Bottai M, Genovesi D, Giorgetti A, Di Martino F, Marzullo P. High diagnostic accuracy of low-dose gated-SPECT with solid-state ultrafast detectors: preliminary clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(1):83-90.
299. Hindorf C, Oddstig J, Hedeer F, Hansson MJ, Jögi J, Engblom H. Importance of correct patient positioning in myocardial perfusion SPECT when using a CZT camera. *J Nucl Cardiol* 2014;21(4):695-702.
300. Oldan JD, Shaw LK, Hofmann P, Phelan M, Nelson J, Pagnanelli R, et al. Prognostic value of the cadmium-zinc-telluride camera: A comparison with a conventional (anger) camera. *J Nucl Cardiol*. 2015;23(6):1280-7
301. 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.
302. Slomka PJ, Patton JA, Berman DS, Germano G. Advances in technical aspects of myocardial perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol*. 2009;16(2):255-76.
303. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(4):601-9.
304. DePuey E, Gadiraju R, Clark J, Thompson L, Anstett F, Schwartz S. Ordered subset expectation maximization and wide beam reconstruction (WBR) "half-time" gated myocardial perfusion SPECT functional imaging: A comparison to "full-time" filtered back projection. *J Nucl Cardiol*. 2008;15(4):547-63.
305. Lima R, DeLorenzo A, Camargo G, Oliveira G, Reis T, Peclat T, et al. Prognostic value of myocardium perfusion imaging with a new reconstruction algorithm. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):149-57.
306. Falcão A, Chalela W, Giorgi MC, Imada R, Soares Jr J, Do Val R, et al. Myocardial blood flow assessment with 82rubidium-PET imaging in patients with left bundle branch block. *Clinics*. 2015;70(11):726-32.
307. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150-6.
308. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission

- tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):740–8.
309. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011;124(20):2215–24.
 310. Majmudar MD, Murthy VL, Shah RV, Kolli S, Mousavi N, Foster CR, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):900–9.
 311. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R., Lorenzoni R., Chiriatti G., Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349(11):1027–35.
 312. McArdle BA, Davies RA, Chen L, Small GR, Ruddy TD, Dwivedi G, et al. Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):930–7.
 313. Ito Y, Katoh C, Noriyasu K, Kuge Y, Furuyama H, Morita K, et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by 99m-technetium sestamibi imaging: comparison with the results of 15 H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(2):281–7.
 314. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM. Long-term prognostic value of 13N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(2):150–6.
 315. Wells RG, Timmins R, Klein R, Lockwood J, Marvin B, deKemp RA, et al. Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model. *J Nucl Med*. 2014;55(10):1685–91.
 316. Ben Bouallègue F, Roubille F, Lattuca B, Cung TT, Macia JC, Gervasoni R, et al. SPECT myocardial perfusion reserve in patients with multivessel coronary disease: correlation with angiographic findings and invasive fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015;56(11):1712–7.
 317. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al; INCAPS Investigators group. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA nuclear cardiology protocols. *Eur Heart J*. 2015;36(26):1689–96.
 318. Vitola JV, Mut F, Alexanderson E, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, et al; INCAPS Investigators. Opportunities for improvement on current nuclear cardiology practices and radiation exposure in Latin America: Findings from the 65-country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-sectional Study (INCAPS). *J Nucl Cardiol*. 2017;24(3):851–9.
 319. Mastrocola LE, Alves FB, Lopes RW. Exames de imagem e risco da exposição às radiações. conceitos fundamentais. *Rev DERC*. 2012;18(2):44–5.
 320. Albuquerque AS, Mastrocola LE. Radiação e exames diagnósticos: qual o risco real? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2017;27(2):82–7.
 321. 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 angler camera. *J Nucl Cardiol* 2017;24(1):245–51.
 322. Chirumamilla A, Travin MI. Cardiac applications of 123I-MIBG imaging. *Semin Nucl Med* 2011; 41(5):374–87.
 323. Carrió I: Cardiac neurotransmission imaging. *J Nucl Med* 2001; 42(7):1062–76.
 324. Petretta M, Pellegrino T, Cuocolo A. Cardiac neuronal imaging with 123I-meta-iodobenzylguanidine in heart failure: implications of endpoint selection and quantitative analysis on clinical decisions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(9):1663–5.
 325. Gaudino M, Giordano A, Santarelli P, Alessandrini F, Nori SL, Trani C, et al. Immunohistochemical-scintigraphic correlation of sympathetic cardiac innervation in postischemic left ventricular aneurysms. *J Nucl Cardiol* 2002;9(6):601–7.
 326. Stiles S. FDA Approves Heart Sympathetic Activity Imaging Agent for HF Evaluation. [online] Emedicine.medscape.com. [Cited in 2013 Feb 10]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/791544>.
 327. Angelidis G, Giamouzis G, Karagiannis G, Butler J, Tsougos L, Valotassiou V, et al. SPECT and PET in ischemic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2017;22(2):243–61.
 328. Flotats A, Carrió I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schaffers M, et al. Proposal for standardization of the 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(9):1802–12.
 329. Rocha ET, Alves WEFM, Verschure DO, Verbene HJ. Uso do 123I-MIBG cardíaco na rotina clínica: a necessidade de padronizar. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(6):533–41.
 330. Henzlova 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.
 331. Travin MI. Current clinical applications and next steps for cardiac innervation imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(1):1.
 332. Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, et al. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med*. 1997;38(1):49–52.
 333. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):426–35.
 334. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, Yamada T, Momose M, Kasama S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123I)-MIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):772–84.
 335. Verberne HJ, Brewster LM, Somsen GA, van Eck-Smit BL. Prognostic value of myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) parameters in patients with heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(9):1147–59.
 336. Agostini D, Verberne HJ, Burchert W, Knuuti J, Povinec P, Sambucetti G, et al. I-123-mIBG myocardial imaging for assessment of risk for a major cardiac event in heart failure patients: insights from a retrospective European multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(3):535–46.
 337. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView myocardial imaging for risk evaluation in heart failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(20):2212–21.
 338. Nakajima K, Nakata T. Cardiac 123I-MIBG Imaging for Clinical Decision Making: 22-Year Experience in Japan. *J Nucl Med* 2015; 56(Suppl 4):11S–9.
 339. JCS Joint Working Group. Guidelines for Clinical Use of Cardiac Nuclear Medicine (JCS 2010): digest version. *Circ J*. 2012;76(3):761–7.
 340. Toyama T, Aihara Y, Iwasaki T, Hasegawa A, Suzuki T, Nagai R, et al: Cardiac sympathetic activity estimated by 123I-MIBG myocardial imaging in patients with dilated cardiomyopathy after beta-blocker or angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *J Nucl Med*. 1999; 40(2):217–23.
 341. Matsuo Y, Kasama S, Toyama T, Funada R, Takama N, Koitabashi N, et al. Comparative effects of long-acting and short-acting loop diuretics on cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Open Heart*. 2016;3(1):e000276.
 342. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandão SC, Giorgi MC, Vieira ML, Costa R, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization

- therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2007;14(6):852-9.
343. Ambardekar AV, Buttrick PM. Reverse remodeling with left ventricular assist devices: a review of clinical, cellular, and mechanistic effects. *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):224-33.
344. Drakos SG, Athanasoulis T, Malliaras KG, Terrovitis JV, Diakos N, Koudoumas G, et al. Myocardial sympathetic innervation and long-term left ventricular mechanical unloading. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010;3(1):64-70.
345. Buendia-Fuentes F, Almenar L, Ruiz C, Vercher JL, Sánchez-Lázaro I, Martínez-Dolz L, et al. Sympathetic reinnervation 1 year after heart transplantation, assessed using iodine-123 metaiodobenzylguanidine. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2247-8.
346. Brandão SC, Giorgi MC, Nishioka SA, Meneghetti JC. Papel da medicina nuclear na terapia de ressincronização cardíaca. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc*. 2011;24(4):62-72.
347. Arora R, Ferrick KJ, Nakata T, Kaplan RC, Rozengarten M, Latif F, et al. I-123 MIBG imaging and heart rate variability analysis to predict the need for an implantable cardioverter defibrillator. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(2):121-31.
348. Verschure DO, de Groot JR, Mirzaei S, Gheysens O, Nakajima K, van Eck-Smit BLF, et al. Cardiac 123I-MIBG scintigraphy is associated with freedom of appropriate ICD therapy in stable chronic heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2017 Dec;248:403-8.
349. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001;42(12):1757-67.
350. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1104-8.
351. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: Role of the autonomic nervous system. *Clev Clin J Med*. 2008;75(Suppl 2):S94-6.
352. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, van Bommel RJ, van Ramshorst J, Boersma E, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123I-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2769-77.
353. Tamaki S, Yamada T, Okuyama Y, Morita T, Sanada S, Tsukamoto Y, et al. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts sudden cardiac death independently of left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results from a comparative study with signal-averaged electrocardiogram, heart rate variability, and QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(5):426-35.
354. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure: Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(20):2212-21.
355. Kuramoto Y, Yamada T, Tamaki S, Okuyama Y, Morita T, Furukawa Y, et al. Usefulness of cardiac iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging to improve prognostic power of Seattle heart failure model in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(8):1185-90.
356. Silva MI, Ferreira MJ, Moreira AP. Utilização da cintilografia com iodo-123-metaiodobenzilguanidina na estratificação do risco de morte súbita an insuficiência cardíaca. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(6):509-16.
357. Bax JJ, Kraft O, Buxton AE, Fjeld JG, Parizek P, Agostini D, et al. 123I-MIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2008;1(2):131-40.
358. Fallavollita JA, Heavey BM, Luisi AJ Jr, Michalek SM, Baldua S, Mashtare TL Jr, et al. Regional myocardial sympathetic denervation predicts the risk of sudden cardiac arrest in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):141-9.
359. Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2001;76(1):75-96.
360. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375(9723):1388-402.
361. Gadioli LP, Miranda CH, Pintya AO, de Figueiredo AB, Schmidt A, Maciel BC, et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):75-83.
362. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*. 1990;82(4):1095-105.
363. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN, et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(5):1344-53.
364. Wichter T, Matheja P, Eckardt L, Kies P, Schäfers K, Schulze-Bahr E, et al. Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation*. 2002;106(6):702-6.
365. Taki J, Nakajima K, Bunko H, Simizu M, Muramori A, Hisada K. Whole-body distribution of iodine 123 metaiodobenzylguanidine in hypertrophic cardiomyopathy: significance of its washout from the heart. *Eur J Nucl Med*. 1990;17(5):264-8.
366. Verschure DO, van Eck-Smit BL, Somsen GA, Verberne HJ. Cardiac sympathetic activity in hypertrophic cardiomyopathy and Tako-tsubo cardiomyopathy. *Clin Transl Imaging*. 2015;3(5):379-85.
367. Takahashi N, Ishida Y, Maeno M, Hirose Y, Kawano S, Fukuoka S, et al. Noninvasive identification of left ventricular involvements in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: comparison of 123I-MIBG, 201TlCl, magnetic resonance imaging and ultrafast computed tomography. *Ann Nucl Med*. 1997;11(3):233-41.
368. Simoni LJ, Brandão SC. New Imaging Methods for Detection of Drug-Induced Cardiotoxicity in Cancer Patients. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2017;10(6):18.
369. Guimaraes SL, Brandão SC, Andrade LR, Maia RJ, Markman Filho B. Cardiac sympathetic hyperactivity after chemotherapy: early sign of cardiotoxicity?. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):228-34.
370. Bulten BF, Verberne HJ, Bellersen L, Oyen WJ, Sabaté-Llobera A, Mavinkurve-Groothuis AM, et al. Relationship of promising methods in the detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):957-67.
371. Carrió I, Cowie MR, Yamazaki J, Udelson J, Camici PG. Cardiac sympathetic imaging with MIBG in heart failure. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2010;3(1):92-100.
372. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*. 1998;98(10):961-8.
373. Fadi G, Hage, Ami E, Iskandrian. Cardiac Autonomic Denervation in Diabetes Mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011 Mar;4:79-81.
374. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*. 2001;345(10):731-8.
375. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):858-65.
376. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, Maron MS, Lindberg J, Longe TF, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005;111(4):472-9.

377. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1523-9.
378. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005;352(6):539-48.
379. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, Miyake F, Musha H, Sasaka K. 123I-MIBG myocardial scintigraphy in patients with "takotsubo" cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004;45(7):1121-7.
380. Matsuoka K, Okubo S, Fujii E, Uchida F, Kasai A, Aoki T, et al. Evaluation of the arrhythmogenicity of stress-induced 'takotsubo cardiomyopathy' from the time course of the 12-lead surface electrocardiogram. *Am J Cardiol* 2003;92(2):230-3.
381. Ito K, Sugihara H, Katoh S, Azuma A, Nakagawa M. Assessment of Takotsubo (ampulla) cardiomyopathy using 99mTc-tetrofosmin myocardial SPECT-comparison with acute coronary syndrome. *Ann Nucl Med*. 2003;17(2):115-22.
382. Stöllberger C, Finsterer J, Schneider B. Takotsubo-like left ventricular dysfunction: clinical presentation, instrumental findings, additional cardiac and non-cardiac diseases and potential pathomechanisms. *Minerva Cardioangiol*. 2005;53(2):139-45.
383. Desmet WJ, Adriaenssens BF, Dens JA. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart*. 2003;89(9):1027-31.
384. Akashi YJ, Goldstein DS, Bárbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118(25):2754-62.
385. Hinojosa-Laborde C, Chapa I, Lange D, Haywood JR. Gender differences in sympathetic nervous system regulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26(2):122-6.
386. Sader MA, Celermajer DS. Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2002;53(3):597-604.
387. Lambert G, Naredi S, Eden E, Rydenhag B, Friberg P. Monoamine metabolism and sympathetic nervous activation following subarachnoid haemorrhage: influence of gender and hydrocephalus. *Brain Res Bull*. 2002;58(1):77-82.
388. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension*. 1996;28(4):576-82.
389. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Takotsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008;155(3):408-17.
390. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008;118(25):2754-62.
391. Inobe Y, Kugiyama K, Miyagi H, Ohgushi M, Tomiguchi S, Takahashi M, et al. Long-lasting abnormalities in cardiac sympathetic nervous system in patients with coronary spastic angina: quantitative analysis with iodine 123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Am Heart J*. 1997;134(1):112-8.
392. Villarreal AH, Vitola JV, Stier AL Jr, Dippe T Jr, Cunha C. Takotsubo or stress cardiomyopathy: role of nuclear cardiology using 123I-MIBG. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(7):847-52.
393. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, Kurowski V. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Takotsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol*. 2008;15(1):65-72.
394. Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2008;124(3):283-92.
395. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(7):2023-9.
396. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012;379(9819):965-75.
397. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2374-82.
398. Granados U, Fuster D, Pericas JM, Llopis JL, Ninot S, Quintana E, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in infective endocarditis and implantable cardiac electronic device infection: a cross-sectional study. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1726-32.
399. Lancellotti P, Habib G, Oury C, Nchimi A. Positron emission tomography/computed tomography imaging in device infective endocarditis: ready for prime time. *Circulation*. 2015;132(12):1076-80.
400. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongjorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128.
401. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-González I, González-Alujas MT, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in prosthetic valves and intracardiac devices with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral center. *Circulation*. 2015;132(12):1113-26.
402. Cerqueira MD, Jacobson AF. Indium-111 leukocyte scintigraphic detection of myocardial abscess formation in patients with endocarditis. *J Nucl Med*. 1989;30(5):703-6.
403. Rouzet F, Chequer R, Benali K, Lepage L, Ghodbane W, Duval X, et al. Respective performance of 18F-FDG PET and radiolabeled leukocyte scintigraphy for the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Nucl Med*. 2014;55(12):1980-5.
404. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, Graziosi M, Trapani F, Bartoletti M, et al. (1) (8)F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(8):1190-6.
405. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1616-25.
406. Adjtoutah D, Azhari A, Larabi Y, Dorigo E, Merlin C, Marcaggi X, et al. Advantages of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography in detecting post cardiac surgery infections. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26(1):57-61.
407. Thuny F, Lass O, Saby L, Tessonnier L, Cammilleri S, Casalta JP, et al. Reply: positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):187-9.
408. Pinkston KL, Gao P, Singh KV, Azhdarinia A, Murray BE, Sevcik-Muraca EM, et al. Antibody guided molecular imaging of infective endocarditis. *Methods Mol Biol*. 2017 Jan; 1535:229-41.
409. Tarakji KG, Chan EJ, Cantillon DJ, Doonan AL, Hu T, Schmitt S, et al. Cardiac implantable electronic device infections: presentation, management, and patient outcomes. *Heart Rhythm*. 2010;7(8):1043-7.
410. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, Guimond J, Molin F, Champagne J, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(18):1616-25

411. Bensimhon L, Lavergne T, Hugonnet F, Mainardi JL, Latremouille C, Maunoury C, et al. Whole body [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):836-44.
412. Yeh CL, Liou JY, Chen SW, Chen YK. Infective endocarditis detected by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in a patient with occult infection. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011;27(11):528-31.
413. Kim J, Feller ED, Chen W, Dilsizian V. FDG PET/CT imaging for LVAD associated infections. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(8):839-42.
414. Litzler PY, Manrique A, Etienne M, Salles A, Edet-Sanson A, Vera P, et al. Leukocyte SPECT/CT for detecting infection of left-ventricular-assist devices: preliminary results. *J Nucl Med.* 2010;51(7):1044-8.
415. Dell'Aquila AM, Mastrobuoni S, Alles S, Wenning C, Henryk W, Schneider SR, et al. Contributory role of fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis and clinical management of infections in patients supported with a continuous-flow left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(1):87-94.
416. Tlili G, Amraoui S, Mesguich C, Rivière A, Bordachar P, Hindié E, et al. High performances of (18)F-fluorodeoxyglucose PET-CT in cardiac implantable device infections: a study of 40 patients. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(4):787-98.
417. Amraoui S, Tlili G, Sohal M, Berte B, Hindié E, Ritter P, et al. Contribution of PET imaging to the diagnosis of septic embolism in patients with pacing lead endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(3):283-90.
418. Simonen P, Lehtonen J, Kandolin R, Schildt J, Marjasuo S, Miettinen H, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-guided sampling of mediastinal lymph nodes in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol.* 2015;116(10):1581-5.
419. Piriou N, Sassié J, Pallardy A, Serfaty JM, Trochu JN. Utility of cardiac FDG-PET imaging coupled to magnetic resonance for the management of an acute myocarditis with non-informative endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(5):574.
420. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3076-93.
421. Friedrich MG, Marcotte F. Cardiac magnetic resonance assessment of myocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(5):833-9.
422. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al; International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
423. Lurz P, Eitel I, Adam J, Steiner J, Grothoff M, Desch S, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):513-24.
424. Ozawa K, Funabashi N, Daimon M, Takaoka H, Takano H, Uehara M, et al. Determination of optimum periods between onset of suspected acute myocarditis and (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of inflammatory left ventricular myocardium. *Int J Cardiol.* 2013;169(3):196-200.
425. von Olshausen G, Hyafil F, Langwieser N, Laugwitz KL, Schwaiger M2, Ibrahim T. Detection of acute inflammatory myocarditis in Epstein Barr virus infection using hybrid 18F-fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2014;130(11):925-6.
426. Nensa F, Kloth J, Tezgah E, Poeppel TD, Heusch P, Goebel J, et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: comparison to CMR using integrated PET/MRI. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(3):785-94.
427. Takano H, Nakagawa K, Ishio N, Daimon M, Daimon M, Kobayashi Y, et al. Active myocarditis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Cardiol.* 2008;130(1):e11-3.
428. Nensa F, Poeppel TD, Beiderwellen K, Schelhorn J, Mahabadi AA, Erbel R, et al. Hybrid PET/MR imaging of the heart: feasibility and initial results. *Radiology.* 2013;268(2):366-73.
429. Nensa F, Poeppel TD, Krings P, Schlosser T. Multiparametric assessment of myocarditis using simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2014;35(32):2173.
430. Alter P, Figiel JH, Rupp TP, Bachmann GF, Maisch B, Rominger MB. MR, CT, and PET imaging in pericardial disease. *Heart Fail Rev.* 2013;18(3):289-306.
431. Losik SB, Studentsova Y, Margouleff D. Chemotherapy-induced pericarditis on F-18 FDG positron emission tomography scan. *Clin Nucl Med.* 2003;28(11):913-5.
432. Salomäki SP, Hohenthal U, Kempainen J, Pirilä L, Saraste A. Visualization of pericarditis by fluorodeoxyglucose PET. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):291.
433. Shao D, Wang SX, Liang CH, Gao Q. Differentiation of malignant from benign heart and pericardial lesions using positron emission tomography and computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(4):668-77.
434. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1885-9.
435. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest.* 2008;133(6):1426-35.
436. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, Jaroudi WA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation.* 2009;120(20):1969-77.
437. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979-1991: an analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Med.* 1996;100(4):423-7.
438. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(24):3076-93.
439. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012;53(2):241-8.
440. Tang R, Wang JT, Wang L, Le K, Huang Y, Hickey AJ, et al. Impact of patient preparation on the diagnostic performance of 18F-FDG PET in cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2016;41(7):e327-39.
441. McArdle B, Dowsley TF, Cocker MS, Ohira H, deKemp RA, DaSilva J, et al. Cardiac PET: metabolic and functional imaging of the myocardium. *Semin Nucl Med.* 2013;43(6):434-48.
442. Schatka I, Bengel FM. Advanced imaging of cardiac sarcoidosis. *J Nucl Med.* 2014;55(1):99-106.
443. Blankstein R, Osborne M, Naya M, Waller A, Kim CK, Murthy VL, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(4):329-36.
444. Hultén E, Aslam S, Osborne M, Abbasi S, Bittencourt MS, Blankstein R. Cardiac sarcoidosis-state of the art review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6(1):50-63.

445. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac amyloidosis: An updated review with emphasis on diagnosis and future directions. *Curr Probl Cardiol*. 2018;43(1):10-34.
446. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49(1):9-13.
447. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini C, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
448. Glaudemans AW, van Rheeën RW, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, et al. Bone scintigraphy with (99m) technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35-44.
449. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. 99mTc-PYP Scintigraphy for Cardiac Amyloidosis *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195-201.
450. Van Der Gucht A, Galat A, Rosso J, Guellich A, Garot J, Bodez D, et al. [18F]-NaF PET/CT imaging in cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(4):846-9.
451. Gagliardi C, Tabacchi E, Bonfiglioli R, Diodato S, Nanni C, Guidalotti P, et al. Does the etiology of cardiac amyloidosis determine the myocardial uptake of [18F]-NaF PET/CT? *J Nucl Cardiol*. 2017;24(2):746-9.
452. Trivieri MG, Dweck MR, Abgral R, Robson PM, Karakatsanis NA, Lala A, et al. 18F-sodium fluoride PET/MR for the assessment of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2712-4.
453. Kung J, Zhuang H, Yu JQ, Duarte PS, Alavi A. Intense fluorodeoxyglucose activity in pulmonary amyloid lesions on positron emission tomography. *Clin Nucl Med*. 2003;28(12):975-6.
454. Mekinian A, Jaccard A, Soussan M, Launay D, Berthier S, Federici L, et al; Centre de Référence des Amyloses immunoglobulinémiques et autres maladies liées aux dépôts des immunoglobulines monoclonales. 18F-FDG PET/CT in patients with amyloid light-chain amyloidosis: case series and literature review. *Amyloid*. 2012;19(2):94-98.
455. Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):50-59.
456. Pilebro B, Arvidsson S, Lindqvist P, Sundström T, Westermark P, Antoni G, et al. Positron emission tomography (PET) utilizing Pittsburgh compound B (PIB) for detection of amyloid heart deposits in hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR). *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):240-8.
457. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR Jr, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using 18F-florbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(9):1652-62.
458. Osborne DR, Acuff SN, Stuckey A, Wall JS. A routine PET/CT protocol with streamlined calculations for assessing cardiac amyloidosis using (18) F-florbetapir. *Front Cardiovasc Med*. 2015 May;2:23.
459. Law WP, Wang WY, Moore PT, Mollee PN, Ng AC. Cardiac amyloid imaging with 18F-florbetaben PET: a pilot study. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1733-9.
460. Lee SP, Lee ES, Choi H, Im HJ, Koh Y, Lee MH, et al. 11C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):50-9.



Adendo Estudo ISCHEMIA

Bibliografia utilizada

1. ISCHEMIA Study Results | The ISCHEMIA Study [Internet]. [cited 2020 Jan 4]; Available from: <https://www.ischemiatrial.org/ischemia-study-results>.
2. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J* [Internet] 2018; 201:124-35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870318301224>.
3. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107(23):2900–6.
4. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32:1012–24.
5. Dorbala S, Di Carli MF, Beanlands RS, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: Results from a multicenter observational registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2013;61(2):176–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.043>.
6. Boden W, O'Rourke R. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease (COURAGE TRIAL). *N Engl J Med* [Internet] 2007;1503–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa070829>.
7. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, et al. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2019;4(3):273–86.