Revista da SOCESP
Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO MIOCÁRDICA

MYOCARDIAL PERFUSION EVALUATION METHODS

Paola Emanuela Poggio Smanio[1,2]
André Schmidt[3,4]

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.
2. Fleury Medicina e Saúde. São Paulo, SP, Brasil.
3. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, SP, Brasil.
4. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, SP Brasil.

Correspondência:
Av Dante Pazzanese, 500 . Seção de Medicina Nuclear. CEP 04012-090. São Paulo, SP, Brasil.
paola.smanio@grupofleury.com.br
pgmsmanio@gmail.com

RESUMO

A doença arterial coronariana é altamente prevalente. A caracterização anatômica apenas não é suficiente para determinar o grau de isquemia que uma estenose acarreta, especialmente nos momentos de demanda aumentada. Os métodos de avaliação da perfusão miocárdica permitem caracterizar a repercussão funcional de uma estenose coronariana e auxiliam na escolha da conduta médica a ser adotada. Os métodos de imagem utilizados atualmente desenvolveram formas de avaliar a adequação da perfusão miocárdica em repouso e em estresse. Na presente revisão, são discutidas as diversas modalidades não invasivas de avaliação da perfusão miocárdica.

Descritores: Imagem; Perfusão miocárdica; Doença arterial coronariana; Técnicas de imagem cardíacas.

ABSTRACT

Coronary artery disease is highly prevalent. Anatomical characterization alone is not sufficient to establish the degree of ischemia caused by an obstruction, especially in moments of high myocardial demand. Myocardial perfusion evaluation methods enable the functional repercussion of a coronary stenosis to be characterized, and assist in the choice of medical conduct to be adopted. The imaging methods currently in use have developed ways of evaluating the adequacy of myocardial perfusion at rest and in stress. This revision article discusses the various non-invasive modalities of myocardial perfusion evaluation.

Descriptors: *Imaging; Myocardial perfusion; Coronary artery disease; Cardiac imaging techniques.*

INTRODUÇÃO

Há muito foi caracterizada a capacidade dos vasos coronarianos em manter fluxo adequado em repouso e mesmo no estresse, apesar da presença de estenose em distintos graus sem que ocorra isquemia miocárdica.[1,2] Esta "reserva coronariana" avaliada por meio da perfusão miocárdica tem sido amplamente investigada, notadamente no campo da Doença Arterial Coronariana (DAC), já que implicações diagnósticas e prognósticas estão a ela vinculadas.

Após o grande avanço ocorrido com a cineangiocoronariografia, que permitiu uma avaliação anatômica ainda que invasiva, a questão que se impôs a seguir foi: qual a repercussão funcional da estenose visibilizada? No início esta questão era crucial para o correto encaminhamento do paciente para o tratamento cirúrgico, que apresentava risco significativo. Em seguida, com o surgimento da angioplastia coronariana, especialmente após a incorporação dos *Stents*, a caracterização da repercussão funcional e da viabilidade do miocárdio a jusante de uma estenose coronariana passou a ser relevante face os riscos de reestenose e os custos financeiros envolvidos com o procedimento.

Ao longo dos anos, com o desenvolvimento de métodos de imagem não invasivos para exploração anatômica e funcional do coração, técnicas de avaliação da perfusão miocárdica foram implantadas e validadas.[3] Assim, a Dopplerecocardiografia, cintilografia miocárdica, ressonância magnética cardíaca (RMC) e tomografia computadorizada e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitem uma avaliação funcional não-invasiva com base na perfusão miocárdica. Mais recentemente, a cineangiocoronariografia incorporou uma avaliação funcional da perfusão miocárdica, a reserva de fluxo coronariano (FFR). Esta metodologia não será discutida neste artigo por se tratar de técnica invasiva.

Este artigo revisa as diversas metodologias não-invasivas à disposição do cardiologista para determinar a integridade ou o grau de desarranjo na perfusão miocárdica, como forma de prover uma precisa avaliação diagnóstica e, em alguns casos, prognóstica da DAC.

AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO PELA ECOCARDIOGRAFIA

Ecocardiograma Transtorácico Sob Estresse

A ecocardiografia transtorácica é um método de baixo custo e alta disponibilidade, que fornece informações sobre as funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, assim como sobre os fluxos transvalvares. Vale ressaltar, entretanto,

que a avaliação em repouso apresenta baixo valor preditivo positivo para detecção de doença arterial coronária.[4]

A utilidade da ecocardiografia com estresse pela dobutamina, na localização e na extensão da DAC foi demonstrada, precocemente, pela primeira vez em 1986, após o infarto agudo do miocárdio (IAM), em 30 pacientes. Os autores notaram excelente perfil de tolerabilidade, com sensibilidade e especificidade global de 85% e 88% na detecção de DAC distante da área de infarto.[5] Seu uso está estabelecido para avaliação de pacientes com DAC obstrutiva suspeita ou conhecida, exercendo importante papel na determinação do diagnóstico e prognóstico, no impacto da terapia de revascularização, na detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas.

Os métodos disponíveis para a indução do estresse são o esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), o uso de drogas vasodilatadoras (dipiridamol e adenosina) ou de estimulantes adrenérgicos (dobutamina), e a estimulação atrial transesofágica. A indução de isquemia miocárdica por esforço físico, dobutamina e marcapasso transesofágico baseia-se no aumento do duplo produto cardíaco e, consequentemente, do consumo miocárdico de oxigênio.[4] Os agentes vasodilatadores aumentam o fluxo sanguíneo coronário e podem levar a perfusão miocárdica heterogênea em decorrência de roubo de fluxo, suficiente para causar isquemia miocárdica, e não pelo aumento no duplo-produto.[4,6]

O método pode ser de grande auxílio diagnóstico, especialmente quando a história clínica e o eletrocardiograma não são conclusivos, ao demonstrar alterações reversíveis ou não da motilidade segmentar em pacientes com quadro clínico de DAC. Como a ecocardiografia possibilita a avaliação em tempo real da motilidade ventricular esquerda, técnicas que utilizam estresse pelo esforço físico ou farmacológico, seja ele inotrópico ou vasodilatador, possibilitam a documentação da extensão e da gravidade das alterações transitórias da motilidade ventricular esquerda. Embora não definam o grau de estenose das artérias coronárias, os testes de estresse cardiovascular determinam a importância fisiológica de determinada obstrução ao fluxo sanguíneo. Em pacientes com DAC suspeita ou conhecida, a avaliação ecocardiográfica das funções global e regional do ventrículo esquerdo durante o estresse permite não só o diagnóstico, mas também a determinação da gravidade e da extensão da isquemia miocárdica, de acordo com o período necessário para indução e recuperação das alterações de motilidade e com o número de segmentos miocárdicos acometidos.[4,6] Uma das principais limitações da ecocardiografia sob estresse é a necessidade de adequada visibilização e delineamento das bordas endocárdicas para a detecção de alterações transitórias e, algumas vezes, bastante discretas da mobilidade miocárdica. A não definição adequada das bordas do endocárdio do ventrículo esquerdo é uma possível causa de falso resultado, e aumenta a variabilidade intra e interobservador na interpretação do exame.[4] A ecocardiografia com contraste ultrassônico à base de microbolhas é importante avanço no diagnóstico desse grupo de pacientes. Essas microbolhas se comportam no sangue como hemácias, preenchem a cavidade ventricular esquerda permitindo precisa avaliação de alterações da motilidade segmentar, e, após preencherem a microcirculação coronária, permitem a avaliação do fluxo sanguíneo intramiocárdico, ou seja, da perfusão miocárdica. Novos avanços tecnológicos, como Doppler tecidual, imagem em segunda harmônica, uso de agentes de contraste e imagem tridimensional, têm tornado a ecocardiografia sob estresse um método com alta exequibilidade e reprodutibilidade para a avaliação de doença arterial coronária.[4, 6]

VALOR DIAGNÓSTICO DA ECOCARDIOGRAFIA SOB SSTRESSE

A ecocardiografia sob estresse apresenta boa acurácia para detecção de isquemia miocárdica induzida, em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta.[7] Quando comparada ao teste ergométrico, a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina tem maior sensibilidade.[4,8] Enquanto a ecocardiografia pela dobutamina e a ecocardiografia pelo exercício apresentam acurácia diagnóstica semelhante, a ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol parece apresentar acurácia diagnóstica um pouco menor, e essa diferença pode ser atribuída à menor sensibilidade do dipiridamol na identificação de pacientes com doença uniarterial.[9]

A adição de atropina à ecocardiografia sob estresse farmacológico aumenta a acurácia do teste e diminui o número de testes ineficazes, especialmente sob uso de betabloqueador.[4,8,10]

A presença ou a ausência de isquemia miocárdica induzida pela ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico apresentam importante valor prognóstico. A presença de um resultado negativo está associada a baixo risco de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento, sendo este menor que 1% em um ano, enquanto um teste positivo pode implicar em risco anual de eventos superior a 15%.[4,11]

ECOCARDIOGRAFIA NA SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA

A ecocardiografia transtorácica é um excelente método de triagem em pacientes com doença arterial coronária, pois as alterações da motilidade segmentar ocorrem em segundos após a oclusão coronária. Apesar de poderem significar isquemia ou infarto antigo ao invés de agudo, as alterações da motilidade segmentar nos ajudam a afastar outras causas de dor precordial, como dissecção de aorta, pericardite e embolia pulmonar maciça.[12] A ecocardiografia sob estresse tem sido utilizada em pacientes admitidos na unidade de emergência com dor torácica, eletrocardiograma não diagnóstico, enzimas cardíacas normais e suspeita de angina instável de risco baixo ou intermediário.[4,12,13]

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA

No contexto da cardiomiopatia isquêmica, a ecocardiografia em repouso fornece uma série de informações sobre função ventricular esquerda e viabilidade. Por outro lado, segmentos na região de infarto antigo com menos de 6 mm e com ecogenicidade aumentada podem ser considerados tecido cicatricial com alta especificidade.[4,14] Outras informações classicamente conferidas pela ecocardiografia transtorácica estão relacionadas a complicações, como

presença de disfunção ventricular esquerda, gravidade de insuficiência mitral, presença de aneurismas e pseudoaneurismas ventriculares, trombos e outras comorbidades, como valvopatias aórtica e mitral e hipertensão arterial pulmonar.[4,14] Na doença arterial coronária crônica estabelecida, a função contrátil miocárdica pode estar deprimida em decorrência da necrose miocárdica ou como resultado do miocárdio hibernado. Em pacientes com doença multiarterial e função ventricular esquerda deprimida, a melhora da motilidade miocárdica segmentar durante baixas doses de dobutamina é considerada indicativa de reserva contrátil e é preditor de melhora da função ventricular após cirurgia de revascularização miocárdica.[15]

Na pesquisa de viabilidade miocárdica a ecocardiografia com fármacos tem se mostrado de grande valor. Uma resposta bifásica, isto é, um aumento da contratilidade miocárdica com baixas doses de dobutamina e diminuição da mesma em dose mais alta, é considerada importante fator preditor de recuperação do miocárdio após revascularização.[14,15]

A acurácia do método tem valores bastante diversos na literatura. Estudo de Monin JL e col. mostrou valores de sensibilidade e especificidade de 81% e 82%, respectivamente para o ecocardiograma sob estresse com dobutamina na detecção de viabilidade miocárdica.[16] Foi descrito anteriormente que a espessura da parede miocárdica ao final da diástole é um marcador importante de viabilidade do miocárdio em pacientes com suspeita de hibernação e isto é capaz de prever a recuperação de função semelhante ao que é descrito para a cintilografia miocárdica com Tl-201.[14,15] Estudo demonstrou que aumento de 0,8 na espessura da parede incrementou a sensibilidade de 60% para 90% e o valor preditivo negativo de 78% para 92% quando se refere à recuperação funcional após a revascularização.[17]

AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO PELA MEDICINA NUCLEAR

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica que emprega materiais radioativos com finalidade diagnóstica e terapêutica. Para tal, são administradas ao paciente fontes abertas de radionuclideos e substâncias denominadas radiofármacos, compostas por elementos químicos emissores de radiação, cuja distribuição para determinados órgãos é revelada por um equipamento chamado gama-câmara. A maior ou menor captação dos radiofármacos pelo órgão avaliado permite estudar sua função, trazendo informações que contribuem sobremaneira para o diagnóstico precoce, estratificação de risco, escolha terapêutica, controle medicamentoso e evolutivo de algumas doenças.[18]

A Medicina Nuclear diagnóstica integra o conjunto de especialidades de diagnóstico por imagem, tendo como seus principais métodos, a cintilografia e a tomografia por emissão de pósitrons (PET).

Na Cardiologia, os procedimentos de Medicina Nuclear se aplicam à propedêutica armada não-invasiva. Vários exames estão padronizados para diferentes cardiopatias, mas a maior contribuição é dada à doença arterial coronária, sendo que os exames clínicos mais importantes são a cintilografia de perfusão do miocárdio associada ao teste ergométrico ou ao estresse farmacológico, a pesquisa de viabilidade miocárdica, o protocolo de dor torácica aguda e a cintilografia com pirofosfato para detecção de necrose, menos usado na atualidade.[16]

CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica avalia indiretamente o fluxo sanguíneo e a reserva de fluxo do miocárdio de forma não-invasiva, após a injeção de uma substância que contém um isótopo radioativo. A perfusão miocárdica no estado basal e após estresse são comparadas com a finalidade de avaliar possíveis áreas com alterações sugestivas de isquemia.

O miocárdio tem três territórios de irrigação, o da artéria descendente anterior e seus ramos; o da artéria circunflexa e seus ramos (ambas sendo originadas no tronco da coronária esquerda) e o da artéria coronária direita e seus ramos. Desta forma estudamos a perfusão das paredes anterior, septal, apical, lateral e inferior.[17]

Os estudos da perfusão miocárdica são adquiridos e analisados em cortes tomográficos (SPECT) no sentido vertical e horizontal segundo seus eixos maior e menor. As fases de estresse e basal são dispostas de forma comparativa e pareadas entre si.

A interpretação pode ser feita de forma qualitativa descrevendo-se apenas a intensidade e a extensão da área hipocaptante quando presente (discreta, moderada e acentuada) ou através de análise semi-quantitativa.[18]

Desta forma, na análise qualitativa, quando a distribuição do radiofármaco é homogênea em ambas as fases a perfusão esta normal, se há hipoperfusão apenas após a etapa de estresse o exame é sugestivo de isquemia e se a hipoperfusão ocorre desde a fase basal possivelmente há fibrose miocárdica. Pode ocorrer hipoperfusão parcialmente reversível sugestiva de isquemia associada à área de fibrose.[18]

As Figuras 1,2,3 e 4 ilustram os padrões existentes de perfusão.

Na análise semiquantitativa, programas de computador dividem as paredes miocárdicas em 17 segmentos que recebem escores variando de 0 a 4 conforme o grau de hipoperfusão.[18] Sendo o zero representativo de ausência de alterações perfusionais; 1 alteração perfusional discreta; 2 moderada; 3 importante e o 4 ausência de perfusão no segmento miocárdico avaliado. Desta forma, a soma desses escores reflete a intensidade e a extensão da área acometida que pode ser expressa pelos números SSS, SRS e SDS (*Summed Stress Score; Summed Rest Score* e *Summed Difference Score*, respectivamente). Esta análise também pode ser realizada pela percentagem de área acometida. Figura 5

Após a publicação do estudo COURAGE,[19] a análise semiquantitativa por percentagem de área acometida vem sendo muito utilizada no auxílio à decisão terapêutica.

Com a evolução da técnica, ainda na década de 1990,[20] o estudo da perfusão passou a ser sincronizado com o eletrocardiograma (*gated-SPECT*). Passou-se, desde então, a obter informações da perfusão e da função do ventrículo esquerdo em repouso e após o estresse, com avaliação do espessamento sistólico e da contratilidade global e segmentar, dos índices de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e dos volumes sistólico e diastólico finais em ambas as etapas.

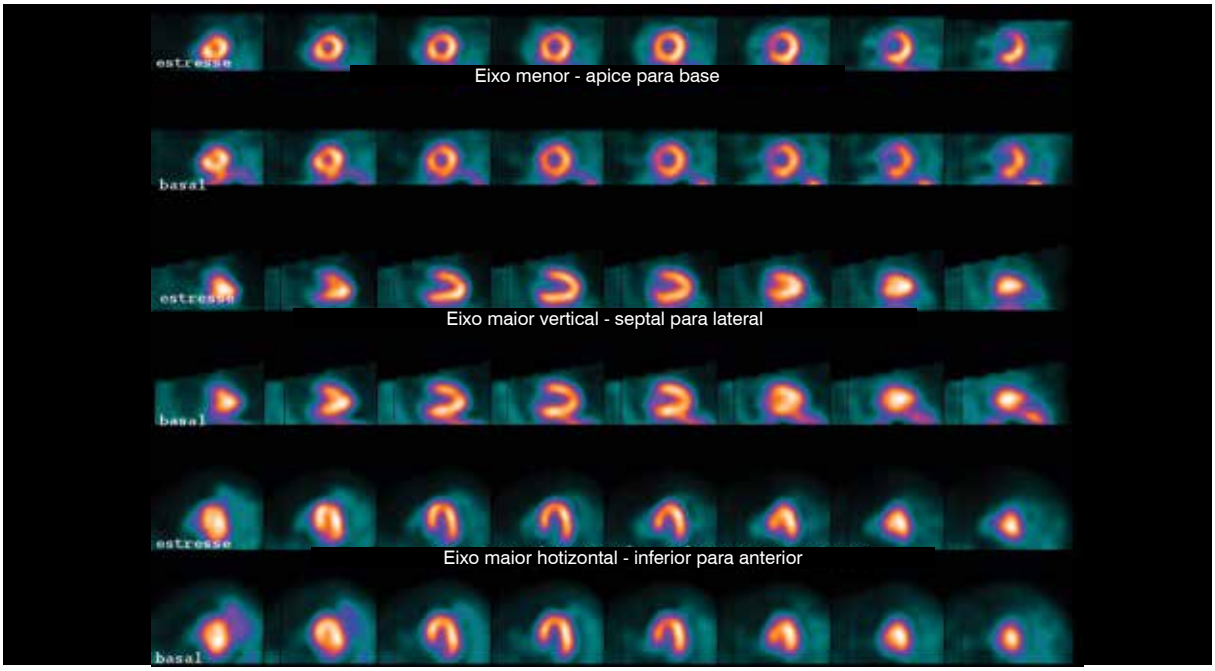

Figura 1. Perfusão miocárdica normal.

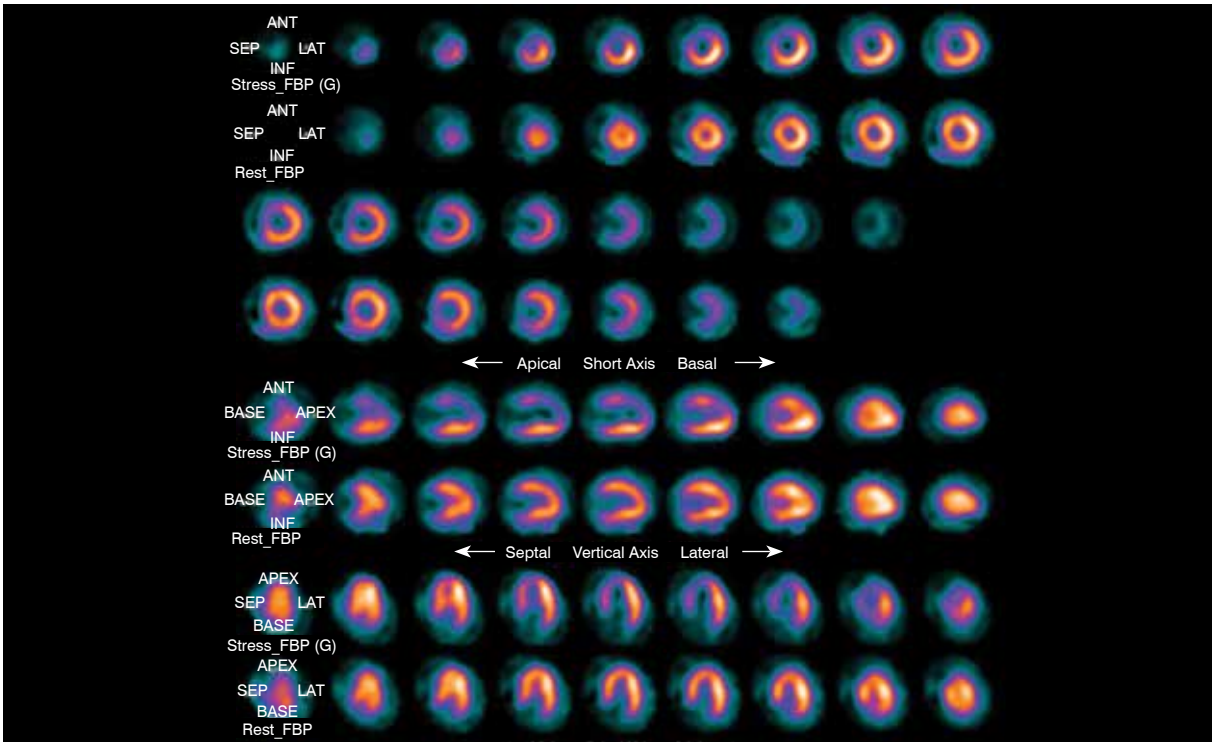

Figura 2. Hipoperfusão revervível nas paredes anterior e anterosseptal sugestiva de isquemia.

Considerações Sobre os Indicadores de Perfusão

Os complexos catiônicos intracelulares marcados com o emissor gama ^{99m}Tc fixam-se às mitocôndrias. São de maior praticidade e de logística mais favorável e universalmente os mais usados, com destaque para a isonitrila sestamibi (MIBI) e tetrofosmin.[21]

Tálio-201 distribui-se no compartimento potássio. Sua passagem através da membrana celular para o interior das células do miocárdio se dá por transporte ativo, pelo sistema Na- K, ATPase. Tem a propriedade de se redistribuir entre o compartimento intracardíaco e o sangue, podendo transportar-se tardiamente para miocárdio que se recuperou de isquemia ou em miocárdio com fluxo sanguíneo muito reduzido. Devido à radiação relativamente mais elevada do paciente e à logística mais desfavorável, atualmente seu uso é restrito aos casos de pesquisa de viabilidade miocárdica.[22]

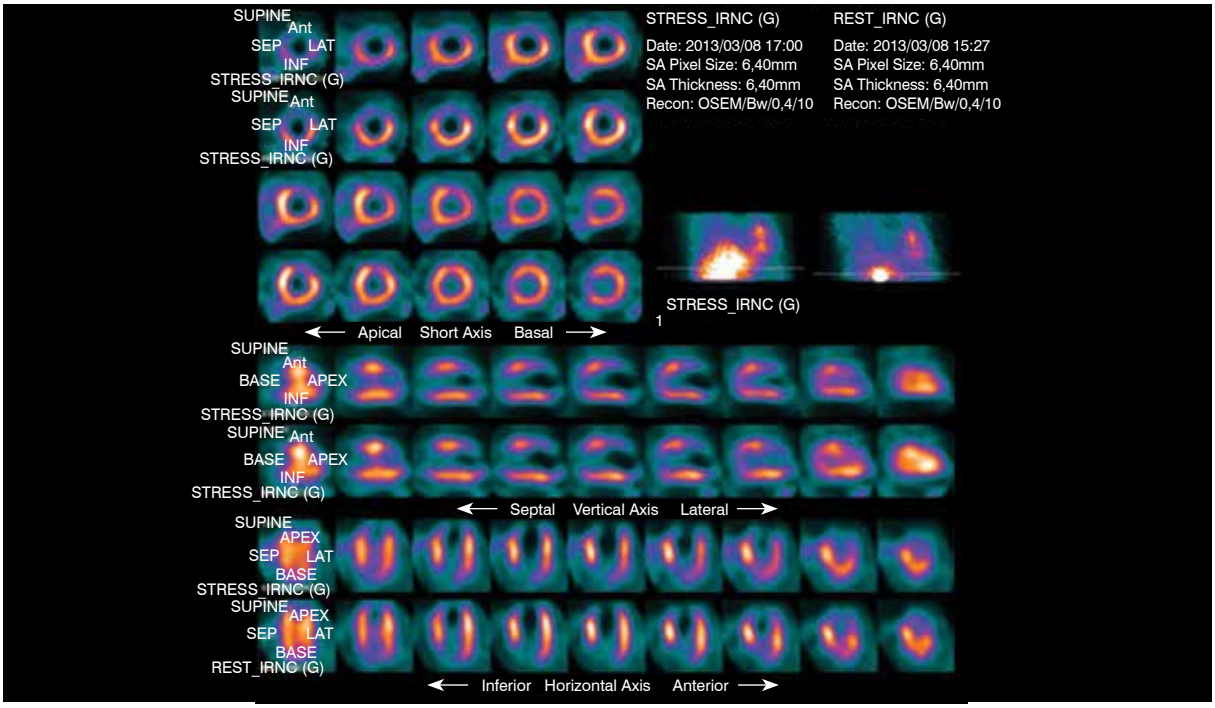

Figura 3. Hipoperfusão persistente nas paredes anterior e apical sugestiva de fibrose.

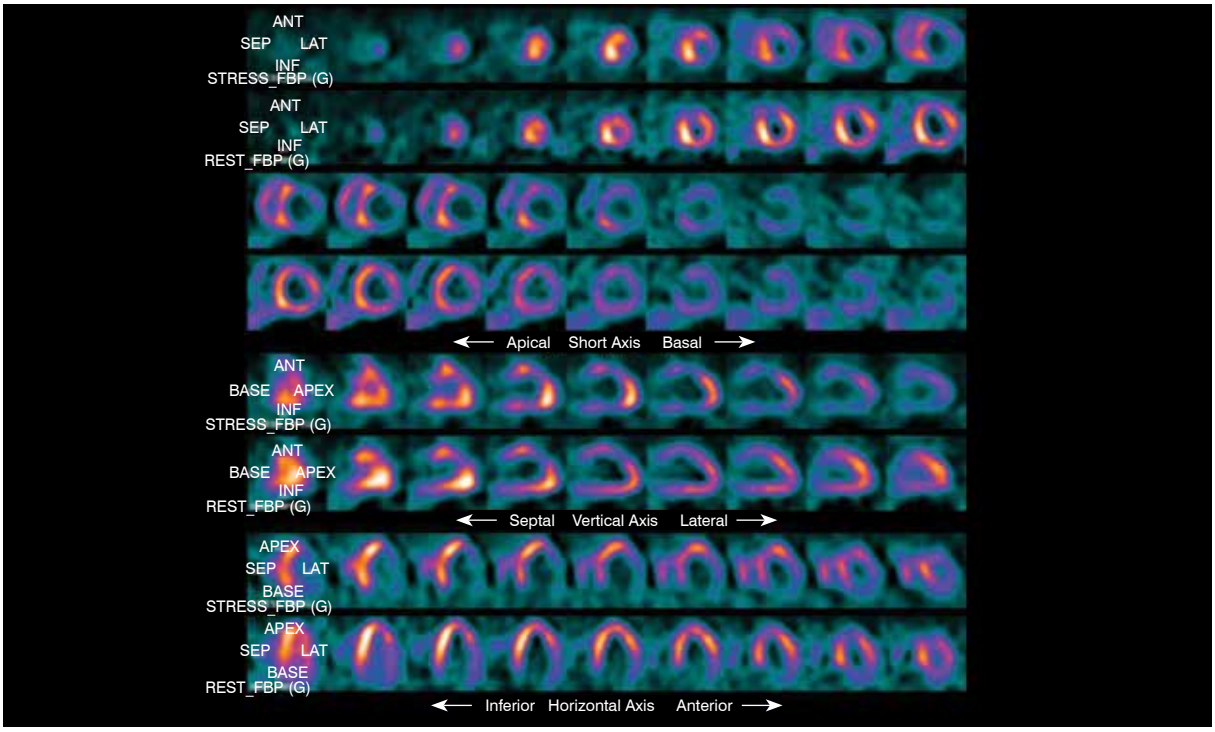

Figura 4. Hipoperfusão parcialmente reversível nas paredes anterior, lateral e inferior sugestiva de fibrose e importante isquemia peri-fibrose associada.

Rubídio-82 e amônia-^{13}N são traçadores de perfusão emissores de pósitrons; as imagens são adquiridas em um equipamento de PET, o que limita os testes de indução de isquemia ao estresse farmacológico. Porém a tecnologia de PET permite quantificar a perfusão cardíaca global ou por regiões em ml/g/min e determinar a reserva de fluxo coronário, o que aumenta a sensibilidade do teste de perfusão com estes indicadores.[23] O seu custo, a meia-vida extremamente curta dos radionuclídeos emissores de pósitrons (^{82}Rb = 75s, ^{13}N = 9,9min) assim como a disponibilidade restrita de equipamentos de PET ainda são as principais causas da pouca difusão, principalmente em nosso meio.

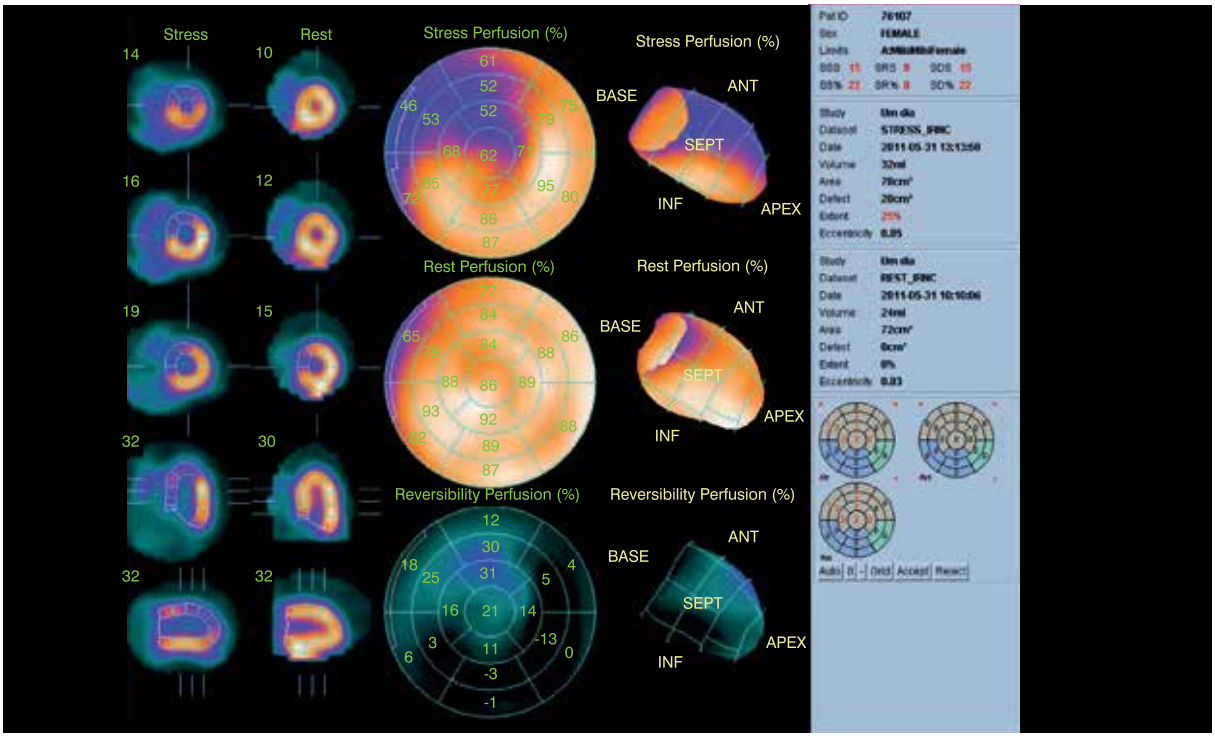

Figura 5. Exemplo de isquemia na parede anterosseptal acometendo 25% do miocárdio.

EVOLUÇÃO DA TÉCNICA

Recentemente, gama-câmaras convencionais com cristais de NaI (Tl) têm sido substituídas por sistemas de imagem com detectores eletrônicos estacionários de estado sólido, mais conhecidas como gama-câmaras CZT (detectores de cádmio, zinco e telúrio). Como os detectores são múltiplos e estacionários, as várias projeções do coração necessárias para a obtenção de cortes tomográficos são adquiridas simultaneamente e não em imagens sequenciais como na gama câmera convencional, como consequência, o sistema CZT é mais rápido e eficiente, permitindo realização de imagens em menor tempo e de melhor qualidade com menor dose de atividade administrada. Os benefícios são menor exposição à radiação e menos artefatos de movimentos, pois os pacientes toleram melhor aquisições mais rápidas.[26]

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Diagnóstico de Doença Arterial Coronária

A aplicação da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes com suspeita de DAC já está bem definida.[16] Estabelecer a presença ou ausência de estenose coronária significativa (maior que 50% ou 70% nos vasos epicárdicos) é um dos principais objetivos da técnica. A definição de estenose superior a 50% como significativa resulta de estudos demonstrando que, a partir desse valor, ocorre perda da reserva de fluxo sanguíneo miocárdico, com o possível aparecimento de sintomas desencadeados pelo esforço.[27-29] A cintilografia mostra se há diferenças na perfusão relativa das paredes do ventrículo esquerdo entre as imagens de repouso e as de estresse. Pelos princípios fisiológicos da cascata isquêmica, a perfusão se mostra alterada antes das alterações da função ventricular, das alterações eletrocardiográficas e até mesmo do aparecimento de sintomas.[24] Desta forma, é considerada método funcional de investigação diagnóstica não-invasiva de grande valor no diagnóstico precoce. Na literatura, estudos sugerem sensibilidade média para detecção de DAC de 87% e especificidade de 73%, baseada em pacientes encaminhados para cinecoronariografia.[20] No entanto, como poucos pacientes com perfusão normal realizam avaliação anatômica, esse valor está prejudicado pelo pós-teste *referral bias*.[18] Neste caso, usa-se como indicador a razão de normalidade, definida como a porcentagem de pacientes com probabilidade pré-teste menor que 5% e com cintilografia normal e que tem média de valores de 91%.[17]

São também conhecidas as limitações dos valores que usam métodos anatômicos como padrão de referência para se estimar valores de sensibilidade e especificidade de método basicamente funcional. Muitos territórios irrigados por artérias com estenoses importantes são nutridos por circulação colateral ou por outras artérias.[25]

Para finalidade diagnóstica, a cintilografia está bem indicada, em geral, para indivíduos com probabilidade intermediária pré-teste decorrente de discordâncias entre a clínica e a prova funcional previamente realizada.[26]

Pacientes incapazes de realizar teste ergométrico (por restrições funcionais, músculo-esqueléticas, neurológicas, vasculares ou respiratórias) ou que possuem alterações eletrocardiográficas de base que impedem a análise do segmento ST ao esforço (bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga do ventrículo esquerdo, pré-excitação, fibrilação atrial e marcapasso) apresentam indicação formal para realização da cintilografia. Em pacientes assintomáticos e de baixo risco

com teste ergométrico positivo a cintilografia pode ser útil para excluir a presença de isquemia.[27]

A cintilografia vem sendo cada vez mais empregada especialmente em alguns grupos, como pacientes do sexo feminino, diabéticos, idosos, portadores de insuficiência renal crônica, entre outros. Sabe-se que no sexo feminino o teste ergométrico tem valor limitado para mulheres com baixa capacidade funcional ou com alterações no eletrocardiograma basal, a cintilografia, nesses casos, é técnica de grande auxílio. Os diabéticos, considerados portadores de equivalente coronário e em decorrência de frequentes vasculopatia e neuropatia periférica, têm na cintilografia sob estímulo farmacológico técnica de grande utilização.[26] Sabe-se, também, que idosos podem apresentar maiores fatores de co-morbidade e pior prognóstico cardiovascular, devendo, portanto, ter investigação de isquemia. Pelas limitações funcionais à atividade física, são também candidatos frequentes à cintilografia sob estímulo farmacológico, sendo a realização dessa técnica segura em idosos.[26] O único cuidado a ser tomado é a avaliação de estenoses carotídeas consideradas importantes, nestes casos dar preferência para realização de cintilografia com estresse físico ou quando farmacológico, realizar com agentes inotrópicos, já que a cintilografia com dipiridamol pode provocar roubo de fluxo também em artérias cerebrais nos casos de estenoses carotídeas cujo grau de estenose for maior ou igual a 70% da luz do vaso. Portadores de insuficiência renal crônica apresentam eventos isquêmicos com frequência durante a diálise, mesmo quando assintomáticos do ponto de vista cardiovascular, devendo realizar investigação de isquemia, sendo a cintilografia método seguro por não empregar contraste iodado.

Vale salientar, que a cintilografia é um método com boa acurácia para avaliar pacientes portadores de doença multiarterial.[28] A dúvida é baseada no fato da análise da perfusão miocárdica na cintilografia quando realizada apenas pela avaliação do padrão perfusional, se todas as paredes apresentam o mesmo grau de isquemia o exame pode parecer normal. Em nossa experiência, imagens completamente normais em pacientes multiarteriais é uma ocorrência rara. É preciso lembrar que para que a imagem seja normal, o impacto funcional de todas as lesões deve ser completamente semelhante, o que não é comum, visto que geralmente um território é mais isquêmico que o outro. Mas mesmo que a perfusão seja completamente homogênea outros dados podem indicar presença de isquemia grave, como por exemplo, alterações nos testes funcionais (teste ergométrico ou prova farmacológica), que podem variar de alterações clínicas (dor, dispneia, comportamento inapropriado da pressão arterial ou da frequência cardíaca e baixa capacidade funcional) a alterações eletrocardiográficas. As imagens, mesmo com distribuição homogênea, podem evidenciar queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ou dilatação transitória da cavidade após o estresse, que podem ser sinais de disfunção sistólica estresse induzida e isquemia subendocárdica difusa.[29]

Avaliação Prognóstica e Estratificação de Risco

A principal aplicação da cintilografia na prática clínica atual está relacionada à avaliação prognóstica e à estratificação de risco para eventos cardiovasculares, com auxílio na escolha terapêutica e no acompanhamento clínico. Não basta dizer quem é possivelmente portador de estenose coronária significativa, mas deve-se também dizer quem apresenta risco de eventos cardíacos adversos, orientando o manejo clínico.

Essa aplicação clínica cada vez mais empregada resulta de estudos prévios envolvendo grande número de pacientes e sugerem que a tomada de decisão clínica seja baseada no risco de cada paciente e não na anatomia coronária apenas.[30-32]

O principal objetivo da estratificação de risco em pacientes com dor torácica e DAC conhecida é identificar os que possuem elevado risco de eventos cardíacos adversos, tais como, morte e infarto do miocárdio, pois são estes que devem ser rapidamente encaminhados para cinecoronariografia e, posteriormente, para terapia de revascularização. Por outro lado, aqueles de baixo risco baseado nos achados da cintilografia podem, em geral, ser mantidos em terapia conservadora.[30]

Algumas variáveis da cintilografia revelam importante comprometimento funcional e grande risco de eventos, como múltiplos defeitos de perfusão em território irrigado por mais de uma artéria coronária (sugerindo doença multiarterial), área de hipoperfusão extensa após o estresse (sugerindo acometimento mais proximal na artéria), dilatação transitória isquêmica da cavidade ventricular esquerda após o estresse, índices de fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferiores a 40%, queda dos índices da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e aumento da captação pulmonar do radiofármaco. Esses parâmetros, associados a sintomas sugestivos de isquemia durante o teste de estresse, alterações eletrocardiográficas em baixo nível de exercício ou a alterações eletrocardiográficas durante o estímulo farmacológico com vasodilatadores, conferem risco ainda maior.[31,32]

As diretrizes do *American College of Cardiology/American Heart Association/American Society for Nuclear Cardiology* (ACC/AHA/ASNC) para imagem com radionuclídeos demonstram dados de evolução em 21 mil pacientes com perfusão normal em período de dois anos a razão de eventos maiores foi de aproximadamente 0,7% ao ano.[18,20,32] Esse conceito pode ser aplicado independentemente do radiofármaco usado, do protocolo e do agente de estresse. Pacientes com probabilidade pré-teste alta, como é o caso dos diabéticos, apresentam risco discretamente maior.[31,32] Mesmo em portadores de DAC conhecida, na ausência de sintomas a cintilografia mostra aproximadamente 0,9% de eventos ao ano quando normal. Por outro lado, quando anormal está associada a maior risco de eventos adversos na evolução, podendo chegar a 7,4% ao ano.[33]

Avaliação Funcional de Lesões Anatômicas Conhecidas

A cintilografia miocárdica vem sendo cada vez mais empregada na avaliação da repercussão funcional de lesões anatômicas documentadas, seja pela cinecoronariografia seja pela angiotomografia de artérias coronárias.[3]

Para pacientes com lesões consideradas moderadas e, principalmente para os assintomáticos, faz-se necessária a avaliação da repercussão funcional das referidas obstruções para que a conduta seja definida.

Avaliação Após Revascularização Miocárdica Cirúrgica

Estudos anteriores realizados em pacientes que apresentam sintomas recorrentes após revascularização miocárdica cirúrgica demonstraram que a cintilografia miocárdica identificou com acurácia a presença e a localização das estenoses, mesmo nos portadores de sintomas atípicos ou em indivíduos assintomáticos.[34-36]

A extensão das alterações da perfusão está associada a risco de eventos cardíacos, como morte e infarto não-fatal, tendo a cintilografia valor incremental em comparação ao teste ergométrico.[37]

Como o risco de eventos na evolução é relativamente baixo nos primeiros cinco anos após a revascularização miocárdica cirúrgica, a investigação de rotina para pacientes assintomáticos com revascularização completa não é recomendada. Para os sintomáticos, a investigação de isquemia pode guiar a necessidade de cateterismo cardíaco e de nova intervenção.

Os critérios de uso apropriado da ACC/AHA/ASNC descrevem como apropriada a cintilografia após o 5° ano para aqueles sem sintomas.[17,18]

Avaliação Após Revascularização Percutânea

A extensão da alteração da perfusão em pacientes que realizaram cintilografia após dilatação percutânea está associada a risco de morte e infarto não-fatal na evolução. Hecht e cols.[37] avaliaram a presença e a extensão de isquemia em pacientes assintomáticos comparados a sintomáticos após intervenção coronária. A restenose funcional, avaliada pela cintilografia, estava presente em 61% dos assintomáticos e em 59% dos sintomáticos.

Assim, mesmo que a avaliação de rotina para pacientes assintomáticos após dilatação percutânea não seja recomendada, ela oferece informações importantes para os que apresentam sintomas, podendo, inclusive, ser de grande auxílio na decisão de nova intervenção e na seleção de pacientes de maior risco para eventos adversos.

Estudo prévio[38] sugere, entretanto, que a cintilografia muito precoce após dilatação percutânea pode, ainda, demonstrar alterações da perfusão em território do vaso tratado (em geral, de menor gravidade que as alterações anteriores à dilatação). Esses achados podem ser decorrentes de um retorno lento da reserva coronária após a angioplastia/implante de *Stent*, o chamado "atordoamento miocárdico" e deve ser considerado fenômeno fisiológico.

A avaliação de pacientes após revascularização percutânea deve ser realizada de forma seletiva, baseada na presença de sintomas, na complexidade da intervenção realizada, na probabilidade de restenose, nos casos em que a revascularização foi incompleta sempre com a finalidade de estratificar o risco de eventos cardíacos futuros e de auxiliar na decisão terapêutica.[38]

Os critérios de uso apropriado da ACC/AHA/ASNC descrevem como duvidosa a cintilografia após o 2° ano para aqueles sem sintomas[17,18].

Monitorização Terapêutica

Apesar de alguns estudos relatarem que a extensão e a magnitude das alterações da perfusão estão associadas à evolução, poucos estudos documentaram redução de risco de eventos segundo uma terapia em particular. O subgrupo do estudo COURAGE,[19] que avalia o papel da cintilografia no auxílio à decisão terapêutica, sugere que magnitudes moderadas a importantes de isquemia devam ser conduzidas à terapia intervencionista, sendo esses pacientes candidatos à revascularização. Foi demonstrada a redução do risco de morte com revascularização em comparação à terapia medicamentosa em pacientes com isquemia maior que 10%.[19]

O acompanhamento após cinco anos do estudo *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics* (DIAD)[31] também sugere benefício do controle dos fatores de risco e da mudança dos hábitos de vida na redução da área em risco para pacientes diabéticos sem sintomas cardiovasculares que aderiram à terapia medicamentosa.

Muitas vezes não se tem a intenção de alterar o manejo clínico do paciente portador de DAC. Pode-se, então, realizar uma prova terapêutica, em que a cintilografia é realizada na vigência da medicação proposta para se verificar se está sendo suficiente para proteger o miocárdio ou se precisa ser otimizada.

O estudo ISCHEMIA[39] estabelece como critério de inclusão uma carga isquêmica maior ou igual a 10%. Pacientes com isquemia moderada ou acentuada (acima de 10%) serão randomizados para terapia medicamentosa otimizada com revascularização ou terapia medicamentosa otimizada isolada. Espera-se que o estudo ISCHEMIA seja capaz de mostrar definitivamente qual a melhor estratégia para tratar pacientes com isquemia moderada a grave. Caso o benefício seja maior para o grupo tratado de forma invasiva, a detecção e quantificação da carga isquêmica pela medicina nuclear atingirá um novo patamar de importância na definição do tipo de terapia em pacientes com síndrome isquêmica crônica.

Avaliação em Síndromes Coronárias Agudas

A avaliação da dor torácica ainda permanece um desafio para o médico de forma geral e, em especial, para o profissional de emergência, que necessita de modo rápido e seguro diagnosticar situações clínicas que põem em risco a vida do paciente e, paralelamente, fazer uso racional dos recursos diagnósticos de modo a evitar internações desnecessárias e procedimentos de alto custo inadequados. Muitos pacientes chegam às emergências hospitalares com dor torácica, mas com eletrocardiograma inicial não-diagnóstico.

A cintilografia miocárdica fornece informação sobre a perfusão miocárdica e indiretamente sobre o fluxo sanguíneo, sendo assim importante na diferenciação da dor torácica ocasionada por obstrução coronária, pois se mostra alterada já no exato momento em que há diminuição do fluxo coronário. E como as alterações da perfusão dependem das alterações do fluxo, podem ser identificados pacientes durante os episódios de isquemia e eventos isquêmicos agudos.[40]

O uso da cintilografia em repouso nos pacientes com síndrome coronária aguda não é um conceito novo. Foi utilizada pela primeira vez no diagnóstico de infarto há mais de 40 anos.[41] A técnica voltou a ser amplamente utilizada com o advento dos agentes de perfusão marcados com tecnécio-99m em 1989. Com sensibilidade variando entre 90% e 100% e especificidade entre 65% e 80% para infarto agudo do miocárdio, a cintilografia de

repouso negativa praticamente exclui síndrome coronária aguda, com valor preditivo negativo > 98%, permitindo a liberação imediata desses pacientes com consequente redução dos custos hospitalares.[24]

O protocolo de dor torácica aguda apresenta melhores resultados em pacientes sem histórico prévio de DAC. Pacientes com DAC prévia podem apresentar área de hipoperfusão na cintilografia em parede com alteração crônica e que não tem relação com a dor atual. Caso o protocolo seja realizado nesses pacientes é fundamental o conhecimento da história e a análise criteriosa das alterações, preferencialmente comparando o exame com estudos prévios.[42] Vale salientar que é importante que a administração do radiofármaco seja realizada antes do tratamento com drogas anti-isquêmicas e durante o episódio de dor torácica ou em até 6 horas do seu término para que as alterações perfusionais ainda possam ser observadas na cintilografia.[40]

Investigação de Viabilidade Miocárdica

O termo "miocárdio viável" é usado frequentemente quando, na realidade, queremos nos referir a uma das suas formas, o "miocárdio hibernante", que é uma condição crônica de disfunção ventricular esquerda resultante de fluxo sanguíneo coronariano cronicamente reduzido, insuficiente para aporte de oxigênio adequado, onde os miócitos se adaptam ao metabolismo anaeróbico, mantendo um mínimo de viabilidade.[43] Esta disfunção, no entanto, pode ser revertida parcial ou totalmente pela revascularização do miocárdio.[44]

No manejo clínico dos pacientes com insuficiência cardíaca é importante determinar se a disfunção ventricular esquerda é secundária à doença arterial coronária ou se está relacionada a outras etiologias.

A investigação não invasiva de isquemia e viabilidade miocárdica identifica subgrupo de pacientes que podem se beneficiar da revascularização recuperando a função ventricular, diminuindo sintomas e aumentando a sobrevida. Outro benefício esperado é a prevenção de novos episódios de infarto do miocárdio que é a principal causa de morte em pacientes com insuficiência cardíaca.

O prognóstico de pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica grave continua pobre apesar dos avanços da terapia médica.[44] O tratamento de escolha ainda é o transplante cardíaco, porém esbarra no pequeno número de doadores. A cirurgia de revascularização miocárdica é considerada de risco nesse grupo de pacientes, portanto, faz-se importante determinar previamente se haverá realmente benefício com o procedimento. Para tal é necessário saber se há músculo viável e se a extensão de músculo potencialmente recuperável é significativa.[44]

Para a investigação de viabilidade miocárdica três tipos de análises são importantes: a magnitude das alterações na perfusão miocárdica, a função ventricular esquerda e, ainda, as imagens do metabolismo miocárdico.

O padrão ouro para a presença de viabilidade miocárdica é, na verdade, a presença de recuperação funcional após sua detecção e tratamento.

Os casos onde a função do miocárdio é recuperada têm em comum a preservação da integridade da membrana celular e da atividade metabólica, que mantém a função celular mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos. Na área da medicina nuclear tais informações podem ser obtidas, mais comumente, pela cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201 ou pela tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluordesoxiglicose-^{18}F (^{18}FDG).[45]

Muitos estudos utilizaram a presença de metabolismo preservado com PET com fluordesoxiglicose-^{18}F como preditor de recuperação funcional, sendo os valores de sensibilidade e especificidade médios obtidos iguais a 88% e 73%, respectivamente.[45,46]

A presença de captação regional na imagem inicial com Tálio-201 indica que perfusão está preservada e a imagem de redistribuição de 4 horas sugere integridade da membrana celular. Apesar de algumas diferenças nos protocolos empregados com Tálio, o mais empregado é o de estresse-redistribuição de 4 horas, reinjeção e nova imagem após 24 horas como preditor de recuperação funcional em nosso meio. A literatura descreve detecção de viabilidade em 31% das 49% áreas descritas como portadoras de danos irreversíveis[45] Bonow e cols[44] mostraram concordância de 88% entre este protocolo e PET com ^{18}FDG. Valores médios de sensibilidade e especificidade obtidos para está técnica foram 86% e 47%, respectivamente.

TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS

Imagens de perfusão miocárdica com PET têm melhor qualidade e resolução comparada com a cintilografia convencional, além de permitir a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo coronariano em ml/min/g e a determinação da reserva da microcirculação coronariana. Além de traçadores como amônia, água marcada e rubídio-82, outros radiofármacos marcados com flúor-18, como o Flurpiridaz, poderão estar disponíveis para realização de imagens em nosso meio.[46]

A imagem cardíaca com PET apresenta grande acurácia na análise da perfusão miocárdica com sensibilidade e especificidade da ordem de 90%.[47]

Artefatos por atenuação são sabidamente um grande problema para as imagens tomográficas promovendo uma menor especificidade. Devido à maior atividade do radiofármaco e à correção de atenuação, as imagens cardíacas com PET é bem menos suscetível a artefatos por atenuação o que torna a técnica excelente para pacientes obesos. É considerada também de grande utilidade para avaliar pacientes portadores de doença multiarterial, pelo fato de ser técnica que possibilita determinar medidas quantitativas de fluxo em cada território de irrigação coronária. O valor prognóstico da técnica também já foi estabelecido.[47] A taxa de eventos cardíacos maiores em pacientes com perfusão miocárdica normal no PET é de apenas 0,4% ao ano, sendo que quanto menores os valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e maior a magnitude da área acometida maior a taxa de eventos na evolução.[47]

A imagem cardíaca com PET é, ainda, técnica muito útil para investigação de processos inflamatórios e de Sarcoidose cardíaca.

Ressonância Magnética Cardíaca

A Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) tem sido reputada como o método de imagem mais completo na avaliação da DAC.[48] Naturalmente, apresenta como limitações

importantes o elevado custo operacional e baixa disponibilidade, mas elevada precisão (especificidade e sensibilidade) na avaliação anatômica, funcional e tecidual, associada ao fato de não utilizar radiação ionizante compensam fortemente as limitações anteriormente citadas. O tempo para realização do exame tem sido grandemente reduzido (30 a 40 minutos) e isto passou a ser uma vantagem associada com sua não-invasividade. No que tange à avaliação de perfusão miocárdica, a RMC utiliza geralmente contraste não iodado à base de gadolínio, que apresenta baixa toxicidade, devendo, contudo, ser evitado em portadores de insuficiência renal avançada.

Diagnóstico e Prognóstico de Doença Arterial Coronariana com a RMC

Em casos onde o uso do contraste determine risco, a utilização de inotrópicos com a dobutamina pode estar indicada, apesar de neste caso não se avaliar diretamente a perfusão miocárdica, e sim a mobilidade segmentar, nas imagens de função ("cines"), que se altera com a ocorrência de isquemia. Como podem ser realizados cortes em posições exatas repetidamente, a comparação entre as diversas etapas (repouso vs. estresse) torna-se muito adequada. Comparações entre a RMC e a ecocardiografia de estresse devem ser avaliadas com cuidado. O estressor geralmente utilizado na ecocardiografia é o exercício físico, que fornece diversas outras informações, mas a ausência de limitação por "janela acústica" fala a favor da RMC. Comparação direta entre os métodos foi feita em pequeno estudo feito no Brasil que mostrou capacidade diagnóstica semelhante, que se elevou consistentemente nos dois métodos quando do uso de técnicas de avaliação da perfusão miocárdica.[48]

No diagnóstico de DAC, técnicas de estresse com o uso de vasodilatadores como a adenosina são as mais utilizadas. Novos produtos (Regadenason, por ex) que causam menos desconforto estão sendo lançados e os testes iniciais são promissores. Do mesmo modo como ocorre com os métodos anteriormente descritos, a vasodilatação seletiva faz com que a passagem do contraste ocorra de modo distinto no miocárdio, determinando áreas de hipocontrastação (mais escuras) onde ocorre o fenômeno de "roubo", enquanto as regiões sem isquemia ficam com maior intensidade de sinal (mais claras) já que o contraste se concentra mais nelas. (Figura 6)

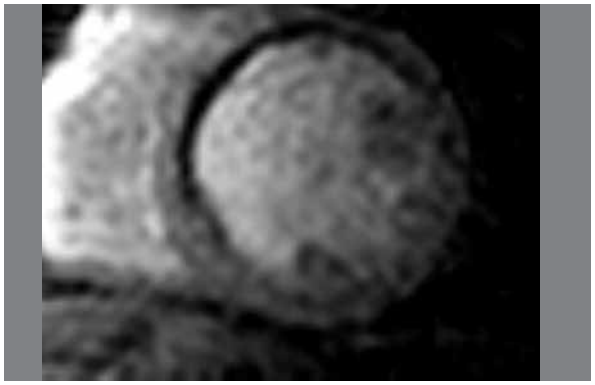

Figura 6. Exemplo de RMC de estresse com imagem de eixo curto médio-ventricular onde a área com hipointensidade na região ântero-septal indicando o fenômeno de "roubo", correspondendo à área de isquemia.

Exemplo de RMC de estresse com imagem de eixo curto médio-ventricular onde a área com hipointensidade na região ântero-septal indicando o fenômeno de "roubo", correspondendo à área de isquemia.

Metanálise recente de mais de 35 estudos com esta técnica evidenciaram elevada sensibilidade (89%, variando entre 88 e 91%) e especificidade média de 76% (73 a 78%)[49]. Quando cotejado frente à reserva fracional de fluxo houve elevada correlação entre os métodos[50]. Seu valor preditivo negativo também é superior a 90% na maioria dos estudos e não difere por gênero. Em uma metanálise com mais de 10 mil casos, a taxa anual de eventos foi de 0,8% nos casos com teste negativo.[51]

Avaliação da Viabilidade Miocárdica pela RMC.

A perfusão miocárdica avaliada diretamente pela infusão de contraste a base de gadolínio acima descrita permite, em imagens coletadas 10 a 20 minutos após caracterizar a viabilidade miocárdica. O princípio envolvido é o trajeto extracelular do contraste, que se difundem a nível capilar e, caso a matriz extracelular esteja normal, apresenta pequena dimensão e este é rapidamente eliminado. Em casos onde haja aumento ou desarranjo da matriz, como no caso de infiltrações ou inflamação/fibrose, o contraste permanece por mais tempo. Assim, imagens coletadas com a técnica de "realce tardio" evidenciam a extensão da retenção do contraste no tecido pela hiperintensidade do sinal. (Figura 7)

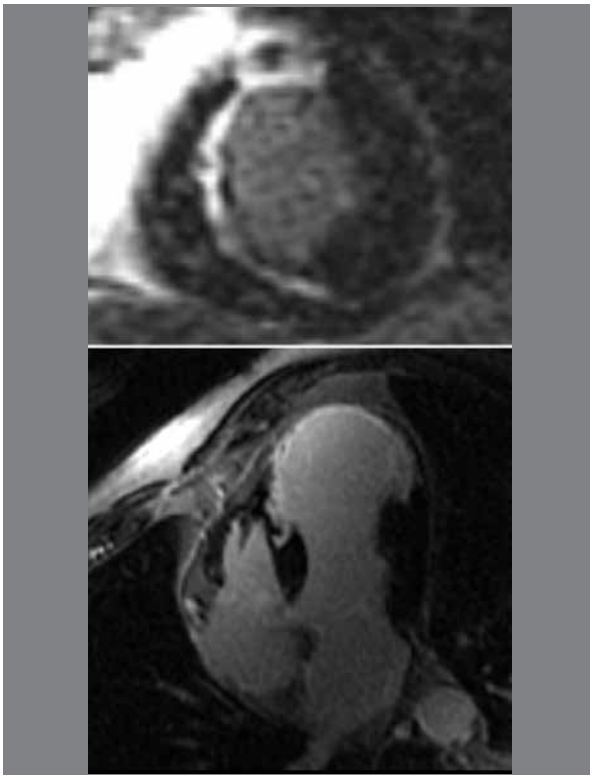

Figura 7. A. Corte em eixo curto médio-ventricular evidenciando área de hiperintensidade de sinal, correspondendo a fibrose, acomete 40% da parede ventricular septal. B. Corte em eixo longo (4 câmaras) onde a fibrose é transmural, ocupando toda extensão entre o endocárdio e epicárdio na região apical do VE.

Elegante estudo determinou que, em casos onde 75% ou mais de acometimento transmural de um segmento indicam ausência de viabilidade.[52] Uma metanálise de diversos estudos que empregaram esta classificação indicou elevada sensibilidade e especificidade moderada quando isoladamente avaliada a transmuralidade. A ausência de realce tardio apresenta elevado valor preditivo positivo para recuperação da contratilidade, mas segmentos que apresentem realce tardio entre 0 e 50% têm grau de recuperação muito variável e contribuem de maneira distinta na função global do ventrículo.[53] Desse modo, a associação com provas funcionais, como o estresse com dobutamina em baixa dose, pode contribuir para melhor caracterizar a viabilidade miocárdica.[54] Nestes casos, o incremento de 2mm na espessura miocárdica com 5-10 microgramas/kg/min de dobutamina indicam viabilidade. Recente metanálise evidenciou uma sensibilidade média de 91% (IC:88 a 93%) e especificidade média de 805(76-83%).[55]

Tomografia Computadorizada de Coração

A avaliação anatômica obtida com este exame é de elevado valor preditivo negativo para o diagnóstico de Doença Arterial coronariana, mesmo que eventualmente um elevado escore de cálcio, decorrente do acúmulo deste elemento no trajeto coronariano, determine algum prejuízo para a análise quantitativa do grau de estenose. Recentemente foram desenvolvidos protocolos para perfusão miocárdica no exame de tomografia computadorizada, o que agregou valor ao diagnóstico anatômico ao adicionar a avaliação funcional ao método. A perfusão miocárdica é registrada em dois momentos: geralmente a fase de estresse é avaliada em primeiro lugar pela infusão de vasodilatador (adenosina ou dipiridamol) e registro das imagens, seguida, cerca de 20 minutos após pela obtenção das imagens em repouso após o efeito estressor ter desaparecido. A análise do resultado é, na maioria dos casos, visual. Áreas com perfusão diminuída durante o uso do vasodilatador ficam hipocontrastadas (mais escuras), comparativamente às regiões com perfusão normal e, no estudo em repouso voltam a apresentar perfusão semelhante ao restante do miocárdio não isquêmico. Análise quantitativa também pode ser realizada, mas com pouca aplicação clínica até o momento.

O estudo CORE 320 foi um marco na caracterização do valor diagnóstico da perfusão miocárdica com tomografia computadorizada de coração. Foi avaliada a acurácia diagnóstica do método (anatômico e funcional) na caracterização de DAC significante (>50%) com cintilografia positiva. A acurácia diagnóstica para excluir DAC com isquemia significante foi de 0.87, em curvas ROC, e a associação da avaliação anatômica e funcional para o diagnóstico de estenoses >50% com perfusão miocárdica alterada teve sensibilidade de 80%(IC:72-86%), especificidade de 74%(IC:68-80%), valor preditivo positivo de 65%(IC:58-72%) e valor preditivo negativo de 86%(IC:80-90%).[56]

Recentemente surgiram estudos onde a avaliação da reserva fracional de fluxo foi avaliada por meio da tomografia computadorizada do coração. De maneira geral, em uma metanálise publicada houve excelente correspondência com a técnica invasiva e seu uso melhorou a especificidade diagnóstica da avaliada da perfusão miocárdica de modo visual.[57]

Do ponto de vista prognóstico, a identificação pela tomografia computadorizada de coração de estenose >50% adiciona valor na caracterização prognóstica de pacientes que tenham uma avaliação funcional indicando presença de isquemia miocárdica.[58] Inexistem estudos com a tomografia computadorizada de coração isoladamente até o momento, mas vislumbra-se o valor do método para prover a avaliação anatômica e funcional em um mesmo procedimento.[59]

No que tange à viabilidade miocárdica, a análise tecidual com este método é ainda incipiente. Da mesma maneira que o realce tardio é detectado na ressonância magnética cardíaca, é possível vislumbrar a retenção do contraste iodado no tecido infartado e estudos estão sendo realizados para determinar seu potencial.[60]

CONCLUSÕES

A perfusão miocárdica pode ser avaliada por diversos métodos de imagem e, consistentemente entre eles, mostra seu valor incremental na caracterização da repercussão funcional de uma estenose coronariana e na caracterização de viabilidade miocárdica.

Em que pese a diversidade dos métodos acima apresentados, há grande reprodutibilidade entre eles e, eventuais comparações não devem ter o propósito de encontrar o método mais preciso e sim o que melhor se adequa ao perfil do paciente e à relação custo-benefício esperada.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol. 1974;33(1):87-94.
2. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol. 1974;34(1):48-55.
3. Johnson NP, Kirkeeide RL, Gould KL. Coronary anatomy to predict physiology: fundamental limits. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(5):817-32.
4. Mathias Junior W Tsutsui JM, Ambrosio MV. Ecocardiografia na doença arterial coronária. Rev Soc. Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(3):274-83.
5. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. Am J Cardiol. 1986;58(13):1167-72.
6. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1998;11(1):97-104.
7. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery

disease and correlation with coronary arteriography. Am J Cardiol 1991;67(15):1213-8.

8. Previtali M, Lanzarini L, Fetiveau R, Poli A, Ferrario M, Falcone C, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol.1993;72(12):865-70.
9. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, Pozzoli MM, Roelandt JR. Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischaemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. Eur Heart J. 1992;13(10):1356-62.
10. Tsutsui JM, Osorio AF, Lario FA, Fernandes DR, Sodre G, Andrade JL, Ramires JA, Mathias W, Jr. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. Am J Cardiol. 2004;94(11):1367-72.
11. Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol.1996;78(4):404-8.
12. Mathias W Jr., Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. Echocardiography. 2002;19(2):109-14.
13. Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. Echocardiography 2005;22(6):487-95.
14. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(9):923-32.
15. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(11):1179-201.
16. Thom AF, Smanio PEP. Medicina Nuclear em Cardiologia. Da metodologia à clinica. São Paulo: Editora Atheneu; 2007.
17. Braunwald E, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine; 2014.
18. 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.
19. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008;117(10):1283-91.
20. Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. J Am Coll Cardiol. 1997;30(7):1687-92.
21. Toohey RE, Stabin MG, Watson EE. The AAPM/RSNA physics tutorial for residents: internal radiation dosimetry: principles and applications. Radiographics. 2000;20(2):533-46.
22. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: new designs and clinical implications. J Nucl Med. 2011;52(2):210-7.
23. Gimelli A, Liga R, Duce V, Kusch A, Clemente A, Marzullo P. Accuracy of myocardial perfusion imaging in detecting multivessel coronary artery disease: A cardiac CZT study. J Nucl Cardiol. 2017;24(2):687-95.
24. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol. 1987;59(7):23C-30C.
25. Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, Iskandrian AE, Min JK, Picard MH, et al. Lessons learned from MPI and physiologic testing in randomized trials of stable ischemic heart disease: COURAGE, BARI 2D, FAME, and ISCHEMIA. J NuclCardiol. 2013;20(6):969-75.
26. Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. Circulation 2009;120(22):2197-206.
27. Ruano Perez R, Gomez-Caminero Lopez F, Diego Dominguez M, Martin De Arriba A, Martin Luengo C, Garcia-Talavera Fernandez JR. [Incidence and prognostic value of ischemic heart disease in high risk cardiovascular asymptomatic diabetic patients detected by gated myocardial perfusion SPECT study]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(2):83-8.
28. Siqueira ME, Segundo Neto EM, Kelendjian JF, Smanio PE. Diagnostic value of myocardial radionuclide imaging in patients with multivessel coronary disease. Arq Bras Cardiol. 2011;97(3):194-8.
29. Smanio PE, Carvalho AC, Tebexreni AS, Thom A, Rodrigues F, Meneghelo R, et al. Coronary artery disease in asymptomatic type-2 diabetic women. A comparative study between exercise test, cardiopulmonary exercise test, and dipyridamole myocardial perfusion scintigraphy in the identification of ischemia. Arq Bras Cardiol. 2007;89(5):263-9,290-7.
30. Schinkel AF, Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, Sijbrands EJ, Valkema R, et al. 15-Year outcome after normal exercise (9)(9) mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging: what is the duration of low risk after a normal scan? J Nucl Cardiol. 2012;19(5):901-6.
31. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. Diabetes Care. 2007;30(11):2892-8.
32. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol. 2004;11(2):171-85.
33. 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.
34. Acampa W, Petretta MP, Daniele S, Perrone-Filardi P, Petretta M, Cuocolo A. Myocardial perfusion imaging after coronary revascularization: a clinical appraisal. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013;40(8):1275-82.
35. Hwang HY, Paeng JC, Oh HC, Kim YH, Kim KB. Comparison of perfusion and thickening between vein and right internal thoracic artery composite grafts from a randomized trial substudy. J Thorac Cardiovasc Surgery. 2015;150(5):1187-94.
36. Mabuchi M, Kubo N, Morita K, Makino Y, Matsui Y, Murashita T, et al. Prediction of functional recovery after coronary bypass surgery using quantitative gated myocardial perfusion SPECT. Nucl Med Commun. 2003;24(6):625-31.
37. Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty: evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. J Am Coll Cardiol. 1991;17(3):670-7.
38. Georgoulias P, Demakopoulos N, Tzavara C, Giannakou S, Valotassiou V, Tsougos I, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. Clin Nucl Med. 2008;33(11):743-7.
39. Cheng-Torres KA, Desai KP, Sidhu MS, Maron DJ, Boden WE. Conservative versus invasive stable ischemic heart disease management strategies: what do we plan to learn from the ISCHEMIA trial? Future Cardiol. 2016;12(1):35-44.

40. Duca MD, Giri S, Wu AH, Morris RS, Cyr GM, Ahlberg A, et al. Comparison of acute rest myocardial perfusion imaging and serum markers of myocardial injury in patients with chest pain syndromes. J Nucl Cardiol. 1999;6(6):570-6.

41. Wackers FJ, Schoot JB, Sokole EB, Samson G, Niftrik GJ, Lie KI, et al. Noninvasive visualization of acute myocardial infarction in man with thallium-201. Br Heart J. 1975;37(7):741-4.

42. Shaw LJ, Hachamovitch R, Heller GV, Marwick TH, Travin MI, Iskandrian AE, et al. Noninvasive strategies for the estimation of cardiac risk in stable chest pain patients. The Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. Am J Cardiol. 2000;86(1):1-7.

43. 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.

44. Bonow RO, Castelvecchio S, Panza JA, Berman DS, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Severity of Remodeling, Myocardial Viability, and Survival in Ischemic LV Dysfunction After Surgical Revascularization. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(10):1121-9.

45. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. Curr Probl Cardiol. 2001;26(2):147-86.

46. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, Czernin J, Taillefer R, Udelson JE, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):469-77.

47. Schindler TH, Schelbert HR, Quercioli A, Dilsizian V. Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(6):623-40.

48. Falcao SN, Rochitte CE, Junior WM, Quaglia L, Lemos PA, Sbano JC, et al. Incremental value of perfusion over wall-motion abnormalities with the use of dobutamine-atropine stress myocardial contrast echocardiography and magnetic resonance imaging for detecting coronary artery disease. Echocardiography. 2013;30(1):45-54.

49. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers SC, Crijns HJ, Wildberger JE, Nagel E, et al. Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardioll. 2012;59(19):1719-28.

50. Li M, Zhou T, Yang LF, Peng ZH, Ding J, Sun G. Diagnostic accuracy of myocardial magnetic resonance perfusion to diagnose ischemic stenosis with fractional flow reserve as reference: systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(11):1098-105.

51. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):826-38.

52. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. Circulation. 1996;94(12):3318-26.

53. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR Imaging Assessing Viability in Patients With Chronic Ventricular Dysfunction Due to Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Prospective Trials. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):494-508.

54. Nagel E, Schuster A. Myocardial Viability: dead or alive Is not the question!. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):509-512.

55. de Jong MC, Genders TS, van Geuns RJ, Moelker A, Hunink MG. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2012;22(9):1881-95.

56. Rochitte CE, George RT, Chen MY, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Miller JM, et al. Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study. Eur Heart J. 2014;35(17):1120-30.

57. Gonzalez JA, Lipinski MJ, Flors L, Shaw PW, Kramer CM, Salerno M. Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve. Am J Cardiol. 2015;116(9):1469-78.

58. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardioll. 2009;53(7):623-32.

59. Yang DH, Kim YH. CT myocardial perfusion imaging: current status and future perspectives. Int J Cardiovasc Imaging 2017:1-12.

60. Jang Y, Cho I, Hartaigh BWÓ, Park S-I, Hong Y, Shin S, et al. Viability assessment after conventional coronary angiography using a novel cardiovascular interventional therapeutic CT system: Comparison with gross morphology in a subacute infarct swine model. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2015;9(4):321-8.