

# Cintilografia de Perfusão Miocárdica: aplicações e avanços recentes

## Myocardial Perfusion Imaging: applications and recent advances

Claudio Tinoco Mesquita<sup>1,2</sup>

Davi Shunji Yahiro<sup>1</sup>

Luciana Morbach<sup>3</sup>

Mario Arthur Laranja<sup>3</sup>

Maria Fernanda Mendes<sup>3</sup>

Mariana Augusta Fischer<sup>3</sup>

Brenda Ribeiro<sup>3</sup>

Julia Sales<sup>3</sup>

Giovane Leal de Azevedo Junior<sup>3</sup>

Luís Eduardo Machado<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Medicina Nuclear – Hospital Universitário Antônio Pedro/EBSERH/UFF

<sup>2</sup> Hospital Pró-Cardíaco.

<sup>3</sup> Health, Science & Education Lab – Setor de Radiologia – HUAP/EBSERH/UFF

Correspondência

**Claudio Tinoco Mesquita**

Hospital Universitário Antônio Pedro

Health, Science & Education Lab, Laboratório de Fabricação

Digital, sala 13, Serviço de Radiologia, 2º andar

Av. Marquês do Paraná 303, Centro

Niterói-RJ CEP: 24033-900

E-mail: claudiotinocomesquita@id.uff.br

### RESUMO

A cintilografia de perfusão miocárdica é um exame de imagem que fornece informações importantes sobre o fluxo sanguíneo no músculo cardíaco. Este método é amplamente utilizado na investigação diagnóstica para avaliar a perfusão miocárdica e identificar possíveis anormalidades, incluindo a doença arterial coronariana (DAC). O uso de novos radiofármacos e protocolos de imagem específicos permite que a avaliação cardíaca seja mais precisa, melhorando os desfechos clínicos. Por isso, este trabalho tem como objetivo revisar os avanços tecnológicos que auxiliaram a aprimorar essa técnica de imagem como câmaras de CZT e o uso da inteligência artificial. Além disso, com os avanços na área da Medicina Nuclear, surgem também novas discussões sobre os aspectos éticos e de segurança da população.

**Palavras-chave:** Cintilografia de Perfusão Miocárdica; Cardiologia Nuclear; Doença Cardiovascular; Imagem Cardiovascular; Medicina Nuclear.

### ABSTRACT

Myocardial perfusion scintigraphy is a diagnostic imaging technique that provides valuable insights about the blood flow to the heart muscle. This technique is widely used in diagnostic investigation to assess myocardial perfusion and identify potential abnormalities, including Coronary Artery Disease (CAD). The use of novel radiotracers and specific imaging protocols allows for a more precise evaluation of cardiac function, leading to better clinical outcomes. Therefore, this paper aims to review technological advances that refined this imaging technique, such as CZT cameras and artificial intelligence utilization. Besides, as Nuclear Medicine advances, novel discussions arise regarding ethical aspects and biosafety of society.

**Keywords:** Myocardial Perfusion Scintigraphy; Nuclear Cardiology; Cardiovascular Disease; Cardiovascular Imaging; Nuclear Medicine.

### INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a maior questão de saúde pública do planeta e compõem a maior porcentagem da carga global de morbidade. O estudo Global Burden of Disease (GBD), conduzido pela Universidade de Washington, relata o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral como as principais doenças que mais comprometem a qualidade de vida.<sup>(1)</sup>

No Brasil, as doenças cardiovasculares afetam desproporcionalmente o estrato mais vulnerável da população pela falta de acessibilidade à saúde, sendo responsáveis por aproximadamente um terço das mortes no país. De 1990 até 2019,

a Doença Arterial Coronariana (DAC), definida por IAM prévio, angina estável ou insuficiência cardíaca isquêmica, teve aumento na prevalência de 1,48 milhão para mais de 4 milhões de pessoas. Além disso, a DAC atingiu 171.246 mortes, correspondendo a 12% do total de mortes no país.<sup>(2)</sup>

O diagnóstico precoce e preciso da DAC é fundamental para a definição de estratégias de manejo eficazes para redução da morbidade e mortalidade. Os exames não invasivos têm papel significativo no diagnóstico da DAC, assim como na estratificação de risco e na seleção de pacientes com maior probabilidade de benefício com a revascularização. O teste ergométrico (TE), por ter menor custo e ser de fácil realização e interpretação, é um dos exames mais utilizados para a identificação de isquemia miocárdica, e é baseado na monitoração por eletrocardiograma e em sinais clínicos como comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca durante o exercício físico. No entanto, o TE pode ser limitado por diversos motivos, como a capacidade física do paciente, a presença de anormalidades no eletrocardiograma já presentes no repouso e mesmo o uso de medicamentos que afetem a frequência cardíaca ou o traçado eletrocardiográfico.<sup>(3)</sup>

Nos últimos anos o uso de exames com imagem se tornou o padrão para detecção de DAC. Porém, o TE é ainda valioso, e apesar das limitações citadas e da acurácia menor que a dos métodos de imagem, tem sido reservado para situações como pacientes com

baixa probabilidade pré-teste de DAC ou para avaliação da resposta clínica ao exercício.<sup>(4)</sup> Entre os exames de imagem mais empregados destacamos também o ecocardiograma transtorácico, capaz de avaliar a motilidade segmentar do ventrículo esquerdo em repouso e sob estresse induzido por exercícios ou fármacos, visando evidenciar a presença e extensão da isquemia através de anormalidades de contração.<sup>(5)</sup> Também destacamos, entre os exames funcionais, a ressonância magnética cardiovascular que permite a avaliação da anatomia cardíaca e vascular, da função ventricular, da perfusão miocárdica e a caracterização tecidual de forma acurada, reproduzível, sendo capaz de fornecer todas essas informações juntas, em um único exame, porém a técnica requer equipamentos e expertise que não são disponíveis de modo amplo. A tomografia computadorizada cardíaca é uma técnica de imagem anatômica que oferece duas principais modalidades úteis para o diagnóstico da DAC: (1) escore de cálcio, que é muito útil para estratificação de risco cardiovascular em pessoas assintomáticas, por meio da detecção de aterosclerose subclínica e; (2) angiotomografia coronariana, onde se avalia a presença, extensão e severidade de obstruções coronarianas epicárdicas.<sup>(6,7)</sup> A principal vantagem da angio-TC é a detecção anatômica de lesões coronárias com alta sensibilidade; por outro lado, a especificidade é relativamente baixa quando na presença de artefatos decorrentes de grande calcificação coronária.<sup>(3,5)</sup>

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é a técnica de imagem mais frequentemente empregada para o diagnóstico de DAC na prática clínica. Dados recentes sobre as tendências de uso dos métodos de imagem cardiovasculares nos Estados Unidos da América mostram que o uso da cintilografia supera todos os demais métodos de imagem somados. Também cabe destacar o notável crescimento de outra técnica de medicina nuclear, a Tomografia por Emissão de Pósitrons em cardiologia (PET-CT), que alia a quantificação absoluta do fluxo sanguíneo do miocárdio com a avaliação comparativa semiquantitativa da perfusão miocárdica.<sup>(8)</sup> São vários os motivos para esta utilização predominante da cintilografia miocárdica como método para diagnóstico da DAC: (1) há uma grande confiabilidade clínica na técnica em decorrência de sua maior sensibilidade e especificidade em comparação com TE, em especial em pacientes com limitação ao exercício e naqueles com achados anormais no ecocardiograma (ECG); (2) há maior disponibilidade da técnica e cobertura pela assistência pública e suplementar da saúde; (3) há uma grande acurácia em grupos de maior risco, como pacientes com DAC prévia e revascularizados; (4) maior possibilidade de uso em pacientes com alergias ao contraste iodado ou com claustrofobia e (5) há uma robusta padronização e harmonização da técnica com ampla literatura demonstrando a sua efetividade.<sup>(9)</sup> Além de avaliar de modo acurado a perfusão

miocárdica, permitindo o diagnóstico e a avaliação do prognóstico da DAC, a cintilografia miocárdica consegue avaliar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, os volumes ventriculares, o sincronismo ventricular e, mais recentemente, a reserva do fluxo coronariano, sendo uma poderosa ferramenta para guiar a terapêutica de pacientes com DAC.<sup>(10-13)</sup> Além disso, em equipamentos híbridos, que aliam a cintilografia à tomografia computadorizada (SPECT-CT), é possível, além das informações funcionais, obter dados referentes à calcificação coronariana, que tem implicações diagnósticas e prognósticas relevantes.

À medida que o conhecimento sobre a cintilografia miocárdica rapidamente se transformou nos últimos anos, propomos realizar aqui uma revisão narrativa sobre as aplicações clínicas da técnica e os seus avanços recentes, incluindo atualização dos equipamentos, radiotraçadores, protocolos e dos *softwares*, em especial com a integração do uso da inteligência artificial, permitindo o melhor uso dessas tecnologias.<sup>(14-16)</sup>

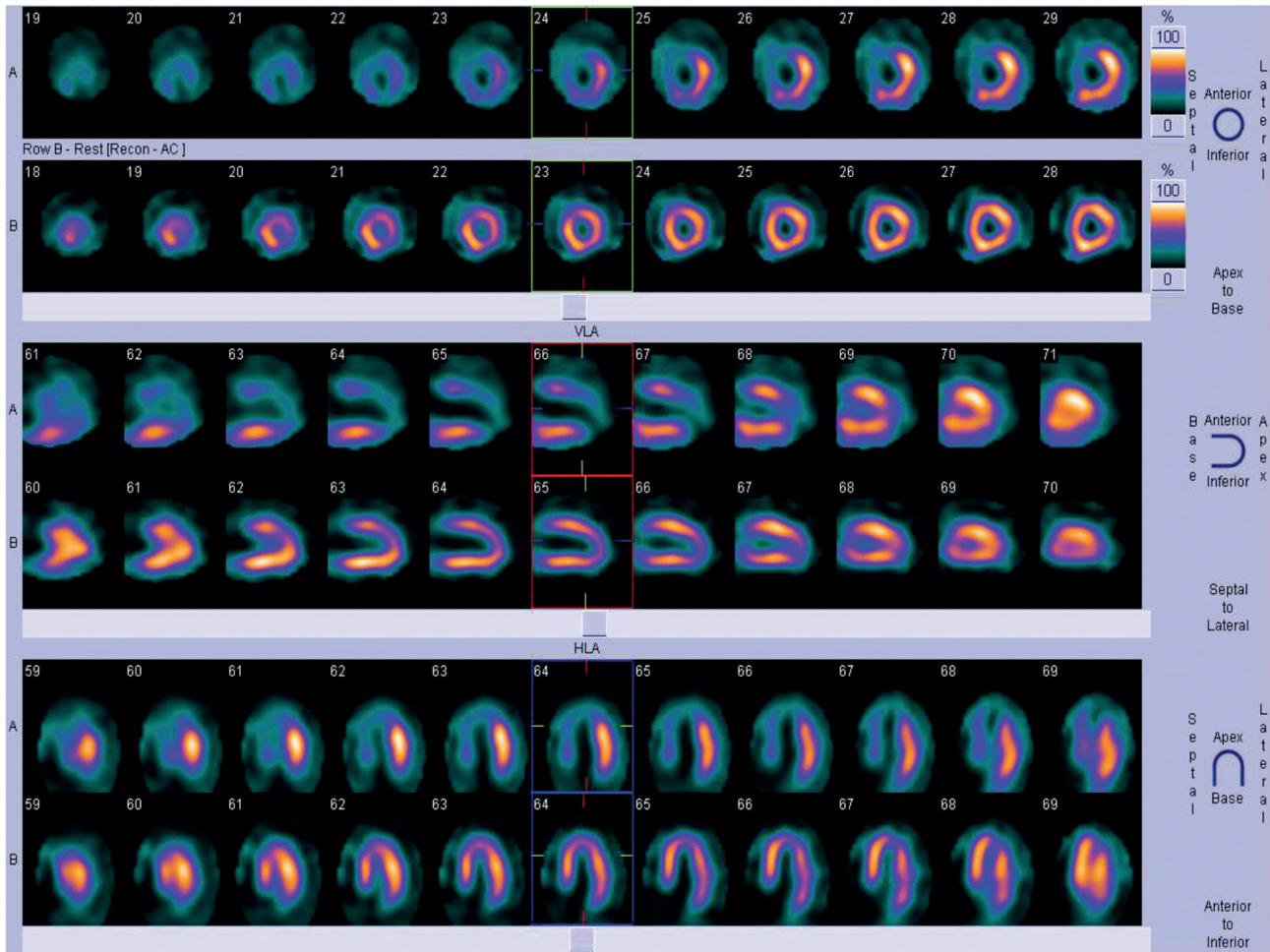
## ASPECTOS TÉCNICOS DA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é um método funcional de detecção de DAC e tem por base evidenciar o mecanismo fisiopatológico definidor de isquemia miocárdica, que é a desproporção entre a oferta de suprimento sanguíneo para o miocárdio de acordo com as necessidades

fisiológicas. Durante um exercício físico, as demandas de oxigênio e de fluxo sanguíneo no miocárdio aumentam e levam o fluxo coronariano a aumentar algumas vezes em relação ao repouso através de um fenômeno bem regulado de vasodilatação coronariana, que é predominantemente mediado na microcirculação. Utilizando radiotraçadores que se distribuem no miocárdio de forma proporcional ao fluxo sanguíneo, conseguimos determinar e quantificar a extensão da presença de áreas em que há uma incapacidade de vasodilatação adequada durante o estresse. O exame normalmente ocorre em repouso e em estresse, com a administração de radionuclídeos de perfusão miocárdica, como tecnécio-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) sestamibi ou, menos frequentemente, o tálio-201 (Tl-201), por via intravenosa. O fármaco injetado levará à emissão de raios gama em quantidade proporcional à perfusão dos tecidos cardíacos e sua fixação nestes tecidos. Dessa forma, as áreas de menor captação indicam regiões de isquemia relativa ou absoluta (Figura 1) ou, quando reduzida em repouso e em estresse, indicarão áreas de fibrose miocárdica. A etapa de estresse pode ser realizada através de exercício físico quando possível, porém há a possibilidade de injeção de adenosina, dipiridamol e dobutamina para o estresse farmacológico. O estresse farmacológico quando resultante do uso de vasodilatores (adenosina ou dipiridamol) raramente causa isquemia miocárdica verdadeira, e

é capaz de demonstrar áreas em que a vasodilatação está comprometida no estresse, pois na presença de lesões coronarianas que limitem o fluxo sanguíneo há uma progressiva vasodilatação em repouso para manutenção da perfusão miocárdica. Quando há necessidade de vasodilatação durante o estresse, os mecanismos compensatórios podem estar exauridos e observamos uma heterogeneidade da vasodilatação, que é vista como uma redução da perfusão miocárdica regionalmente nas regiões em que há lesões coronarianas obstrutivas.<sup>(9)</sup>

O estresse físico é o método de escolha para a cintilografia miocárdica de estresse, pois fornece informações preciosas que se somam às obtidas pelos achados cintilográficos, como o estado hemodinâmico e a apresentação clínica de sintomas durante o exercício. Geralmente utiliza-se esteira ergométrica para realização do exercício, podendo este ser realizado também com bicicleta ergométrica. Diversos protocolos podem ser aplicados com o objetivo de aumentar o fluxo sanguíneo coronariano, como o protocolo de Bruce ou o de rampa. Na ausência de contraindicações absolutas ou relativas deve ser a modalidade preconizada. O objetivo do estresse sempre deve ser atingir o máximo de esforço que o paciente puder alcançar, sendo limitado por sintomas. Quando o paciente não atinge a frequência cardíaca submáxima (85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade), preconizamos a realização do



**Figura 1**

Cintilografia de perfusão do miocárdio demonstrando defeito reversível no estresse configurando uma extensa carga isquêmica (> 10% do miocárdico do ventrículo esquerdo) em parede anterior, septal e apical. Ao cateterismo foi demonstrada a presença de lesão de tronco de artéria coronária esquerda.

estresse farmacológico, com o objetivo de manter a adequada sensibilidade do exame para o diagnóstico de DAC. O estresse farmacológico com vasodilatador como adenosina, dipiridamol ou regadenoson (este não disponível no Brasil) deve ser preferido em caso de limitação muscular ou esquelética, insuficiência vascular periférica, doenças neurológicas, obesidade ou presença de

bloqueio de ramo esquerdo. Em um contexto clínico de asma brônquica, bloqueio atrio-ventricular, estenose significativa e bilateral de carótidas, pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg, alergias a fármacos, síndrome coronariana aguda com evolução de menos de 24 horas e bradicardia sinusal com frequência cardíaca abaixo de 40 bpm, o uso de vasodilatadores deve ser evitado.<sup>(17)</sup>

Na vigência de contraindicação para estresse físico ou farmacológico vasodilatador, a opção mais frequentemente empregada é a realização de estudo com dobutamina. O efeito inotrópico e cronotrópico positivo da dobutamina acarreta aumento do consumo de oxigênio e da pressão arterial, promovendo vasodilatação e aumento do fluxo coronário tal qual o exercício físico. Os territórios irrigados por artérias comprometidas não aumentarão o fluxo na mesma proporção dos territórios sem obstrução, causando heterogeneidade na perfusão, o que refletirá na quantidade de captação do radiotraçador pelos cardiomiócitos.<sup>(9)</sup>

A sensibilidade, especificidade e acurácia da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) para o diagnóstico de doença arterial coronariana (DAC) variam de acordo com a população estudada e com o método de análise utilizado. Em geral, a sensibilidade da CPM é alta, variando de 85% a 95%. Isso significa que a CPM é capaz de detectar com alta probabilidade a presença de DAC em pacientes com suspeita clínica da doença. A especificidade da CPM é um pouco menor, variando de 65% a 85%. Isso significa que a CPM pode apresentar resultados falsos positivos em pacientes sem DAC. A acurácia da CPM é intermediária, variando de 75% a 90%.<sup>(14,18)</sup> A principal limitação para a adequada interpretação das imagens cintilográfica é a interferência que partes moles (tecidos da mama ou tecidos subdiafragmáticos

mais frequentemente) causam no trajeto dos raios gama, um fenômeno denominado de atenuação. A atenuação ocorre pela interação da radiação com estes tecidos e leva à redução da qualidade das imagens e pode reduzir tanto a sensibilidade quanto a especificidade da técnica. Diversas formas de correção da atenuação são empregadas com sucesso na prática clínica para melhorar a acurácia do exame, como o uso dos raios X para formação de mapas de correção, utilização de aquisições em múltiplas posições (prona ou sentado) e mesmo o uso de correção de atenuação com algoritmos de inteligência artificial.<sup>(19-25)</sup>

## **USO CLÍNICO DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA**

A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é mais frequentemente empregada para o diagnóstico de isquemia miocárdica em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana, seja em pacientes estáveis ou em pacientes admitidos com suspeitas de doença coronariana instável. Os pacientes com probabilidade intermediária a alta de doença coronariana são os que mais se beneficiam da realização do exame, sendo esta indicação amplamente referendada por diretrizes de sociedades internacionais como a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Norte-Americana de Cardiologia.<sup>(4,26)</sup> Conforme os pacientes apresentam maior probabilidade de doença coronariana, maior o benefício da utilização de uma técnica funcional em relação às técnicas

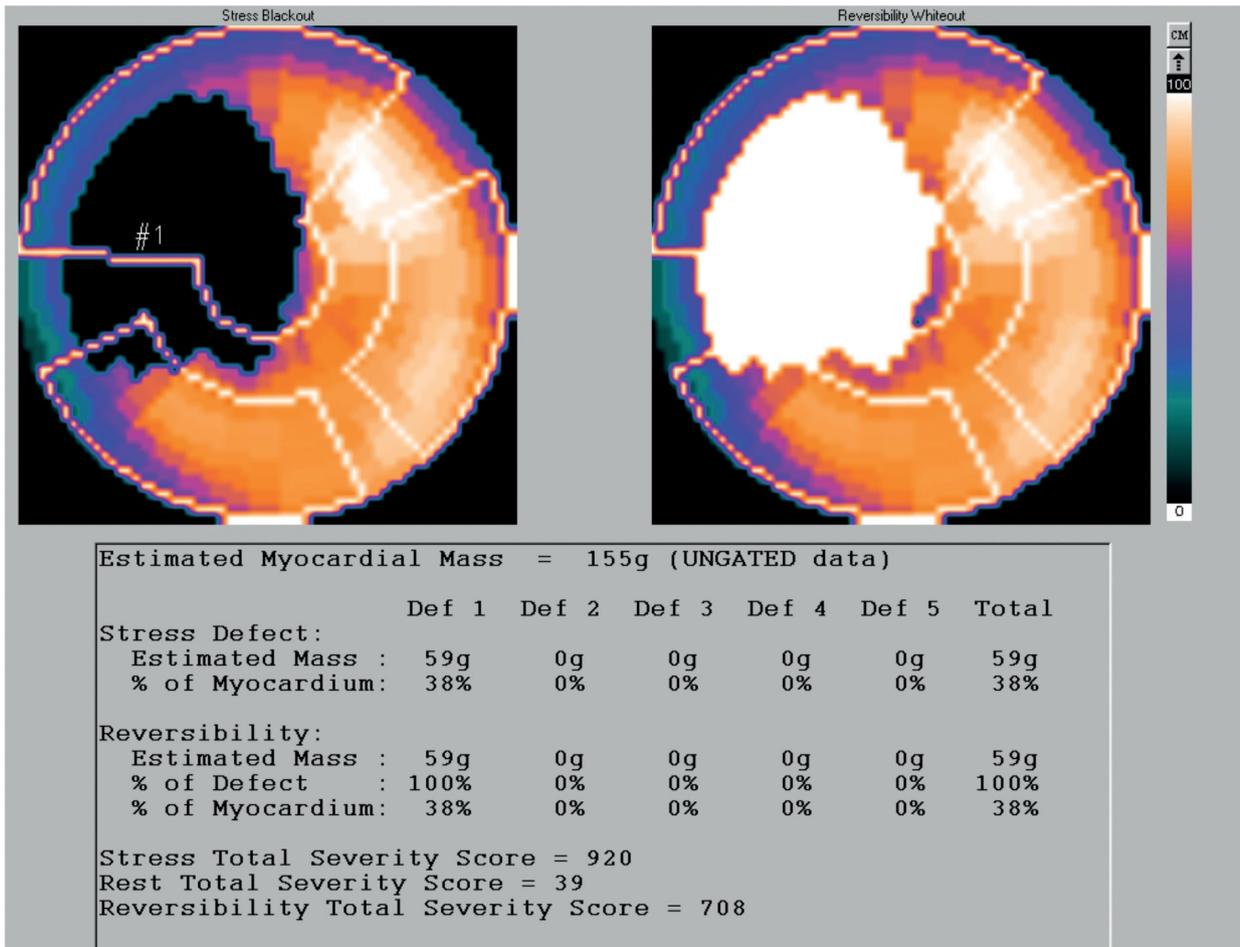
anatômicas, como a angiotomografia das artérias coronarianas.<sup>(26)</sup>

Uma indicação frequente da cintilografia miocárdica é para avaliar a gravidade e a repercussão funcional da doença coronariana. Frequentemente encontramos pacientes com lesões coronarianas ditas intermediárias (entre 40% a 75% de estenose) e em quem não temos certeza se causam limitação ao fluxo coronariano e/ou são a causa dos sintomas dos pacientes. Neste caso a cintilografia é muito útil para identificar a causa dos sintomas e correlacionar os achados anatômicos com a sua significância funcional. A revascularização miocárdica tem como um dos principais objetivos o alívio da isquemia miocárdica e com poucas exceções é indicada revascularização de uma área de miocárdio que não está sob risco de isquemia em decorrência de uma lesão limitante do fluxo.<sup>(14,27-29)</sup>

Um dos pontos fortes da CPM é a sua capacidade de estratificar o risco de desfechos adversos em longo prazo através da quantificação da área de isquemia miocárdica, o que guarda correlação com desfechos em longo prazo. Uma forma comum de expressar a quantificação dos defeitos de perfusão é o mapa polar, que é a representação bidimensional da perfusão miocárdica. O mapa é dividido em 17 segmentos, organizados em um formato de alvo, semelhante a um alvo de dardos. Cada segmento representa uma área específica do coração. A intensidade

da coloração do segmento no mapa polar indica a perfusão do músculo cardíaco nessa área. Os segmentos com perfusão normal são mostrados em cores intensas. Os segmentos com perfusão reduzida ou ausente são mostrados em preto e os segmentos que têm melhora da perfusão no repouso em relação ao estresse, áreas de isquemia, são destacados em branco (Figura 2). A revascularização precoce de pacientes com mais de 10% de isquemia de acordo com a cintilografia parece ser benéfica, conforme demonstrado em estudo recente com mais de 19 mil pacientes que mostrou associação redução nos eventos cardiovasculares adversos.<sup>(30)</sup> No estudo randomizado ISCHEMIA os pacientes com áreas de isquemia extensas se beneficiaram da realização de revascularização miocárdica, como adjunta ao tratamento clínico, com redução da presença de sintomas persistentes e melhora da qualidade de vida.<sup>(31)</sup>

Além da avaliação diagnóstica e prognóstica a cintilografia também é utilizada para monitoração do tratamento da doença coronariana, na avaliação pré-operatória, na pesquisa de miocárdio viável e na detecção de isquemia em pacientes assintomáticos de alto risco, como aqueles com exames demonstrando calcificação significativa das artérias coronárias (score de cálcio > 100) ou lesões obstrutivas em artérias coronárias. A Tabela 1 lista algumas das principais indicações da cintilografia de perfusão miocárdica.



**Figura 2**

Mapa polar da cintilografia de perfusão miocárdica de estresse e repouso do paciente da Figura 1. Nestas imagens são comparadas as áreas de captação do radiotraçador com um banco de dados de imagens de pacientes normais e se faz uma avaliação quantitativa da extensão e da intensidade da isquemia miocárdica. Neste caso há 38% do miocárdio do ventrículo esquerdo com defeitos reversíveis indicando isquemia importante.

**Tabela 1**

Principais aplicações da Cintilografia de Perfusão Miocárdica

<b>Aplicações da Cintilografia Miocárdica na Doença Coronariana</b>	Diagnóstico em pacientes com angina ou suspeita de equivalentes anginosos
	Investigação e resultados de teste de estresse diagnósticos inconclusivos
	Avaliação pré-operatória para cirurgia não cardíaca
	Avaliação da resposta ao tratamento medicamentoso ou revascularização miocárdica
	Avaliação de viabilidade miocárdica
	Pacientes assintomáticos com escore de cálcio elevado
	Estratificação de risco de eventos cardiovasculares adversos
	Seleção de pacientes para revascularização miocárdica

## IDENTIFICAÇÃO DE PACIENTES DE ALTO RISCO

A cintilografia de perfusão miocárdica se mostra como um exame apropriado para pacientes sintomáticos com DAC, diagnosticados ou não, que possuem risco para um evento cardiovascular.<sup>(32)</sup> A presença de determinados achados nos exames cintilográficos destes pacientes são especialmente importantes, pois indicam um risco aumentado destes desfechos adversos (>3% de mortalidade anual), sendo que os mais importantes são:

- a. **Extensos defeitos de perfusão miocárdica:** áreas de isquemia miocárdica extensas (acima de 20% do ventrículo esquerdo) ou áreas de isquemia em múltiplos territórios coronarianos são associados a piores desfechos.
- b. **Disfunção ventricular esquerda** em repouso ou queda transitória da função sistólica ventricular esquerda. A presença de fração de ejeção do VE em repouso ou após estresse abaixo de 45% é indicativo de maior risco, bem como a queda de 10% na fração de ejeção após estresse em comparação com os valores de repouso, achado este frequentemente associado ao atordoamento miocárdico.
- c. **Dilatação transitória da cavidade ventricular esquerda após estresse**, que também está associada à disfunção ventricular esquerda isquêmica.
- d. **Captação pulmonar aumentada** de <sup>99m</sup>Tc-sestamibi ou de <sup>201</sup>Tálio após estresse.

## AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO FLUXO SANGUÍNEO CORONARIANO ATRAVÉS DA CINTILOGRAFIA COM CÂMARAS DE SPECT CZT

As técnicas de medicina nuclear são capazes de avaliar de modo quantitativo o fluxo sanguíneo do miocárdio (FSM, medido em mililitros por minuto por grama de miocárdio) e a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (RFSM, que é definida como a razão entre o FSM de estresse e de repouso). Essas medições absolutas do FSM permitem uma quantificação mais precisa do efeito das estenoses coronárias focais na irrigação do miocárdio e conseguem mensurar o impacto funcional de outras formas de lesões coronárias como a aterosclerose difusa e disfunção microvascular. A tomografia por emissão de pósitrons com traçadores de perfusão, como o <sup>82</sup>Rubídio ou <sup>13</sup>N-Amônio, tem sido considerada o método padrão para a avaliação quantitativa do FSM e ampla literatura tem demonstrado ser uma grande ferramenta clínica.<sup>(33,34)</sup>

A mensuração quantitativa do fluxo miocárdico é útil por diversos motivos, destacando-se a melhoria na detecção da extensão e gravidade da limitação do fluxo em pacientes com doença coronariana, permitindo a detecção de casos de isquemia balanceada do miocárdio (situações em que a avaliação comparativa da perfusão miocárdica entre as paredes do ventrículo esquerdo pode levar a falsos negativos), bem como a avaliação de doença microvascular.

Uma reserva de fluxo sanguíneo miocárdico normal (RFSM > 2,0) exclui de modo efetivo DAC epicárdica de alto risco, sendo associada a menos de 3% de chance de lesão de tronco de coronária esquerda ou doença trivascular na angiografia invasiva.<sup>(35,36)</sup> Da mesma forma, a presença de um Fluxo Sanguíneo no Estresse (FSE) normal e uma Reserva de Fluxo Miocárdico (RFM) acima de 2,0, mesmo em um paciente com aterosclerose obstrutiva, exclui de modo seguro a DAC epicárdica obstrutiva e doença coronariana microvascular como causas dos sintomas dos pacientes.<sup>(37)</sup> Mais importante do que a capacidade diagnóstica das medidas do fluxo sanguíneo do miocárdio parece ser a implicação prognóstica destas informações. Uma RFSM acima de 2,0 está associada a baixo risco de eventos cardíacos adversos, incluindo morte cardíaca e infarto do miocárdio. Da mesma forma, uma redução do FSE e/ou da RFMS se associam a maior risco de eventos cardíacos adversos:<sup>(38)</sup>

- a) RFM e FSE concordantemente anormais se associam com maior alto risco (mortalidade cardíaca > 3%/ano)
- b) RFM e FSE concordantemente normais se associam com menor risco (mortalidade cardíaca < 0,5%/ano)
- c) Discordância: baixo FSE (< 1,8) com RFM preservada (>2,0) identifica pacientes com aterosclerose epicárdica que têm baixo índice de eventos adversos (<1%) e em que a revascularização é de pouco benefício potencial.

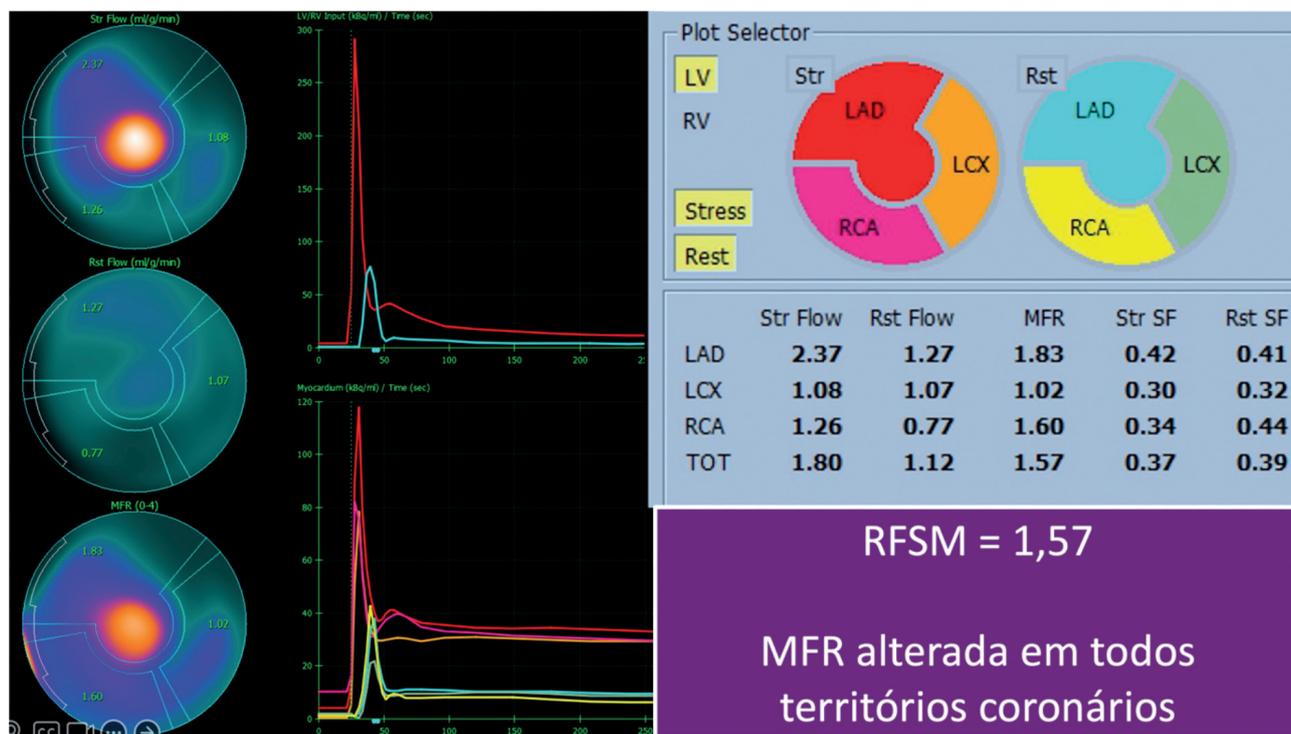
Mais recentemente, equipamentos de cintilografia SPECT com detectores de estado sólido de cádmio-zinco-telúrio (CZT) têm demonstrado capacidade de quantificação do fluxo sanguíneo miocárdio de modo análogo ao obtido em equipamentos de PET.<sup>(39,40)</sup> Estes equipamentos têm maior sensibilidade de contagens de radiação e podem realizar imagens tomográficas dinâmicas SPECT capazes de mensurar o fluxo sanguíneo. Agostini et al.<sup>(12)</sup> realizaram um estudo comparativo com PET como padrão ouro e demonstraram que a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico e da RFSM pela técnica de SPECT-CZT dinâmico com <sup>99m</sup>Tc-sestamibi é factível e confiável. Apesar da técnica superestimar os fluxos de estresse e de repouso, a RFSM foi similar à mensurada pelo PET pelo fato de ser uma razão entre os valores medidos, e assim pouco afetada por superestimativa. De modo encorajador, os pesquisadores demonstraram uma acurácia de 97% da RFSM pelo CZT-SPECT para identificação da RFSM anormal pelo PET. Entretanto, uma limitação observada neste estudo é a quantificação absoluta dos fluxos em comparação com o padrão ouro, pois os valores obtidos para a RFSM tiveram um melhor valor diagnóstico (AUC de 0,96) comparado ao FSM (AUC de 0,77).<sup>(12)</sup> Apesar de demonstradas factibilidade e segurança da técnica em equipamento CZT SPECT, ainda há um grande potencial de melhorias e necessidade de mais estudos com validação em diferentes cenários para torná-la mais

robusta e aumentar a sua aplicabilidade clínica. Estudos recentes demonstraram que técnicas matemáticas de melhorias das imagens podem ter um impacto muito positivo na reprodutibilidade dos achados.<sup>(40)</sup> Na Figura 3 ilustramos a imagem de uma cintilografia com adenosina realizada para a avaliação da RFSM que demonstrou valores difusamente reduzidos em um paciente com história de revascularização miocárdica e que se queixava de cansaço aos esforços. A redução da RFSM global com comprometimento de todos os territórios coronarianos motivou a realização

do estudo coronariano invasivo que confirmou a presença de doença em todas as três artérias coronárias principais, fato insuspeito com a análise isolada das imagens de perfusão miocárdica pela técnica tradicional. Estas informações contribuem de modo muito significativo para o manejo clínico dos pacientes com DAC.

### ASPECTOS ÉTICOS E SEGURANÇA DOS PACIENTES

Os aspectos bioéticos que envolvem exames de imagem na cardiologia muito se relacionam com uma competição criada



**Figura 3**

Cintilografia miocárdica com técnica de aquisição tomográfica dinâmica em equipamento de CZT para realização da medida quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico e da reserva de fluxo demonstrando redução da reserva de fluxo global para 1,57 (valor de referência > 2,0)

entre esses métodos modernos e a prática clínica à beira do leito, em que frequentemente a segunda é abandonada. Atualmente, há uma pressão, inclusive por parte de pacientes, para a realização de exames de modo fútil. Numa visão utilitarista da medicina moderna, prioriza-se a utilização da tecnologia em detrimento da anamnese e do exame físico, terceirizando a clínica para as máquinas. No entanto, para uma prática de saúde adequada, deve-se somar essas duas soberanias da medicina, gerando uma conexão entre o clínico e o médico da área de imagem. O respeito às indicações apropriadas de utilização do exame é fundamental para o melhor uso na prática e para evitar situações de excessos de diagnósticos e de tratamentos (*overdiagnosis e overtreatment*).<sup>(41)</sup>

São baixos os riscos associados à cintilografia de perfusão miocárdica, pois a técnica se destaca como sendo segura e não invasiva, com mortalidade abaixo de 0,01%, sendo importante evitar a sua utilização em pacientes com doença coronariana instável em que o estresse cardíaco pode estar associado a complicações.<sup>(42)</sup> Além disso, o uso de qualquer técnica que envolva radiação ionizante deve ser otimizado e apropriado. A exposição a essas radiações pode causar muitos efeitos adversos, como os estocásticos e os determinísticos.<sup>(43)</sup> Os riscos de ocorrência dos primeiros são diretamente proporcionais à quantidade de radiação recebida e um exemplo é o surgimento de células neoplásicas a partir

de mutações. Já os efeitos determinísticos estão relacionados à morte celular nos tecidos, que pode ou não ser compensada pelo reparo a depender do limiar, o que não ocorre com os níveis utilizados em exames diagnósticos de medicina nuclear. Sob essa perspectiva, a Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA) recomenda “boas práticas” que devem ser seguidas para diminuir essa exposição, como a não utilização de Tl-201 ou duplo-isótopo como protocolo preferencial, a utilização de fase única de estresse e o limite máximo de 36mCi de Tc-99m em uma única injeção. Destacam-se estratégias de redução de doses de radiação que podem ser instituídas por serviços de medicina nuclear, como a utilização de *hardwares* e aparelhos de alta tecnologia para fornecer melhor resolução das imagens e eliminar atenuação de partes moles, ou a utilização de posição prona do paciente em conjunto com fase única de estresse.<sup>(44-46)</sup>

## AVANÇOS TECNOLÓGICOS NA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Muitos dos avanços tecnológicos na cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) estão relacionados à possibilidade de automação do processamento das imagens e das atividades com necessidade de intervenção humana durante a avaliação e elaboração do laudo. Os *softwares* mais atuais já são capazes de realizar algumas tarefas que normalmente são executadas

pelo médico nuclear, como por exemplo a segmentação do ventrículo esquerdo, obtenção de parâmetros quantitativos, gerar mapas polares, realizar correções na segmentação e analisar o exame para emitir um laudo final.<sup>(16)</sup> Uma dificuldade para a implementação em massa dessas ferramentas é a necessidade de intervenção humana em diversos passos para garantir que o trabalho está sendo executado corretamente.<sup>(47)</sup>

Azadani et al.<sup>(30)</sup> avaliaram o impacto da revascularização precoce em relação a eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) com o uso de uma técnica totalmente automatizada para quantificação da isquemia. Essa abordagem apresenta a vantagem de poder ser uniformemente aplicada, com boa reprodutibilidade, em estudos multicêntricos, visto que não depende da experiência das equipes de cada serviço. Este estudo multicêntrico com 19.088 participantes concluiu que a conduta de revascularização em pacientes com isquemia miocárdica quantificada acima de 10% tinha uma redução de eventos cardíacos adversos maiores, diferentemente do que foi proposto pelo estudo ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches).<sup>(31)</sup> Já o estudo de Otaki et al., sobre a mesma base de dados, comparou a capacidade de predição de ECAM com métodos totalmente automatizados em relação à avaliação visual, não relatando diferenças significativas.<sup>(48)</sup> Ao verificar

tais resultados, nota-se que as técnicas automatizadas têm o potencial de uniformizar e melhorar a qualidade das análises, entretanto os resultados são dependentes das técnicas empregadas e do referencial de comparação estabelecido.

Hu et al. utilizaram aprendizado de máquina (*machine learning*) para tomar a decisão de cancelamento da aquisição imagens SPECT em repouso, tendo um prognóstico melhor quando comparado à mesma decisão tomada por médicos ao avaliarem as imagens e seguirem protocolos clínicos.<sup>(49)</sup>

Nota-se que os recentes avanços em medicina nuclear apontam para a automatização de tarefas, redução de tempo com atividades transacionais, ganho de eficiência, melhor poder preditivo e melhor avaliação de risco e prognóstico. Como essas abordagens se baseiam no uso de ferramentas computacionais e estatísticas, é fundamental que se disponha de bases de dados disponíveis, confiáveis e organizadas para desenvolvimento dos modelos.

## USO DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

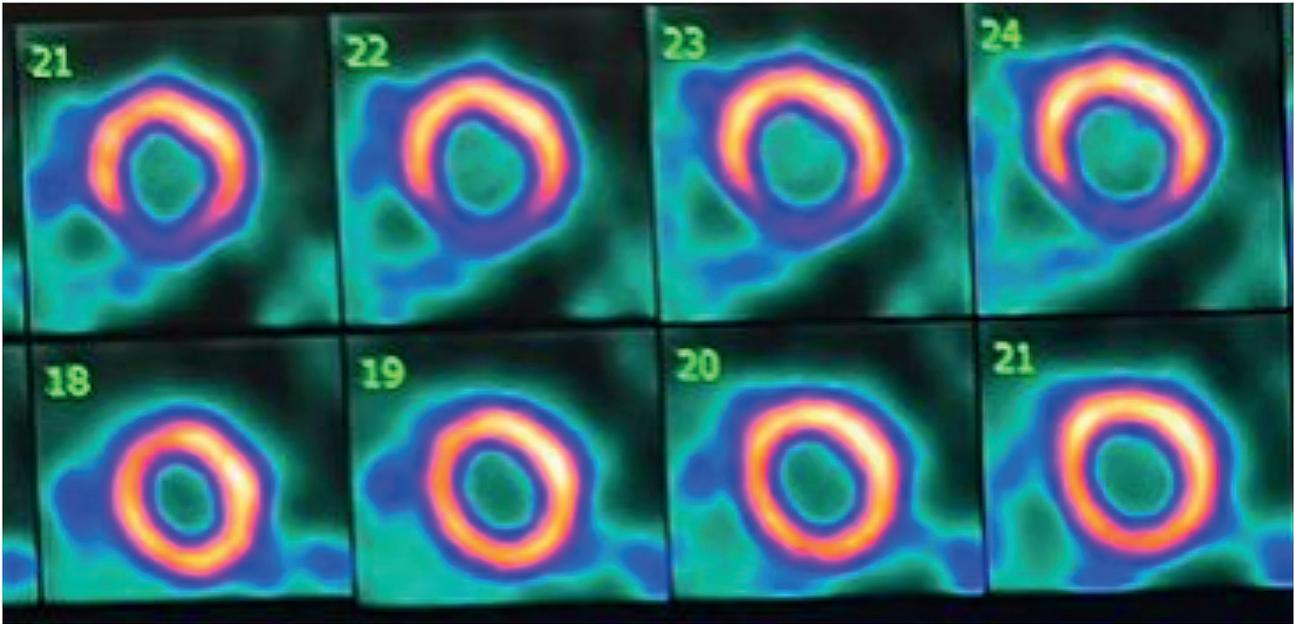
Uma das mais excitantes áreas de desenvolvimento da cintilografia miocárdica é a integração das ferramentas de inteligência artificial. O primeiro registro do termo Inteligência Artificial (IA) ocorreu em uma conferência em 1956 denominada “Dartmouth Summer Research Project on

Artificial Intelligence”, apesar de que discussões anteriores sobre uma “inteligência” associada às máquinas já estivessem sendo investigadas, como por exemplo no teste de Turing em 1950.<sup>(50)</sup> Apesar de difícil definição formal, a IA pode ser descrita como programas de computador que podem simular algumas das características da inteligência humana, como por exemplo o reconhecimento de padrões, entendimento e expressão da linguagem, planejamento, reconhecimento de imagens, sons, dentre outras atividades que integrem mais de uma dessas modalidades.<sup>(51)</sup>

Dentre as principais aplicações em potencial da IA na CPM, pode-se citar a classificação de imagens, segmentação do miocárdio e plano valvar na segmentação do ventrículo esquerdo, melhoria de resolução, correção de artefatos e desvios de aquisição, redução de ruídos para aquisição de imagens com doses ultrabaixas de radiação, reconstrução 3D automática integrando com imagens de tomografia computadorizada, correlação de imagens com múltiplas variáveis clínicas para avaliação de prognóstico e elaboração de laudo de forma semiautomatizada.<sup>(51,52)</sup> Na Figura 4 observamos uma aplicação prática da inteligência artificial já em uso clínico, em que um banco de dados com uso de redes neurais em ferramenta de aprendizado profundo (*deep learning*) contribui para melhora da qualidade de imagens com correção da atenuação dos fótons na parede inferior. A técnica permite a identificação precisa da normalidade da imagem.

Papandrianos et al. aplicaram a IA para construir um modelo preditivo para a presença ou não da doença arterial coronariana, com um conjunto de dados de 647 pacientes. Nesse estudo eles utilizaram somente as imagens, sem nenhuma informação clínica, de modo a comparar as previsões do modelo com a avaliação de dois médicos nucleares experientes. O modelo desenvolvido foi uma rede neural convolucional, nomeado de RGB-CNN (*Red, Green, Blue convolutional neural network*), que obteve resultados de acurácia de 91,86%. Os resultados foram promissores, mas ainda há incertezas de como esse método pode ser efetivamente incorporado à prática clínica.<sup>(52)</sup>

Observa-se que com o avanço dos modelos de IA nos últimos anos, novas ferramentas estão sendo desenvolvidas de modo a melhorar as capacidades diagnósticas dos exames de medicina nuclear. Esses recursos são adicionados ao arsenal dos médicos nucleares, agilizando a execução dos exames e preparação do laudo, além de melhora das capacidades preditivas, configurando benefícios para todas as partes envolvidas. Considerando a multimodalidade das ferramentas de IA podendo receber ou entregar diferentes formatos de dados, como imagens, vídeos, texto e áudio, vale destacar que muitos dos problemas em medicina nuclear ainda estão sendo formulados e provavelmente dependerão da capacidade de processar diferentes tipos de dados de modo a serem mais



**Figura 4**

Na primeira linha observamos a imagem cintilográfica sem correção de atenuação com redução da concentração do traçador na parede inferior. Na linha inferior após utilização do software Truccor® foi realizada a correção de atenuação com banco de dados em ferramenta de *deep learning*. Observar a normalização das imagens com desaparecimento do defeito de perfusão na parede inferior.

generalistas e integrados. A maioria dos estudos identificados na literatura mostra aplicações específicas, sendo a integração e generalização um passo importante para tornar esses modelos de IA mais próximos da capacidade humana.

## CONCLUSÃO

Os avanços contínuos na cintilografia de perfusão miocárdica representam melhorias significativas no campo da medicina cardiovascular. As inovações tecnológicas e metodológicas têm aprimorado a sensibilidade, a especificidade e a precisão

diagnóstica da técnica, permitindo uma avaliação mais refinada da perfusão sanguínea do miocárdio. Além disso, a automação e a quantificação objetiva proporcionam uma abordagem mais eficiente e reproduzível, promovendo uma interpretação clínica mais robusta. À medida que a cintilografia de perfusão miocárdica continua a evoluir, sua capacidade de desempenhar um papel fundamental na identificação precoce e no monitoramento da doença arterial coronariana, bem como na orientação de estratégias terapêuticas, destaca-se como um recurso indispensável na prática clínica contemporânea.

## REFERÊNCIAS

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA, Mensah GA, Abate YH, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec;82(25):2350-473.
2. Maria Moraes de Oliveira G, Campos Caldeira Brant L, Anne Polanczyk C, Carvalho Malta D, Biolo A, Ramos Nascimento B, et al. Cardiovascular Statistics-Brazil 2023. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2023;1-132. Disponível em: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)
3. Mordi IR, Badar AA, John Irving R, Weir-McCall JR, Houston JG, Lang CC. Efficacy of noninvasive cardiac imaging tests in diagnosis and management of stable coronary artery disease. Vol. 13, *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 427-37.
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2019;1-71.
5. Li DL, Kronenberg MW. Myocardial Perfusion and Viability Imaging in Coronary Artery Disease: Clinical Value in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Guidance. *American Journal of Medicine*. 2021 Aug 1;134(8):968-75.
6. de Azevedo JC, Ferreira Junior DS, Vieira FC, Prezotti LS, Simões LS, Nacif MS, et al. Correlation between myocardial scintigraphy and CT angiography in the evaluation of coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(3).
7. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomog. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(4):379-87. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3348589&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Reeves RA, Halpern EJ, Rao VM. Cardiac imaging trends from 2010 to 2019 in the medicare population. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021 Oct 1;3(5).
9. Eduardo Mastrocola L, Juarez Amorim B, Vicente Vitola J, Soares Brandão SC, Blacher Grossman G, Souza Leão Lima De R, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Feb 1;114(2):325-428.
10. Jimenez-Heffernan A, Butt S, Mesquita CT, Massardo T, Peix A, Kumar A, et al. Technical aspects of gated SPECT MPI assessment of left ventricular dyssynchrony used in the VISION-CRT study. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2021 Jun 1;28(3):1165-71.
11. Bailly M, Ribeiro MJ, Angoulvant D. Combining flow and reserve measurement during myocardial perfusion imaging: A new era for myocardial perfusion scintigraphy? Vol. 114, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson s.r.l.; 2021. p. 818-27.
12. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti JJ, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(7):1079-90.
13. Gimelli A, Liga R, Giorgetti A, Favilli B, Pasanisi EM, Marzullo P. Determinants of left ventricular mechanical dyssynchrony in patients submitted to myocardial perfusion imaging: A cardiac CZT study. *Journal of Nuclear Cardiology* [Internet]. 2015; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s12350-015-0247-8>
14. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 May;69(17):2212-41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717303856>
15. de Souza-Filho EM, de Amorim Fernandes F. Deep Learning and Artificial Intelligence in Nuclear Cardiology. In: *Nuclear Cardiology*. Cham: Springer International Publishing; 2021.

16. Filho EM de S, Fernandes F de A, Soares CL de A, Seixas FL, Dos Santos AASMD, Gismondi RA, et al. Artificial intelligence in cardiology: Concepts, tools and challenges-“the horse is the one who runs, you must be the jockey.” Vol. 114. Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2020. p. 718-25.
17. Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016 Jun 1;23(3):606-39.
18. Gimelli A, Pugliese NR, Buechel RR, Coceani M, Clemente A, Kaufmann PA, et al. Myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of patients with coronary artery disease: The AMICO registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Mar 1;23(3):372-80.
19. Pazhenkottil AP, Ghadri JR, Nkoulou RN, Wolfrum M, Buechel RR, Kuest SM, et al. Improved Outcome Prediction by SPECT Myocardial Perfusion Imaging After CT Attenuation Correction. *Journal of Nuclear Medicine [Internet]*. 2011;52(2):196-200. Disponível em: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.110.080580>
20. Wolak A, Slomka PJ, Fish MB, Lorenzo S, Berman DS, Germano G. Quantitative diagnostic performance of myocardial perfusion SPECT with attenuation correction in women. *J Nucl Med [Internet]*. 2008 Jun [Citado em: 2014 Jun 20];49(6):915-22. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483092>
21. Ou X, Jiang L, Huang R, Li F, Zhao Z, Li L. Computed tomography attenuation correction improves the risk stratification accuracy of myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun [Internet]*. 2013;34(5):495-500. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478588>
22. Grüning T, Brogsitter C, Khonsari M, Jones IW, Ormsby PL, Burchert W. X-ray-based attenuation correction of myocardial perfusion scans: practical feasibility and diagnostic impact. *Nucl Med Commun [Internet]*. 2006 Nov;27(11):853-8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021424>
23. Yamauchi Y, Kanzaki Y, Otsuka K, Hayashi M, Okada M, Nogi S, et al. Novel attenuation correction of SPECT images using scatter photopeak window data for the detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol [Internet]*. 2014 Feb [Citado em: 2014 May 22];21(1):109-17. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185582>
24. Hoefflinghaus T, Husmann L, Valenta I, Moonen C, Gaemperli O, Schepis T, Namdar M, Koepfli P, Siegrist PT, Kaufmann PA. Role of attenuation correction to discriminate defects caused by left bundle branch block versus coronary stenosis in single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Clin Nucl Med*. 2008 Nov;33(11):748-51. doi: 10.1097/RLU.0b013e318187ee9c. PMID: 18936604.
25. Takamura T, Horiguchi Y, Kanna M, Matsushita H, Sudo Y, Kikuchi S, et al. Validation of prone myocardial perfusion SPECT with a variable-focus collimator versus supine myocardial perfusion SPECT with or without computed tomography-derived attenuation correction. *Ann Nucl Med*. 2015;29(10):890-6.
26. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Nov 30;78(22):e187-285.
27. De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NHJ, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI for Stable Coronary Artery Disease for the FAME 2 Trial Investigators\*. *N Engl J Med [Internet]*. 2014 [Citado em: 2017 Dec 31];371:1208-17. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1408758>
28. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan, Maron D, Kostuk et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
29. Shaw LJ, Blankstein R, Brown DL, Dhruva SS, Douglas PS, Genders TSS, et al. Controversies in Diagnostic Imaging of Patients With Suspected Stable and Acute Chest Pain Syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul 1;12(7):1254-78.
30. Azadani PN, Miller RJH, Sharir T, Diniz MA, Hu LH, Otaki Y, et al. Impact of Early Revascularization on Major Adverse Cardiovascular Events in Relation to Automatically Quantified Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Mar 1;14(3):644-53.

31. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1395-407.
32. Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, Arsanjani R, Shalev A, Otaki Y, et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016 Jun 1;23(3):530-41.
33. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1639-53.
34. Kitkungvan D, Johnson NP, Roby AE, Patel MB, Kirkeeide R, Gould KL. Routine Clinical Quantitative Rest Stress Myocardial Perfusion for Managing Coronary Artery Disease: Clinical Relevance of Test-Retest Variability. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):565-77.
35. Ziadi MC. Myocardial flow reserve (MFR) with positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT): clinical impact in diagnosis and prognosis. *Cardiovasc Diagn Ther [Internet]*. 2017;7(2):206-18. Disponível em: <http://cdt.amegroups.com/article/view/14599/14845>
36. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, 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 [Internet]*. 2011;58(7):740-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.065>
37. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136(24):2325-36.
38. Taqueti VR, Di Carli MF. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):662-9.
39. Henrique de Souza AC do A, Gonçalves BKD, Tedeschi A, de Souza Leão Lima R. Quantification of coronary flow reserve with czt gamma camera in the evaluation of multivessel coronary disease. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Oct 1;111(4):635-7.
40. de Souza AC do AH, Harms HJ, Martell L, Bibbo C, Harrington M, Sullivan K, et al. Accuracy and Reproducibility of Myocardial Blood Flow Quantification by Single Photon Emission Computed Tomography Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2022 Jun 8; Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.122.013987>
41. Mesquita C. Excess diagnosis in cardiology: the overdiagnosis issue. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2015;28(3):163-4.
42. Eduardo Mastrocola L, Juarez Amorim B, Vicente Vitola J, Soares Brandão SC, Blacher Grossman G, Souza Leão Lima De R, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Feb 1;114(2):325-428.
43. Fernandes F de A, Santos AASMD dos, Oliveira A de, Mesquita CT. Challenges and Opportunities in the use of Ionizing Radiation for Cardiovascular Diseases. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2019.
44. Dondi M, Kashyap R, Pascual T, Paez D, Nunez-Miller R. Quality management in nuclear medicine for better patient care: the IAEA program. *Semin Nucl Med [Internet]*. 2013 May [cited 2014 Jun 22];43(3):167-71. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561453>
45. Orellana P, Mut F, Estrada E, Lette MM, Pellet O, Morozova O, et al. Status of Nuclear Medicine in Latin America and the Caribbean: IAEA Analysis of Development in the Past 6 Years.
46. Rodrigues CVB, Oliveira A, Wiefels CC, Leão M de S, Mesquita CT. Current practices in myocardial perfusion scintigraphy in Brazil and adherence to the IAEA recommendations: Results of a cross-sectional study. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Feb 1;110(2):175-80.

47. Motwani M, Berman DS, Germano G, Slomka P. Automated Quantitative Nuclear Cardiology Methods. Vol. 34, Cardiology Clinics. W.B. Saunders; 2016. p. 47-57.
  48. Otaki Y, Betancur J, Sharir T, Hu LH, Gransar H, Liang JX, et al. 5-Year Prognostic Value of Quantitative Versus Visual MPI in Subtle Perfusion Defects: Results From REFINE SPECT. JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Mar 1;13(3):774-85.
  49. Hu LH, Miller RJH, Sharir T, Commandeur F, Rios R, Einstein AJ, et al. Prognostically safe stress-only single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging guided by machine learning: Report from REFINE SPECT. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Jun 1;22(6):705-14.
  50. Nensa F, Demircioglu A, Rischpler C. Artificial intelligence in nuclear medicine. Journal of Nuclear Medicine. 2019 Sep 1;60(9):29S-37S.
  51. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 73, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2019. p. 1317-35.
  52. Papandrianos NI, Feleki A, Papageorgiou EI, Martini C. Deep Learning-Based Automated Diagnosis for Coronary Artery Disease Using SPECT-MPI Images. J Clin Med. 2022 Jul 1;11(13).
-