

## O PAPEL DA CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA NA AVALIAÇÃO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

**Dr. Gabriel Blacher Grossman**

\* Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Especialista em Cardiologia Nuclear pelo Certification Board of Nuclear Cardiology, Médico da Cardionuclear/Instituto de Cardiologia e do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS.

**Endereço para correspondência:**

Cardionuclear - Av. Princesa Isabel, 395 Porto Alegre, RS, CEP 90620-001  
email: ggrossman@terra.com.br

### Introdução

A cintilografia miocárdica (CM) com cortes tomográficos ("Single Photon Emission Computed Tomography"- SPECT) é um dos métodos diagnósticos não invasivos mais utilizados na investigação e manejo de pacientes com cardiopatia isquêmica (CI). A técnica da CM SPECT baseia-se na injeção de um radiotraçador que se distribui no miocárdio proporcionalmente ao fluxo coronariano. A radiação gama emitida pelo decaimento do radionuclídeo injetado é detectada por uma gama-câmara que produzirá imagens planares do miocárdio. Estas imagens planares serão usualmente adquiridas ao longo de um arco de 180° ao redor do tórax do paciente, desde a projeção oblíqua anterior direita até a projeção oblíqua posterior esquerda, e reconstruídas com o uso de algoritmos matemáticos, o que determinará a distribuição tridimensional do radiotraçador (imagens tomográficas) (1-6).

O método consiste em realizar imagens após a injeção do radiotraçador em repouso e após estresse. O radiotraçador injetado pode ser um radiofármaco, que é um agente (sestamibi ou tetrofosmin) marcado com Tc-99m, ou pode-se utilizar o radioisótopo Tálcio-201. Quando o paciente tem condições físicas e não apresenta contra-indicações clínicas, o estresse em esteira ergométrica é preferível (o protocolo de Bruce é o mais utilizado), por permitir a avaliação de outras variáveis, como sintomas induzidos por esforço, resposta hemodinâmica, presença de arritmias e avaliação da capacidade funcional (5). A discussão das contra-indicações do teste ergométrico fogem aos objetivos deste artigo.

Quando o paciente não tem condições clínicas, como por exemplo baixa capacidade funcional, vasculopatia periférica, neuropatia autonômica, limitações ortopédicas e emocionais, entre outras, ou apresenta contra-indicações para realização de exercício, realiza-se estresse farmacológico preferencialmente com dipiridamol ou adenosina (raramente utilizada em nosso meio devido ao custo). Em pacientes que estão em uso de medicamentos cronotrópicos negativos (betabloqueador, bloqueador dos canais do cálcio, etc) opta-se pela realização do estresse farmacológico quando a finalidade do exame é apenas diagnóstica. A acurácia diagnóstica do estresse farmacológico não depende da frequência cardíaca atingida, ao contrário do estresse com exercício em esteira. Se o paciente tem condições de deambular na esteira e não apresenta contra-indicações, pode-se associar exercício leve ao estresse farmacológico, pois esta associação diminui os efeitos adversos do dipiridamol e melhora a qualidade da imagem. Os efeitos adversos mais frequentes são secundários à vasodilatação, como cefaléia, calor e hipotensão. Raramente, observa-se broncoespasmo e distúrbios de condução atrioventricular. A dor torácica durante o estresse com dipiridamol ou adenosina não é específica para isquemia miocárdica, pelo fato da mesma estar relacionada ao estímulo de receptores de adenosina após estresse

com estes fármacos. No entanto, o infradesnível do ST após estresse vasodilatador é sinal específico de isquemia por ser secundário a roubo coronariano. Os efeitos adversos causados por dipiridamol são revertidos com aminofilina e a administração desta droga na recuperação é realizada de rotina na maior parte dos serviços de Cardiologia Nuclear. Recentemente agonistas específicos do receptor de adenosina A2A têm sido desenvolvidos com o objetivo de provocar vasodilatação coronariana específica sem os outros efeitos adversos provocados pelo estímulo dos outros receptores de adenosina, responsáveis pelos efeitos adversos provocados pelo estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina. As principais vantagens destes novos agentes são a aplicação em bolus e a possibilidade de utilização em pacientes com broncoespasmo ou distúrbio de condução avançado (7).

Pacientes com pressão arterial sistólica abaixo de 90mmHg não devem ser submetidos a estresse vasodilatador. Asma, DPOC ou BAV de segundo ou terceiro grau também são contra-indicações para a realização de estresse com dipiridamol ou adenosina, optando-se então pela realização de estresse farmacológico com dobutamina, em protocolo similar ao utilizado pelo ecocardiograma de estresse. As principais contra-indicações para o uso de dobutamina são arritmias supraventriculares com alta resposta, história de taquicardia ventricular, obstrução na via de saída do VE, estenose aórtica crítica, hipertensão não controlada, dissecação de aorta ou grande aneurisma aórtico. Os efeitos adversos mais freqüente são palpitações, dor torácica, dispnéia, cefaléia, calorões e o surgimento de arritmias supra ou ventriculares (5,8).

### Diagnóstico de Cardiopatia Isquêmica

A CM baseia-se na comparação das imagens de estresse e de repouso. Quando a distribuição do radiofármaco no miocárdio for semelhante nas duas etapas, as cavidades ventriculares e a espessura das paredes forem adequadas ao biótipo do paciente e a função do ventrículo esquerdo estiver nos limites da normalidade, a CM é considerada normal (figura 1). Quando há obstrução coronária significativa, ocorre redução da reserva coronariana e hipoperfusão durante o estresse. Se esta alteração for reversível em repouso, evidencia-se isquemia e se a alteração for fixa, possivelmente está relacionada a infarto (ver sessão de viabilidade miocárdica) (Figuras 2 e 3). A isquemia moderada ou severa pode causar disfunção sistólica manifestando-se como disfunção segmentar ou global do ventrículo esquerdo com melhora em repouso. Se a alteração perfusional for secundária a infarto, a anormalidade funcional será observada em repouso e após estresse.

A CM permite diagnosticar a severidade e extensão da isquemia e determinar qual o território coronariano comprometido. O uso de programas de análise semi-quantitativa e quantitativa possibilita a quantificação da isquemia em escores de severidade (summed stress score – SSS, summed rest score – SRS e summed differential

score – SDS) e da extensão de miocárdio comprometido. O SSS, por exemplo, é considerado normal se  $< 4$ , levemente anormal se 4-8, moderadamente anormal se 9-13 e se  $> 13$  severamente anormal. A quantificação da severidade e extensão da isquemia apresenta importante valor prognóstico (Figuras 4a e 4b) (9). O estudo sincronizado com o eletrocardiograma (gated) permite a análise funcional do ventrículo esquerdo e a obtenção dos volumes sistólico e diastólico finais e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A possibilidade de avaliar a cinesia segmentar e global do ventrículo esquerdo aumentou a acurácia diagnóstica da CM e acrescentou informação prognóstica aos achados perfusionais (10,11).

Os artefatos causados por atenuação por tecidos moles, espalhamento (“scatter”) e redução da resolução espacial distância-dependente degradam a qualidade da imagem da CM SPECT diminuindo a acurácia do método. Os artefatos por atenuação mamária, atenuação pela parede torácica lateral (pacientes obesos), pelo abdômen e por atenuação diafragmática podem mimetizar anormalidades reais da perfusão miocárdica, diminuindo a especificidade e a taxa de normalidade (“normalcy rate”) do teste (12,13). Revisão das imagens planares sequenciais (“raw data”), estudo cintilográfico em posição prona (decúbito ventral) (14,15) e estudo sincronizado com o eletrocardiograma (“gated”) (11) auxiliam no reconhecimento e na redução dos artefatos de atenuação, otimizando a interpretação do exame. No entanto, estas técnicas solucionam indiretamente o problema e apresentam limitações específicas. A correção de atenuação é uma solução direta para reduzir os efeitos deletérios dos diferentes tipos de atenuação, aumentando a acurácia do método. Diversos estudos publicados na literatura relataram aumento da especificidade e da taxa de normalidade dos estudos de perfusão miocárdica com o uso de técnicas de correção de atenuação (CA), sem perda significativa de sensibilidade para detecção de cardiopatia isquêmica (CI). Estas evidências tornaram esta técnica uma ferramenta eficaz para aumentar a acurácia da CM e utilizada em diversos laboratórios de Cardiologia Nuclear, sendo recomendado o seu uso, sempre que possível, pelas Sociedades Americanas de Medicina Nuclear e Cardiologia Nuclear (16).

A sensibilidade, especificidade e taxa de normalidade (utilizada para corrigir o viés de referência) da CM para o diagnóstico de DAC é de 88%, 74% e 91%, respectivamente (5). Recentemente foram revisadas as indicações clínicas consideradas apropriadas para a utilização da CM (tabela) (17).

### Valor Prognóstico

Além do diagnóstico de cardiopatia isquêmica, a CM tem uma grande utilidade na estratificação de risco de pacientes com cardiopatia isquêmica suspeita ou estabelecida. Diversos estudos demonstraram um alto valor preditivo negativo de uma CM normal. (99%). A probabilidade do paciente apresentar um evento cardíaco em um período de até 2 anos é inferior a 1% se o exame for normal (18,19). Esta taxa é um pouco maior (entre 1 a 2%) em pacientes diabéticos e submetidos a estresse farmacológico. Pacientes com estudo perfusional normal que apresentaram infradesnível do segmento ST induzido por adenosina ou dipiridamol apresentam uma prevalência maior de cardiopatia isquêmica (20), sendo necessário outro método diagnóstico para confirmar ou não CI. Isto se deve pelo fato de que uma porcentagem muito pequena da população pode apresentar CI multivascular que não é evidenciada pela CM por se tratar de um método de avaliação relativa da perfusão, que não evidencia isquemia difusa. Nestes casos, além da alteração eletrocardiográfica, é comumente observada dilatação transitória da cavidade ventricular esquerda ou queda da fração de ejeção induzidas pelo estresse, o que determina que o médico que está avaliando o caso não considere o exame normal, apesar do padrão perfusional não apresentar alterações significativas.

A CM anormal determina um risco maior do paciente

apresentar eventos cardíacos. Como citado anteriormente, este risco é maior a medida que a extensão e os escores de severidade aumentam, o que possibilita uma quantificação mais aprimorada do risco do paciente (18). A associação destas informações com a informação funcional apresenta acréscimo na informação prognóstica da CM (10,11).

O alto valor diagnóstico e prognóstico permitiu que a CM se destacasse como método de avaliação não-invasiva em diversas situações clínicas. Diversos estudos, sendo o mais recente o INSPIRE, demonstraram que a CM permite que se faça uma segura estratificação de risco adequada após 48 horas de um infarto do miocárdio não complicado, o que obviamente repercute no tempo de internação e na melhor estratégia terapêutica a ser utilizada. Este estudo avaliou prospectivamente 728 pacientes após infarto não complicado que foram submetidos à CM com estresse com adenosina. Os pacientes categorizados como baixo risco apresentaram mortalidade menor que 1% em 1 ano (21).

Devido a seu alto valor preditivo negativo, a CM também pode ser útil na diferenciação da dor torácica de origem cardíaca e de outras etiologias na sala de emergência. Embora não seja muito utilizada por limitações logísticas, uma CM realizada após injeção do radiofármaco em vigência da dor (ou até 3 horas do seu término) com resultado normal permite que o paciente seja liberado com risco de eventos cardíacos muito baixo ( $< 1\%$ ). O estudo ERASE, que avaliou prospectivamente 2475 pacientes com dor torácica aguda na sala de emergência, comparou uma estratégia conservadora a outra que utilizava CM para definição da etiologia da dor. Neste estudo, Udelson et al demonstraram uma redução de internações desnecessárias com esta estratégia (22).

A importância da quantificação da área isquêmica através da CM foi recentemente demonstrada na literatura. No estudo COURAGE 2287 pacientes foram avaliados comparando os desfechos entre uma terapia de revascularização percutânea e um tratamento medicamentoso intensivo em um período de 2,5 a 7 anos. Não foram demonstradas diferenças significativas de desfechos entre os grupos (23). No subestudo nuclear do COURAGE (24), os pesquisadores avaliaram 314 pacientes que realizaram cintilografia miocárdica de repouso e estresse com Tc-99m sestamibi ou Tálzio-201, sendo divididos em um grupo submetido a tratamento percutâneo (PCI + OMT) (n=159) e outro tratamento medicamentoso intensivo (OMT) (n=155). Duzentos e trinta e quatro pacientes foram submetidos a estresse farmacológico com vasodilatador e 80 indivíduos realizaram estresse com exercício físico. O objetivo do estudo foi comparar a redução da isquemia entre os dois grupos de tratamento utilizando-se a análise quantitativa da cintilografia. A imagem foi considerada boa-excelente em 95% dos exames. Os grupos apresentavam características clínicas e angiográficas similares. A proporção de angina classe I-II foi de 74% nos dois grupos, a fração de ejeção foi similar (58%), a quantidade de isquemia na cintilografia foi de 8,2% no grupo de intervenção e tratamento medicamentoso otimizado vs 8,6% no grupo que recebeu tratamento clínico otimizado e de doença aterosclerótica multivascular foi de 75% nos dois grupos. Após um período entre 6 a 18 meses, estes pacientes repetiam uma cintilografia de controle. O estudo demonstrou que houve maior redução de isquemia com o tratamento invasivo (2,7% vs 0,5%). Além disso, considerando-se que uma diminuição de 5% ou mais de isquemia foi efetiva em reduzir eventos neste subestudo, 33% dos pacientes atingiram este índice com intervenção percutânea em comparação com 19% do grupo com tratamento clínico (p=0,0004). A quantidade de isquemia residual também foi um preditor significativo de eventos. Em um grupo com isquemia de maior risco pré-tratamento ( $\geq 10\%$ ), a redução significativa de isquemia ( $\geq 5\%$ ) foi maior no grupo da intervenção percutânea (78% vs 52%, p=0,007). A taxa de morte ou infarto no grupo com isquemia residual maior ou igual que 10% foi maior do

que o dobro dos eventos no grupo com isquemia residual < 5% demonstrada da cintilografia de controle.

Os autores concluíram que a intervenção percutânea adicionada ao tratamento intensivo foi mais efetiva em reduzir significativamente isquemia neste subgrupo de pacientes, principalmente naqueles com isquemia inicial de maior extensão, e que uma redução de isquemia maior ou igual a 5% reduz o risco de morte ou infarto, tendo a isquemia residual papel prognóstico importante. Estes achados confirmam o valor da cintilografia miocárdica em estratificar o risco de pacientes com cardiopatia isquêmica, especialmente da quantificação do miocárdio em risco, e sugerem que uma redução de pelo menos 5% deve ser obtida para otimizar o prognóstico, bem como evidencia a capacidade da cintilografia em selecionar um grupo de pacientes que talvez se beneficie de tratamento mais agressivo. No entanto, serão necessários estudos randomizados para confirmar o valor da quantificação da isquemia na definição do manejo (agressivo vs conservador) mais adequado para cada paciente.

### **Valor Diagnóstico e Prognóstico em subgrupos de pacientes**

A CM é o método não invasivo mais estudado para avaliação de pacientes com Diabetes Mellitus (DM) e CI suspeita ou estabelecida. Foi demonstrado que a sensibilidade e taxa de normalidade do método é similar em pacientes com ou sem DM. Além disso, a incidência de eventos cardíacos parece ser maior em mulheres do que em homens com a mesma severidade de alterações perfusionais, assim como em pacientes insulino-dependentes.

Kang e cols avaliaram 1080 pacientes diabéticos e 5130 indivíduos sem DM e demonstraram que os pacientes com DM apresentavam mais defeitos perfusionais e menor sobrevida livre de eventos em um período de 2 anos (25). A taxa de eventos aumentou significativamente de acordo com os escores de severidade das alterações perfusionais observadas na CM. Em outro estudo multicêntrico, Giri e cols avaliaram 929 pacientes diabéticos e 3826 pacientes não diabéticos e demonstraram que os pacientes com DM e cintilografia com isquemia miocárdica apresentaram mais eventos cardíacos em relação à população de pacientes sem DM com isquemia (8,6% vs 4,5%, respectivamente) (26). A incidência de eventos cardíacos foi maior nos diabéticos para os diferentes graus de anormalidades perfusionais demonstrados, variando de 3,6% até 13,2%. Após análise multivariada, o preditor de pior prognóstico foi a cintilografia com defeitos perfusionais fixos (infarto) em múltiplos territórios coronarianos. Neste estudo, pacientes do sexo feminino com DM apresentaram pior prognóstico para qualquer grau de isquemia miocárdica. Berman e cols também demonstraram pior prognóstico em pacientes diabéticos do sexo feminino para qualquer grau de anormalidade perfusional observado. Indivíduos com DM tipo 1 também apresentaram pior prognóstico em comparação com pacientes com DM tipo 2 após CM anormal (9% vs 5% de mortalidade anual, respectivamente) (27). A impossibilidade de realizar CM com exercício confere um risco 7 vezes maior de eventos cardiovasculares para aqueles indivíduos que realizam CM com estresse farmacológico, independente da apresentação clínica do DM.

Ná última década, diversos fatores incrementaram o valor diagnóstico e prognóstico da CM em mulheres, diminuindo a influência da atenuação mamária e do tamanho reduzido da cavidade ventricular esquerda na acurácia do método. O crescente uso de marcadores com Tecnécio, com energia maior, reduziram a influência da atenuação na avaliação da perfusão miocárdica. A análise funcional sincronizada com o ECG e a técnica de correção de atenuação também contribuíram para o aumento da especificidade da CM em mulheres. Pode-se dizer que a sensibilidade e especificidade são similares entre os sexos, bem como o alto valor preditivo negativo de uma CM

normal (28). Diversos estudos demonstraram incremento na informação prognóstica da CM sobre as informações clínicas e o teste de esforço. Cabe ressaltar também que o estresse farmacológico, de particular importância em pacientes do sexo feminino com baixa capacidade funcional, é efetivo no diagnóstico e estratificação de risco das mulheres com CI suspeita ou estabelecida. Recentemente, America e cols demonstraram em uma população constituída apenas de mulheres que os escores de severidade de perfusão e os valores da fração de ejeção obtidos por CM apresentaram valor prognóstico independente (29). Neste estudo, um escore de severidade  $\geq 22$  ou fração de ejeção < 52% apresentaram maior incidência de eventos graves (morte, IAM não fatal ou fibrilação ventricular documentada). O WOMEN study é um grande estudo multicêntrico randomizado prospectivo que será realizado para comparar o teste de esforço convencional com a CM na investigação de mulheres com suspeita de CI e em condições de realizar >5 METs de exercício (30).

### **Avaliação de Isquemia Silenciosa**

Devido ao maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos com CI, a avaliação de isquemia em indivíduos assintomáticos com DM tem sido considerada, principalmente pelo fato de que a detecção de CI neste pacientes pode ser um gatilho para um manejo mais agressivo. Em 1998, a Associação Americana de Diabetes propôs diretrizes para o screening de diabéticos assintomáticos, considerando necessária a presença de dois ou mais fatores de risco além de DM para avaliar a presença de CI (31).

A cintilografia vem sendo proposta como método adequado para diagnosticar CI neste subgrupo de pacientes. Dados publicados na literatura indicam que uma proporção significativa de pacientes com DM tipo 2 apresentam CI silenciosa detectada por cintilografia. Rajagopalan e cols demonstraram 58% de CM anormais em 1427 pacientes com DM assintomáticos. Destes, 18% apresentavam alto risco de eventos cardiovasculares. Os maiores preditores de anormalidades perfusionais severas foram a presença de onda Q no ECG e doença arterial periférica, o que justifica a avaliação de isquemia miocárdica em indivíduos com estes achados. No entanto, este estudo sofreu críticas por ser retrospectivo e selecionar predominantemente um sub-grupo de pacientes submetidos ao exame para determinar risco pré-operatório (32).

O estudo multicêntrico Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) foi desenhado para determinar a prevalência de estudos cintilográficos anormais em pacientes com DM tipo 2 assintomáticos sem evidências de DAC clínicas, eletrocardiográficas, por testes não invasivos ou por cateterismo cardíaco (33). Um total de 1123 pacientes foram recrutados e divididos em 2 grupos. Um grupo (561 pacientes) não foi avaliado por cintilografia e o outro grupo (562 pacientes) foi submetido a cintilografia com estresse farmacológico. Este grupo apresentou uma prevalência de isquemia miocárdica de 22% (16% de alterações perfusionais e 6% de alterações eletrocardiográficas induzidas por adenosina sem perfusão alterada). Do grupo com alterações perfusionais, 44% apresentavam defeitos perfusionais moderados ou severos. Neste trabalho, nenhum dos fatores de risco tradicionais propostos pela Associação Americana de Diabetes foi fator preditor de anormalidades perfusionais. De fato, disfunção autonômica, duração do DM e sexo masculino foram os preditores mais significativos. Neste estudo, se apenas aqueles pacientes que preenchessem os critérios da Associação Americana tivessem sido avaliados, 41% dos estudos anormais não teriam sido realizados. Cabe ressaltar que o DIAD foi o primeiro grande estudo prospectivo em pacientes com DM assintomáticos, revelando a presença de isquemia em 22% destes pacientes. Como a avaliação clínica e laboratorial não parece ser suficiente para identificar estes pacientes, a cintilografia pode ocupar papel importante nesta avaliação. No entanto, recente

publicação que avaliou o seguimento destes pacientes por 4,8 anos evidenciou uma baixa taxa de eventos cardíacos (0,6%/ano) e não demonstrou diferença significativa no número de eventos entre o grupo randomizado para screening vs o grupo com manejo convencional. A principal limitação deste estudo foi a baixa incidência de eventos, o que pode ter impossibilitado a detecção de diferença significativa entre as duas condutas (34)

Na tentativa de selecionar um pouco mais o grupo de pacientes que possa se beneficiar desta abordagem, Anand e cols publicaram estudo que demonstrou que em pacientes com DM assintomáticos com escore de cálcio < que 100, a incidência de cintilografia anormal é baixa. Os autores realizaram cintilografia apenas em pacientes com escore de cálcio > 100, observando isquemia miocárdica em 39% dos pacientes (35).

### **Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e Síndrome de Takotsubo**

A avaliação do SNA com SPECT (single photon emission computed tomography) é realizada através do uso de um análogo da noradrenalina (NA) denominada metaiodobenzilguanidina (MIBG). A captação cardíaca e a sua distribuição são analisadas visualmente e de forma semiquantitativa através do cálculo da relação coração/mediastino e do "washout" do radiofármaco. A denervação funcional do simpático cardíaco se expressa por redução na relação coração/mediastino (muitas vezes com ausência de captação cardíaca, tal como observado em corações transplantados) e/ou elevação da taxa de eliminação cardíaca ("washout rate"), em geral associados a níveis elevados de catecolaminas circulantes (36).

O SNA parece ser mais sensível ao insulto isquêmico do que o miócito. Este achado tem sido demonstrado em diversas situações clínicas, como por exemplo, em pacientes com dor torácica com perfusão normal e que apresentam defeito segmentar na CM com MIBG. Além disso, observa-se redução da captação de MIBG em segmentos do miocárdio que sofreram infarto, bem como em áreas distantes ao local do infarto. Estas áreas poderiam estar envolvidas na gênese de arritmias ventriculares graves. Isto pode ocorrer por uma supersensibilidade da área que apresenta disfunção simpática. Estas áreas apresentam reinervação em um período aproximado de 14 semanas após o infarto. (37,38). O fato da recuperação da inervação ser um processo mais lento também permite a possibilidade de se usar a CM com MIBG como marcador de memória isquêmica naqueles pacientes com resolução da dor torácica há algumas horas ou dias e que se apresentam em sala de Emergência (Figura 5).

A Síndrome de Tako-Tsubo é caracterizada por dor torácica, alterações isquêmicas do ST, coronárias normais e disfunção sistólica reversível do ápice e terço médio do ventrículo esquerdo, com hipercinesia da base. Diversas etiologias têm sido referidas como causadores desta síndrome, e entre elas o excesso de estimulação simpática com elevação de catecolaminas circulantes causando obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, isquemia e nocauteamento ventricular (39). Sato et al demonstraram redução da captação de ácidos graxos (BMIPP) nos segmentos apicais em pacientes com esta Síndrome, o que evidencia que estes segmentos sofreram um insulto isquêmico (40). Neste mesmo estudo, os pacientes foram submetidos a estudo hemodinâmico um mês após a apresentação clínica, e a estimulação com acetilcolina provocou espasmo e vasoconstricção coronariana difusa, sugerindo que espasmo e/ou disfunção endotelial possam estar relacionadas com a Síndrome de Tako-tsubo. A redução de captação de F18-FDG comprova a diminuição do metabolismo e conseqüente nocauteamento ventricular nos segmentos acometidos (41). A avaliação por CM com I-123 MIBG demonstra defeito na captação do MIBG usualmente no ápice com perfusão miocárdica normal (Figura 6). A análise semiquantitativa também demonstra redução da RCM e aumento no "washout" de MIBG. Estes achados sugerem

que a Síndrome de Tako-Tsubo deva estar relacionada com uma anormalidade na inervação simpática cardíaca. Embora a inervação simpática contribua pouco para a contratilidade cardíaca, exerce papel importante na dinâmica do miocárdio em resposta ao estresse. Sendo assim, as alterações observadas na CM com MIBG sugerem uma explicação fisiopatológica para esta Síndrome.

### **Avaliação de viabilidade miocárdica**

A avaliação de viabilidade miocárdica é particularmente importante em um subgrupo de pacientes com cardiopatia isquêmica e disfunção ventricular esquerda que podem se beneficiar da revascularização miocárdica, apresentando aumento da sobrevida e melhora da capacidade funcional, bem como redução do remodelamento ventricular e aumento do limiar para arritmias. Estes pacientes apresentam disfunção ventricular esquerda secundária a um estado de hipoperfusão crônica com possibilidade de melhora significativa da contratilidade miocárdica após restabelecimento do fluxo coronariano (miocárdio hibernado). É importante diferenciar esta situação do miocárdio nocauteado, decorrente de redução aguda do fluxo coronariano e posterior restabelecimento da perfusão (p. ex ACTP primária). Nesta situação, a redução da contratilidade miocárdica também é reversível, no entanto, a perfusão está preservada em repouso. Para caracterização da viabilidade miocárdica, é necessária a integridade da membrana celular e a preservação do metabolismo da célula.

Diversos protocolos em Cardiologia Nuclear podem avaliar a presença de viabilidade miocárdica com muito boa acurácia diagnóstica (5). A CM com TI-201 (protocolos de repouso / redistribuição, ou estresse / redistribuição e reinjeção) é a mais utilizada quando a técnica é SPECT. A melhora da perfusão nas imagens tardias de TI-201 (redistribuição) está relacionada à presença de viabilidade miocárdica e à recuperação da contratilidade ventricular após revascularização (Figura 7). Alguns estudos relataram que a associação de 99m Tc-sestamibi e nitratos incrementa a acurácia diagnóstica do miocárdio viável. A avaliação de metabolismo com glicose marcada com flúor 18 (FDG – Fluorodeoxiglicose) através da tomografia por emissão de pósitrons (PET), associado ao estudo da perfusão por SPECT ou PET apresenta ótima sensibilidade para detecção de viabilidade miocárdica. Devido aos inúmeros estudos e dados publicados, a utilização da CM para avaliar a presença de viabilidade miocárdica é considerada grau de recomendação A, nível de evidência I (5).

Até este momento, a melhor informação que se tem na literatura sobre a importância da detecção de viabilidade miocárdica é um estudo de Allman e cols (42), que publicaram uma meta-análise avaliando diversos métodos de imagem e demonstraram que aqueles pacientes com viabilidade significativa apresentaram redução de 16% para 3% na mortalidade quando submetidos ao procedimento cirúrgico. Já aqueles sem viabilidade miocárdica não se beneficiaram da cirurgia quando comparada ao tratamento conservador, com discreto, embora não significativo, aumento da mortalidade nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Este benefício não foi demonstrado no estudo PARR-2 (43), que evidenciou que uma estratégia baseada na informação da presença ou não de viabilidade miocárdica não foi superior ao manejo convencional desses pacientes. Atualmente, um grande ensaio clínico randomizado (STICH) está sendo desenvolvido para avaliar de maneira prospectiva esta questão.

### **Avaliação anatômica e funcional**

Diversos estudos na literatura demonstraram incremento na informação prognóstica com o uso da CM em paciente com obstrução coronariana detectada por angiotomografia de coronárias (TC). As publicações são consistentes em demonstrar o

aumento no valor preditivo positivo após complementar o estudo anatômico com a informação funcional obtida por CM. Schuijff e cols demonstraram que apenas 45% dos pacientes com lesões coronarianas observadas na TC apresentaram CM anormal (44). Rispler e cols demonstraram um aumento de 31 para 77% no valor preditivo positivo após acrescentar a CM à informação anatômica obtida com a TC. (45). Portanto, as informações obtidas por estes dois métodos são diferentes e complementares, permitindo muitas vezes uma melhor estratificação do risco do paciente. A CM permite, por exemplo, determinar qual a lesão culpada em pacientes com comprometimento multivascular ou o significado funcional de uma lesão moderada ou muito calcificada, dados fundamentais para a tomada de decisão terapêutica.

A CM também pode ser indicada como complementação da investigação após a realização de escore de cálcio, sendo considerada apropriada a realização do exame se o paciente apresentar escore  $\geq 400$  (ver tabela). Diversos estudos demonstraram que a medida que o escore de cálcio aumenta, maior é o risco de uma CM anormal (46).

O surgimento de equipamentos híbridos (SPECT/CT e PET/CT) permitem a realização de uma investigação anatômica e funcional em apenas um exame, com a possibilidade de fusão das imagens e incremento diagnóstico e na estratificação de risco dos pacientes

(47). No entanto, não existem ainda dados consistentes na literatura sobre o real impacto clínico desta abordagem.

### Conclusão

A cintilografia é um método que apresenta extensa validação na literatura para avaliação diagnóstica de DAC e estratificação de risco cardiovascular. Esta técnica pode ser utilizada com ótima acurácia em subgrupos de pacientes, como diabéticos e mulheres, sendo muito útil também em situações clínicas específicas, como avaliação de dor torácica aguda, após infarto agudo do miocárdio e na pesquisa de viabilidade miocárdica. Novas aplicações estão emergindo, como na Síndrome de Takotsubo e na avaliação concomitante do Sistema Nervoso Autônomo para determinação do risco de morte súbita, bem como para demonstração de memória isquêmica. O seu alto valor preditivo negativo e a possibilidade de quantificação da severidade e extensão da isquemia permitem que a CM não só exclua ou faça o diagnóstico de CI, mas determine adequadamente o prognóstico do paciente. Por todas estas características e pela experiência e conhecimento adquiridos nas últimas décadas, a CM é uma método de imagem de grande importância para a avaliação de pacientes com CI suspeita ou estabelecida.

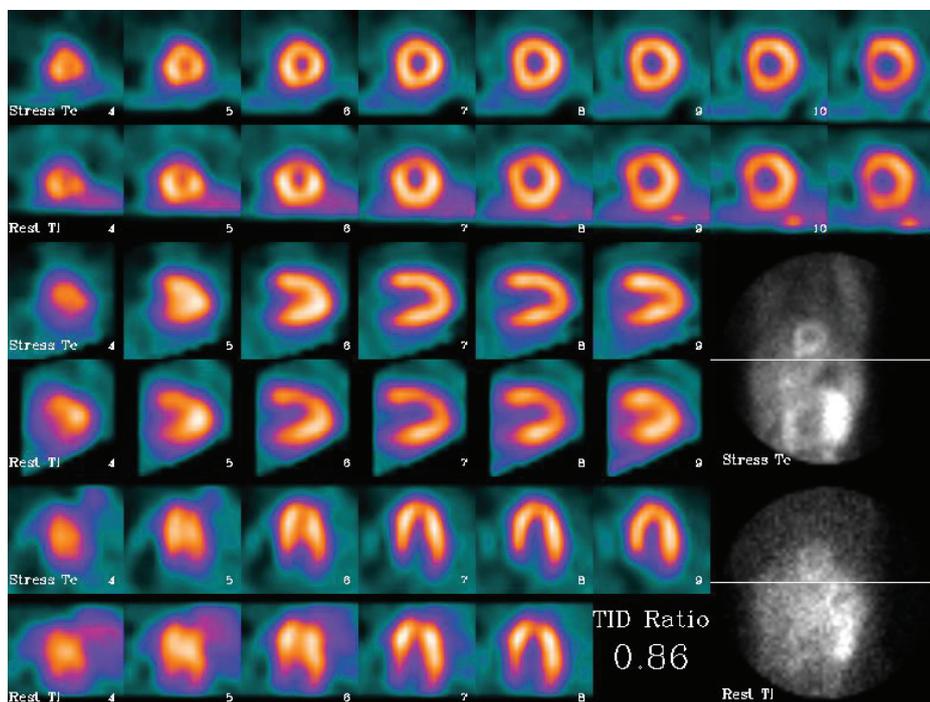


Figura 1 - Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando a distribuição normal do radiofármaco.

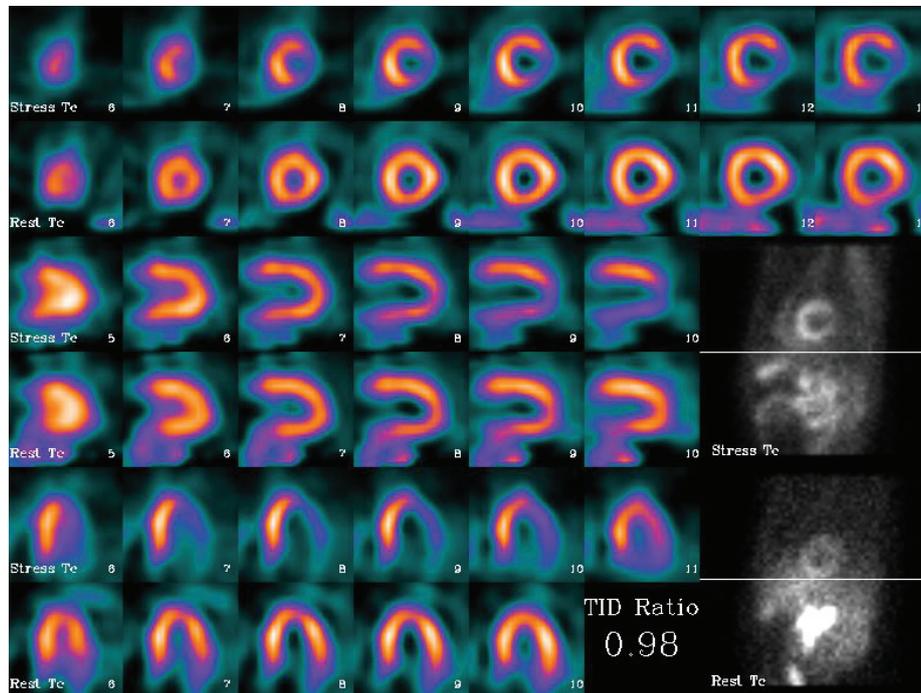


Figura 2 - Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão severa reversível em parede lateral e segmento ínfero-lateral, sugestiva de isquemia miocárdica.

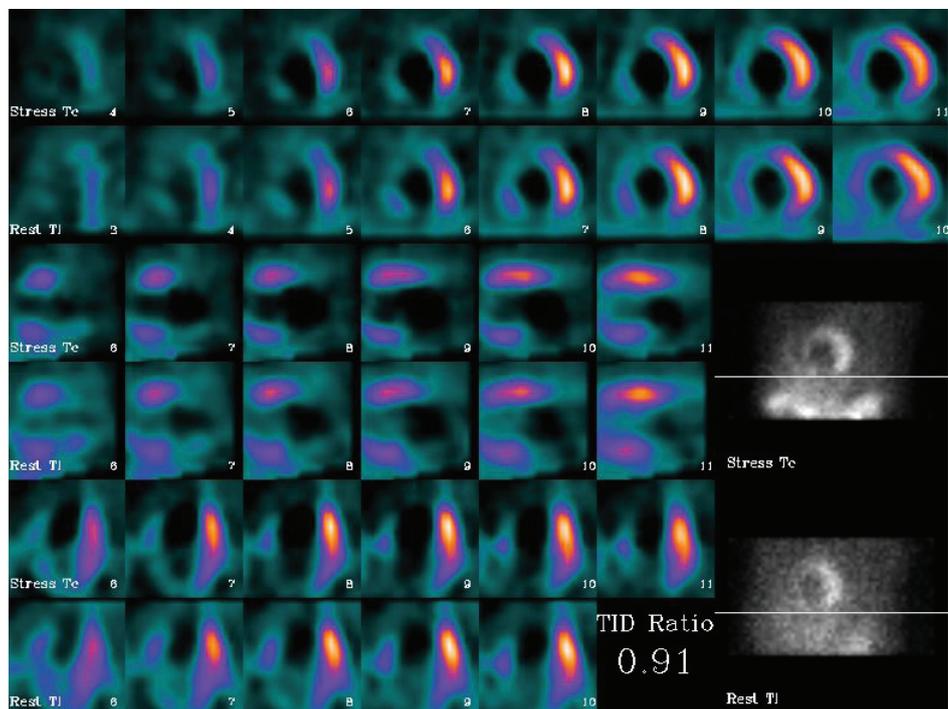


Figura 3 - Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão severa fixa em parede ântero-septo-apical e segmento ínfero-apical, sugestiva de infarto do miocárdio.

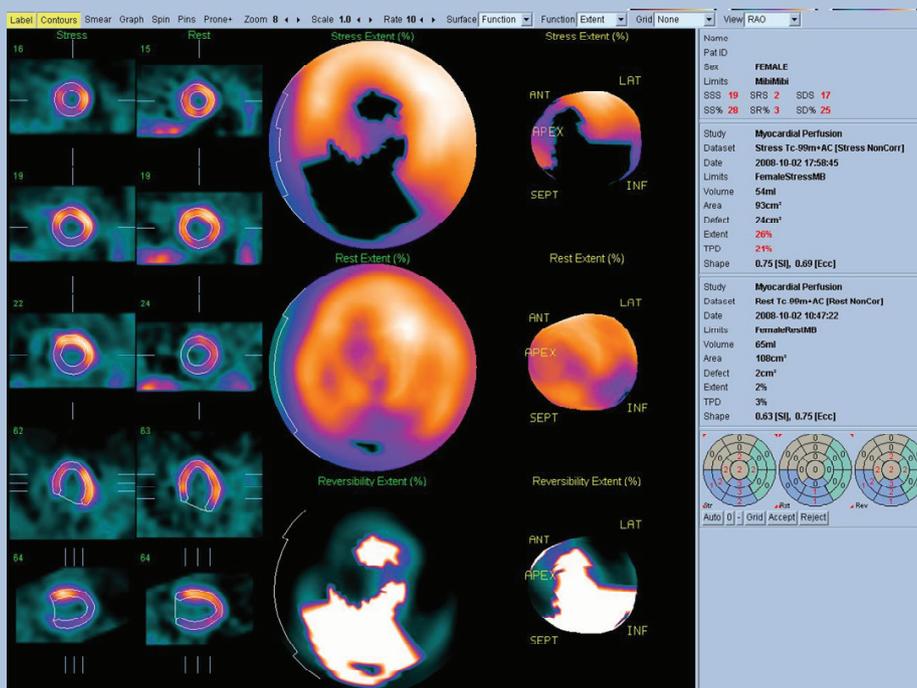
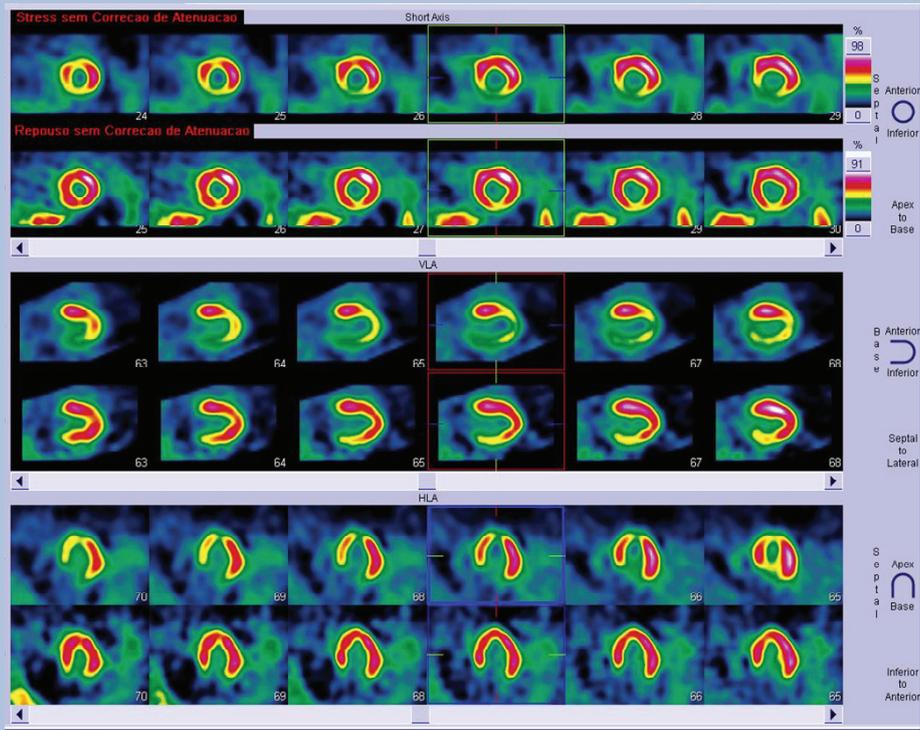


Figura 4a e 4b - Eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de estresse (acima) e repouso (abaixo) demonstrando hipoperfusão moderada a severa reversível ântero-apical, septo-apical e inferior. A quantificação demonstra SSS=19 e extensão da isquemia comprometendo 21% do VE.

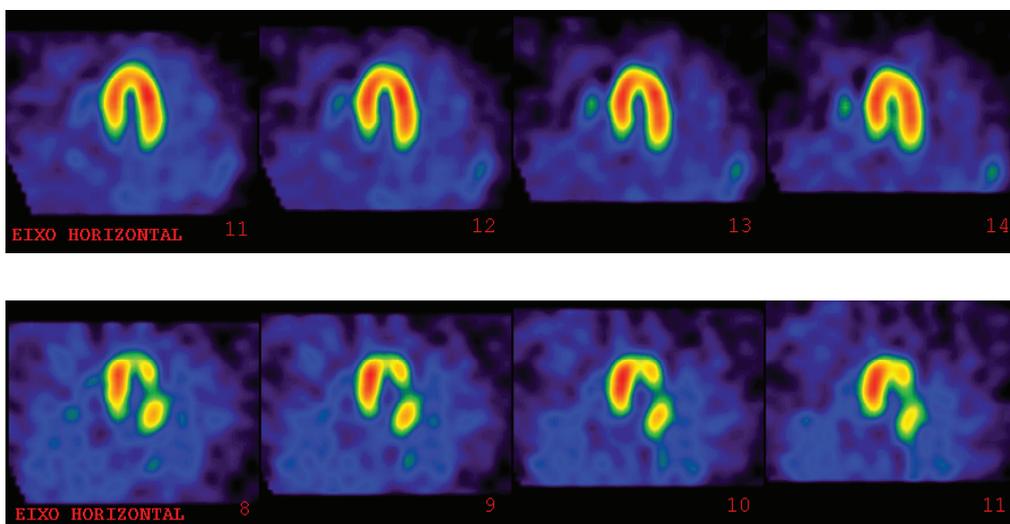


Figura 5 - Imagem tomográfica (eixo horizontal) da perfusão miocárdica em repouso (Tc-99m sestamibi na coluna superior) e da inervação simpática (I-123 MIBG na coluna inferior), demonstrando perfusão miocárdica normal em repouso e defeito segmentar de inervação em parede lateral.

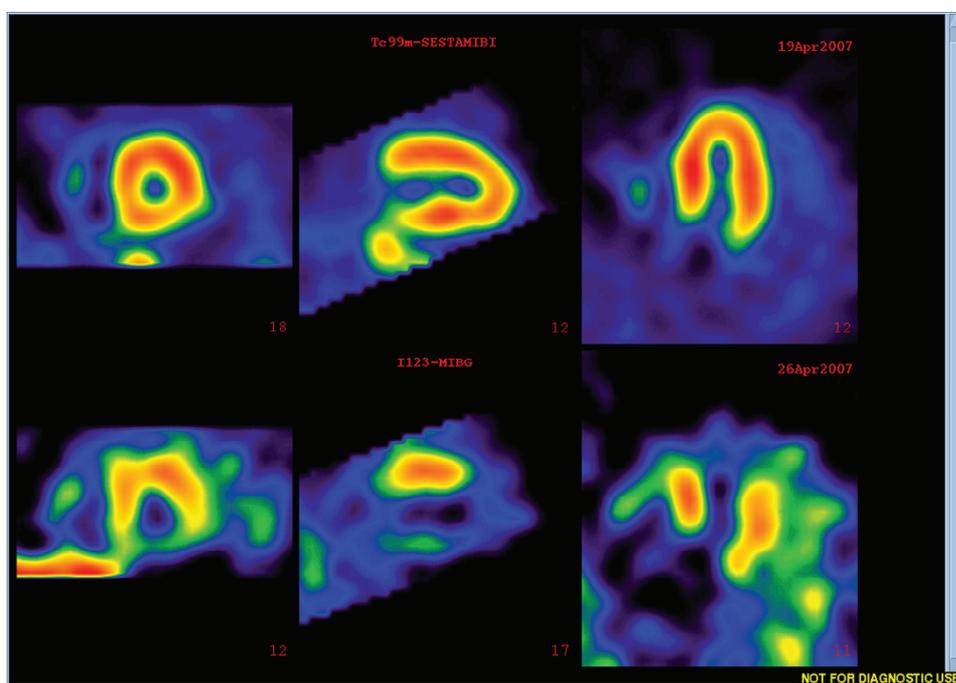
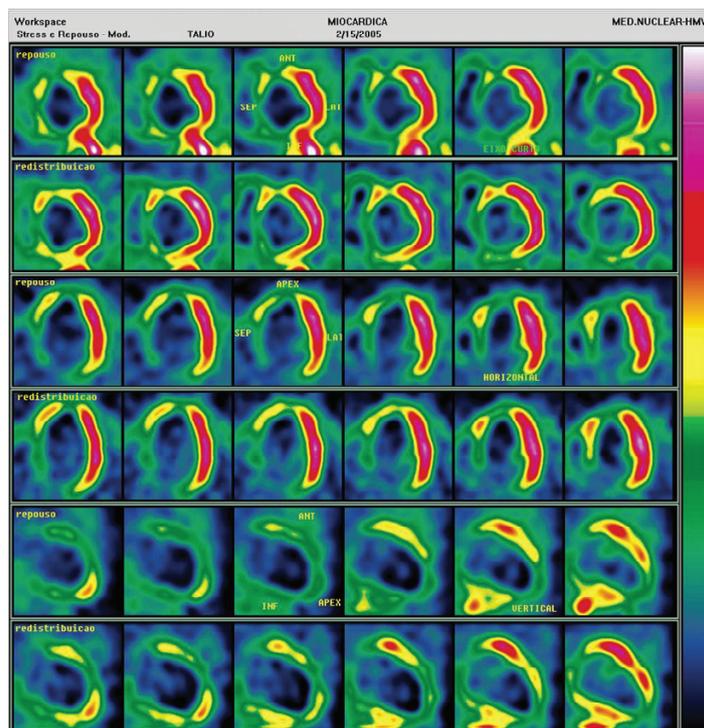


Figura 6 - Paciente do sexo feminino com dor torácica e alterações isquêmicas do ST, coronárias normais e hipocinesia apical observada na ventriculografia no momento do cateterismo. Nota-se perfusão miocárdica normal em repouso com defeito extenso de captação do MIBG no ápice e segmentos adjacentes.



**Figura 7 - Cintilografia miocárdica com Tálcio-201 nos eixos curto, vertical e horizontal nas etapas de repouso (acima) e redistribuição (abaixo). As imagens precoces de repouso evidenciam hipoperfusão severa ântero-septo-apical e inferior, com melhora da perfusão em paredes anterior e inferior e segmento septo-apical nas imagens de redistribuição (tardias).**

## INDICAÇÕES APROPRIADAS DA CINTILOGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

### Indicação e características clínicas

#### Diagnóstico de CI – Avaliação de Dor Torácica Não-Aguda

1. Probabilidade clínica intermediária de CI
2. ECG não interpretável ou paciente inapto para o exercício

3. Probabilidade clínica intermediária de CI
4. ECG interpretável e paciente apto para o exercício

1. Probabilidade clínica intermediária de CI
2. ECG não interpretável ou paciente inapto para o exercício

1. Probabilidade clínica alta de CI
2. ECG interpretável e paciente apto para o exercício

1. Probabilidade clínica alta de CI
2. ECG não interpretável ou paciente inapto para o exercício

#### Diagnóstico de CI – Avaliação de Dor Torácica Aguda (imagem de repouso)

1. SCA possível
2. ECG sem alterações isquêmicas ou com bloqueio de ramo esquerdo/marca-passo
3. troponina negativa
4. dor torácica aguda ou recente

#### Diagnóstico de CI – Avaliação de Dor Torácica Aguda

1. SCA possível
2. ECG sem alterações isquêmicas ou com bloqueio de ramo esquerdo/marca-passo
3. TIMI escore baixo
4. Troponina equívoca, borderline ou minimamente elevada

1. SCA possível
2. ECG sem alterações isquêmicas ou com bloqueio de ramo esquerdo/marca-passo
3. TIMI escore alto
4. Troponina equívoca, borderline ou minimamente elevada

1. SCA possível
2. ECG sem alterações isquêmicas ou com bloqueio de

ramo esquerdo/marca-passo

3. TIMI escore baixo
4. Troponina negativa

1. SCA possível  
2. ECG sem alterações isquêmicas ou com bloqueio de ramo esquerdo/marca-passo

3. TIMI escore alto
4. Troponina negativa

---

**Diagnóstico de CI em pacientes sem equivalente isquêmico:**

**Diagnóstico de CI – Paciente assintomático**

1. Probabilidade alta de CI (ATP III)

---

**Diagnóstico de CI – Paciente com IC recente com disfunção sistólica sem dor torácica/ equivalente isquêmico**

1. Sem investigação de CI e sem plano de cateterismo

---

**Diagnóstico de CI – Taquicardia Ventricular sem dor torácica/ equivalente isquêmico**

1. Independente da probabilidade de CI

---

**Diagnóstico de CI – Síncope sem dor torácica/ equivalente isquêmico**

1. Probabilidade intermediária/alta de CI (ATP III)

---

**Diagnóstico de CI – Troponina elevada**

1. Pacientes sem evidências adicionais de SCA

---

**Estratificação de risco em paciente com exames prévios e/ou CI estável**

1. Exames prévios equívocos ou discordantes

---

**Estratificação de risco em paciente com exames prévios e/ou CI com piora dos sintomas**

1. Paciente com cateterismo ou CPM prévia anormal

---

**Estratificação de risco em paciente com exames prévios e/ou CI estável – Angiografia Coronariana invasiva ou não-invasiva**

1. Obstrução coronariana de significado hemodinâmico duvidoso

---

**Estratificação de risco em paciente com escore de cálcio prévio**

1. Alta probabilidade de CI (ATP III) e escore de cálcio entre 100 e 400
2. Escore de Cálcio > 400

---

**Estratificação de risco em paciente com exames prévios e/ou CI estável – Escore de Duke**

1. Escore de Duke intermediário ou alto

**Avaliação pré-operatória - cirurgia não-cardíaca de risco intermediário sem síndrome coronariana, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias significativas ou doença valvar severa**

1. Um ou mais fatores de risco clínicos\*
2. Baixa capacidade funcional (< 4 METS)

---

**Avaliação pré-operatória - cirurgia não-cardíaca vascular sem síndrome coronariana, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias significativas ou doença valvar severa**

1. Um ou mais fatores de risco clínicos\*
2. Baixa capacidade funcional (< 4 METS)

---

**Estratificação de risco – após até 3 meses de SCA (IAM com supra de ST)**

1. Hemodinamicamente estável, sem dor torácica ou IC
2. Avaliação de isquemia
3. Sem cateterismo prévio

---

**Estratificação de risco – após até 3 meses de SCA (AI ou IAM sem supra de ST)**

1. Hemodinamicamente estável, sem dor torácica ou IC
2. Avaliação de isquemia
3. Sem cateterismo prévio

---

**Estratificação de risco após revascularização percutânea ou cirúrgica – sintomáticos**

1. Avaliação de isquemia

---

**Estratificação de risco após revascularização percutânea ou cirúrgica – assintomáticos**

1. Revascularização incompleta com possibilidade de novo procedimento
2. Cirurgia há 5 anos ou mais

---

**Avaliação de isquemia/viabilidade: miocardiopatia dilatada isquêmica**

1. Disfunção ventricular esquerda conhecida
2. Candidato à revascularização

---

**Avaliação da função ventricular esquerda**

1. Avaliação da função ventricular esquerda com ventriculografia radioisotópica (MUGA ou técnica de primeira passagem) na ausência de outra medida recente de função confiável por outra técnica
2. Avaliação da função ventricular esquerda de rotina com CPM ou com técnica por emissão de pósitrons (PET)

---

**Avaliação da função ventricular esquerda : uso de terapia potencialmente cardiotóxica (p.ex. doxorubicina)**

1. Avaliações seriadas por ventriculografia radioisotópica (MUGA ou técnica de primeira passagem)
2. Avaliação basal ou seriada após tratamento ou evidências de toxicidade

Abreviaturas: CI: cardiopatia isquêmica ; IC : insuficiência cardíaca; CPM: cintilografia de perfusão miocárdica, AI : angina instável; IAM : infarto agudo do miocárdio; \* história de CI, IC, doença cerebrovascular, diabetes com uso de insulina ou insuficiência renal com creatinina sérica maior do que 2.0

## Referências Bibliográficas

1. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico A, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
2. Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology: Detection of Coronary Artery Disease*. W.B. Saunders Company; 1995.
3. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico A, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
4. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single photon emission computed tomography technetium-99m-sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
5. Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, 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). *Circulation* 2003;108:1404–18
6. Beller GA. First annual Mario S. Verani, MD, memorial lecture: clinical value of myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2003;10:529–42.
7. Iskandrian AE, Bateman TM, Belardinelli L, et al. Adenosine versus regadenoson comparative evaluation in myocardial perfusion imaging: results of the ADVANCE phase 3 multicenter international trial. *J Nucl Cardiol*. 2007 ; 14: 645-58.
8. Maddahi J, Berman DS. Detection, evaluation, and risk stratification of coronary artery disease by Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. Em: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Philadelphia; Lippincott William & Wilkins, 2001: 155-78.
9. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
10. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995; 36: 952-55.
11. 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; 30:1687-92.
12. DePuey EG, Garcia EV. Optimal specificity of thallium-201 SPECT through recognition of imaging artifacts. *J Nucl Med* 1989; 30: 441-49.
13. Corbett JR, Ficaro EP. Clinical review of attenuation-corrected cardiac SPECT. *J Nucl Cardiol* 1999; 6: 54-68.
14. Esquerre JP, Coca FJ, Martinez SJ, Guiraud RF. Prone decubitus: a solution to inferior wall attenuation in thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1989; 30: 398-401.
15. Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, Dhar SC, Hsu P, Cohen I, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1633-40.
16. Heller GV, Links J, Bateman TM, Ziffer JA, Ficaro E, Cohen MC, et al. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 229-30.
17. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine: endorsed by the American College of Emergency Physicians. *Circulation*. 2009; 119: e561-87.
18. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 535-543.
19. Hachamovich R, Hayes S, Friedman JD, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1329-1340.
20. Klodas E, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes during vasodilator stress testing in patients with normal SPECT images. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 4-8.
21. Mahmarian JJ, Shaw LJ, Olszewski GH, et al Adenosine sestamibi SPECT post-infarction evaluation (INSPIRE) trial: A randomized, prospective multicenter trial evaluating the role of adenosine Tc-99m sestamibi SPECT for assessing risk and therapeutic outcomes in survivors of acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11: 458-69.
22. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ;288:2693-700.
23. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356:1503-16
24. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, 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; 117:1283-91.
25. Kang X, Berman DS, Lewin H, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137:949-57.
26. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 32-40.

27. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1125-33.
28. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005 ;111:682-96.
29. America YG, Bax JJ, Boersma E, Stokkel M, van der Wall EE. The additive prognostic value of perfusion and functional data assessed by quantitative gated SPECT in women. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 10-19.
30. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Heller GV. The WOMEN study: What is the optimal method for ischemia evaluation in women? A multi-center, prospective, randomized study to establish the optimal method for detection of coronary artery disease (CAD) risk in women at an intermediate-high pretest likelihood of CAD: study design. *J Nucl Cardiol*. 2009; 16:105-12.
31. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the Diagnosis of Coronary Heart Disease in People with Diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. *Diabetes Care*, 1998; 21: 1551-1559.
32. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43-49.
33. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
34. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547-55.
35. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 713-21.
36. Chen GP, Tabibiazar R, Branch KR, Lin J, Caldwell J. Cardiac receptor physiology and imaging: An update. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 714-30.
37. Ha JW, Lee JD, Jang Y et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy as a noninvasive screen for the diagnosis of coronary artery spasm. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 591-597.
38. Mitrani, RD, Klein LS, Milles WM et al. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1344-53.
39. Burgdorf C, von Hof K, Schunkert H, et al. Regional alterations in myocardial sympathetic innervation in patients with transient left-ventricular apical ballooning (Tako-tsubo cardiomyopathy). *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 65-72.
40. Sato A, Aonuma K, Nozato T, et al. Stunned myocardium in transient left ventricular apical ballooning: a serial study of dual I-123 BMIPP and TI-201 SPECT. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 671-679.
41. Cimarelli S, Imperiale A, Ben-Sellem D, et al. Nuclear medicine imaging of takotsubo cardiomyopathy: Typical form and midventricular ballooning syndrome. *J Nucl Cardiol* 2008; 15: 137-141.
42. 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. *Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7):1151-8.
43. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 2002-12.
44. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2508-14.
45. Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, et al. Integrated Single-Photon Emission Computed Tomography and Computed Tomography Coronary Angiography for the Assessment of Hemodynamically Significant Coronary Artery Lesions *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1059-67.
46. Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice CT versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47: 1749: 55.
47. Santana CA, Garcia EV, Faber TL, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol*. 2009 Mar-Apr;16(2):201-11.