

Relação entre o Escore de Cálcio e a Cintilografia Miocárdica no Diagnóstico da Doença Coronariana

Relationship between Calcium Score and Myocardial Scintigraphy in the Diagnosis of Coronary Disease

Fabio Paiva Rossini Siqueira,¹ Claudio Tinoco Mesquita,^{1,2} Alair Augusto Sarmet M. Damas dos Santos,^{3,4} Marcelo Souto Nacif^{1,3,4}

Programa de Pós-graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense (UFF); ¹ Setor de Medicina Nuclear, Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF); ² Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF); ³ Serviço de Radiologia, Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF); ⁴ Niterói, RJ – Brasil

Resumo

Metade dos pacientes com doença arterial coronariana apresenta, como primeiro sintoma, morte súbita ou infarto agudo, tornando o diagnóstico precoce fundamental. A cintilografia de perfusão miocárdica é utilizada, com frequência, na avaliação desses pacientes, porém, não detecta a doença sem restrição de fluxo, expõe o paciente a uma maior radiação e seu custo é alto. Por outro lado, com menor exposição radiológica, o escore de cálcio se correlaciona diretamente com a presença e a extensão da aterosclerose coronariana e, também, com o risco de eventos cardiovasculares. Apesar do escore de cálcio ser um método estabelecido e comprovado para a estratificação de pacientes assintomáticos, sua utilização ainda é reduzida nesse contexto uma vez que as diretrizes atuais são contraditórias em relação a sua utilização na doença sintomática. Essa revisão tem como objetivo identificar, nos pacientes em investigação para doença arterial coronariana, as principais evidências em relação ao uso do escore de cálcio associado à avaliação funcional com a cintilografia.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo, sendo responsáveis por mais de 30% do total de mortes em todo o planeta e a doença arterial coronariana (DAC) está relacionada com metade desses casos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, no ano de 2008, cerca de 17 milhões de mortes foram relacionadas a distúrbios do sistema cardiovascular e, apesar de algumas regiões apresentarem reduções dos índices, os números absolutos ainda são alarmantes.¹

Palavras-chave

Doença Arterial Coronariana / diagnóstico; Cintilografia; Sinalização do Cálcio; Tomografia Computadorizada de Emissão.

Correspondência: Fabio Paiva Rossini de Siqueira •

Universidade Federal Fluminense. Alameda Carolina 18/601, Icaraí.

CEP 24230-140, Niterói, RJ – Brasil

E-mail: fabioprs@gmail.com, fabioprs@outlook.com

Artigo recebido em 07/11/15; revisado em 12/04/16; aceito em 13/04/16.

DOI: 10.5935/abc.20160104

Segundo a *American Heart Association*, em 2009, uma em cada seis internações hospitalares nos Estados Unidos da América deveu-se a doenças cardiovasculares, totalizando 6 milhões de pacientes. Estima-se que, somente nos EUA, 15 milhões de pessoas sofrem de distúrbios coronarianos, e dados de 2004 apontam que as internações e procedimentos relacionados à doença arterial coronariana resultaram em gastos superiores a 44 bilhões de dólares.²

Nas últimas décadas, observou-se que nos países em desenvolvimento, o avanço das DCV foi maior em relação aos países desenvolvidos.¹ Grande parte das mortes se concentram em regiões não-desenvolvidas chegando a ser de quatro a cinco vezes mais frequentes. Isso demonstra que, na América Latina, a transição epidemiológica das doenças cardiovasculares encontra-se em diferente fase daquela dos países da América do Norte e Europa Ocidental.³

No Brasil, as estatísticas apontam para o mesmo sentido. As DCV ainda permanecem como a principal causa de mortalidade, tanto em homens, quanto em mulheres, representando cerca de vinte por cento de todas as mortes no país. Segundo o Ministério da Saúde, em 2009, mais de 193 mil mortes foram causadas por distúrbios relacionados à aterosclerose.⁴ A incidência de doença cerebrovascular ainda é superior à de doença coronariana, o que pode indicar que a DAC, nas próximas décadas, venha a se tornar mais frequente na nossa população e se torne a maior causa de mortes, se a transição epidemiológica seguir o mesmo caminho dos países desenvolvidos.⁵

Fisiopatologia da aterosclerose

A insuficiência coronariana tem como causa principal a doença aterosclerótica, definida como distúrbio inflamatório. A formação da placa se inicia com o acúmulo precoce de partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL) na camada íntima arterial.⁶ A oxidação do material lipídico é um dos fatores responsáveis pela agressão ao endotélio, alterando sua permeabilidade e aumentando a expressão de moléculas de adesão, integrinas e selectinas, que participam da migração de monócitos como parte da resposta inflamatória inata.⁷

Os macrófagos iniciam a fagocitose do LDL, resultando na formação de células espumosas que produzem citocinas e metaloproteinases, amplificam a resposta inflamatória e recrutam plaquetas e linfócitos T.^{6,7} As plaquetas aderem à lesão e liberam prostaglandinas e leucotrienos, além de fatores

de crescimento que induzem a multiplicação de monócitos e células de músculo liso.⁷ Os linfócitos T são apresentados a antígenos da lesão por células dendríticas, passam a produzir citocinas e modulam a resposta imune adaptativa.⁶

A deposição da matriz extracelular produzida pelo músculo liso diferenciado, a multiplicação celular, necrose e angiogênese promovem a expansão da placa.⁸ A progressão da doença aterosclerótica, no entanto, não obstrui a luz vascular na mesma proporção, devido ao remodelamento positivo dos vasos que não compromete o diâmetro luminal.^{8,9} Ao atingir o máximo da capacidade, ocorrem o remodelamento negativo e o avanço da placa para o interior da artéria que, comprometendo gradativamente o fluxo, pode causar isquemia miocárdica.⁸

A migração e multiplicação de células de músculo liso pouco diferenciadas na camada íntima promove a mineralização da placa aterosclerótica.⁹ Essas células são capazes de se diferenciar em osteoblastos, produzir matriz extracelular mineralizada e depositar cristais de hidroxiapatita, acumulando cálcio no interior da lesão^{9,10} em processo semelhante à osteogênese. As microcalcificações e os depósitos calcíficos podem levar à cavitação, erosão e ruptura da placa, aumentando o risco de trombose coronariana.¹⁰

Avaliação da doença arterial coronariana

Apesar da lenta progressão da doença aterosclerótica na camada íntima das artérias coronárias (demora anos para as lesões precursoras tornarem-se uma placa causando a obstrução luminal), a possibilidade de se tornar instável e causar ruptura da placa fazem da aterosclerose, mesmo subclínica, um risco para a ocorrência de eventos coronarianos agudos.¹¹

Aproximadamente metade dos pacientes com DAC apresenta, como primeiro sintoma, a morte súbita ou o infarto agudo do miocárdio (IAM), tornando, fundamental, o diagnóstico precoce. A detecção precoce por meio de avaliação conjunta dos dados clínicos, laboratoriais e fatores de risco, associados a métodos de imagem não-invasivos em pacientes selecionados, permite a aplicação de melhores estratégias de prevenção e de estratificação de risco.¹²

Múltiplos fatores de risco estão classicamente associados à ocorrência de eventos agudos em pacientes com DAC e podem ser clinicamente avaliados por meio de escores de risco cardiovascular. No entanto, essa abordagem, exclusivamente clínica, se mostrou limitada no diagnóstico e na predição de eventos como IAM e morte cardíaca, quando comparadas à predição de risco com utilização de métodos complementares associados.¹³

Nas últimas décadas, diversos métodos diagnósticos têm sido estudados para estimar o risco cardiovascular e diagnosticar a aterosclerose subclínica em pacientes assintomáticos. Dentre eles, o escore de cálcio (EC) coronariano mostrou excelente acurácia em estimar o risco de eventos futuros e detectar a doença precoce de forma isolada ou associada aos escores clínicos.¹⁴

A capacidade do EC de estratificação do risco cardiovascular também foi comparada aos chamados novos fatores de risco capazes de estimar a aterosclerose subclínica, como a medida do espessamento da camada

médio-intimal carotídea, o índice tornozelo-braquial e a proteína C-reativa. Entretanto, a calcificação coronariana foi melhor na reclassificação de risco de grupos de pacientes estimado por escores clínicos, com grande poder, ainda que utilizada de forma isolada.¹⁵⁻¹⁷

Por outro lado, a estratificação não-invasiva do paciente sintomático se utiliza de métodos mais avançados para o estudo anatômico ou funcional. Apesar de diversos métodos terem comprovada acurácia na detecção da doença coronariana, a cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é, na prática clínica, o mais frequentemente solicitado para avaliação diagnóstica e prognóstica desses pacientes.¹⁸

Cintilografia de perfusão miocárdica

A cintilografia de perfusão miocárdica foi introduzida na década de 70 para avaliação da perfusão cardíaca e da função ventricular.¹⁹ Ao longo dos anos, devido à vasta literatura fornecendo evidências de sua acurácia, seu valor diagnóstico, prognóstico e seu custo-efetividade, a técnica evoluiu para uma importante ferramenta de estratificação de risco e predição de eventos cardiovasculares, tornando-se um dos métodos não-invasivos mais utilizados na cardiologia.¹⁹⁻²¹

A cintilografia é um método baseado na formação de imagens através da aquisição de fótons emitidos por radiofármacos captados por detectores localizados em uma estrutura chamada gamma-câmara, tendo o tecnécio-99m e o cloreto de tálio-201^{22,23} como principais substâncias radioativas (radioisótopos) utilizadas para fornecer imagens do coração. Os dados da perfusão miocárdica são reconstruídos em imagens multiplanares, utilizando-se *softwares* específicos, que correspondem à perfusão do tecido cardíaco no momento da administração da medicação.²⁴

O exame é realizado em dois momentos distintos: repouso e esforço - em protocolos de um ou dois dias. O esforço pode ser físico ou farmacológico, utilizando-se substâncias vasodilatadoras ou inotrópicos. É capaz de avaliar a perfusão miocárdica pela comparação das imagens adquiridas no esforço e no repouso e detectar defeitos perfusionais reversíveis, sugestivos de isquemia. Além disso, fornece informações sobre a viabilidade miocárdica, a função cardíaca, a fração de ejeção, os volumes cavitários e o sincronismo ventricular.²³⁻²⁵

Nas últimas décadas, foram realizados esforços no desenvolvimento de tecnologias para otimização e aumento da segurança para o paciente. Câmaras com detectores de telureto de cádmio e zinco (CZT) demonstraram melhorias na qualidade das imagens, menor exposição radiológica e tempo de aquisição reduzido, promovendo um grande salto em relação às câmaras tradicionais. Além dos avanços nas gamma-câmaras, programas eletrônicos de tratamento das imagens, notadamente a reconstrução iterativa, também permitem exames de maior qualidade, utilizando-se menores doses de radiotraçadores.^{26,27}

A cintilografia de perfusão miocárdica é uma técnica estabelecida e consolidada para a detecção de isquemia e avaliação prognóstica. O exame apresenta grande capacidade de detectar lesões com restrição de fluxo.^{28,29} O mesmo método é, também, capaz de determinar o

prognóstico do paciente, pois um exame normal está, na maioria das vezes, associado a menos de 1% de eventos cardiovasculares adversos por ano, enquanto um exame com evidência de isquemia indica um risco aumentado proporcionalmente à extensão do defeito.³⁰

Escore de cálcio coronariano

A presença de cálcio nas artérias coronárias é um forte indício de DAC. Por isso, desde que foi descrito e passou a ser utilizado como técnica para detecção da doença coronariana, inicialmente pela fluoroscopia e pela tomografia computadorizada por feixe de elétrons na década de 70, despertou grande interesse nas possibilidades de aplicação diagnóstica e prognóstica.³¹⁻³³

A partir da introdução, na década de oitenta, da tomografia computadorizada com múltiplos detectores, a técnica foi adaptada para a realização nesses novos aparelhos, apresentando resultados semelhantes, com resultados superiores em alguns pontos, principalmente, quando disponíveis, sistemas com 64 detectores ou mais.³²⁻³⁴

O escore de cálcio é obtido a partir da aquisição de imagens axiais do tórax, de forma sincronizada ao eletrocardiograma, com cortes de 3 mm de espessura, sem utilização de contraste iodado. Em geral, a dose efetiva de radiação é reduzida podendo variar com as características do tomógrafo e da técnica utilizados.³²⁻³⁵

São quantificadas as lesões hiperatenuantes com intensidade de sinal acima de 130 unidades Hounsfield e área igual ou maior a 3 pixels contíguos. Pode ser fornecido o volume total, a massa ou a soma ponderada pelo escore de Agatston. A técnica descrita por Agatston et al. é a mais utilizada na literatura e a que apresenta maiores evidências.³²⁻³⁵

Os pacientes podem ser divididos em grupos de acordo com a extensão da doença: ausência de calcificação, calcificação mínima (1-10), leve (11-100), moderada (101-400), severa (401-1000) e extensa (maior que 1000). Podem ainda ser classificados em grupos de acordo com o percentil para a idade, sexo e etnia.³⁵

Inicialmente, uma série de trabalhos abordaram a capacidade do escore de cálcio prever a presença de lesões anatômicas significativas na coronariografia invasiva e seu papel nas síndromes coronarianas agudas como triagem para a realização de cateterismo.^{31,32,36} Com o passar dos anos, o interesse se voltou para o poder prognóstico e a capacidade de prever a ocorrência de eventos cardiovasculares.^{33,37-40}

Diversos estudos demonstraram que, por ser um indicador da aterosclerose e do risco cardiovascular de forma independente e superior a outros métodos e escores clínicos,^{33,37-40} a presença de calcificação coronariana se correlaciona com eventos cardiovasculares. O risco de pacientes com EC acima de 1000 chega a ser 12 vezes superior, e mesmo a calcificação mínima confere um risco aumentado de 2 a 3 vezes.³⁹

Por outro lado, na presença de um escore igual a zero, é pequena a probabilidade de doença em pacientes com risco baixo a intermediário, mesmo que apresentem sintomas.^{37,38}

Além disso, denota que a doença não demonstra grande extensão, sendo um indicador de bom prognóstico. A ausência de cálcio nas coronárias determina um risco anual próximo a 0,1%.⁴⁰

A CPM é um excelente método para avaliar a doença obstrutiva e indica bom prognóstico quando negativa, contudo, tem a limitação de não identificar lesões sem restrição de fluxo.²⁷ Além disso, tem custo elevado, utiliza maiores doses de radiação ionizante que o escore de cálcio, exige aparato tecnológico específico, pessoal especializado e fornecimento de material radiológico.²⁴

Em contrapartida, o EC se relaciona diretamente com a presença e extensão da aterosclerose coronariana. Além disso, tem uma potencial disponibilidade maior e custo inferior em relação à cintilografia, além de menor dose efetiva de radiação. No entanto, não é capaz de quantificar a estenose coronariana e tem um papel ainda indefinido na doença sintomática.³⁷

As informações fornecidas pelos métodos são possivelmente complementares, possibilitando uma abordagem conjunta. Entretanto, a correlação entre os resultados, a influência das características populacionais sobre os achados e a utilização dos métodos de forma sequencial não estão estabelecidas de forma definitiva.³⁸⁻⁴⁰ Sendo assim, não existe, até o momento, consenso nas diretrizes clínicas em relação à forma de aplicação conjunta do escore de cálcio e da cintilografia.

Correlação entre os métodos

Há algumas décadas, surgiu especial interesse na acurácia dos métodos não-invasivos para detecção da aterosclerose das artérias coronárias, buscando-se estabelecer um paralelo entre as diversas formas de abordar a doença coronariana. Foi abordada, por diversos estudos na literatura,⁴¹⁻⁵⁰ a capacidade do EC de identificar, no exame de cintilografia miocárdica, pacientes sob risco de apresentar isquemia.

Os resultados apontam para uma correlação entre o cálcio coronariano total e a cintilografia, demonstrando que, em faixas superiores do escore de cálcio, defeitos de perfusão são mais frequentes e a gravidade da área isquêmica é maior.^{41,42} O oposto também é verdadeiro, sendo menor a incidência de isquemia em pacientes com escore de cálcio reduzido.⁴¹⁻⁴³

O aumento da calcificação coronariana se correlaciona, de forma geral, a maior ocorrência de isquemia. Pacientes com distúrbios metabólicos e presença de cálcio coronariano têm, ainda, maior probabilidade de apresentar alterações perfusionais que pacientes sem comorbidades.⁴⁴ Na população diabética, o escore de cálcio demonstra correlação com a presença de alterações na cintilografia de forma superior aos fatores de risco tradicionais.⁴⁵

Apesar das evidências descritas, a correlação entre escore de cálcio e perfusão miocárdica pode variar de acordo com as características populacionais e sintomas.⁴⁷ A apresentação clínica tem grande importância na correlação entre os métodos. Em pacientes sintomáticos com alto risco para DAC, a ocorrência de alterações no exame funcional, mesmo quando a calcificação era reduzida, foi mais frequente em relação aos de probabilidade baixa ou intermediária.^{47,48}

A análise por leito coronariano demonstra ainda que, em coronárias com escore de cálcio baixo, a presença de isquemia em seus territórios foi significativamente menor com valores preditivos semelhantes ao da angiotomografia.^{49,50} Apesar do escore de cálcio se correlacionar com a extensão da doença e não com o grau de estenose, demonstrou capacidade semelhante à da angiotomografia de predizer alterações da perfusão miocárdica.⁴⁹

Escore de cálcio zero

O escore de cálcio, além de adicionar informações complementares à cintilografia, mostrou-se uma poderosa ferramenta na avaliação da doença coronariana. No entanto, algumas situações se sobressaem, como o escore de cálcio zero.³⁶⁻⁴⁰ A ausência de cálcio nas artérias coronárias não significa a inexistência de aterosclerose, pois pode haver placas não-calcificadas. Porém, nessa situação se correlaciona com uma doença de menor extensão.^{39,40}

Apesar de a utilização do EC nos pacientes assintomáticos constar nas diretrizes mais recentes, o mesmo não ocorre com os pacientes sintomáticos.¹⁶⁻¹⁸ Entretanto, em exames como a cintilografia⁵¹ a literatura sinaliza que, em pacientes com sintomas e risco, baixo ou intermediário, para doença coronariana, o escore zero é capaz de afastar a presença de alterações perfusionais.

A partir de estudos iniciais, surgiu especial interesse na capacidade do escore de cálcio afastar DAC e se correlacionar com a perfusão miocárdica normal. Em um exame funcional normal, a ausência de calcificação coronariana é um forte indicativo de ausência de doença aterosclerótica. Quando comparado à cineangiografiografia, é improvável a presença de lesões significativas, necessidade de intervenção ou ocorrência de IAM.^{47,51-54}

A ausência de cálcio coronariano se mostrou capaz de afastar a isquemia ocasionada pela DAC em pacientes com sintomas e probabilidade, baixa ou intermediária, de doença significativa, e o EC quando utilizado em conjunto com a cintilografia mostra acréscimo na especificidade e no valor preditivo positivo da estratégia diagnóstica (Figura 1).^{51,55,56}

Todavia, na apresentação aguda dos sintomas na sala de emergência ou em pacientes de alto risco para DAC, a utilização do EC é limitada, uma vez que os fenômenos aterotrombóticos das síndromes coronarianas agudas podem cursar sem calcificação. A ausência de cálcio em pacientes sintomáticos com indicação de cineangiografiografia não é capaz de excluir a presença de lesões significativas.⁵⁷ Nesses casos, o EC não adiciona informações diagnósticas e prognósticas, tendo menor poder de predição de eventos que a cintilografia.⁵⁸⁻⁶⁰

Calcificação coronariana elevada

Por outro lado, a calcificação coronariana severa se mostrou um fator preditor de risco independente e complementar a praticamente todas as outras formas de avaliação da doença arterial coronariana, seja ela clínica - por meio de escores de risco - ou complementar - via outros métodos não-invasivos e testes funcionais -, como o teste ergométrico e a cintilografia.⁶¹⁻⁶⁸

O escore de cálcio elevado é um indicador de maior risco para eventos cardiovasculares como o infarto e a morte cardíaca, apresentando maior acurácia isoladamente ou em conjunto do que o escores clínicos de risco (Figura 2 e 3). Sua presença indica um pior prognóstico nesses pacientes, reclassificando-os para grupos de maior risco, independentemente das características populacionais.³⁶⁻⁴⁰

A presença de um escore de cálcio severamente elevado está relacionada também a maior frequência de lesões significativas, mesmo em pacientes com a cintilografia normal.⁶¹ Em pacientes persistentemente sintomáticos sem alterações perfusionais, a calcificação coronariana extensa se correlaciona com a presença de lesões significativas e pode indicar a necessidade de cineangiografiografia e intervenção percutânea ou cirúrgica.⁶²

A presença de calcificação coronariana extensa se relaciona ainda com a maior incidência de doença obstrutiva significativa e revascularização, mesmo quando o resultado do teste provocativo é normal.⁶³⁻⁶⁵ Analogamente, pacientes com alterações na cintilografia apresentam maiores valores de escore de cálcio, quando comparados a pacientes com exames de perfusão normal.⁴¹⁻⁴³

A calcificação coronariana aumentada é, portanto, capaz de se correlacionar com a presença de lesão obstrutiva, mesmo quando o teste provocativo é normal, minimizando os resultados falso-negativos com a utilização conjunta dos dois métodos.⁶⁶ A estratégia conjunta tem ainda a capacidade de indicar pacientes que se beneficiariam de investigação adicional ou abordagem invasiva (Figura 4 e 5).⁶⁹

Informações independentes e complementares

Os valores intermediários do escore de cálcio também são importantes na avaliação da doença coronariana. O EC se mostrou complementar à CPM, independentemente da presença ou não de isquemia.⁷⁰ Em pacientes com a cintilografia normal, a presença de um escore alterado indica maior risco, apesar do bom prognóstico da cintilografia normal, e os pacientes com defeitos perfusionais apresentam ainda maior risco de eventos e pior prognóstico.⁷¹

A associação dos métodos apresenta maior acurácia diagnóstica tanto ao detectar quanto ao afastar a doença coronariana, além de determinar de forma mais contundente o prognóstico desses pacientes. Além disso, a presença dos resultados dos exames em paralelo possibilita uma melhor interpretação dos resultados, minimizando achados equívocos e melhorando o desempenho dos métodos.^{72,73}

Nos pacientes com cintilografia normal, o escore de cálcio informa sobre a doença subclínica e pode auxiliar na exclusão de DAC ou inferir a presença de lesões obstrutivas significativas.⁷⁴ Em pacientes persistentemente sintomáticos, o escore de cálcio elevado foi um fator preditor de estenose coronariana significativa a despeito dos resultados da cintilografia.⁶⁴

A utilização conjunta do escore de cálcio e da cintilografia se torna ainda mais interessante se levarmos em consideração o valor prognóstico dos métodos para DAC. A ocorrência de mortalidade e eventos cardíacos se relaciona com a severidade da calcificação coronariana, independentemente do resultado da cintilografia.⁷⁴⁻⁷⁶

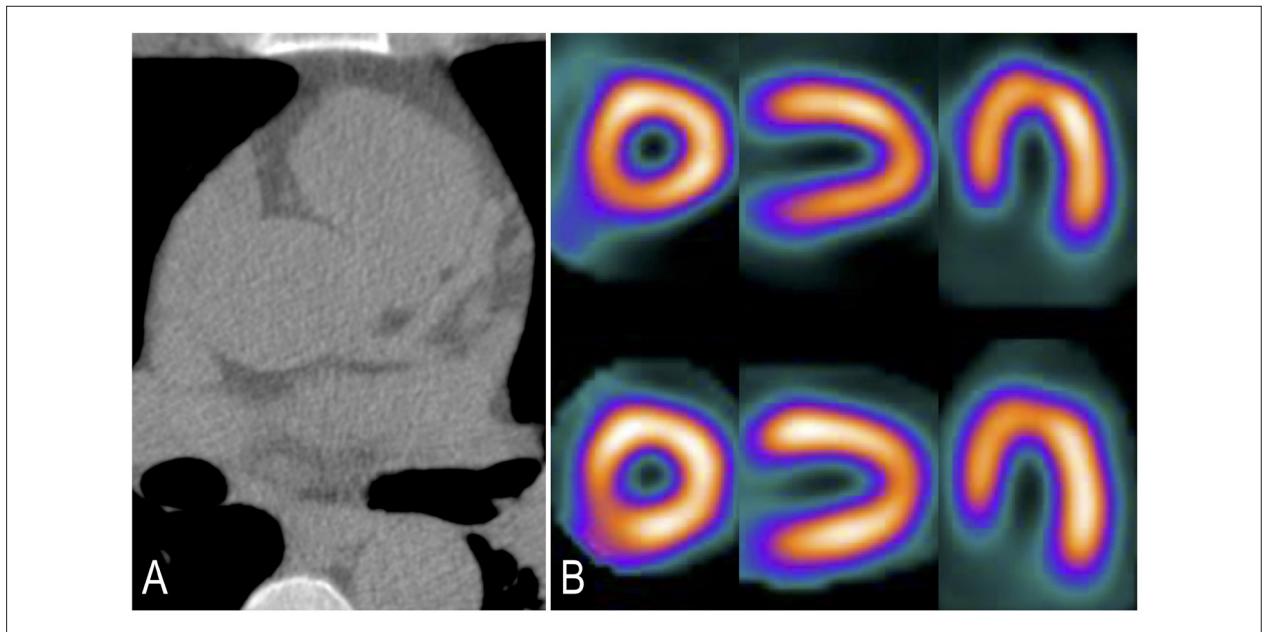


Figura 1 – Paciente com Escore de Cálcio zero. (A) Ausência de placas calcificadas. Risco inferior a 5% de coronariopatia e risco baixo de eventos cardiovasculares (0,1% por ano). (B) Cintilografia miocárdica normal.

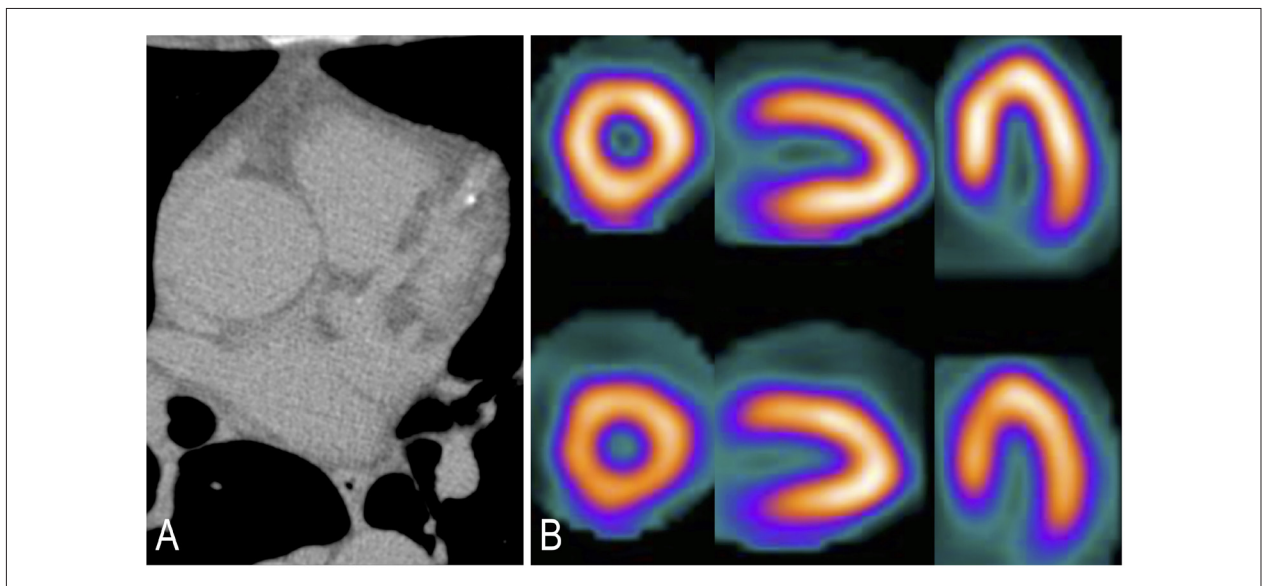


Figura 2 – Paciente com Escore de Cálcio 1-10. (A) Mínima quantidade de placas calcificadas no território da artéria descendente anterior. Provável risco (inferior a 10% de doença coronária obstrutiva). (B) Cintilografia miocárdica normal.

Entretanto, o prognóstico estabelecido pela cintilografia é caracteristicamente de curto a médio prazo, sendo um resultado normal preditor de bom prognóstico neste período, mesmo em grupos com EC elevado.^{75,76} Por outro lado, o escore de cálcio pode estimar o risco a prazos maiores de 10 a 15 anos, como observado recentemente, situação na qual a calcificação coronariana elevada se sobrepõe à ausência de defeitos perfusionais.^{39,40,74,76}

Além disso, um importante aspecto da correlação entre o escore de cálcio e a CPM é o impacto que o resultado de um método tem sobre a interpretação do outro. As informações adicionais e o acréscimo à probabilidade pré-teste fornecidas pela calcificação coronariana exercem influência positiva na interpretação da cintilografia, melhorando a acurácia e reduzindo a quantidade de resultados equívocos na análise conjunta desses dois métodos.⁷⁷

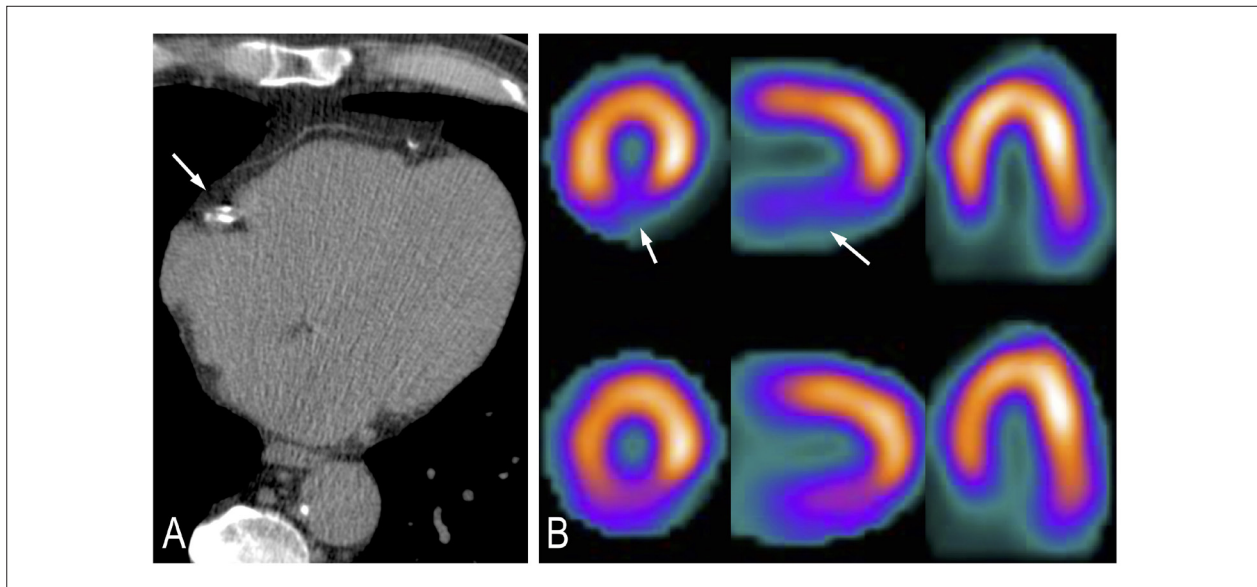


Figura 3 – Paciente com Escore de Cálcio 11-100. (A) Discreta quantidade de placas calcificadas no território da coronária direita. Doença arterial coronária definitiva, porém discreta. (B) Cintilografia miocárdica apresenta isquemia na parede inferior em região com atenuação por partes moles.

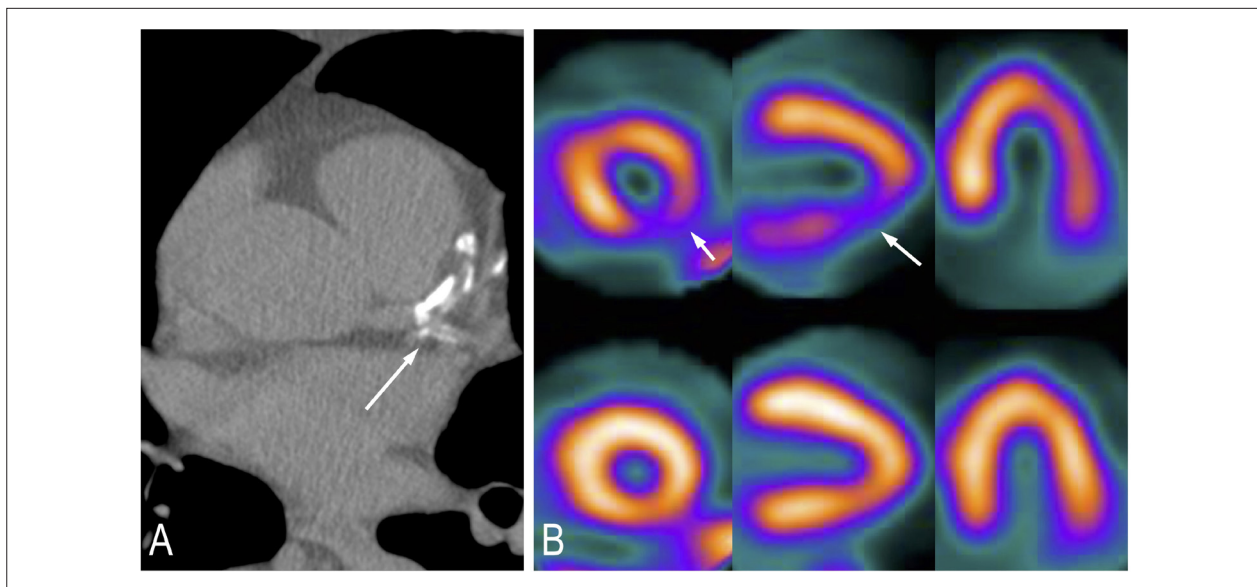


Figura 4 – Paciente com Escore de Cálcio 101-400. (A) Moderada quantidade de placas calcificadas nos territórios das artérias descendente anterior e circunflexa. Doença arterial coronária moderada. (B) Cintilografia miocárdica com presença de isquemia infero-lateral.

Exposição à radiação

Em relação à radiação, o método do escore de cálcio leva clara vantagem por expor o paciente a doses menores que as da cintilografia. Estudos multicêntricos demonstraram que a dose média de radiação da cintilografia foi superior a 10 milisieverts (mSv), com médias ainda maiores em regiões como América Latina e Ásia (15 mSv).^{78,79}

É importante ressaltar que os recentes avanços tecnológicos da cintilografia, tanto em detectores quanto em softwares de

reconstrução de imagens, possibilitam que esses exames sejam realizados com exposição à radiação muito inferior em relação às técnicas tradicionais. A utilização desses avanços permite exames com dose efetiva abaixo de 5 mSv com utilização de protocolos de dose ultra-reduzida de radiotraçador.^{26,27,80,81}

Por outro lado, a realização do escore de cálcio apresenta baixa dose de radiação, e nos pacientes encaminhados para cintilografia não se torna elevada de forma impeditiva à estratégia. Nos estudos que avaliaram a dose efetiva do

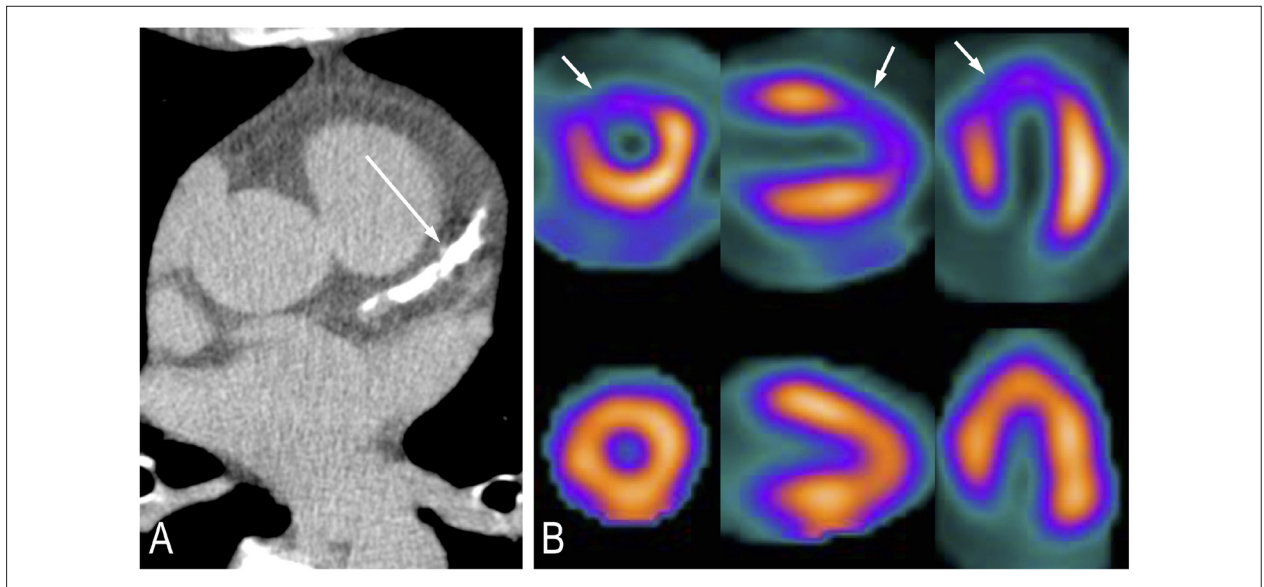


Figura 5 – Paciente com Escore de Cálcio acima de 400. (A) Grande quantidade de placas calcificadas no território da artéria descendente anterior. Doença arterial coronariana importante. (B) Cintilografia miocárdica com presença de isquemia anterior e antero septal.

escore de cálcio, a média foi de 2,5 mSv.^{82,83} Dessa forma, o escore de cálcio se mantém em uma faixa de risco segura para neoplasias.⁸⁴

Conclusão

A revisão da literatura demonstra que tanto o escore de cálcio quanto a cintilografia exercem importante papel na avaliação diagnóstica da doença aterosclerótica do coração. A possibilidade de afastar a coronariopatia de grande extensão por meio de um escore de cálcio zero, ou ainda indicar a presença de uma doença extensa quando este estiver severamente aumentado, justifica a utilização desse método na avaliação, inicial ou conjunta, de pacientes assintomáticos com suspeita de DAC e na estratificação do risco cardiovascular. A avaliação de pacientes sintomáticos de baixo risco, apesar de indícios que apontem positivamente nessa direção, deverá ser reavaliada nas próximas diretrizes.

A confirmação da doença com aplicação de métodos de maior especificidade e valor preditivo positivo como a cintilografia de perfusão miocárdica ainda se mostra fundamental em determinados pacientes. Dessa forma, apesar de a literatura sinalizar que a utilização sequencial ou conjunta dos dois métodos é vantajosa, ainda são necessários mais dados no estabelecimento de uma estratégia custo-efetiva para a avaliação diagnóstica. Parece justificável, portanto, do ponto de vista da qualidade e acurácia da avaliação e no âmbito econômico da saúde

pública, que novos estudos continuem pesquisando o papel dessas importantes ferramentas.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) da Universidade Federal Fluminense (UFF) pelo suporte na realização dos exames de angiogramografia de coronária e medicina nuclear.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Siqueira FPR, Mesquita CT, Santos AASMD, NacifMS; Redação do manuscrito: Siqueira FPR.

Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de Dissertação de Mestrado de Fabio Paiva Rossini Siqueira pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Butler D. UN targets top killers. *Nature*. 2011;477(7364):260-1.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-245.
3. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-61.
4. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of São Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2):755-61.
5. Mansur Ade P, Lopes AI, Favarato D, Avakian SD, César LA, Ramires JA. Epidemiologic transition in mortality rate from circulatory diseases in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):506-10.
6. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-26.
7. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38.
8. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(2):297-306.
9. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation*. 1996;94(5):1175-92.
10. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1703-14.
11. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al; Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. Erratum in: *Eur Heart J*. 2014;35(33):2260-1.
12. Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JF, Oliveira GM, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. [Brazilian Guidelines for cardiovascular prevention]. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(6 Suppl 2):1-63. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(4):415.
13. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S49-73. Erratum in: *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S74-5.
14. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S, et al; CONFIRM Investigators. Calcium score, coronary artery disease extent and severity, and clinical outcomes among low Framingham risk patients with low vs high lifetime risk: results from the CONFIRM registry. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):29-37.
15. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788-95.
16. Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(1):e002262.
17. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, et al. Role of coronary artery calcium score of zero and other negative risk markers for cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016;133(9):849-58.
18. Ferket BS, Genders TS, Colkesen EB, Visser JJ, Spronk S, Steyerberg EW, et al. Systematic review of guidelines on imaging of asymptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(15):1591-600.
19. Notghi A, Low CS. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *Br J Radiol*. 2011;84 Spec No 3:S229-36.
20. Mastrocolla LE, Sousa AG, Smanio PE, Staico R, Pinto IF, Meneghelo RS, et al. [Adenosine myocardial perfusion SPECT with Tc-99m-MIBI in patients with obstructive coronary artery disease: correlation between quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound measurements]. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86(1):3-13.
21. Sabharwal NK, Lahiri A. Role of myocardial perfusion imaging for risk stratification in suspected or known coronary artery disease. *Heart*. 2003;89(11):1291-7.
22. Case JA, Bateman TM. Taking the perfect nuclear image: quality control, acquisition, and processing techniques for cardiac SPECT, PET, and hybrid imaging. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(5):891-907.
23. Anagnostopoulos C, Neill J, Reyes E, Prvulovich E. Myocardial perfusion scintigraphy: technical innovations and evolving clinical applications. *Heart*. 2012;98(5):353-9.
24. Hung GU. Diagnosing CAD: additional markers from myocardial perfusion SPECT. *J Biomed Res*. 2013;27(6):467-77.
25. Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1828-37.
26. Case JA, Bateman TM. Taking the perfect nuclear image: quality control, acquisition, and processing techniques for cardiac SPECT, PET, and hybrid imaging. *J Nucl Cardiol*. 2013;20(5):891-907.
27. De Lorenzo A, Peclat T, Amaral AC, Lima RS. Prognostic evaluation in obese patients using a dedicated multipinhole cadmium-zinc telluride SPECT camera. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(2):355-61.
28. Parker MW, Iskandar A, Limone B, Perugini A, Kim H, Jones C, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(6):700-7.
29. George RT, Mehra VC, Chen MY, Kitagawa K, Arbab-Zadeh A, Miller JM, et al. Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study. *Radiology*. 2014;272(2):407-16. Erratum in: *Radiology*. 2015;274(2):626.
30. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. A prognostic score for prediction of cardiac mortality risk after adenosine stress myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):722-9.
31. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):315-24.
32. Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Aykan AÇ, Boyacı F, Turan T, Gül İ, et al. Value of coronary artery calcium score to predict severity or complexity of coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):120-7.
33. Azevedo CF, Rochitte CE, Lima JA. Coronary artery calcium score and coronary computed tomographic angiography for cardiovascular risk stratification. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):559-68.
34. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(4):827-32.

35. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336-45.
36. Nasir K, Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals. *Radiology.* 2012;264(3):637-49.
37. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(6):675-88. Erratum in: *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(10):1089.
38. Budoff MJ, McClelland RL, Nasir K, Greenland P, Kronmal RA, Kondos GT, et al. Cardiovascular events with absent or minimal coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J.* 2009;158(4):554-61.
39. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(18):1860-70.
40. Shaw LJ, Giambone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, Bellam N, et al. Long-term prognosis after coronary artery calcification testing in asymptomatic patients: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):14-21.
41. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):923-30.
42. Anand DV, Lim E, Raval U, Lipkin D, Lahiri A. Prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic individuals with subclinical atherosclerosis detected by electron beam tomography. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(4):450-7.
43. Ramakrishna G, Miller TD, Breen JF, Araoz PA, Hodge DO, Gibbons RJ. Relationship and prognostic value of coronary artery calcification by electron beam computed tomography to stress-induced ischemia by single photon emission computed tomography. *Am Heart J.* 2007;153(5):807-14.
44. Wong ND, Rozanski A, Gransar H, Miranda-Peats R, Kang X, Hayes S, et al. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1445-50.
45. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, 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(6):713-21.
46. Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Hayes SW, et al. Use of coronary calcium scanning for predicting inducible myocardial ischemia: Influence of patients' clinical presentation. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(5):669-79.
47. von Ziegler F, Brendel M, Uebleis C, Helbig S, Greif M, Ruemmler J, et al. SPECT myocardial perfusion imaging as an adjunct to coronary calcium score for the detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:116.
48. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med.* 2007;48(9):1424-30.
49. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Decramer I, Atsma DE, de Roos A, 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(11):1749-55.
50. Ghadri JR, Fiechter M, Fuchs TA, Scherrer A, Stehli J, Gebhard C, et al. Registry for the Evaluation of the PROgnostic value of a novel integrated imaging approach combining Single Photon Emission Computed Tomography with coronary calcification imaging (REPROSPECT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(4):374-80.
51. Mouden M, Timmer JR, Reiffers S, Oostdijk AH, Knollema S, Ottervanger JP, et al. Coronary artery calcium scoring to exclude flow-limiting coronary artery disease in symptomatic stable patients at low or intermediate risk. *Radiology.* 2013;269(1):77-83.
52. Schmermund A, Denktas AE, Rumberger JA, Christian TF, Sheedy PF 2nd, Bailey KR, et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):777-86.
53. Rosário MA, Lima JJ, Parga JR, Avila LF, Gowdak LH, Lemos PA, et al. Coronary calcium score as predictor of stenosis and events in pretransplant renal chronic failure. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):236-43, 252-60, 239-47.
54. Korley FK, George RT, Jaffe AS, Rothman RE, Sokoll LJ, Fernandez C, et al. Low high-sensitivity troponin I and zero coronary artery calcium score identifies coronary CT angiography candidates in whom further testing could be avoided. *Acad Radiol.* 2015;22(8):1060-7.
55. de Carvalho MS, de Araújo Gonçalves P, Garcia-Garcia HM, de Sousa PJ, Dores H, Ferreira A, et al. Prevalence and predictors of coronary artery disease in patients with a calcium score of zero. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(8):1839-46.
56. Matsuo S, Nakajima K, Okuda K, Kinuya S. The relationship between stress-induced myocardial ischemia and coronary artery atherosclerosis measured by hybrid SPECT/CT camera. *Ann Nucl Med.* 2011;25(9):650-6.
57. Schaap J, Kauling RM, Boekholdt SM, Post MC, Van der Heyden JA, de Kroon TL, et al. Usefulness of coronary calcium scoring to myocardial perfusion SPECT in the diagnosis of coronary artery disease in a predominantly high risk population. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(3):677-84.
58. Staniak HL, Bittencourt MS, Sharovsky R, Benseñor I, Olmos RD, Lotufo PA. Calcium score to evaluate chest pain in the emergency room. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1):90-3.
59. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, Sara L, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):627-34.
60. Peix A, Batista E, Cabrera LO, Rodríguez L, Padrón K, Saínz B, et al. Gated-SPECT myocardial perfusion imaging and coronary calcium score for evaluation of patients with acute chest pain and a normal or nondiagnostic electrocardiogram. *Coron Artery Dis.* 2012;23(7):438-44.
61. Ghadri JR, Pazhenkottal AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, et al. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart.* 2011;97(12):998-1003.
62. Thompson RC, McGhie AI, Moser KW, O'Keefe JH Jr, Stevens TL, House J, et al. Clinical utility of coronary calcium scoring after nonischemic myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2005;12(4):392-400.
63. Mouden M, Ottervanger JP, Timmer JR, Reiffers S, Oostdijk AH, Knollema S, et al. Myocardial perfusion imaging in stable symptomatic patients with extensive coronary atherosclerosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):136-43.
64. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation.* 2000;101(3):244-51.
65. Ho J, Fitz Gerald S, Stolfus L, Cannaday J, Radford N. Severe coronary artery calcifications are associated with ischemia in patients undergoing medical therapy. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(3):341-6.
66. Madsen C, Andersen KF, Zerahn B. High coronary artery calcium score affects clinical outcome despite normal stress myocardial perfusion imaging and normal left ventricular ejection fraction. *Coron Artery Dis.* 2013;24(2):142-7.
67. Chang SM, Nabi F, Xu J, Pratt CM, Mahmarian AC, Frias ME, et al. Value of CACS compared with ETT and myocardial perfusion imaging for predicting long-term cardiac outcome in asymptomatic and symptomatic patients at low risk for coronary disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):134-44.
68. Rozanski A, Cohen R, Uretsky S. The coronary calcium treadmill test: a new approach to the initial workup of patients with suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(5):719-30.

Artigo de Revisão

69. Choudhary G, Shin V, Punjani S, Ritter N, Sharma SC, Wu WC. The role of calcium score and CT angiography in the medical management of patients with normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010;17(1):45-51.
70. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1872-82.
71. Ghadri JR, Fiechter M, Veraguth K, Gebhard C, Pazhenkottil AP, Fuchs TA, et al. Coronary calcium score as an adjunct to nuclear myocardial perfusion imaging for risk stratification before noncardiac surgery. *J Nucl Med*. 2012;53(7):1081-6.
72. Almoudi M, Sun ZH. A head-to-head comparison of the coronary calcium score by computed tomography with myocardial perfusion imaging in predicting coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol*. 2012;9(4):349-54.
73. Moser KW, O'Keefe JH Jr, Bateman TM, McGhie IA. Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2003;10(6):590-8.
74. Jang JJ, Krishnaswami A, Hung YY. Predictive values of Framingham risk and coronary artery calcium scores in the detection of obstructive CAD in patients with normal SPECT. *Angiology*. 2012;63(4):275-81.
75. Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, et al. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(12):1352-61.
76. Uebleis C, Becker A, Griesshammer J, Cumming P, Becker C, Schmidt M, et al. Stable coronary artery disease: prognostic value of myocardial perfusion SPECT in relation to coronary calcium scoring--long-term follow-up. *Radiology*. 2009;252(3):682-90.
77. Mouden M, Ottervanger JP, Timmer JR, Reiffers S, Oostdijk AH, Knollema S, et al. The influence of coronary calcium score on the interpretation of myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(2):368-74.
78. Jerome SD, Tilkemeier PL, Farrell MB, Shaw LJ. Nationwide laboratory adherence to myocardial perfusion imaging radiation dose reduction practices: a report from the intersocietal accreditation commission data repository. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):1170-6.
79. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J*. 2015;36(26):1689-96.
80. Mouden M, Timmer JR, Ottervanger JP, Reiffers S, Oostdijk AH, Knollema S, et al. Impact of a new ultrafast CZT SPECT camera for myocardial perfusion imaging: fewer equivocal results and lower radiation dose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):1048-55.
81. van Dijk JD, Jager PL, Ottervanger JP, Slump CH, de Boer J, Oostdijk AH, et al. Minimizing patient-specific tracer dose in myocardial perfusion imaging using CZT SPECT. *J Nucl Med Technol*. 2015;43(1):36-40.
82. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T, et al. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology*. 2003;226(1):145-52.
83. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation*. 2003;107(6):917-22.
84. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2078-86.