

Como Eu Faço Medicina Nuclear na Avaliação da Doença Microvascular na Mulher

My Approach to Nuclear Medicine in the Assessment of Microvascular Disease in Women

Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira,¹ Lívia Carreira,² Adriana Soares Xavier de Brito^{3,4} 

Cardiologia Nuclear de Curitiba (CNC),¹ Curitiba, PR – Brasil

PUC Paraná,² Curitiba, PR – Brasil

Instituto Nacional de Cardiologia,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

A disfunção microvascular coronariana (DMC) é uma condição cada vez mais reconhecida como causa de angina, com importância prognóstica em vários processos cardiovasculares, principalmente nas mulheres, sendo decorrente de anormalidades na estrutura e/ou função da microcirculação coronariana. Mesmo na ausência de doença arterial coronariana (DAC) obstrutiva, a DMC está associada a um pior prognóstico, com maior morbidade, comprometimento da qualidade de vida e hospitalizações recorrentes devido à angina e à insuficiência cardíaca, representando um desafio para o diagnóstico e tratamento. Neste artigo, fazemos uma breve revisão sobre a DMC e como a medicina nuclear pode auxiliar na sua avaliação.

Introdução

A disfunção microvascular coronariana (DMC) é decorrente de anormalidades na estrutura e/ou função da microcirculação coronariana que ocorrem em uma variedade de condições cardiovasculares (Figura Central). Tem sido cada vez mais reconhecida como causa de angina, com importância prognóstica em múltiplos processos das doenças cardiovasculares, incluindo sua associação com os resultados adversos em pacientes com sinais e sintomas de isquemia, mas sem artérias coronárias obstrutivas (INOCA – *ischemia and non-obstructive coronary artery disease*).¹

Embora o foco diagnóstico e terapêutico em pacientes com suspeita de doença isquêmica cardíaca (DIC) tenha sido tradicionalmente a aterosclerose obstrutiva nas artérias coronárias epicárdicas, há agora um maior entendimento do impacto dos distúrbios que afetam a microcirculação.

Palavras-chave

Angina Microvascular; Isquemia Miocárdica; Medicina Nuclear.

Correspondência: Lara Cristiane Terra Ferreira Carreira •
Cardiologia Nuclear de Curitiba (CNC). Rua Desembargador Hugo Simas,
322 A. CEP: 80520-250. Curitiba, PR – Brasil

E-mail: lara_carreira@yahoo.com.br

Artigo recebido em 23/02/2024; revisado em 23/02/2024; aceito em 23/02/2024.

Editor responsável pela revisão: Marcelo Dantas Tavares de Melo

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20240015>

É uma condição cada vez mais diagnosticada, principalmente nas mulheres, respondendo por quase 60% a 70% das mulheres e 30% dos homens submetidos à angiografia coronária.² Esta população apresenta maior morbidade, comprometimento da qualidade de vida e hospitalizações recorrentes devido à angina e à insuficiência cardíaca, com repetidos testes não invasivos e angiografias coronárias, representando um desafio para o diagnóstico e tratamento. A maioria das mulheres com DMC também apresenta fatores de risco cardiovasculares como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia ou histórico familiar de doença arterial coronariana (DAC) prematura e evidências de aterosclerose coronária não obstrutiva.

A DMC é um fator importante na observação de resultados semelhantes ou piores da aterosclerose em mulheres, apesar de uma menor taxa de DAC epicárdica obstrutiva.¹

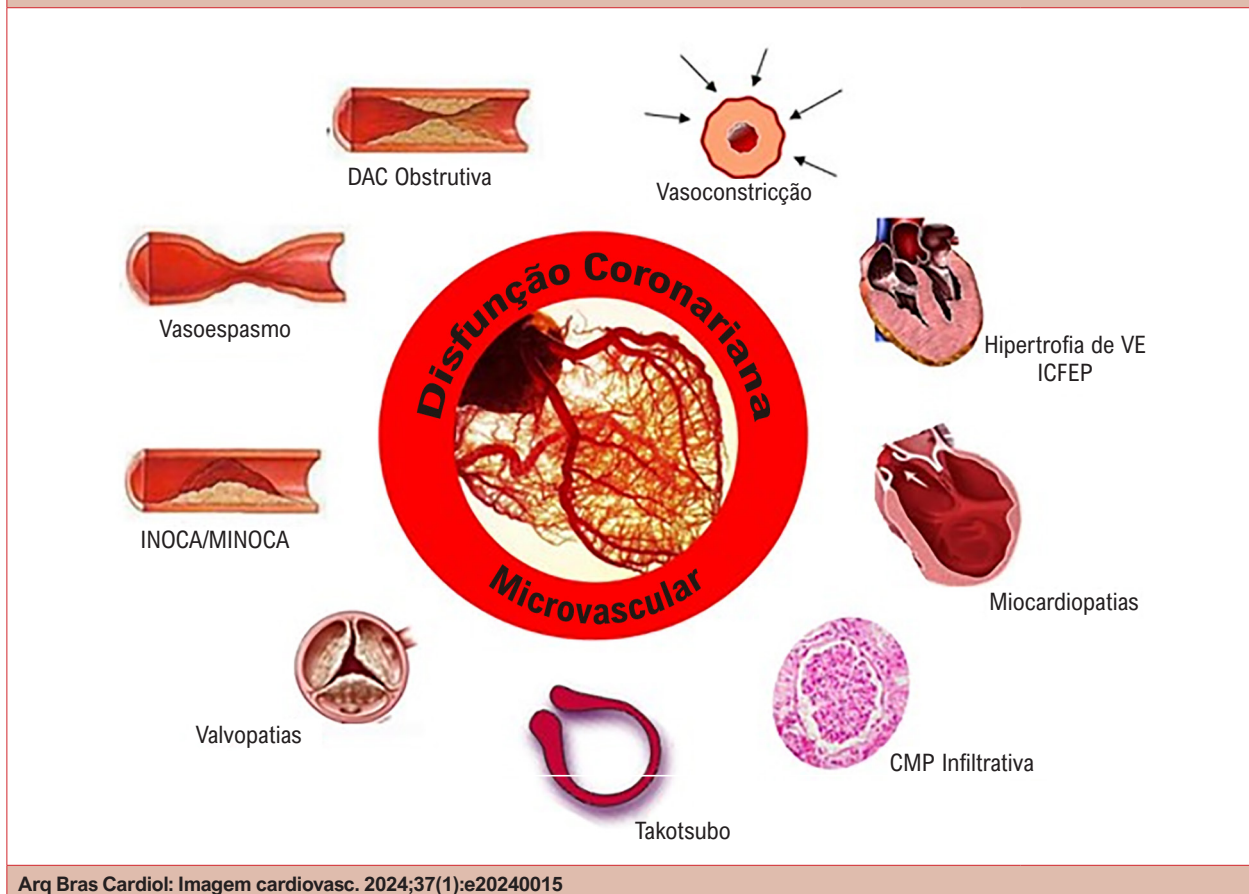
Mecanismos fisiopatológicos da DMC

Notavelmente, as artérias epicárdicas representam apenas 10% do volume da circulação coronariana, enquanto a microcirculação detém os 90% restantes, sendo o local responsável pela maior parte da resistência ao fluxo sanguíneo coronariano e sua regulação.¹

Na INOCA, a incompatibilidade entre o suprimento de sangue e as demandas de oxigênio do miocárdio pode ser causada por DMC e/ou espasmo da artéria coronária epicárdica, tipicamente no contexto de aterosclerose coronária não obstrutiva. A isquemia pode ser causada por prejuízos transitórios ou sustentados na perfusão miocárdica que podem ser estruturais e/ou funcionais, envolver a artéria coronária epicárdica e/ou sua microcirculação.³

Os fatores estruturais implicados na DMC incluem diminuição da densidade capilar, estreitamento luminal de arteríolas/capilares relacionado a células endoteliais edematosas, células musculares lisas proliferadas e compressão externa.

Os mecanismos funcionais incluem disfunção endotelial e/ou das células musculares lisas, principalmente no nível arteriolar. A disfunção endotelial leva a uma atenuada resposta aos gatilhos típicos para dilatação microvascular, como exercício ou exposição à acetilcolina. Além disso, a disfunção endotelial pode levar até a uma resposta vasoconstritora a esses gatilhos, implicando, portanto, no vasoespasmo. Além do endotélio, a resposta miogênica da microvasculatura é anormal na DMC; isso pode ser observado na resposta atenuada aos vasodilatadores, como a adenosina, que têm como alvo diretamente as células musculares lisas.¹

Figura Central: Como Eu Faço Medicina Nuclear na Avaliação da Doença Microvascular na Mulher

Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2024;37(1):e20240015

Papel da disfunção microvascular coronariana em diferentes doenças cardiovasculares. Fonte: acervo dos autores.

Existem ainda fatores miocárdicos, como a hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica associada à fibrose intersticial e perivascular, e aumento da pressão intramiocárdica e intracavitária que contribuem notavelmente para a disfunção microvascular (Figura 1).⁴

Pacientes com DMC apresentam um espectro de sintomas, semelhantes aos pacientes com DAC epicárdica obstrutiva, incluindo angina de peito típica, dor torácica atípica e sintomas de equivalente anginoso, como dispneia aos esforços. Comparado aos pacientes com angina devido a DAC obstrutiva, pacientes com angina microvascular tendem a responder menos aos nitratos.

Diagnóstico da DMC

O diagnóstico de DMC deve ser suspeitado e exames adicionais considerados quando há sintomas de angina e/ou sinais objetivos de isquemia em testes não invasivos, sem DAC epicárdica obstrutiva explicativa.

O grupo de estudo Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) foi estabelecido em 2012 para desenvolver padrões internacionais para os critérios diagnósticos de angina microvascular e vasoespástica (Tabela 1).⁶

Na avaliação inicial, esses pacientes frequentemente apresentam alterações eletrocardiográficas no teste de esforço, embora possa ou não haver hipoperfusão nos métodos tradicionais de imagem de perfusão miocárdica (caso clínico 1).

Historicamente, os métodos disponíveis para a avaliação de DMC foram baseados na quantificação do fluxo sanguíneo coronariano em resposta a estímulos vasoativos e na avaliação angiográfica do *blush* miocárdico, como os testes invasivos que medem a reserva de fluxo coronariano (RFC) em resposta à adenosina e acetilcolina com um cateter de fluxo com Doppler intracoronário ou por termodiluição.⁷

No entanto, a avaliação invasiva da função coronariana raramente é realizada como procedimento de rotina. O advento de técnicas não invasivas, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), a ressonância magnética cardíaca e ecocardiografia de estresse aumentaram a viabilidade em diagnosticar a redução da reserva de fluxo do miocárdio indicativa de DMC.^{8,9}

A imagem nuclear consegue avaliar todo o espectro da DIC, desde a isquemia decorrente de obstrução das artérias epicárdicas até a DMC. Diretrizes nacionais e internacionais

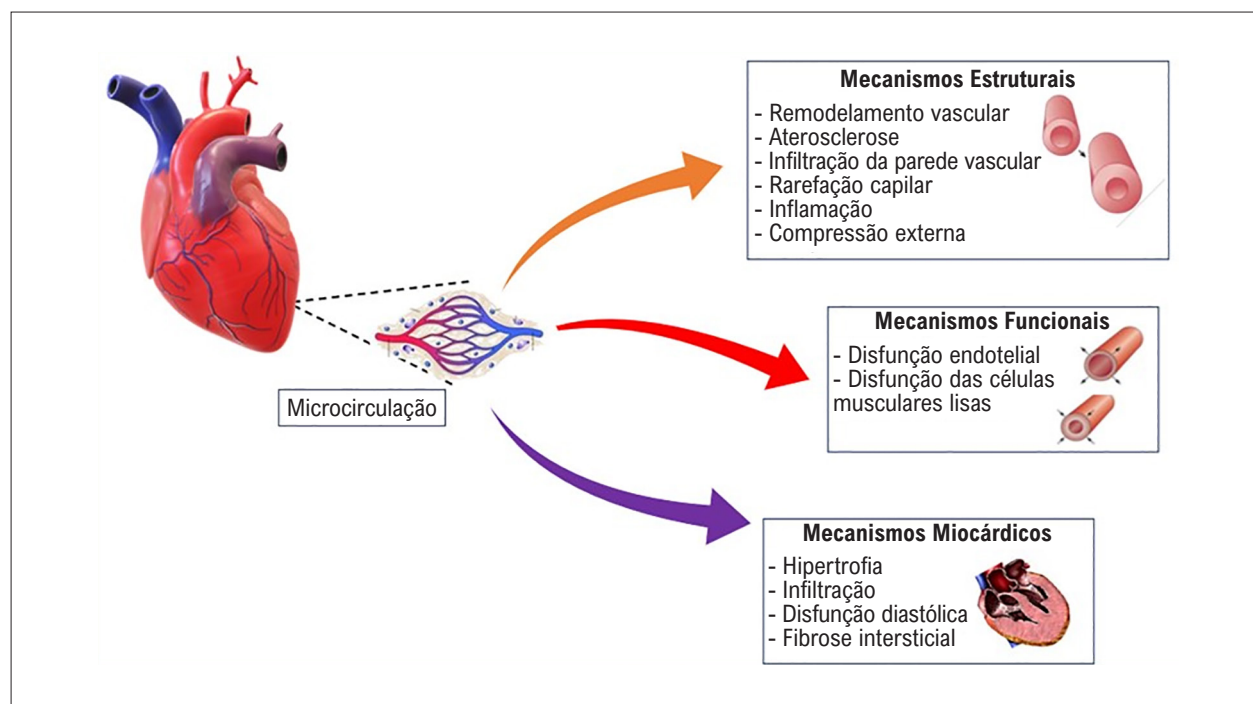


Figura 1 – Mecanismos da disfunção da microcirculação (adaptado de Rehan et al.).⁵

ênfatisam, na avaliação da DIC, o uso da CPM, que pode ser realizada em todos os pacientes, independentemente de função renal, presença de arritmias, obesidade ou dispositivos intracardíacos.¹⁰ As técnicas empregadas são SPECT e PET. Há mais de três décadas a CPM pela técnica SPECT é usada extensivamente na prática clínica devido à sua ampla disponibilidade e à extensa literatura que respalda seu valor no diagnóstico e na estratificação de risco da DIC. É o estudo de imagem não invasivo mais comumente empregado na avaliação de mulheres com risco intermediário-alto de DIC e sintomas isquêmicos estáveis.

Pacientes que apresentam alterações na perfusão, tanto pela técnica SPECT ou PET, têm maior risco de eventos cardiovasculares. Entretanto, na DMC, os defeitos de perfusão podem não ser evidentes ou não estarem em uma distribuição regional típica correspondente a uma artéria epicárdica. Anormalidades contráteis normalmente não são observadas.

A dificuldade em observar isquemia miocárdica por métodos de imagem tradicionais pode estar relacionada a uma distribuição não uniforme da disfunção da microvasculatura.¹

O diagnóstico clínico não invasivo definitivo de DMC depende da identificação de RFC prejudicada, na ausência de DAC limitante de fluxo. A RFC prejudicada, calculada como a razão entre o fluxo sanguíneo coronariano hiperêmico e o fluxo sanguíneo coronariano em repouso, reflete anormalidades de fluxo nas artérias coronárias epicárdicas e na microvasculatura.

O exame de PET cardíaco é considerado atualmente como o padrão ouro para avaliação não invasiva do fluxo sanguíneo miocárdico (MBF – *myocardial blood flow*), tanto em repouso quanto sob hiperemia, e representa a ferramenta crucial para

avaliar a RFC, refletindo a disfunção microvascular, com valor prognóstico significativo. Murphy e cols. demonstraram que a RFC < 2,0 foi associada a uma taxa anual de eventos cardíacos adversos maiores de 7,8% e 5,6% entre homens e mulheres sintomáticos sem DAC obstrutiva versus 3,3% e 1,7%, respectivamente, para aqueles com RFC ≥ 2,0.¹¹

Apesar das enormes vantagens conhecidas em termos de diagnóstico e estratificação de risco (Figura 2), a PET cardíaca ainda não pode ser integrada na rotina clínica brasileira, devido à indisponibilidade dos traçadores de perfusão PET em nosso meio.

Na última década, a cardiologia nuclear experimentou um grande avanço, devido à introdução das câmeras com detectores de estado sólido CZT (telureto de cádmio-zinco), que permitem a avaliação do MBF e da RFC por SPECT. Em vista de suas vantagens na resolução espacial, temporal e de energia em relação aos sistemas de gama câmera padrão, a quantificação de MBF é viável e com boa consistência com os valores de fluxo coronário baseados em PET/CT.¹³

O SPECT-CZT dinâmico se beneficia, ainda, da ampla disponibilidade de traçadores marcados com tecnécio-99m e demonstrou boa confiabilidade na avaliação diagnóstica e prognóstica de pacientes com DAC suspeita ou conhecida, com papel potencial na identificação da DMC.¹⁴

Embora bastante promissor, é importante ressaltar que a maior parte dos estudos até o momento são de centros únicos e contam com amostras pequenas. Contudo, esta tecnologia desperta muito interesse da comunidade científica, uma vez que os radiofármacos utilizados são amplamente disponíveis e os equipamentos têm um custo menor quando comparados ao PET/CT.

Tabela 1 – COVADIS critérios diagnósticos para angina microvascular e angina vasoespástica em pacientes com INOCA

Critério	Angina Microvascular	Angina vasoespástica
1. Sintomas de isquemia miocárdica	Angina aos esforços ou em repouso	Angina responsiva aos nitratos durante episódios espontâneos, com no mínimo 1 dos seguintes: a. Angina de repouso, especialmente entre a noite e início da manhã b. Marcada variação diurna na tolerância ao exercício, reduzida de manhã c. Hiperventilação pode precipitar um episódio d. Bloqueadores dos canais de cálcio suprimem os episódios
2. Ausência de DAC obstrutiva (<50% de redução de diâmetro ou FFR > 0,80)	Angiotomografia coronariana Angiografia coronariana invasiva	Angiotomografia coronariana Angiografia coronariana invasiva
3. Evidência objetiva de Isquemia miocárdica	Presença de defeito reversível, anormalidades na reserva de fluxo nos testes de imagem funcionais	Alterações isquêmicas transitórias ao ECG durante episódios espontâneos, incluindo qualquer dos seguintes em no mínimo duas derivações contíguas: a. Elevação do segmento ST ≥ 0,1 mV b. Depressão do segmento ST ≥ 0,1 mV c. Ondas U negativas novas
4. Evidência de disfunção coronariana	Reserva de fluxo coronariano diminuída ($\leq 2,0$ ou $\leq 2,5$ dependendo da metodologia utilizada), determinada invasiva ou não-determinante Espasmo coronariano microvascular, definido como reprodução dos sintomas, mudanças isquêmicas no ECG mas sem espasmo epicárdico durante teste com acetilcolina Índice de resistência microvascular coronariana diminuída (ex. IMR ≥ 25) Fenômeno de fluxo coronariano lento, definido com TIMI > 25	Espasmo arterial coronariano definido como oclusão coronariana total ou subtotal (> 90% de constricção) com angina e alterações isquêmicas ao ECG, tanto espontaneamente ou em resposta aos estímulos provocativos (acetilcolina, ergonovina ou hiperventilação)

Diagnóstico “definitivo”: todos os 4 critérios presentes; Diagnóstico “suspeito”: critérios 1 + 2 presentes, mas somente os critérios 3 ou 4 presentes ou equivocados. DAC: Doença Arterial Coronariana; FFR: Reserva de Fluxo Fracionada; IMR: Índice de Resistência Microcirculatória; TIMI: trombolysis in Myocardial Infarction.

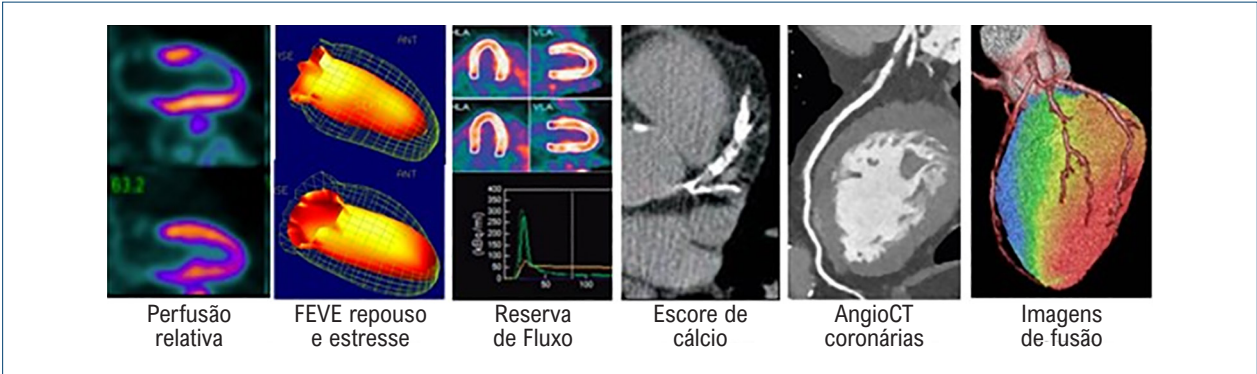


Figura 2 – Imagens de perfusão por PET/CT – informações abrangentes. Adaptado de Al-Mallah et al.¹²

Como eu faço

Diante da importância diagnóstica e prognóstica das medidas de fluxo coronário obtidas de forma não-invasiva na DMC, tornou-se vital a introdução de novos métodos que permitam sua quantificação. Estudos que padronizem e validem os protocolos para obtenção do MBF e da RFC através de gama câmeras CZT são necessários para que o método

seja amplamente disponível e reproduzível na investigação da DMC.

O exame é realizado em repouso e sob estresse farmacológico com vasodilatador (dipiridamol ou adenosina), em protocolo de 1 ou 2 dias. Os pacientes são orientados a suspenderem a ingestão de cafeína e metilxantinas nas 24 horas que antecedem o exame.

Artigo de Revisão

As imagens são adquiridas de forma dinâmica em uma gama câmera CZT, para permitir a quantificação do MBF e da RFC no software comercial específico, acoplada ao protocolo de aquisição das imagens perfusionais (Figura 4). O protocolo é habitualmente iniciado pela injeção endovenosa de 0,5 a 1 mCi de sestamibi-^{99m}Tc para posicionamento do coração no campo de visão (FOV - *field of view*) da gama câmera, através de uma aquisição rápida de 60 segundos.

A fase de repouso é feita com a aquisição das imagens dinâmicas, simultaneamente ao início da administração intravenosa do radiotraçador sestamibi-^{99m}Tc, seguida imediatamente das imagens de perfusão. Com o paciente ainda posicionado na gama câmera realiza-se a fase de estresse farmacológico com a injeção endovenosa de dipiridamol na dose de 0,56 mg/kg ou adenosina 140 mcg/kg/min durante 4 ou 6 minutos. No pico do estresse, é administrada uma segunda dose de sestamibi-^{99m}Tc, com o triplo do valor da atividade da dose injetada no repouso. Ambas as etapas são adquiridas acopladas à monitorização do eletrocardiograma para avaliação da função e volumes do ventrículo esquerdo pela técnica do gated SPECT.^{15,16}

Os dados dinâmicos oriundos das aquisições são processados em *workstation* dedicada, com *software* comercial específico.

Casos clínicos da prática clínica

Caso Clínico 1: Mulher, 73 anos, sedentária, portadora de obesidade grau III, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e dislipidemia, com queixas de palpitações, desconforto precordial opressivo associado a cansaço aos pequenos esforços e picos hipertensivos. CPM (SPECT) de repouso e estresse farmacológico com vasodilatador demonstrou área significativa de hipoperfusão reversível compatível com isquemia nas paredes anterior, anterosséptal e inferior apical (Figura 3A).

A coronariografia evidenciou artérias coronárias sem lesões obstrutivas. Ficou assintomática após dez meses de tratamento, com mudanças dos hábitos de vida, exercícios supervisionados, dieta hipocalórica e otimização das medicações. Repetiu a CPM que demonstrou redução significativa da área de hipoperfusão do radiotraçador, sem evidências de isquemia e incremento na função ventricular esquerda (Figura 3B).

Caso Clínico 2: Mulher, 62 anos, hipertensa, dislipidêmica e ex-tabagista, com queixa de cansaço de início recente. História de câncer de mama e mastectomia há 7 anos, com recidiva da doença há dois anos, submetida a radioterapia e quimioterapia. Apresentou redução transitória da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante o uso de trastuzumabe. Angiotomografia de coronárias sem lesões obstrutivas. Encaminhada à CPM de repouso e estresse farmacológico com vasodilatador e análise da reserva de fluxo coronário (SPECT-CZT) para investigação de DMC que demonstrou perfusão miocárdica preservada (Figura 4A), mas com alterações significativas na RFC no território das três coronárias (Figura 4B).

Conclusão

A DMC tem alta prevalência e implicações clínicas significativas na prática diária, especialmente em mulheres. Anormalidades funcionais e/ou estruturais da microcirculação podem gerar isquemia na ausência de estenose epicárdica significativa ou piorar a DAC aterosclerótica concomitante.

O reconhecimento da angina microvascular reforça a importância das técnicas nucleares funcionais e de que a avaliação da DIC deva ser mais ampla, além da detecção da DAC epicárdica obstrutiva.

A PET cardíaca é atualmente o padrão ouro para avaliação de MBF e RFC. Contudo, a baixa disponibilidade e o alto custo do método dificultam sua ampla difusão. O desenvolvimento de novas tecnologias, como os equipamentos de gama câmeras CZT, com boa acurácia e concordância com a PET na avaliação da RFC, é promissor nesse contexto, permitindo o diagnóstico da DMC. No entanto, a padronização dos protocolos de aquisição e pós-processamento, bem como as atualizações do *software* disponível, são necessárias para reduzir a variabilidade entre os centros e aumentar a robustez clínica dos resultados do SPECT-CZT, com incremento na estratificação de risco, melhor abordagem terapêutica e consequente mudança no prognóstico da DMC.

Agradecimentos

Agradecemos à Dra. Renata Christian Martins Félix, médica nuclear e cardiologista da clínica Villela Pedras e Instituto Nacional do Câncer, que cedeu gentilmente o caso clínico e as imagens do exemplo 2.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa, obtenção de dados, análise e interpretação dos dados, análise estatística, redação do manuscrito e revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carreira LCTF, Carreira L, Brito ASX.

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

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

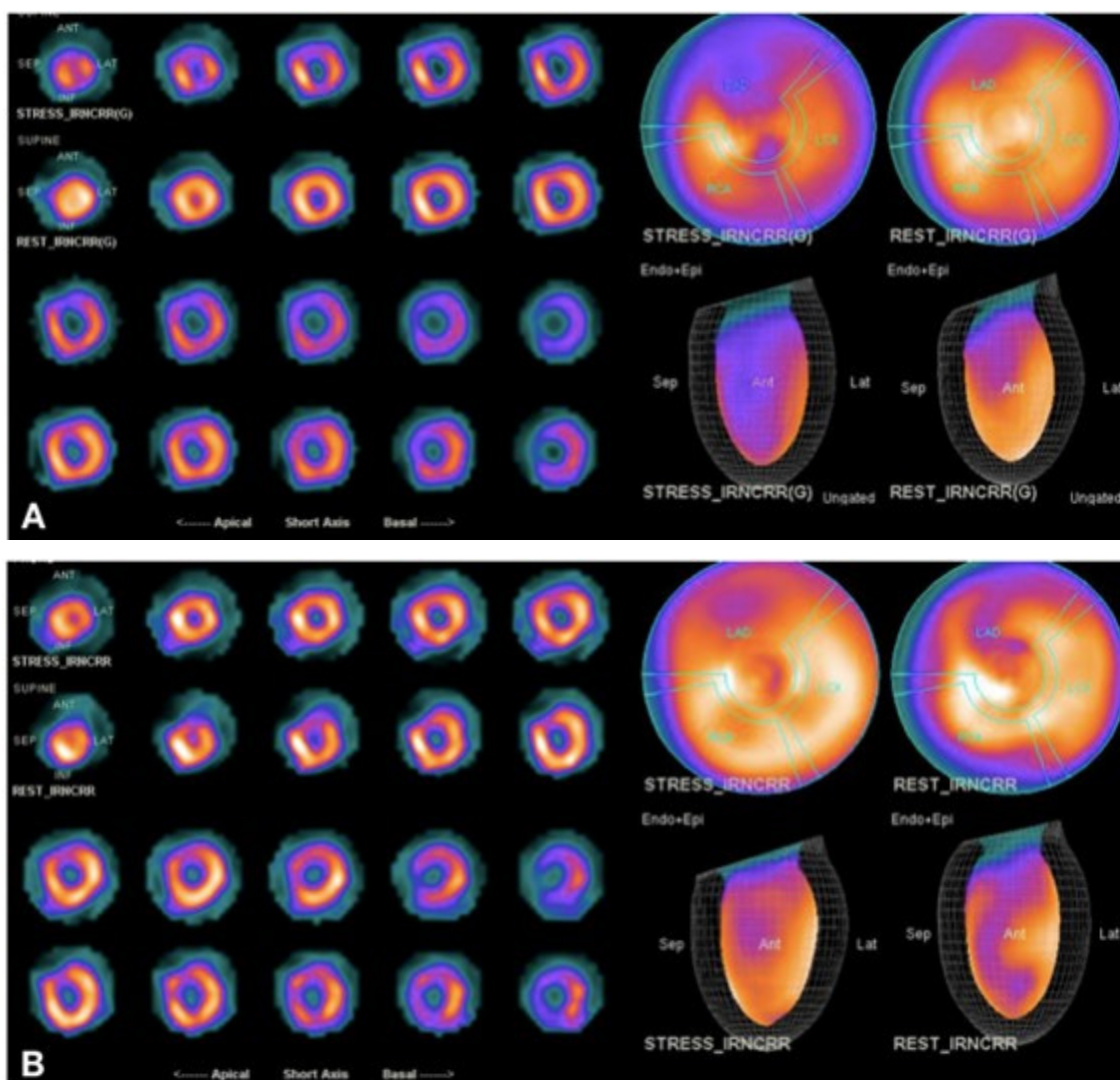
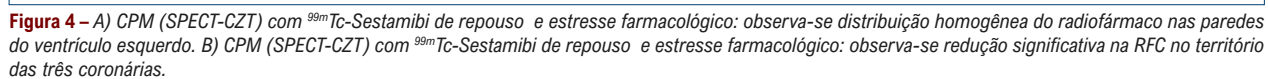


Figura 3 – A) CPM (SPECT) com 99mTc-Sestamibi: observa-se hipocaptção moderada do radiofármaco na parede anterior, região anterosséptal e região inferior apical do ventrículo esquerdo nas imagens de estresse (linhas a e c), que normalizam nas imagens de repouso (linhas b e d). B) CPM (SPECT) com 99mTc-Sestamibi: observa-se distribuição normal do radiofármaco nas paredes do ventrículo esquerdo, sem evidências de isquemia.



Referências

1. Marano P, Wei J, Merz CNB. Coronary Microvascular Dysfunction: What Clinicians and Investigators Should Know. *Curr Atheroscler Rep.* 2023;25(8):435-46. doi: 10.1007/s11883-023-01116-z.
2. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable Angina Pectoris with no Obstructive Coronary Artery Disease is Associated with Increased Risks of Major Adverse Cardiovascular Events. *Eur Heart J.* 2012;33(6):734-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehs331.
3. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41(37):3504-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa503.
4. Schindler TH, Fearon WF, Pelletier-Galarneau M, Ambrosio G, Sechtem U, Ruddy TD, et al. Myocardial Perfusion PET for the Detection and Reporting of Coronary Microvascular Dysfunction: A JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Statement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16(4):536-48. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.12.015.
5. Rehan R, Yong A, Ng M, Weaver J, Puranik R. Coronary Microvascular Dysfunction: A Review of Recent Progress and Clinical Implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721.
6. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International Standardization of Diagnostic Criteria for Microvascular Angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
7. Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol.* 2019;14(2):76-82. doi: 10.15420/icr.2019.04.R1.
8. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, et al. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):969-79. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.046.
9. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(21):2625-41. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.042.
10. Oliveira GMM, Almeida MCC, Rassi DDC, Bragança ÉOV, Moura LZ, Arrais M, et al. Position Statement on Ischemic Heart Disease - Women-Centered Health Care - 2023. *Arq Bras Cardiol.* 2023;120(7):e20230303. doi: 10.36660/abc.20230303.
11. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of Sex on Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Outcomes. *Circulation.* 2014;129(24):2518-27. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
12. Al-Mallah MH, Sitek A, Moore SC, Di Carli M, Dorbala S. Assessment of Myocardial Perfusion and Function with PET and PET/CT. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(3):498-513. doi: 10.1007/s12350-010-9223-5.
13. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve by CZT-SPECT: A Head to Head Comparison with 82Rubidium PET Imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(6):2827-39. doi: 10.1007/s12350-020-02129-w.
14. D'Antonio A, Mannarino T. Exploring Coronary Microvascular Function by Quantitative CZT-SPECT: A Small Step or Giant Leap for INOCA Patients? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(13):3806-8. doi: 10.1007/s00259-023-06358-2.
15. Dorbala S, Ananthasubramanian K, Armstrong JS, Chareonthaitawee P, DePuey EC, Einstein AJ, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1784-846. doi: 10.1007/s12350-018-1283-y.
16. Souza ACD, Gonçalves BKD, Tedeschi AL, Lima RSL. Quantification of Myocardial Flow Reserve Using a Gamma Camera with Solid-state Cadmium-zinc-telluride Detectors: Relation to Angiographic Coronary Artery Disease. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):876-84. doi: 10.1007/s12350-019-01775-z.

