



**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE**

**Câmaras-gama equipadas com detetores CZT – Uma revisão sistemática sobre a
análise do custo efetividade da cintigrafia de perfusão do miocárdio**

Maria da Conceição Rodrigues Correia

Orientadores: Doutor Rui Pedro Pereira de Almeida (ESS-UAAlg)
Mestre Sérgio Rafael Reis Figueiredo (ESTeSL-IPL)

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Lisboa, 2022

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

**UNIVERSIDADE DO ALGARVE
ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE**

**Câmaras-gama equipadas com detetores CZT – Uma revisão sistemática sobre a
análise do custo efetividade da cintigrafia de perfusão do miocárdio**

Maria da Conceição Rodrigues Correia

Orientadores: Doutor Rui Pedro Pereira de Almeida (ESS-UAAlg)
Mestre Sérgio Rafael Reis Figueiredo (ESTeSL-IPL)

Mestrado em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Lisboa, 2022

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, o Instituto Politécnico de Lisboa e a Universidade do Algarve – Escola Superior de Saúde, têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação de mestrado, através de exemplares impressos ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que nela tenham sido incluídos.

Agradecimentos

Finalizada esta etapa, quero agradecer a todos aqueles que, direta ou indiretamente, me apoiaram ao longo desta caminhada e que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, porque por detrás das realizações pessoais escondem-se as contribuições, apoios, sugestões, comentários e críticas, vindos de muitas pessoas. A sua importância assume uma mais-valia tão preciosa que, sem elas, com toda a certeza, teria sido muito difícil chegar a este resultado.

Quero agradecer, especialmente ao Professor Rui Almeida e ao Professor Sérgio Figueiredo, por toda disponibilidade e orientação prestada. E que apesar de todos os contratemplos, foram os que nunca desistiram de me acompanhar neste projeto.

À Denise, à Ana, à Andreia e à Sara, que mesmo nos momentos mais difíceis, dispuseram a sua disponibilidade, apoio e amizade para que fosse possível a concretização deste trabalho.

À Cris, e ao Pires, pela amizade e todo o apoio na concretização deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos, pelo amor, dedicação e todo apoio que sempre me transmitiram.

A todos o meu Muito Obrigada!

Resumo

Introdução: A análise custo-efetividade dos métodos de diagnóstico é cada vez mais importante, especialmente nas doenças cardiovasculares. Define-se na relação entre o custo e um efeito definido. A cintigrafia de perfusão do miocárdio (CPM) é realizada como método eficaz de estratificação do risco da doença arterial coronária (DAC). Contudo, a exposição à radiação e aquisições prolongadas podem influenciar o conforto e a segurança do paciente e os custos. Como resposta, a tecnologia de cádmio-zinco-telúrio (CZT) permite aquisições com maior sensibilidade e resolução temporal, permitindo diminuir o tempo da aquisição de imagem e/ou a atividade administrada. Assim, pretende-se caracterizar de forma sistemática as orientações, os procedimentos, os custos e os resultados atuais que constituem a análise custo-efetividade da CPM com detetores CZT.

Metodologia: Realizou-se uma revisão sistemática, onde foram incluídos 16 artigos, pesquisados nas bases de dados eletrônicas, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect e do cruzamento manual de referências dos artigos elegíveis publicados entre 2016 e 2021.

Resultados: Verificou-se a existência de estudos que demonstram a eficácia das câmaras CZT na detecção de DAC, especificamente, com resultados de sensibilidade entre 62% e 93% e especificidade entre 66% a 100%. Obtiveram-se valores de prognóstico significativos em relação aos convencionais em resultados normais (taxas de eventos adversos entre 0.5 e 2.15). Verificou-se também a existência de possíveis benefícios económicos, *i. e.*, cumpre com as estratégias de custo-efetividade, produzindo resultados mais seguros e contribuindo para a diminuição dos custos *downstream*.

Conclusões: A CPM com recurso a câmaras-gama CZT é um método de diagnóstico eficaz, cuja aplicabilidade se traduz numa técnica potencialmente mais custo-efetiva que os métodos convencionais.

Palavras-Chave:

Tecnologia CZT, custo efetividade, cintigrafia de perfusão do miocárdio, doenças cardiovasculares.

Abstract

Introduction: The cost-effectiveness of diagnostic methods is increasingly important, especially in cardiovascular diseases. It is defined as the relationship between cost and a defined effect. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is performed as an effective method for stratifying the risk of coronary artery disease (CAD). However, radiation exposure and prolonged acquisitions can influence patient comfort, safety and costs. In response, the cadmium zinc telluride (CZT) technology allows acquisitions with greater sensitivity and temporal resolution, allowing to reduce the time of image acquisition and/or the administered dose. Thus, it is intended to systematically characterize the guidelines, procedures, costs, and current results that constitute the cost-effectiveness analysis of CPM with CZT detectors.

Methodology: A systematic review was carried out, which included 16 articles, searched in electronic databases, MEDLINE, Scopus, ScienceDirect and manual cross-referencing of eligible articles published between 2016 and 2021.

Results: There are studies that demonstrate the effectiveness of CZT cameras in the detection of CAD, specifically, with results of sensitivity between 62% and 93% and specificity between 66% and 100%. Significant prognostic values over conventional values were obtained in normal outcomes (adverse event rates between 0.5 and 2.15). It was also verified the existence of possible economic benefits, i.e., comply with cost-effectiveness strategies, producing safer results and contributing to the reduction of downstream costs.

Conclusions: CPM using CZT gamma cameras is an effective diagnostic method, whose applicability translates into a potentially more cost-effective technique than conventional methods.

Key words:

CZT technology, cost-effectiveness, myocardial perfusion scintigraphy, cardiovascular disease.

Índice Geral

Resumo	vi
Abstract.....	vii
Capítulo 1 – Introdução	1
Capítulo 2 – Enquadramento teórico	5
2.1 - Sistemas de Saúde	5
2.2 - Qualidade dos serviços de Saúde	6
2.3 - Doenças cardiovasculares	9
2.4 - Introdução de novas tecnologias	10
2.5 - Avaliação de tecnologias em saúde.....	11
2.5.1 - Avaliação económica em saúde	12
2.5.2 - Análise custo-efetividade	14
2.6 - Medicina Nuclear.....	15
2.6.1 – Avaliação económica na Medicina Nuclear	16
2.6.2 - Cardiologia Nuclear.....	17
2.6.2.1 - Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio	17
2.6.2.2- Parâmetros quantitativos da CPM.....	20
2.6.2.3- Câmaras-gama de cádmio-zinco-telureto (CZT).....	21
2.6.2.4- Parâmetros quantitativos dos detetores CZT	23
Capítulo 3 – Metodologia.....	25
3.1 - Objetivos, questão de investigação e hipóteses.....	25
3.2 - Caracterização do Estudo.....	26
3.3 - Critérios de Seleção de Estudos.....	26
3.4 - Métodos de Pesquisa	27
3.5 - Seleção dos Estudos.....	28
Capítulo 4 – Apresentação de Resultados	29
Capítulo 5 –Discussão	37
5.1 – Avaliação da eficácia da tecnologia CZT na deteção de DAC.....	39
5.2 – Avaliação da eficácia do MFR obtido através do SPECT CZT	43
5.3 - Avaliação dos custos associados ao SPECT CZT e comparação com o PET	47
Capítulo 6 – Conclusão.....	51
Capítulo 7 - Referências Bibliográficas.....	53

Índice de Tabelas

Tabela 1: Equações de pesquisa	28
Tabela 2: Características dos estudos selecionados.....	30
Tabela 3: Principais resultados dos estudos que avaliaram a eficácia da perfusão do SPECT CZT.....	33
Tabela 4: Principais resultados dos estudos que avaliaram a eficácia do MFR obtido através do SPECT CZT.	34
Tabela 5: Resultados principais dos custos associados ao SPECT CZT e os custos comparativos com o PET.....	35

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática do protocolo de esforço/repouso de um dia.....	18
Figura 2: Representação esquemática do protocolo de esforço/repouso de dois dias.....	18
Figura 3: Diagrama representativo do processo de pesquisa e revisão da literatura para seleção dos estudos a incluir na amostra da revisão sistemática.....	29

Lista de abreviaturas

ACE – Avaliação custo-efetiva

ACI – Angiografia coronária invasiva

AES – Avaliação económica em saúde

ALARA – *As low as reasonably achievable*

ATS – Avaliação de tecnologias em saúde

CFR – *Coronary Flow Reserve*

CN – Cardiologia Nuclear

CPM – Cintigrafia de perfusão do miocárdio

CZT – Cádmiio-zinco-telureto

DAC – Doença arterial coronária

ECG – Eletrocardiograma

FD – *Flow Difference*

FFR – Fraction Flow Reserve

INOCA – *Ischemia and no obstructive coronary artery disease*

MACE – Major adverse cardiac events: *Cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, revascularization, stroke, heart failure and angina-related rehospitalization*

MBF – *Myocardial Blood Flow*

MFR – *Myocardial Flow Reserve*

MN – Medicina Nuclear

NaI (TI) – Iodeto de sódio ativado com tálio

PET – *Positron emission tomography*

SDS – *Summed Difference Score*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPECT – *Single photon emission tomography*

SSS – *Segmental Summed Score*

SYNTAX – *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery*

RCEI – Rácio custo-efetividade incremental

UE - União Europeia

VE – Ventrículo esquerdo

Capítulo 1 – Introdução

Os sistemas de saúde têm passado por mudanças devido às evoluções tecnológicas. Estas novas tecnologias, permitem melhorar a qualidade dos cuidados primários, de modo que estes sejam mais facilmente prestados ao paciente, uma vez que estes cuidados são essenciais para lidar com a crescente carga de doenças crónicas. Esta abordagem pode levar a benefícios na qualidade dos cuidados prestados, no que diz respeito à gestão das doenças crónicas, tais como as doenças cardiovasculares (OECD and European Union, 2020).

As doenças do sistema circulatório continuam a ser uma das principais doenças crónicas em quase todos os Estados-Membros da União Europeia (UE), sendo que em Portugal tem sido uma das principais causas de morte (OECD and European Union, 2020; Simões et al., 2017).

Considerando os custos associados à gestão das doenças cardiovasculares na população idosa, bem como as comorbidades associadas, a incidência crescente destas doenças é uma questão de extrema importância com implicações económicas para os sistemas de saúde e os governos (Tragardh et al., 2017).

A gestão eficaz da doença arterial coronária (DAC) depende em grande parte da deteção precoce das condições patológicas, da estratificação do risco adequada, que é crucial para o planeamento do tratamento, e aplicação imediata de medidas terapêuticas (Tragardh et al., 2017).

Atualmente, existem muitas técnicas e alternativas disponíveis, bem como a otimização de novas tecnologias que servem para melhor diagnosticar e avaliar as doenças cardiovasculares, fornecendo diversos tipos de informações. Deste modo, é importante a utilização racional de cada técnica diagnóstica, promovendo a saúde do doente e a redução de custos associados a estas doenças (OECD and European Union, 2020; Drummond et al., 2015).

Para atingir este fim, é necessário garantir a eficácia, eficiência e a segurança destas tecnologias, sendo que a avaliação de tecnologias em saúde (ATS) permite avaliar estes parâmetros. Os programas de ATS surgem para contribuir com o processo de alocação de recursos destinados a introduzir tecnologias custo-efetivas nos sistemas de saúde (Lima et al., 2019; Oortwijn et al., 2018).

A análise de custo-efetividade (ACE), é utilizada para comparar os custos das intervenções com as suas consequências na saúde dos doentes, permitindo otimizar um resultado de saúde tendo em conta os recursos disponíveis, sendo eleitas aquelas

que permitem poupar nos custos e obter o melhor resultado clínico (Centonze et al., 2020; Kyeremanteng et al., 2016; Udeh, 2020).

A cardiologia nuclear (CN) constitui um ramo da medicina nuclear (MN), bem estabelecido para detetar a doença arterial coronária (DAC) e avaliar a função ventricular, através de uma metodologia não invasiva para a caracterização de uma variedade de condições cardíacas (Lee, 2016; Di Carli, 2019).

A cintigrafia de perfusão do miocárdio (CPM) é uma técnica de medicina nuclear geralmente utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo do miocárdio, que permite detetar doença isquémica e fornecer informação sobre a estratificação de risco (Hyafil et al., 2019).

Esta modalidade é uma técnica não invasiva, bem estabelecida e confiável para o diagnóstico de doença isquémica do miocárdio, tornando-se importante para a seleção de pacientes que beneficiarão de procedimentos invasivos, geralmente mais caros e cuja aplicabilidade pode acarretar riscos desnecessário (Daubert et al., 2021; Fukushima et al., 2016; IAEA, 2016; Lugomirski et al., 2014; Tragardh et al., 2017).

Esta técnica de imagem é considerada custo-efetiva, na medida que a sua utilização como teste inicial resulta numa poupança de custos quando comparado com o encaminhamento direto para o cateterismo cardíaco, tornando-se assim uma ferramenta importante no processo de tomada de decisão (Daubert et al., 2021; Fukushima et al., 2016; IAEA, 2016; Lugomirski et al., 2014; Tragardh et al., 2017).

Contudo, os avanços recentes em equipamentos e protocolos destinados a otimizar a qualidade da imagem, a melhorar a precisão do diagnóstico e a reduzir a exposição à radiação, permitem aumentar a sensibilidade, por um fator de quatro a sete vezes superior em comparação com as câmaras convencionais (Abbott et al., 2018; Hyafil et al., 2019). Particularmente, este desempenho é conseguido através do uso de colimadores específicos e múltiplos detetores para realizar aquisições centradas no coração, cujas câmaras gama de cádmio-zinco-telureto (CZT) são exemplo *major*. Distinguem-se por fornecer valores de sensibilidade superior aos das câmaras convencionais (Abbott et al., 2018; Hyafil et al., 2019).

O aumento da sensibilidade permite também uma diminuição das atividades de radiofármacos administradas, traduzindo-se numa menor exposição à radiação para os pacientes e profissionais, bem como a diminuição do tempo de aquisição de imagem. Todos estes fatores permitem aumentar o rendimento e o conforto do paciente sem comprometer a precisão do diagnóstico, mas sim melhorando-a (Abbott et al., 2018;

Budzyńska, Osiecki, Mazurek, Piszczek, & Dziuk, 2019; Garcia, 2020; Hyafil et al., 2019).

Em comparação a tomografia por emissão de positrões (do inglês *positron emission tomography* - PET), que apresenta uma sensibilidade diagnóstica superior que o SPECT (do inglês *single photon emission computed tomography*) convencional, a tecnologia CZT tem uma boa correlação com os parâmetros quantitativos da modalidade de PET, confirmando assim a sua precisão superior em relação ao método convencional (IAEA, 2016; Zekun Pang et al., 2020).

Apesar disto, a literatura carece de informação sobre a análise económica nestes tipos de novas tecnologias, e por isso o valor concreto da atualização destes equipamentos permanece incerto (Patchett, 2017). Posto isto, considera-se que este enquadramento irá trazer contributos para perceber se a integração de novas tecnologias ajuda a melhorar a segurança e a qualidade dos cuidados de saúde desta modalidade de imagem, contribuindo para mais valias das instituições e dos doentes.

Desta forma, estabeleceu-se como questão principal:

A realização da cintigrafia de perfusão do miocárdio, com detetores CZT, é mais custo-efetiva em relação ao método convencional na avaliação de DAC?

Neste sentido, definiu-se esta dissertação, que se encontra estruturada em seis capítulos. O primeiro capítulo corresponde a uma breve introdução do tema e principal descrição do estudo. O segundo capítulo, corresponde ao enquadramento teórico, onde são definidos, apresentados e descritos os conceitos essenciais à contextualização do tema, tais como, Sistemas de Saúde, Qualidade dos serviços de Saúde, Doenças cardiovasculares, Introdução de novas tecnologias, Avaliação de tecnologias em saúde, Avaliação económica em saúde, Análise custo-efetividade, Medicina Nuclear, Avaliação económica na Medicina Nuclear, Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio, Tecnologia CZT; O capítulo 3 diz respeito à metodologia, onde são referidos o tipo de estudo, os critérios de seleção dos estudos, os métodos de pesquisa e a seleção dos estudos. No capítulo 4, estão apresentados os resultados, em que inclui a análise descritiva dos achados principais de cada estudo. No capítulo 5 são discutidos os resultados obtidos, confrontando-os com o enquadramento teórico do tema. Por fim, no capítulo 6, pretende-se sistematizar as principais conclusões e apontar propostas para estudos futuros.

Capítulo 2 – Enquadramento teórico

2.1 - Sistemas de Saúde

O objetivo dos sistemas de saúde é promover a saúde e prevenir doenças, o que resulta em ganhos na saúde da população. No entanto existem muitos fatores externos que influenciam o estado de saúde dos indivíduos, tal como a educação, o ambiente em que um indivíduo vive e o grau em que as pessoas adotam estilos de vida saudáveis. Os contextos demográficos, económicos e sociais também afetam a procura e a oferta dos serviços de saúde e, conseqüentemente, o estado de saúde da população (OECD and European Union, 2020).

Quanto maior a acessibilidade e a qualidade dos serviços de saúde, melhores são os resultados da saúde, contudo estes resultados dependem principalmente do seu financiamento (OECD and European Union, 2020).

A esperança média de vida tem vindo a aumentar nos países da União Europeia (UE) nas últimas décadas, o que resulta num aumento da prevalência de doenças crónicas, e conseqüentemente num aumento dos gastos associados a estas doenças (OCDE, 2019; OECD and European Union, 2020).

A abordagem para enfrentar este desafio envolve uma resposta integrada com foco na prevenção em todos os setores, combinada com esforços para fortalecer os sistemas de saúde para melhorar a gestão destas doenças (OCDE, 2019; OECD and European Union, 2020).

O sistema de saúde português assenta num modelo em que, quer o financiamento, quer a prestação de cuidados têm componentes públicas e componentes privadas, sendo o componente público mais relevante que o privado (Antunes et al., 2020; Simões et al., 2017).

A base fundamental do sistema de saúde português é o Serviço Nacional de Saúde (SNS), criado em 1979, em que é financiado maioritariamente por impostos e abrange todos os residentes, tendo cobertura universal e tendencialmente gratuita. Simultaneamente, existem subsistemas de saúde, que são esquemas de seguros de saúde de base ocupacional e os seguros privados (Antunes et al., 2020; Simões et al., 2017).

Não há nenhum serviço/tipo de cuidado de saúde que esteja excluído do SNS, no entanto existem áreas com maior limitação na oferta. O SNS providencia essencialmente cuidados de saúde primários, cuidados hospitalares e especializados. Os cuidados dentários, exames de diagnóstico e tratamentos de fisioterapia são mais comumente prestados no setor privado. Desta forma, o setor privado continua com uma

forte presença no sistema de saúde português, devido às suas insuficiências (Antunes et al., 2020; Simões et al., 2017).

A maioria dos custos do sistema de saúde em Portugal, estão relacionados com o cuidados de doenças crónicas, dado que a sustentabilidade financeira só será alcançada através da redução da incidência destas doenças e para isso é necessário o desenvolvimento de modelos de prestação de cuidados de saúde que garantem que os cuidados sejam sistematicamente aplicados em todo o país e o desperdício, tal como as ineficiências do sistema sejam as mínimas possíveis (Simões et al., 2017).

Com a evolução do sistema de saúde português foram feitas melhorias também, ao nível do desenvolvimento e manutenção eficientes das infraestruturas e equipamentos médicos, sendo que agora os hospitais têm planos estratégicos de três anos que incluem o planeamento de investimentos em obras e equipamentos médicos (Simões et al., 2017).

Para além disso, já se encontra em vigor um plano de ação que pretende, mantendo a pessoa no centro da intervenção, melhorar continuamente, conscientemente e com sustentabilidade o nível de literacia em saúde da população residente em Portugal, de modo a população obter o conhecimento, a motivação e as competências para aceder, compreender, avaliar e aplicar informação em saúde de forma a formar juízos e tomar decisões no quotidiano sobre cuidados de saúde, prevenção de doenças e promoção da saúde, mantendo ou melhorando a sua qualidade de vida. Este plano de ação, apresenta quatro objetivos gerais, tais como a adoção de estilos de vida saudáveis no quotidiano, a capacitação para a utilização adequada dos sistemas de saúde, a promoção do bem-estar na doença crónica e por fim, a promoção do conhecimento e a investigação (Arriaga, 2021).

De modo geral, os sistemas de saúde são afetados por um desperdício significativo de recursos, em que as práticas desnecessárias, a duplicação de tarefas e outras ineficiências resultam em gastos acrescidos que não são usados para gerar saúde. As políticas de qualidade em saúde e o avanço tecnológico também oferecem maneiras de reduzir esse desperdício, melhorando a saúde, e permitindo economizar e libertar recursos para fins mais produtivos (OCDE, 2019).

2.2 - Qualidade dos serviços de Saúde

A qualidade e segurança no setor de saúde apresentam uma natureza multidimensional, onde são considerados seis dimensões/ atributos específicos para

melhorar continuamente a prestação de cuidados de saúde, nomeadamente, a segurança, eficácia, eficiência, equidade, serviços centrados no paciente e oportunos.

A segurança, está relacionada com o grau em que os cuidados de saúde são prestados sem riscos (Giannoula et al., 2020; World Health Organization, 2020).

A eficácia, demonstra o grau de atendimento adequado, baseado no conhecimento científico, a todos os que dele podem beneficiar e que não é prestado às pessoas que não precisam ou que não sofrerão com a sua ausência (Giannoula et al., 2020; World Health Organization, 2020).

Os serviços centrados no paciente, exprimem a capacidade de fornecer cuidados de saúde que respeitem e respondem às preferências, necessidades e valores individuais dos pacientes e que garantem que os seus princípios estejam presentes em todas as decisões clínicas (Giannoula et al., 2020; World Health Organization, 2020).

A oportunidade dos serviços, está associado a fato do paciente receber serviços de saúde no momento certo e com a frequência necessária para evitar atrasos prejudiciais tanto para aqueles que os recebem como para os profissionais de saúde que os fornecem (Giannoula et al., 2020; World Health Organization, 2020).

A eficiência, demonstra a capacidade dos serviços de saúde serem prestados com o menor custo, sem desvio de verbas, equipamentos, consumos, energia e recursos humanos (Giannoula et al., 2020; World Health Organization, 2020). A eficiência é a capacidade de trabalhar de forma rápida e organizada e é utilizada como sinónimo de capacidade de desempenho, sendo que a sua medição permite comparar a implementação de diferentes soluções em relação ao seu efeito económico, como é o caso de reduções de custos e quantidade de produção (Giannoula et al., 2020; Raffa et al., 2017).

As medidas de eficiência típicas em hospitais estão relacionadas com os processos, tais como a avaliação do tempo do processo e a qualidade do processo, bem como o seu financiamento, que está relacionado com a avaliação de produtividade, lucratividade ou investimento (Raffa et al., 2017).

Por fim, a equidade, exprime o grau em que os serviços prestados não variam na sua qualidade em função de características pessoais, como o género, etnia, localização geográfica e condição socioeconómica do utente (Giannoula et al., 2020; World Health Organization, 2020).

A medição da qualidade apresenta um quadro abrangente onde existem várias formas de conceptualizar essa medição em todo o sistema de saúde, uma vez que a avaliação da qualidade depende de vários fatores (Giannoula et al., 2020; World Health

Organization, 2020). Entre as várias formas de medição, temos as seis dimensões da qualidade e o esquema estrutura/processo/resultado, que correspondem às três áreas de *Donabedian*. A estrutura (que inclui os sistemas), processo e resultados (de saúde e da experiência e satisfação do doente); a organização do sistema de saúde (incluindo os níveis dos cuidados de saúde, primários, secundários e terciários); as estruturas de gestão e o ciclo dos cuidados (da promoção da saúde aos cuidados paliativos) e por fim os grupos de doenças e populações, ou seja, causas significativas das doenças e as principais populações afetadas (World Health Organization, 2020).

Uma política da qualidade abrangente terá de incluir os objetivos de uma monitorização da qualidade bem como uma resposta por parte dos prestadores e dos gestores dos serviços de saúde, sendo que para além disso, é necessário uma avaliação global dos progressos que estejam a ser feitos em relação aos objetivos nacionais para as áreas prioritárias (World Health Organisation, et al., 2019; World Health Organization, 2020).

Para isso é necessário a identificação de um conjunto de indicadores da qualidade, com as políticas necessárias e processos que servem de apoio para dar feedback aos prestadores de cuidados, transparência para o público e ter como ponto de referência (*benchmarking*) para compreender o desempenho comparativo e variações não justificadas da qualidade, bem como realizar análise de relação custo-efetividade e a avaliação da eficácia de intervenções diferentes, podendo também criar uma abordagem global para a qualidade, a nível nacional (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2018; World Health Organization, 2020).

Os indicadores de qualidade não são a medida da qualidade em saúde em si, mas uma ferramenta essencial para sua avaliação e identificação de formas de melhoria (Giannoula et al., 2020; Raffa et al., 2017; Silva et al., 2016).

Os sistemas de saúde têm passado por mudanças devido às evoluções tecnológicas e ferramentas digitais emergentes. Estas novas tecnologias, permitem melhorar a qualidade dos cuidados primários, de modo que estes sejam mais facilmente prestados ao paciente, uma vez que estes cuidados são essenciais para lidar com a crescente carga de doenças crónicas. Esta abordagem pode levar a benefícios na qualidade dos cuidados prestados, no que diz respeito à gestão das doenças crónicas, tais como as doenças cardiovasculares. (National Academies of Sciences Engineering and Medicine, 2018).

2.3 - Doenças cardiovasculares

As doenças do sistema circulatório continuam a ser uma das principais doenças crónicas em quase todos os Estados-Membros da UE, tendo sido responsáveis por cerca de 1,7 milhões de mortes e 37% de todas as mortes nos países da UE em 2017. Sendo que, a doença coronária é a mais prevalente e o enfarte agudo do miocárdio (EAM) continua a ser a principal causa de morte das doenças cardiovasculares na Europa, destacando-se a necessidade de reduções nos fatores de risco e de melhorias na qualidade do atendimento, bem como de intervenções *downstream*, de maneira a mitigar os impactos negativos na saúde por estas doenças (OECD and European Union, 2020).

Em Portugal, têm vindo a ser feitos progressos significativos na redução das taxas de mortalidade à nascença e no aumento da esperança de vida durante os últimos 40 anos (Simões et al., 2017).

Sendo que a esperança média de vida em Portugal, no ano de 2017 era de 81,6 anos, ligeiramente superior à média da UE (80,7 anos). Com este aumento, aumenta também a prevalência de doenças crónicas, tal como a doença arterial coronária (OCDE, 2019; OECD and European Union, 2020).

Contudo, desde 2000, o aumento da esperança de vida em Portugal tem sido impulsionado principalmente por reduções nas taxas de mortalidade causados pelo acidente vascular cerebral e isquemia do coração, apesar de estas continuarem a ser as principais causas de morte (OCDE, 2019).

Considerando os custos associados à gestão das doenças cardiovasculares na população idosa, bem como as comorbidades associadas, a incidência crescente destas doenças é uma questão de extrema importância com implicações económicas para os sistemas de saúde e os governos (Tragardh et al., 2017).

A gestão eficaz dos pacientes cardíacos depende em grande parte da deteção precoce das condições patológicas, da estratificação do risco adequada, que é crucial para o planeamento do tratamento, e aplicação imediata de medidas terapêuticas (Tragardh et al., 2017).

Atualmente, existem muitas técnicas e alternativas disponíveis, bem como a otimização de novas tecnologias que servem para melhor diagnosticar e avaliar as doenças cardiovasculares, fornecendo diversos tipos de informações. Tendo em conta, os custos envolvidos, é importante a otimização dos recursos de modo que haja uma utilização racional de cada técnica diagnóstica, promovendo a saúde do doente e a redução de custos associados a estas doenças (Tragardh et al., 2017).

2.4 - Introdução de novas tecnologias

Nas últimas décadas, a saúde tem vindo a ser abordada por diversas inovações tecnológicas que contribuem para a melhoria da prestação dos cuidados de saúde (OECD and European Union, 2020).

A utilização das tecnologias na saúde tem sempre implicações ao nível de toda a estrutura organizacional da prestação de cuidados de saúde, quer ao nível das configurações das unidades de saúde, das instalações, dos equipamentos, dos profissionais e dos recursos que têm ao seu dispor, bem como do conjunto de atividades que os profissionais proporcionam aos utentes. Estes fatores têm um grande impacto nos custos associados e na satisfação dos profissionais e dos utentes face ao serviço prestado (OCDE, 2019; OECD and European Union, 2020).

Desta forma, o investimento em infraestruturas e equipamentos médicos tem sido um fator cada vez mais importante na produção de serviços de saúde (OCDE, 2019).

Em Portugal, o programa do governo estabelece que o primeiro objetivo do seu plano de investimento é a melhoria da capacidade de resposta dos serviços públicos, destacando-se os investimentos na melhoria do SNS. Neste sentido, o investimento na rede do SNS deve ser implementado com elevada exigência, com base num planeamento adequado e na articulação de respostas de rede. Para isso, este propõe a permanente atualização da Carta de Equipamentos Médicos Pesados da Saúde, com o objetivo de suportar o planeamento de investimentos e otimizar a capacidade instalada no SNS (Ministério da Saúde, 2020).

No que diz respeito à área da medicina nuclear, praticamente todas as regiões de saúde possuem margem para a instalação de mais equipamentos de câmara gama e de PET, sendo que as regiões Norte e Sul são as que apresentam mais necessidade, em comparação com a região Centro do país (Pereira et al., 2016).

A tecnologia desempenha um papel importante, permitindo diagnosticar e tratar melhor os pacientes. No entanto, as tecnologias também podem aumentar os custos, especialmente se forem utilizadas em excesso ou de forma incorreta (OECD and European Union, 2020).

Os custos em saúde são muito importantes porque representam a oportunidade de melhorar a saúde dos pacientes, o que significa, que o custo de uma tecnologia é tão importante quanto sua eficácia (Drummond et al., 2015).

Na introdução de novas tecnologias em saúde, existe a preocupação da atribuição de tecnologias que permitem realizar procedimentos mais rápidos, mais

centrados no paciente e que permitem obter a máxima eficiência na utilização dos equipamentos, o que permite melhorar a qualidade dos serviços de saúde, bem como a segurança do doente, resultando em mais valias para as próprias instituições e doentes. (Chwang et al., 2017).

A realização de procedimentos mais rápidos, resulta também numa economia dos custos, de maneira que o custo operacional de um equipamento pode ser reduzido se as aquisições realizadas forem mais curtas, desde que se mantenham as informações diagnósticas. Assim, existe um ganho em tempo para realizar mais procedimentos no mesmo período (Chwang et al., 2017).

Posto isto, com a evolução tecnológica é importante que a utilização destas tecnologias seja bem avaliada, de forma a promover a qualidade dos cuidados de saúde e a saúde dos doentes.

2.5 - Avaliação de tecnologias em saúde

A avaliação em tecnologias da saúde (ATS) é um dos processos decisivos que se baseia nas evidências para auxiliar a gestão e a tomada de decisão clínica sobre a introdução e uso de tecnologias em saúde (Campbell et al., 2017; Chen et al., 2018).

As tecnologias de saúde incluem produtos farmacêuticos, dispositivos de diagnósticos, procedimentos e outras intervenções clínicas de saúde pública e organizacionais (Campbell et al., 2017; Chen et al., 2018).

A ATS aborda os impactos clínicos, económicos, organizacionais, sociais, jurídicos e éticos de uma tecnologia em saúde, considerando o seu contexto específico na prestação de cuidados de saúde, bem como as alternativas disponíveis (Chen et al., 2018; Kamae et al 2020; Lima et al, 2019).

A aplicação de tecnologias em saúde, por um lado, pode criar impactos sociais e económicos positivos ao prevenir, diagnosticar e tratar doenças, melhorar a qualidade de vida e cuidar da saúde das pessoas. Por outro lado, o uso inadequado das tecnologias em saúde pode trazer consequências negativas ao nível da segurança e problemas que podem agravar a carga de doenças e, que podem levar ao desperdício de recursos e piorar a relação entre paciente e profissional (Chen et al., 2018).

Com a elevação dos custos em saúde, o aumento da esperança média de vida da população, o maior conhecimento sobre as doenças e a aceleração do desenvolvimento tecnológico, leva uma maior pressão para a incorporação de tecnologias inovadoras. No entanto, é necessário garantir a eficácia, eficiência e a

segurança destas tecnologias, sendo que a ATS permite avaliar estes parâmetros (Lima et al., 2019; Oortwijn et al., 2018).

A incorporação de tecnologias deve ser constantemente analisada e aprimorada para que a sua adoção ocorra de forma sustentável, transparente e que favoreça a sua consolidação nos sistemas de saúde. Os programas de ATS surgem para contribuir com o processo de alocação de recursos destinados a introduzir tecnologias custo-efetivas nos sistemas de saúde (Lima et al., 2019; Murphy et al., 2018).

Em ATS, deve-se ter em conta a disponibilidade, a eficácia, a efetividade e a eficiência da tecnologia. A disponibilidade determina se a intervenção está acessível para aqueles que precisam dela, bem como para quem poderia beneficiar da mesma. A eficácia confirma que a intervenção funciona e faz mais bem do que mal. A efetividade descreve o sucesso com o qual a intervenção funciona em circunstâncias não ideais da vida real. Por fim, a eficiência, ao avaliar a relação entre entradas e saídas de recursos, avalia o que a intervenção representa em custos (Murphy et al., 2018).

2.5.1 - Avaliação económica em saúde

Cada nova tecnologia que deve ser implementada na sociedade geralmente passa por fases predefinidas de avaliação para provar o seu valor. A ATS permite fornecer orientação sobre quais as tecnologias que devem ser utilizadas em sociedades com determinadas limitações de recursos (Dang et al., 2016; Guillemin et al., 2020).

A avaliação económica em saúde (AES) compara as tecnologias no que diz respeito aos custos, à eficácia clínica, aos efeitos secundários, bem como ao nível do impacto na qualidade de vida e no impacto para as organizações (Guillemin et al., 2020; Udeh, 2020).

Esta avaliação envolve também a escolha da melhor alternativa com a qual uma nova tecnologia é comparada, sendo feita uma comparação dos benefícios e consequências entre as estratégias em relação à diferença de custos e a escolha da perspetiva económica, de modo a identificar qual faz o melhor uso dos recursos limitados (Bhattarai et al., 2016; Dukhanin et al., 2018; Guillemin et al., 2020; Udeh, 2020).

A AES é utilizada principalmente para auxiliar as decisões dentro de um determinado sistema e, por isso, considera os aspetos relevantes para o sistema em que a decisão vai ser tomada. Desta forma, é realizada a partir de uma perspetiva específica, que determina o tipo de custos e resultados que devem ser incluídos na análise (Guillemin et al., 2020; Udeh, 2020).

A perspectiva das seguradoras/ sistema nacional de saúde está interessada nos custos em termos de tarifas reembolsadas aos pacientes, aos profissionais de saúde e aos hospitais ou outras instituições que cuidam dos pacientes, bem como nos benefícios da saúde para os pacientes em questão. A perspectiva hospitalar considera o que os hospitais têm de pagar pela prestação de um serviço de saúde, principalmente, aos colaboradores e equipamentos (Guillemin et al., 2020; Kim et al., 2020).

Do ponto de vista do paciente, as considerações económicas incluem o que o paciente tem de pagar depois dos reembolsos, ou seja, os custos diretos. Finalmente, a perspectiva social é a mais abrangente, onde se consideram todos os gastos da tecnologia que são levados em consideração para vários pagadores (Guillemin et al., 2020; Kim et al., 2020).

Desta forma, a AES envolve a avaliação das preferências e a disposição a pagar daqueles que pagam pelos cuidados de saúde para determinar se uma nova tecnologia poderá ser benéfica ou não (Rogowski, 2018).

Com base nas consequências medidas e avaliadas, as técnicas de avaliação económicas são classificadas em análise de minimização de custos, utilizada nos casos em que as alternativas fornecem o mesmo resultado para a saúde, a análise de custo-efetividade, em que as consequências de diferentes intervenções podem variar, tal como a possibilidade de evitar um efeito secundário ou não (Bhattarai et al., 2016; Guillemin et al., 2020; Stenberg et al., 2018; Udeh, 2020).

A análise de custo-benefício, é relevante quando os dados e as consequências de diferentes intervenções são expressos em unidades monetárias e, por fim, a análise de custo-utilidade é relevante quando as intervenções que comparamos produzem consequências diferentes. Para além disso, os resultados de saúde são medidos numa unidade abrangente que representa a quantidade e a qualidade de vida, tal como o QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) (Bhattarai et al., 2016; Guillemin et al., 2020; Stenberg et al., 2018; Udeh, 2020).

Geralmente, uma intervenção é considerada económica quando é mais eficaz e mais barata do que o tratamento usual, e as avaliações económicas devem ser atualizadas quando estão disponíveis novos dados e forem tomadas novas decisões médicas (Stenberg et al., 2018; Udeh, 2020).

2.5.2 - Análise custo-efetividade

A forma mais comum de avaliação económica na área da saúde é a análise de custo-efetividade (ACE), que visa maximizar os resultados da saúde em vez do bem-estar individual (Centonze et al., 2020; Kyeremanteng et al., 2016; Udeh, 2020).

Esta análise é utilizada para comparar os custos das intervenções com as suas consequências na saúde dos doentes, medidos através de uma unidade natural. Desta forma, permite otimizar um resultado de saúde tendo em conta os recursos disponíveis (Centonze et al., 2020; Kyeremanteng et al., 2016; Udeh, 2020).

As unidades naturais podem incluir resultados finais de cuidados de saúde, tal como os anos de vida ganhos ou resultados intermediários, como complicações evitadas ou dias sem dor (Centonze et al., 2020; Kyeremanteng et al., 2016; Udeh, 2020).

Com o uso de unidades naturais, a ACE permite avaliar os resultados sem levantar questões éticas, através de valores monetários, de *outcomes* em saúde e de produtividade (Kyeremanteng et al., 2016).

Ao contrário das análises mencionadas anteriormente, a ACE tem em consideração diferentes tipos de custos, tais como os custos diretos, os custos de produtividade e os custos intangíveis, ou seja, os custos diretos podem se referir aos custos específicos dos medicamentos e dos equipamentos, enquanto que os custos de produtividade referem-se ao tempo ganho ou despendido em determinadas intervenções e, por último, os custos intangíveis referem-se ao sofrimento, dor e resultados clínicos secundários, tal como os efeitos adversos que possam surgir em relação a uma intervenção (Centonze et al., 2020; Kyeremanteng et al., 2016; Udeh, 2020).

Os custos e as consequências de cada intervenção, são calculados e comparados para produzir um rácio custo-efetividade incremental (RCEI) (Centonze et al., 2020; Kyeremanteng et al., 2016; Udeh, 2020). Este rácio, representa o custo por unidade de efeito medido, sendo desta forma, comparadas as intervenções através dos seus rácios, sendo a mais eficiente a intervenção com o menor RCEI (Udeh, 2020).

As tecnologias relevantes são aquelas que permitem poupar nos custos e obter o melhor resultado clínico (Centonze et al., 2020). Ou seja, o cálculo do RCEI permite selecionar a melhor opção, tendo em conta o valor clínico em termos do melhor resultado que é possível obter, para um custo razoável. Deste modo, a escolha da tecnologia pode ser avaliada, tendo em consideração se o seu uso compensa o custo adicional que irá ser necessário ter quando comparado com outras técnicas. Assim, a

ACE relaciona os recursos económicos consumidos para os benefícios alcançados (Centonze et al., 2020; Tragardh et al., 2017).

As diferenças de custo entre as modalidades são frequentemente utilizadas para decidir a técnica de diagnóstico de escolha para uma situação clínica particular. No entanto, os custos dos diagnósticos devem também ter em conta não apenas os custos diretos da modalidade, mas também quaisquer custos decorrentes do resultado do procedimento. Para muitas modalidades, estão incluídos os resultados falsos positivos e negativos que podem definir o grau de ineficiência de um procedimento diagnóstico (Lugomirski et al., 2014; Vitola, 2016).

O valor estimado baseado no cálculo do RCEI, não deve ser superior ao valor disposto a pagar pelo consumidor, que é um limite definido como o custo máximo do qual um consumidor ou uma instituição está disposto a pagar por unidade de uma determinada intervenção (Centonze et al., 2020; Tragardh et al., 2017).

2.6 - Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear (MN) utiliza as propriedades de radiofármacos e/ou radionuclídeos, como fontes radioativas não seladas, com o intuito de estudar as perturbações do metabolismo, da função e da fisiologia (Pereira et al., 2016).

Nesta área da medicina, quer os métodos complementares de diagnóstico quer os de terapêutica, requerem a administração de um radiofármaco em concentrações moleculares muito reduzidas, sem capacidade para alterar os processos fisiológicos. Desta forma, no âmbito da área de diagnóstico permite um estudo funcional e molecular sem interferência na função do organismo que se pretende estudar. Já a área da terapêutica consiste numa radioterapia interna, simultaneamente seletiva e sistémica, com efeitos secundários mínimos (Vaz et al., 2020; Yordanova et al., 2017).

Em situações de doença, as alterações funcionais e moleculares precedem, normalmente, as alterações morfológicas. Desta forma, a imagem funcional e molecular desempenha um papel importante na deteção precoce da doença (Vaz et al., 2020; Yordanova et al., 2017).

Tendo em conta, estas especificidades, a MN tem sido alvo de avaliações económicas integradas no sistema de saúde, de maneira a garantir a sua utilização eficaz e a melhoria contínua dos cuidados prestados.

2.6.1 – Avaliação económica na Medicina Nuclear

A MN é uma das especialidades que mais tem vindo a crescer no mundo, tendo evoluído como uma ferramenta para a personalização do atendimento ao paciente e para melhoria dos resultados dos cuidados de saúde (IAEA, 2016; Anjos, 2019).

O perfil da população mundial tem vindo a sofrer uma mudança considerável nos últimos tempos, onde nas principais causas de morte estão as doenças cardiovasculares e o cancro. As alterações demográficas, juntamente com o aumento do impacto destas doenças, têm vindo a promover o papel da MN na gestão de um diversificado grupo de doenças (Hada, et al., 2014).

Os benefícios do diagnóstico nesta área são imensos e o aumento da sofisticação e eficácia clínica da imagem tem vindo a revolucionar a prática da medicina nuclear, resultando num crescimento acentuado nos últimos anos. Os riscos associados ao uso de modalidades de imagem usando radiação ionizante podem ser minimizados evitando o uso desajustado de algumas técnicas e, particularmente, otimizando os estudos realizados, para obter a melhor qualidade de imagem com a menor dose de radiação possível (Hada et al., 2014).

Desta forma, é importante a gestão eficaz destes exames, através de avaliações económicas, uma vez que permite entender o custo do fornecimento dos serviços de saúde, evitando a realização deste tipo de exames quando desnecessário e melhorando assim, a qualidade e a eficiência dos cuidados prestados nesta área, paralelamente à gestão dos seus recursos (Page et al., 2021). No entanto, os estudos publicados sobre custo dos procedimentos de medicina nuclear são escassos, apontando para uma lacuna no conhecimento sobre esta questão (Anjos, 2019; Hada et al., 2014).

De modo geral, na medicina nuclear os exames mais realizados, correspondem às áreas de oncologia através da realização de PET e de cardiologia, através da realização da CPM (Anjos, 2019; Hada et al., 2014).

A realização da PET na oncologia conduz a reduções de custos significativos, uma vez que permite evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários (Anjos, 2019).

Na cardiologia nuclear (CN), a cintigrafia de perfusão do miocárdio (CPM) é uma das técnicas não invasivas mais utilizadas para a avaliação da DAC e tem vindo a mostra-se uma ferramenta custo-efetiva para avaliação e gestão de pacientes, apresentando geralmente um papel decisivo no diagnóstico, prognóstico e estratificação de risco, bem como na orientação da terapia (IAEA, 2016).

2.6.2 - Cardiologia Nuclear

Sendo as doenças cardiovasculares uma das principais causas de morte em muitos países, a cardiologia nuclear (CN) pode contribuir para o tratamento de pacientes com doenças cardiovasculares de várias formas (IAEA, 2016). A SPECT de perfusão do miocárdio é um dos principais estudos da cardiologia nuclear que contribuiu para o tratamento da DAC e constituiu uma parte importante da prática da MN. A PET também é utilizado como uma ferramenta de imagem molecular para a avaliação da viabilidade do miocárdio e de perfusão (Lee, 2016).

Desta forma, a CN é uma área bem estabelecida para detetar as DAC e avaliar a função ventricular, através de uma metodologia não invasiva para a caracterização de uma diversidade de patologias associadas a diferentes quadros cardíacos. Para além disso, as imagens obtidas estão direcionadas para a biologia específica, com a vantagem de permitir obter diferentes dados quantitativos. Com o avanço das tecnologias, esta área continua a evoluir, contribuindo para as áreas da biomédica e com resultados aplicados na prática clínica (Di Carli, 2019).

2.6.2.1 - Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio

A cintigrafia de perfusão do miocárdio (CPM) é uma técnica de medicina nuclear utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo do miocárdio. Especificamente, permite estudar a perfusão do miocárdio relativamente ao fluxo das artérias coronárias, detetar doença isquémica e fornecer informação acerca da estratificação do risco de DAC. Adicionalmente, é possível quantificar o grau, a localização e a extensão da doença proporcional à alteração do fluxo sanguíneo regional, podendo também ser utilizada para avaliar a viabilidade celular e a função ventricular esquerda (Hyafil et al., 2019).

A CPM é realizada utilizando tecnécio-99 metastável, como marcador de moléculas tais como sestamibi e tetrofosmina. O radiofármaco é administrado por via endovenosa e as imagens são obtidas através de uma câmara gama, frequentemente recorrendo a aquisições SPECT, cujas imagens fornecem informação tridimensional sobre a biodistribuição do radiofármaco no miocárdio, tendo em conta uma prova de esforço e/ou uma fase de repouso (Hyafil et al., 2019).

Os protocolos de imagem podem ser de um dia ou de dois dias, em que poderão ser necessárias realizar apenas uma aquisição ou duas aquisições de imagem. O protocolo de um dia envolve uma aquisição de esforço, realizada após uma prova de

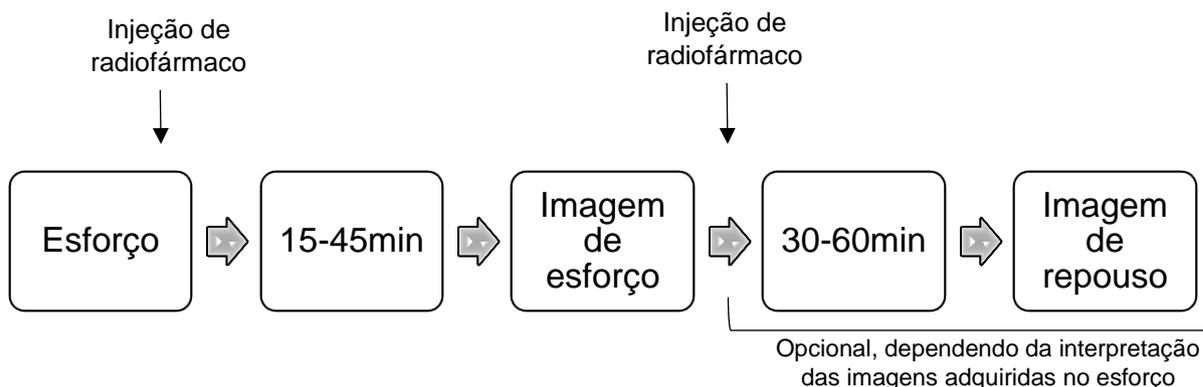


Figura 3: Representação esquemática do protocolo de esforço/reposo de um dia.

esforço e uma de repouso, ou apenas uma aquisição de esforço, caso o resultado da imagem desta seja completamente normal, tal como representado na figura 1. O protocolo de dois dias, envolve a realização de ambas as partes de esforço e repouso em dias diferentes, tal como representando na figura 2 (Hyafil et al., 2019; IAEA, 2016).

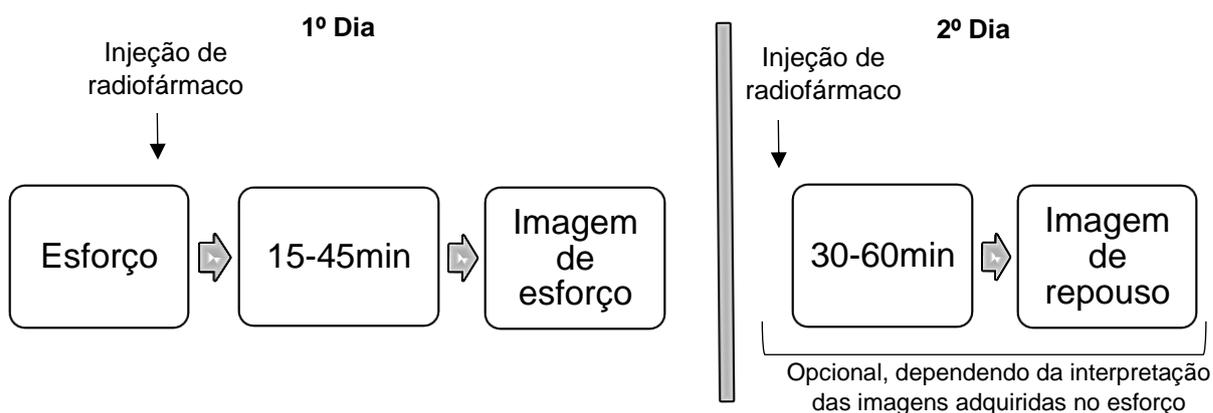


Figura 4: Representação esquemática do protocolo de esforço/reposo de dois dias.

Nas últimas décadas, a CPM foi estabelecida como uma modalidade não invasiva confiável para o diagnóstico de doença isquémica do miocárdio, com uma sensibilidade e especificidade de 87-89% e 73-75%, respetivamente, para DAC significativa, dependendo do radionuclídeo e modalidade de prova de esforço utilizados. Para além disso, esta modalidade apresenta um valor prognóstico independente em vários cenários clínicos, tal como DAC estável, avaliação de risco antes de cirurgia não cardíaca e síndrome coronário agudo (Daubert et al., 2021; Fukushima et al., 2016; Lugomirski et al., 2014; Tragardh et al., 2017).

Um dos usos mais importantes das técnicas de cardiologia nuclear, especialmente considerando os desafios económicos dos países em desenvolvimento,

é selecionar devidamente os pacientes que beneficiarão de procedimentos invasivos, geralmente mais dispendiosos. Para além disso, as abordagens invasivas podem levar a um risco desnecessário, resultando em complicações significativas com risco de morte associado (IAEA, 2016).

A utilização da CPM como *gatekeeper* para a angiografia é uma excelente ferramenta para selecionar melhor os pacientes com angina estável que podem beneficiar de uma abordagem não invasiva para o diagnóstico e tratamento da DAC (Daubert et al., 2021; Fukushima et al., 2016; IAEA, 2016; Lugomirski et al., 2014; Tragardh et al., 2017).

Um estudo de CPM normal está associado a uma baixa taxa de eventos cardíacos (<1% de eventos por ano). Assim, uma angiografia coronária invasiva pode ser evitada com segurança nestes doentes. Da mesma forma, os pacientes com isquemia ligeira podem ser tratados de forma não invasiva, sujeitos ao controle da sintomatologia associada. Por outro lado, os pacientes com isquemia significativa na CPM ou com achados de alto risco, como a dilatação isquémica, o aumento da captação do radiofármaco do ventrículo direito na imagem de esforço e o aumento da captação do radiofármaco nos pulmões podem ser orientados para abordagens mais invasivas (IAEA, 2016; Lugomirski et al., 2014).

Os doentes com um resultado positivo na CPM são significativamente mais propensos a ter doença obstrutiva do que aqueles com resultado negativo. Em pacientes em recuperação de enfarte do miocárdio que estão clinicamente estáveis, a realização da CPM, recorrendo a um vasodilatador pode beneficiar na decisão de abordagens mais invasivas também (IAEA, 2016).

A precisão de diagnóstico da CPM está bem estabelecida e permite fornecer informações incrementais mais significativas do que outras modalidades, como é o caso do eletrocardiograma (ECG). A CPM também pode auxiliar na orientação do planeamento das DAC, por forma a suportar a decisão de revascularização (Lugomirski et al., 2014).

Esta técnica de imagem é considerada custo-efetiva, na medida que a sua utilização como teste inicial resulta numa poupança de custos quando comparado com o encaminhamento direto para o cateterismo cardíaco, tornando-se assim uma ferramenta importante no processo de tomada de decisão (Buechel et al., 2015; Lugomirski et al., 2014; Tragardh et al., 2017).

As estratégias clínicas mais dispendiosas podem, no entanto, fornecer bons resultados apesar dos gastos subsequentes, desde que os *outcomes* sejam benéficos

o suficiente para justificar a sua utilização, levando à criação de menores custos de *downstream* (Hlatky et al., 2014).

Apesar dos custos iniciais da CPM serem superiores, quando comparados com outras técnicas, tal como a do ECG, os custos subsequentes são menores devido à sua maior precisão de diagnóstico. Neste sentido, a CPM utilizada como teste inicial é uma técnica custo-efetiva e ao mesmo tempo capaz de garantir que os doentes encaminhados para o cateterismo cardíaco sejam realmente por isquemia (Lugomirski et al., 2014).

Assim, a avaliação do risco das DAC, através da CPM permite a alocação de recursos de cuidados de elevado custo para aqueles que receberão os maiores benefícios destes cuidados (Hlatky et al., 2014; Lugomirski et al., 2014).

Um dos principais pontos fortes desta técnica de imagem são as ferramentas de quantificação clínicas em CN, que permitem a objetivação e padronização das medidas de perfusão cardíaca, função, metabolismo, inervação e inflamação. Estes fatores contribuem para a precisão da CPM e para a sua posição bem estabelecida na prática clínica (Garcia et al., 2019).

2.6.2.2- Parâmetros quantitativos da CPM

A quantificação da perfusão miocárdica do ventrículo esquerdo é uma abordagem clássica incorporada nesta modalidade de imagem. Esta quantificação permite objetivar e padronizar as métricas de perfusão, função, metabolismo e inervação do coração, o que constitui uma das principais vantagens desta técnica. Estas ferramentas são utilizadas diariamente na prática clínica para complementar e auxiliar a interpretação do estudo (Garcia et al., 2019).

Usualmente, é utilizado o modelo de 17 segmentos, cuja aplicação permite a identificação visual da localização e das alterações de perfusão, recorrendo a um modelo simples para classificar a gravidade numa escala de 0 a 4 (0=normal, 1=equivoco, 2= moderadamente reduzido, 3= moderadamente severo, 4=ausente) da perfusão para todo o ventrículo esquerdo. Esta quantificação segmentar é feita para os estudos de esforço e repouso, fornecendo uma representação regional da localização da lesão, gravidade e alterações do esforço para o repouso (Garcia et al., 2019; Miller & O'Connor, 2020).

Nesse sentido, o *segmental summed score* (SSS) em esforço e em repouso, fornece um valor prognóstico incremental significativo. Com esta quantificação é possível perceber a percentagem do ventrículo esquerdo em risco, que resulta numa

estimativa ponderada da gravidade da dimensão total do defeito (Garcia et al., 2019; Miller & O'Connor, 2020).

O termo reversibilidade refere-se à extensão e magnitude da perfusão que recupera quando o miocárdio está em repouso, em comparação com a perfusão no pico de esforço. A forma de quantificar a reversibilidade está na utilização do *summed difference score* (SDS), que é determinado através do SSS em esforço menos a pontuação total de repouso. Para fins de estratificação de risco, o SDS é categorizado como baixo (0-2), intermédio (3-7) ou alto (> 7) (Garcia et al., 2019).

2.6.2.3- Câmaras-gama de cádmio-zinco-telureto (CZT)

Embora a CPM tenha vindo a ser frequentemente utilizada nas últimas três décadas, os avanços recentes em equipamentos e protocolos destinados a otimizar a qualidade da imagem, a melhorar a precisão do diagnóstico e a reduzir a exposição à radiação, permitem aumentar a sensibilidade desta técnica através do uso de colimadores/cristais específicos e múltiplos detetores para realizar aquisições centradas no coração. Os algoritmos de reconstrução SPECT, baseados em métodos de recuperação da resolução espacial, igualmente contribuem para melhorar a sensibilidade do sistema (Abbott et al., 2018; Zekun Pang et al., 2020).

A utilização de doses de radiação elevadas na CPM, é um indicador da importância para minimização da dose de radiação para os pacientes. Deste modo, torna-se fundamental a implementação de dois princípios basilares da proteção radiológica, que consistem na justificação e otimização da radiação (IAEA, 2016).

A justificação refere-se à realização do exame certo para o paciente certo no momento certo e envolve o equilíbrio entre os benefícios dos exames relacionados com o diagnóstico, prognóstico e orientação do planeamento, tendo em conta os riscos da exposição à radiação (IAEA, 2016).

A otimização refere-se à realização do exame de forma correta tendo em conta o princípio *“as low as reasonably achievable”* (ALARA), mantendo a quantidade de radiação o mais baixa possível e garantindo uma qualidade de imagem diagnóstica válida (Hyafil et al., 2019; IAEA, 2016).

Existem algumas práticas que visam a otimização da radiação e que estão associadas a valores estatisticamente significativos entre o uso destas práticas recomendadas e doses mais baixas de radiação para pacientes submetidos a CPM (IAEA, 2016).

Entre estas práticas é possível salientar algumas abordagens, como por exemplo, realizar imagens somente em esforço, sempre que possível, ou reduzir a dose a ser administrada (Abbott et al., 2018; IAEA, 2016).

A sensibilidade das imagens SPECT é um parâmetro crítico que influencia tanto o tempo de aquisição como a atividade injetada de radiofármaco. Esta sensibilidade é relativamente baixa nas câmaras gama convencionais (Abbott et al., 2018; Hyafil et al., 2019).

Nas novas tecnologias, os detetores convencionais que utilizam o cristal de NaI(Tl) foram substituídos por um cristal de CZT. Este cristal transforma diretamente o sinal induzido pelos fótons gama em impulsos elétricos. A interação de um fóton gama de 140 keV nos detetores CZT produz aproximadamente 30.000 elétrons, vinte vezes mais do que o que é produzido num cristal NaI convencional, melhorando assim, a resolução de energia. Estes detetores são mais finos e flexíveis o que permitiu a criação de câmaras gama dedicadas à imagem cardíaca, oferecendo uma superfície maior para a detecção de sinal, que é focada na região do coração (Abbott et al., 2018; Hyafil et al., 2019).

As câmaras gama CZT fornecem, desta forma, um sistema de sensibilidade quatro a sete vezes superior em comparação com as câmaras convencionais. Graças à maior resolução de energia da tecnologia CZT, a proporção do sinal de disperso é menor, traduzindo-se numa melhoria da relação sinal-ruído (do inglês *signal-to-noise ratio*, SNR) e da resolução espacial das imagens (Abbott et al., 2018; Hyafil et al., 2019).

O aumento da sensibilidade permite também uma diminuição nas atividades administradas de radiofármacos, traduzindo-se numa menor exposição à radiação para os pacientes e profissionais. Especificamente, o aumento da sensibilidade nos sistemas com colimação focal centrada no coração, permite uma redução da atividade do radiofármaco injetado, conservando o tempo de duração total de exame. Outra abordagem, será a redução da duração das aquisições com atividades injetadas semelhantes às convencionais, ou ambos, *i.e.*, alguma redução da atividade injetada e alguma redução no tempo de aquisição (Hyafil et al., 2019; IAEA, 2016). Na generalidade, com recurso a estas tecnologia, é possível reduzir a dose efetiva de radiação de um estudo SPECT para cerca de 1 mSv (IAEA, 2016).

A sensibilidade também é maior graças a maior superfície dos 19 detetores estacionários focados na região cardíaca, onde são adquiridas simultaneamente todas as projeções necessárias para a reconstrução tomográfica, permitindo reduzir o tempo, uma vez que nas câmaras convencionais existe gasto de tempo enquanto os detetores

rodam em torno do doente. Assim, todos os detetores focam-se conjuntamente no coração para maximizar a eficiência da imagem (Abbott et al., 2018; Budzyńska et al., 2019; Garcia, 2020; Hyafil et al., 2019).

Por outro lado, esta tecnologia é menos sensível ao movimento do paciente dado que as projeções são adquiridas simultaneamente, evitando inconsistências entre diferentes projeções, o que pode reduzir significativamente a possibilidade de artefactos de movimento, principalmente em pacientes com limitações ortopédicas e/ou musculoesqueléticas, maximizando a realização de protocolos individualizados e mais centrados no paciente (Abbott et al., 2018; Budzyńska et al., 2019; Garcia, 2020; Hyafil et al., 2019).

O aumento da eficiência e a redução da atividade administrada, permite amplificar o rendimento e o conforto do paciente, sem comprometer, mas sim otimizando a precisão do diagnóstico (Garcia, 2020).

As câmaras CZT têm a capacidade de obter imagens tomográficas contínuas e aquisições mais rápidas, utilizando uma quantidade suficiente de radiofármaco e com recurso a um equipamento com um custo relativamente baixo. Adicionalmente, no que se refere à utilização de métricas quantitativas, em comparação com PET que apresenta uma sensibilidade diagnóstica superior que o SPECT convencional - a tecnologia CZT tem uma boa correlação com os parâmetros quantitativos da modalidade de PET, confirmando assim a sua precisão superior em relação ao método convencional (IAEA, 2016; Zekun Pang et al., 2020).

2.6.2.4- Parâmetros quantitativos dos detetores CZT

As aplicações diagnósticas e prognósticas da CPM baseiam-se, tradicionalmente, na avaliação visual e semiquantitativa da extensão e gravidade das anormalidades de perfusão, como também nas variáveis funcionais. Contudo, a avaliação semiquantitativa é incapaz de avaliar alterações subtis e/ou difusas da regulação do fluxo sanguíneo do miocárdio, parametrizado através do *myocardial blood flow* (MBF). Nesse sentido, o *myocardial flow reserve* (MFR), é obtido pela razão entre o MBF hiperémico e basal (Zampella et al., 2021).

A quantificação do MBF em termos absolutos tem sido reconhecida como uma ferramenta eficaz para o diagnóstico e prognóstico da DAC em vários estadios clínicos. Esta quantificação melhora a deteção de doença multiarterial e de outras alterações subclínicas, fornecendo, simultaneamente, informações prognósticas para prever os resultados do paciente (Hsu et al., 2017).

O sucesso desta quantificação com câmaras gama tradicionais tem sido limitado devido à baixa sensibilidade destes detetores e à dificuldade em medir com precisão o MFR. Contudo, tendo em conta que as câmaras gama equipadas com detetores CZT possuem melhores características de resolução espacial e temporal, permitem a realização de aquisições dinâmicas para quantificação destes parâmetros, resultando numa potencial diminuição da aplicação de técnicas invasivas, como a angiografia coronária invasiva (ACI), para o cálculo do *coronary flow reserve* (CFR) (Renaud et al., 2021; Zampella et al., 2021). Esta capacidade de quantificação ajuda, desta forma, a superar as limitações da CPM, em particular, na identificação de DAC microvascular (Renaud et al., 2021; Zampella et al., 2021).

O MFR determinado através do PET tem valor diagnóstico e prognóstico comprovado, sendo que, valores de MFR superiores a 2,0 estão associados a um prognóstico favorável e baixa probabilidade de DAC multiarterial grave. Por outro lado, a MFR inferior a 1,5 está associada a um mau prognóstico e a uma maior probabilidade de DAC multiarterial grave (Hsu et al., 2017; Ziadi, 2017).

A PET cardíaca tem sido considerada a ferramenta diagnóstica mais precisa para medir o MFR, do que a abordagem invasiva do *fraction flow reserve* (FFR), através da utilização de traçadores de perfusão miocárdica, tais como o ^{13}N -Amoníaco (NH_3) e o ^{82}Rb . No entanto, o uso desta ferramenta permanece praticamente um desafio devido ao custo elevado destes traçadores, o que cria um obstáculo na utilização desta tecnologia (Hsu et al., 2017; Ziadi, 2017).

Capítulo 3 – Metodologia

3.1 - Objetivos, questão de investigação e hipóteses

A problemática em que assenta o presente estudo tem por base perceber a custo-efetividade da realização de CPM através de detetores CZT e fornecer orientação sobre as melhores práticas com base nos procedimentos, custos e resultados atuais. Poderá, nesse sentido, contribuir para a tomada de decisão de utilizar na clínica adequada, os equipamentos SPECT com detetores CZT, através de uma abordagem centrada no paciente, e permitindo obter resultados ideais, com um impacto significativo no tratamento e no paciente.

Apesar disto, a literatura carece de informação sobre a análise económica no referente a este tipo de novas tecnologias, e por isso o valor concreto da atualização destes equipamentos permanece incerto (Patchett, 2017). Posto isto, considera-se que este enquadramento poderá trazer contributos para perceber se a adoção de novas tecnologias ajuda a melhorar a segurança e a qualidade dos cuidados de saúde desta modalidade de imagem, traduzindo-se em mais valias para as instituições e os doentes.

Após a definição da problemática do estudo, devem ser formulados os objetivos de forma clara e concisa, de maneira a perceber o que vai ser feito durante o estudo para responder à questão de investigação (Page et al., 2021; Pati et al., 2018; Tawfik et al., 2019).

Desta forma, estabeleceu-se como questão principal:

A realização de CPM, com detetores CZT, é mais custo-efetiva em relação ao método SPECT convencional na avaliação de DAC?

Para responder esta questão de investigação, definiu-se como objetivo geral, caracterizar de forma sistemática os custos e os resultados atuais que constituem a análise custo-efetividade da CPM com detetores CZT.

Como objetivos específicos, pretende-se:

- Analisar os princípios da análise custo-efetividade na CPM, tais como a sensibilidade, especificidade e custos associados à tecnologia CZT;
- Comparar os princípios da análise custo-efetividade da tecnologia CZT com outras modalidades de diagnóstico utilizadas na estratificação da DAC.
- Descrever os benefícios da tecnologia CZT.

Face aos objetivos estabelecidos, procedeu-se à elaboração das seguintes hipóteses de investigação:

H1 - A utilização de detetores CZT apresenta valores superiores de sensibilidade e especificidade que os detetores convencionais.

H2 - A utilização de detetores CZT permite diminuir a exposição à radiação durante a CPM.

3.2 - Caracterização do Estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura na medida em que consiste numa síntese de estudos que contêm métodos explícitos e sistemáticos para reunir e sintetizar descobertas de estudos que abordam uma questão claramente formulada (Page et al., 2021; Pati et al., 2018; Tawfik et al., 2019).

As revisões sistemáticas são essenciais para os profissionais de saúde, políticos e outros tomadores de decisão, que de outra forma seriam confrontados por um volume crescente de pesquisas nas quais teriam de se basear para as suas decisões (Page et al., 2021). Para permitir a avaliação da confiabilidade e a aplicabilidade dos resultados, as revisões sistemáticas devem ser transparentes e completas. Além disso, estes tipos de estudos devem permitir ser replicados ou atualizados (Page et al., 2021; Pati et al., 2018; Tawfik et al., 2019).

Quando a integração de estudos é sintetizada, mas não combinada estatisticamente, é designada revisão sistemática qualitativa. O tratamento estatístico dos resultados obtidos a partir de revisões sistemáticas é conhecido como meta-análise (Page et al., 2021; Pati et al., 2018; Tawfik et al., 2019).

Neste sentido, esta revisão sistemática consiste num estudo descritivo, que será desenvolvido segundo o paradigma qualitativo, baseada na metodologia PRISMA *statement* (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), cujo objetivo visa assegurar que as revisões sistemáticas e meta-análises são realizadas de forma completa, clara e precisa (Page et al., 2021).

3.3 - Critérios de Seleção de Estudos

A seleção dos estudos foi feita de modo a responder à questão de investigação e através dos critérios de inclusão do estudo.

Para a elaboração da questão de investigação, foi utilizada a metodologia PICO:

P: População – indivíduos que tenham realizado CPM com CZT SPECT.

I: Intervenção – Realização da CPM com CZT SPECT;

C: Comparações – Comparações com o SPECT convencional e outros resultados das variáveis dos estudos;

O: *Outcomes* – Avaliação da ACE associada à tecnologia CZT.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos empíricos publicados entre o período de 2016 e 2021;
- Estudos que envolvem a cintigrafia de perfusão do miocárdio;
- Estudos que incluem valores de sensibilidade, especificidade e custos;
- Estudos que comparam com outros métodos de diagnóstico;
- Estudos que descrevem os benefícios da utilização de detetores CZT.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão:

- Estudos que não cumpriram com os critérios descritos acima;
- Estudos de revisão sistemática.

3.4 - Métodos de Pesquisa

Foi efetuada uma pesquisa de referências acessíveis através da MEDLINE, Scopus e ScienceDirect, em inglês, português e espanhol, em que o recorte temporal de data de publicação foi definido entre 2016 e 2021, de forma a garantir a atualidade da informação. Para esta pesquisa foram utilizadas expressões de vocabulário não controlado, operadores booleanos, documentadas as respectivas equações de pesquisa na tabela 1, referentes a cada base de dados. Adicionalmente, foi realizada uma pesquisa manual e de cruzamento de referências bibliográficas, cumprindo os critérios de elegibilidade definidos previamente.

Tabela 1: Equações de pesquisa

Bases de dados	Principais palavras-chave	Equações de pesquisa
MEDLINE (via PubMed interface)	CZT-SPECT; cost-effectiveness; healthcare costs; myocardial perfusion imaging	((("CZT"[All Fields] OR "CZT-SPECT"[All Fields] OR ("cdznte"[Supplementary Concept] OR "cdznte"[All Fields] OR "cadmium zinc telluride"[All Fields])) AND ("cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR ("cost benefit"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost benefit analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "effectiveness"[All Fields]) OR "cost effectiveness"[All Fields])) OR ("health care costs"[MeSH Terms] OR ("health"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "costs"[All Fields]) OR "health care costs"[All Fields] OR ("healthcare"[All Fields] AND "costs"[All Fields]) OR "healthcare costs"[All Fields]) OR ("economics"[MeSH Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "funding"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms] OR "financial management"[MeSH Terms] OR "financial"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "financial management"[All Fields] OR "funded"[All Fields] OR "funds"[All Fields] OR "funds"[All Fields] OR "fundings"[All Fields] OR "expense"[All Fields] OR "expenses"[All Fields] OR "expensive"[All Fields] OR "expensively"[All Fields])) AND ("myocardial perfusion imaging"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "perfusion"[All Fields] AND "imaging"[All Fields]) OR "myocardial perfusion imaging"[All Fields])) AND ((english[Filter] OR portuguese[Filter] OR spanish[Filter]) AND (2016:2021[pdat]))
Scopus	CZT-SPECT; cost-effectiveness; healthcare costs; myocardial perfusion imaging	(czt OR czt-spect OR cadmium-zinc-telluride) AND (cost-effectiveness OR healthcare AND costs OR expenses OR funding) AND myocardial AND perfusion AND imaging AND (diagnostic AND performance OR accuracy) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2016)) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Portuguese"))
ScienceDirect	CZT-SPECT; cost-effectiveness; healthcare costs; myocardial perfusion imaging	(CZT OR CZT-SPECT OR cadmium-zinc-telluride) AND (cost-effectiveness OR healthcare costs OR funding OR expenses) AND myocardial perfusion imaging Year: 2016-2021

3.5 - Seleção dos Estudos

Os títulos e resumos foram avaliados, em termos de relevância e de desenho de estudo, de acordo com os critérios de seleção. A versão completa dos artigos foi obtida quando, a partir desta avaliação inicial, estes satisfaziam os critérios de inclusão. Posteriormente, os artigos completos foram verificados para identificar aqueles que contemplavam os critérios elegíveis.

Capítulo 4 – Apresentação de Resultados

A amostra total foi constituída por 309 artigos, sendo que na MEDLINE foi possível identificar 180 estudos, na Scopus cerca de 65 e na ScienceDirect cerca 53 artigos. Através da pesquisa manual e do cruzamento de referências bibliográficas, foi possível obter cerca de 11 artigos potencialmente relevantes para a nossa amostra. Na figura 3 estão definidas as várias fases de seleção dos artigos, com os respectivos resultados.

Destes 309 artigos pré-selecionados excluíram-se, inicialmente 16 por se tratar de artigos duplicados, para além destes foram também excluídos 199 artigos após a leitura dos títulos e resumos de cada artigo. Este conjunto incluía revisões de literatura, e estudos sobre tecnologias específicas não relacionados com a tecnologia CZT. Dos restantes 94 artigos foram excluídos após a revisão do artigo completo 78 artigos, restando 16 que cumprem com os critérios de elegibilidade previamente definidos.

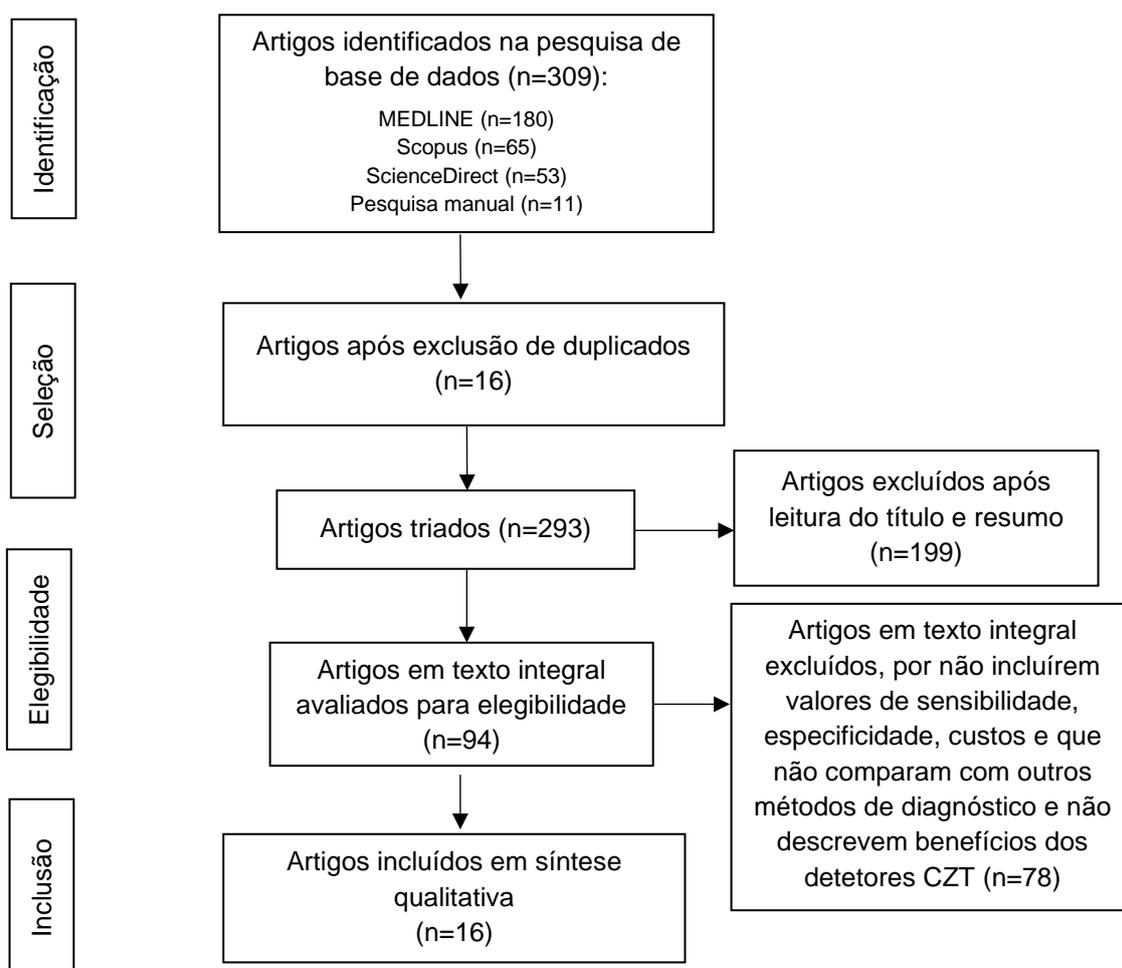


Figura 5: Diagrama representativo do processo de pesquisa e revisão da literatura para seleção dos estudos a incluir na amostra da revisão sistemática.

Os estudos selecionados visam estudar a eficácia da tecnologia CZT na detecção de DAC. Foram ainda selecionados, os estudos em que foi possível identificar resultados sobre os custos associados à tecnologia CZT e em comparação com o PET.

Na tabela 2 estão apresentados os 16 artigos selecionados, tendo em conta o autor, o ano de publicação, o país, os protocolos de exame e as atividades administradas utilizadas, bem como os respetivos objetivos de estudo.

Tabela 2: Características dos estudos selecionados.

	Autor/ Ano	País	Protocolos	Atividade administrada	Objetivos de estudo
Eficácia da perfusão do SPECT CZT	Lima <i>et al.</i> , 2017	Brasil	1 dia (Repouso-esforço)	185–222 MBq 666–740 MBq	Avaliar o valor prognóstico numa câmara gama CZT.
	Yokota <i>et al.</i> , 2016	Holanda	1 dia (Esforço)	370 MBq 500 MBq para pacientes >100 kg	Comparar o prognóstico do SPECT CZT com SPECT convencional.
	Lima <i>et al.</i> , 2017	Brasil	Convencional- 2 dias (Esforço-repouso) CZT - 1 dia (Repouso-esforço)	Convencional 10-12 mCi 15-18 mCi CZT 5 mCi 15 mCi	Comparar o valor prognóstico da CPM utilizando um SPECT CZT e um convencional.
	Gimelli <i>et al.</i> , 2017	Itália	1 dia (Esforço-repouso)	185-222 MBq 370-444 MBq	Avaliar a precisão diagnóstica da CPM realizada com câmara CZT.
	Gimelli, <i>et al.</i> , 2019	Itália	1 dia (Esforço-repouso)	148–185 MBq 296–370 MBq	Avaliar as diferenças relacionadas com o sexo na precisão diagnóstica da CPM com SPECT CZT.
	Liu <i>et al.</i> , 2021	China	1 dia (Repouso-esforço)	3 MBq.kg-1 9 MBq.kg-1	Avaliar o valor prognóstico da CPM com D-SPECT.
	Baumgarten et al., 2021	Brasil	2 dias (Repouso-esforço)	Convencional 148-740 MBq 148-888 MBq CZT 111-851 MBq 111-925 MBq	Comparar SPECT CZT com SPECT convencional em relação à exposição total de radiação.
	Eficácia do MFR obtido através do SPECT CZT	Agostini <i>et al.</i> , 2018	França	1 dia (Repouso-esforço)	3 MBq/Kg 9 MBq/Kg
Zavadovsky <i>et al.</i> , 2021		Rússia	1 dia (Repouso-esforço)	3 MBq/kg 9 MBq/kg	Definir o poder diagnóstico do MBF no SPECT CZT em comparação com ACI.

Custos associados ao SPECT CZT	Shiraishi <i>et al.</i> , 2020	Japão	1 dia (Esforço-reposu)	50–60 MBq 50–60 MBq	Avaliar a utilidade da quantificação do MBF utilizando SPECT CZT com ²⁰¹ Tl.
	Souza, <i>et al.</i> , 2021	Brasil	1 dia (Repouso-esforço)	370 MBq 1100 MBq	Determinar a viabilidade do MBF e MFR por SPECT CZT e comparar com a ACI.
	Miyagawa <i>et al.</i> , 2017	Japão	1 dia (Esforço-reposu)	3 MBq/kg 9 MBq/kg	Validar o valor diagnóstico do MFR por SPECT CZT e avaliar a correlação com a FFR.
	Ben-Haim, <i>et al.</i> , 2016	Israel	-	-	Avaliar as características das câmaras CZT
	Alenazy <i>et al.</i> , 2017	Canadá	-	-	Fornecer um comentário especializado que coloca a imagem CZT SPECT em perspectiva em relação ao PET e outras modalidades de imagem
	HirSchfeld <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos da América	-	-	Descrever as variações mundiais no uso de hardware, software e protocolos de imagem de perfusão miocárdica e o seu impacto na dose efetiva de radiação (DE).
Stirrup <i>et al.</i> , 2017	Reino Unido	-	-	Avaliar quais os custos de execução de um PET cardíaco e que avanços tecnológicos de SPECT podem resolver suas limitações.	

Na tabela 3 estão representados os principais achados dos estudos que avaliaram a eficácia dos detetores CZT, através da avaliação de valores de sensibilidade, especificidade, bem como na avaliação do prognóstico e da exposição à radiação desta tecnologia, quando comparado com as modalidades de diagnóstico convencional SPECT e angiografia coronária. Em termos de sensibilidade, foram obtidos valores entre 76% e 81%, de especificidade entre 79% e 84%. No que diz respeito à precisão, obtiveram-se valores entre 80% e 87%. As taxas de eventos adversos associados a esta técnica em exames normais, variou entre 0.15 e 2.15.

Para além destes valores, obtiveram-se valores inferiores de exposição à radiação com cerca de 6.4mSV em relação a 9.5mSV, no método convencional.

A tabela 4, descreve os resultados principais dos estudos que avaliaram a eficácia do MFR obtido por SPECT CZT, através da avaliação de valores de

sensibilidade, especificidade e de prognóstico, quando comparado com o PET e angiografia coronária, bem como na avaliação de doença multivaso. No que diz respeito ao MBF e à MFR, foram obtidos valores de sensibilidade entre 58% e 83%, de especificidade entre 74% e 100%. Estes parâmetros, tiveram uma correlação significativa com o FFR, cerca de 81% e 63% e com o PET, com diferenças entre os dois de 0.33 e 0.19. Na detecção de doença de 3 vasos, estes parâmetros quantitativos, apresentam valores de sensibilidade e especificidade de 93% e 76%, respetivamente.

Por fim, na tabela 5 estão especificados os estudos em que foi possível identificar resultados sobre os custos associados à tecnologia CZT, bem como os custos comparativos em relação ao PET. Onde se verifica, que os detetores CZT, cumprem com as estratégias de custo-efetividade, produzindo resultados mais seguros e por isso contribuindo para a diminuição dos custos de *downstream*. Apesar da câmara CZT ser mais cara que uma convencional, este continua a ser mais barata que um equipamento de PET, o que requer a utilização de radiofármacos mais caros e de difícil disponibilidade, uma vez que estes radiofármacos requerem o acesso a um ciclotrão.

Tabela 3: Principais resultados dos estudos que avaliaram a eficácia da perfusão do SPECT CZT.

Variáveis avaliadas	Autor/ Ano	Principais resultados
Valor Prognóstico SPECT CZT	Lima <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> O SSS¹ e SDS² superiores na presença de eventos adversos em comparação com os sem eventos (SSS: 5,0 ± 6,3 vs 2,6 ± 4,9) e (SDS: 1,7 ± 3,4 vs. 0,7 ± 1,9). O SSS e SDS superiores na presença de revascularização tardia (SSS: 6,6 ± 7,1; SDS: 2,9 ± 3,8) do que sem revascularização (SSS: 2,5 ± 4,7; SDS: 0,6 ± 1,7) Maior extensão de defeito ou isquemia, maiores taxas de eventos adversos (SSS: 2.15 e SDS: 2.03) e de revascularização tardia (SSS: 6.48 e SDS: 9.84).
SPECT Convencional vs. SPECT CZT	Yokota <i>et al.</i> , 2016 Lima <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> SPECT CZT normal, apenas em esforço com incidência de eventos de 1,5 %/ano e a de SPECT convencional, 2,0 %/ano. O protocolo só de esforço mais frequente (61%) em SPECT CZT do que com SPECT convencional (37%). Menor taxa de eventos com câmaras CZT (0.5%/ano) do que com câmara convencional (1.0%/ano). Taxa anual de eventos adversos foi maior em pacientes com exames normais de SPECT convencional, do que com SPECT CZT (1,0%/ano vs 0,5%/ano). Exames anormais, sem diferença significativa em relação a eventos adversos anuais (3,3%/ano e 3,2%/ano) e de revascularização (6,6%/ano e 6,3%/ano).
SPECT CZT vs. Angiografia coronária	Gimelli <i>et al.</i> , 2017 Gimelli, <i>et al.</i> , 2019	<ul style="list-style-type: none"> O SPECT CZT com precisão significativa na detecção de DAC obstrutiva (87%). O SPECT CZT com precisão significativa na detecção de doença de 2 vasos (83%), 3 vasos (79%). Identificação correta da extensão da DAC em 64% dos pacientes. O SSS em esforço foi o melhor preditor de DAC em mulheres (sensibilidade de 81% e especificidade de 79%) e em homens (sensibilidade de 76% e especificidade de 84%). Precisão mantida em pacientes com doença de dois vasos (mulheres: 84,2%; homens: 83,9%) ou doença de três vasos (mulheres: 80%; homens: 80,4%).
Exposição à radiação	Liu <i>et al.</i> , 2021 Baumgarten et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> SPECT CZT anormal forneceu valor prognóstico adicional, independentemente de ter sido ou não identificada doença obstrutiva por angiografia coronária. 33,2% dos pacientes com INOCA³ com SPECT CZT anormal, e com risco significativamente maior de MACE⁴ (31.2%) do que com SPECT CZT normal (16.1%). O SPECT CZT associado a uma exposição à radiação significativamente menor do que a câmara convencional (6.4 ± 4.8mSv vs. 9.5 ± 4.9mSv).

1- SSS: segmental summed score

2- SDS: summed difference score

3- INOCA: ischemia and no obstructive coronary artery disease

4- MACE: cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, revascularization, stroke, heart failure and angina-related rehospitalization

Tabela 4: Principais resultados dos estudos que avaliaram a eficácia do MFR obtido através do SPECT CZT.

Variáveis avaliadas	Autor/ Ano	Principais resultados
SPECT CZT vs. PET	Agostini <i>et al.</i> , 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Correlação significativa entre SPECT CZT e PET para MBF¹ e MFR² global, com uma diferença entre os dois de 0.33 e 0.19, respetivamente. • MFR anormal com SPECT CZT, com valores de sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo e negativo de 83%, 100% 97%, 100 e 96%, respetivamente.
	Agostini <i>et al.</i> , 2018	<ul style="list-style-type: none"> • A sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo e negativo do SPECT CZT de 83, 96, 93, 100 e 86% para a deteção de isquemia, e 58, 85, 81, 34 e 93% para a deteção de estenose hemodinamicamente significativa. • Alta concordância entre MFR e FFR³ para PET (0,85) e CZT-SPECT (0,81) • O uso do CZT-SPECT auxilia a orientação de encaminhamentos para ACI
SPECT CZT vs. Angiografia coronária	Zavadovsky <i>et al.</i> , 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Para valores anormais de MBF (sensibilidade 61,5%; especificidade 93,3%), de CFR⁴ (sensibilidade 69,2%; especificidade 93,3%) e de FD¹ (sensibilidade 69,2%; especificidade 100%) • MBF regional, CFR e FD⁵ mostraram correlações significativas com os valores de FFR: MBF (0,63), CFR (0,66) e FD (0,73)
	Shiraishi <i>et al.</i> , 2020	<ul style="list-style-type: none"> • MBF com sensibilidade, especificidade e precisão de 77%, 66% e 75%. • Sensibilidade de MBF para o diagnóstico de doença de 2 ou 3 vasos foi de 95%.
	Souza, <i>et al.</i> , 2021	<ul style="list-style-type: none"> • MFR forneceu uma sensibilidade de 66,7% e uma especificidade de 84,6% para o diagnóstico de DAC de alto risco. • MFR regional com sensibilidade de 63.2% e especificidade de 74.1% para identificar lesões obstrutivas.
Doença de 3 vasos	Miyagawa <i>et al.</i> , 2017	<ul style="list-style-type: none"> • MFR global com sensibilidade de 93.3% e especificidade de 75.9% para o diagnóstico de doença de 3 vasos.

- 1- MBF: myocardial blood flow
- 2- MFR: myocardial flow reserve
- 3- FFR: fraction flow reserve
- 4- CFR: coronary flow reserve
- 5- FD: flow difference

Tabela 5: Resultados principais dos custos associados ao SPECT CZT e os custos comparativos com o PET.

Autor/ Ano	Principais resultados
Ben-Haim et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> • O SPECT CZT cumpre com eficiência as estratégias custo-efetividade e menor dose de radiação, quando comparado com o SPECT convencional.
Alenazy et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Câmara CZT é mais caro (US\$ 375.000 a US\$ 450.000) que uma câmara convencional (US\$ 200.000) • SPECT CZT é mais barato do que uma CT, PET ou RM. • A melhoria da qualidade de imagem resulta em menos artefactos e menos necessidade de imagens de repouso. • Permite o aumento do rendimento da câmara e resulta num menor custo operacional.
HirSchfeld et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> • As câmaras CZT permitem resultados de interpretação mais seguros. • Diminuição dos custos de <i>downstream</i>, sem a necessidade de testes adicionais.
Stirrup et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • PET pode custar até 5 vezes mais do que uma câmara SPECT cardíaca dedicada; • É necessário um ciclotrão no local para a produção de radiofármacos de PET; • ⁸²Rb é mais caro que os radiofármacos de SPECT; • O PET não deve substituir o SPECT como a forma padrão de CPM; • Deve-se investir no SPECT CZT para todos os pacientes que necessitam de imagens funcionais.

Capítulo 5 –Discussão

A integração de novas tecnologias como as câmaras CZT para avaliação da perfusão do miocárdio constitui uma técnica eficaz na deteção de DAC. Ainda assim a análise do seu custo-efetividade carece de informação documentada na literatura (Patchett, 2017).

Nesse âmbito, esta investigação apresenta características percussoras sobre esta temática, cujos contributos podem, potencialmente, consolidar esta informação, através dos 16 estudos, apresentados na tabela 2.

Neste sentido, foi possível verificar que esta tecnologia está a ser adotada um pouco por todo mundo, tendo sido identificados 11 países diferentes pertencentes a continentes, tais como América, Europa e Ásia.

Em 12 estudos, foi utilizado o protocolo de aquisição de imagens de 1 dia, isto pode-se justificar pelo facto deste protocolo resultar numa maior conveniência para os pacientes, pois estes não necessitam voltar ao serviço de MN um segundo dia para realizar uma segunda aquisição de imagem (Hyafil et al., 2019; IAEA, 2016).

Para além disso, os resultados expressos na tabela 3, tal que, Lima *et al.* (2017), Yokota *et al.* (2016), Gimelli *et al.* (2017), Gimelli *et al.* (2019) Liu *et al.* (2021) e Baumgarten *et al.* (2021), documentam que os detetores CZT, permitiram adquirir imagens com valores de sensibilidade e especificidade, bem como valor prognóstico na deteção destas doenças com SPECT CZT comparáveis com o método convencional e angiografia coronária. Em termos de sensibilidade, foram obtidos valores entre 76% e 81%, de especificidade entre 79% e 84%. No que diz respeito à precisão, obtiveram-se valores entre 80% e 87%. As taxas de eventos adversos associados a esta técnica em exames normais, variou entre 0.15 e 2.15. Adicionalmente, obtiveram-se valores inferiores de doses de radiação, com cerca de 6.4mSV em relação a 9.5mSV, no método convencional (Lima *et al.* 2017, Yokota *et al.* 2016, Gimelli *et al.* 2017, Gimelli *et al.* 2019 Liu *et al.* 2021, Baumgarten *et al.* 2021).

No caso da eficácia do MBF e do MFR, os resultados da tabela 4, referentes a Agostini *et al.* (2018), Zavadovsky *et al.* (2021), Shiraishi et al. (2020), Souza *et al.* (2021) e Miyagawa *et al.* (2017) obtiveram valores de sensibilidade e especificidade, tal como valor prognóstico na deteção de DAC multivasos, comparáveis com os métodos de PET e angiografia coronária (Agostini *et al.* 2018, Zavadovsky *et al.* 2021, Shiraishi et al. 2020, Souza *et al.* 2021, Miyagawa *et al.* 2017).

Para estes parâmetros de quantificação, foram obtidos valores de sensibilidade entre 58% e 83% e de especificidade entre 74% e 100%. Ambos tiveram uma correlação

significativa com o FFR, cerca de 81% e 63%, bem como com a PET, com diferenças entre os dois equipamentos para MBF de 0.33 e para MFR de 0.19. Na detecção de doença de 3 vasos, estes parâmetros quantitativos, apresentam valores de sensibilidade e especificidade de 93% e 76%, respetivamente (Agostini *et al.* 2018, Zavadovsky *et al.* 2021, Shiraishi *et al.* 2020, Souza *et al.* 2021, Miyagawa *et al.* 2017).

Paralelamente, foi possível verificar que os autores, tais como Ben-Haim *et al.* (2016), Alenazy *et al.* (2017) e HirSchfeld *et al.* (2021), representados na tabela 5, demonstraram possíveis benefícios económicos associados a esta tecnologia. De modo geral, constata-se por estes autores, que os detetores CZT, cumprem com as estratégias de custo-efetividade, produzindo resultados mais seguros e por isso contribuindo para a diminuição dos custos de *downstream* (Ben-Haim *et al.* 2016, Alenazy *et al.* 2017, HirSchfeld *et al.* 2021).

Stirrup *et al.* (2017), presente na tabela 5, por sua vez, apresentou estes benefícios em relação ao PET, onde se verificou que apesar da câmara CZT ser mais cara que uma câmara convencional, esta continua a ser mais barata que um equipamento de PET. Para além disso, a PET requer a utilização de radiofármacos mais caros, que os utilizados no SPECT CZT e de difícil disponibilidade, uma vez que estes radiofármacos requerem o acesso a um ciclotrão (Stirrup *et al.* 2017).

Deste modo, estes resultados refletem a rápida evolução das novas tecnologias, face ao aumento de pacientes com doenças crónicas, o que acentua a necessidade de realizar exames de diagnóstico, por forma a não promover um aumento insustentável dos custos em saúde (Berman *et al.*, 2016; Braga *et al.*, 2019).

Por efeito, foi possível rejeitar a primeira hipótese proposta anteriormente, uma vez que, foram demonstrados valores de sensibilidade e especificidade das câmaras CZT equiparáveis com os do método convencional e não superiores. No entanto, foi possível comprovar a segunda hipótese, dado que foi verificada uma redução da exposição à radiação com a utilização desta técnica.

Posto isto, foi possível também responder à questão de investigação colocada inicialmente, dado que através dos resultados constatou-se a forte potencialidade desta técnica ser mais custo-efetiva que os métodos convencionais.

Neste sentido, a introdução de câmaras CZT resultou numa maior sensibilidade, que permite reduzir o tempo de aquisição de imagem e de doses de radiação administradas, melhorando ao mesmo tempo a resolução de imagem (Berman *et al.*, 2016).

No entanto, os tempos de imagem reduzidos, a menor exposição à radiação e o maior conforto do paciente por si só, não podem justificar a substituição de câmaras convencionais por câmaras CZT, é necessário perceber se a precisão na detecção de DAC está ou não a ser garantida, de modo a melhorar a qualidade do exame e garantir a custo-efetividade do mesmo (Acampa et al., 2016).

Nesta investigação foi possível verificar a carência de estudos de análise económica na CPM, realizada através de câmaras CZT, tendo sido possível, no entanto, a seleção e divisão de 16 artigos, tendo em conta três parâmetros de avaliação diferentes, nomeadamente, a eficácia da tecnologia CZT na detecção de DAC (tabela 3), a eficácia do MFR obtido através do SPECT CZT (tabela 4) e por fim a avaliação dos principais custos associados ao SPECT CZT e a sua comparação com a modalidade de PET (tabela 5).

5.1 – Avaliação da eficácia da tecnologia CZT na detecção de DAC

Nesta investigação foi possível a seleção de artigos que estudaram a eficácia da tecnologia CZT na detecção de DAC (tabela 3), através da avaliação de valores de sensibilidade, especificidade, bem como na avaliação do prognóstico e da exposição à radiação, quando comparado com as modalidades de diagnóstico convencional SPECT e angiografia coronária.

Neste sentido, o valor das modalidades de diagnóstico é uma função da qualidade e do custo em saúde. Em saúde, a qualidade, implica a melhoria nos resultados dos pacientes. Estes resultados podem auxiliar a reduzir o número de eventos cardíacos como a morte ou enfarte do miocárdio e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida. Outras medidas de qualidade incluem a precisão do diagnóstico, eficiência dos serviços para o paciente e a redução de qualquer dano que possa estar associado aos cuidados, como a utilização de radiação, ou complicações de procedimentos invasivos ou terapêuticos desnecessários (Berman et al., 2016).

Os custos associados a estes métodos, não são apenas os custos associados ao exame em si, mas todos os custos relacionados com os resultados do próprio exame, incluindo os custos devido a cuidados mais eficientes, que permitem a redução de custos desnecessários de exames e terapêuticas, bem como os custos associados a eventos cardíacos que possam ocorrer após o exame. Desta forma, isto implica uma crescente utilização de exames com valor comprovado, uma vez que estes estão associados a melhorias na relação entre os resultados e os custos, promovendo a

qualidade do exame. Este por sua vez, depende diretamente dos benefícios que este pode trazer para o paciente (Berman et al., 2016).

Deste modo, o estudo de Lima *et al.* (2017), representado na tabela 3, verificou que as taxas de eventos adversos foram superiores nos exames em que foram quantificados valores anormais de SSS e SDS (2.15 e 2.03), sendo detetados valores de SSS ($5,0 \pm 6,3$ vs $2,6 \pm 4,9$) e SDS ($0,7 \pm 1,9$ vs. $1,7 \pm 3,4$) superiores nestes casos. Deste modo, constata-se que o valor prognóstico do SPECT CZT pode ser comparável ao valor prognóstico fornecido na literatura pelo SPECT convencional, uma vez que o método convencional, está associado a taxas de eventos adversos superiores, na presença de valores de SSS e SDS mais elevados (Lima et al., 2017).

Contudo, o melhor método para estabelecer o valor prognóstico deste novo protocolo em SPECT CZT não seria uma comparação entre pacientes divididos por cada equipamento, mas sim uma comparação entre câmaras CZT e tradicionais, sendo cada um dos pacientes estudado em ambas as câmaras, o que não foi realizado neste estudo (Lima et al., 2017).

Para além deste estudo, na tabela 3, Yokota *et al.* (2016) comparou o valor prognóstico da SPECT CZT com a SPECT convencional e verificou que a incidência de eventos em pacientes com SPECT CZT normal foi cerca de 1,5 %/ano, em protocolo de esforço e este resultado não excedeu a da SPECT convencional, que foi cerca de 2,0 %/ano (Yokota et al., 2016).

Para além deste facto, Yokota *et al.* (2016), verificou também que o protocolo em esforço foi realizado com mais frequência, em cerca de 61% dos pacientes que realizaram SPECT CZT do que os pacientes que realizaram SPECT convencional, com uma percentagem de 37% (Yokota et al., 2016).

Tendo em conta, que o protocolo de esforço surgiu como uma alternativa importante e válida aos protocolos convencionais em pacientes adequadamente selecionados para reduzir a exposição à radiação e os custos, melhorando a eficiência do serviço, foi possível verificar que o uso de câmaras CZT SPECT reduz o número de artefactos e melhora a qualidade de imagem (Yokota et al., 2016).

Este facto deve-se à capacidade que as câmaras CZT possuem em otimizar a resolução espacial e temporal, o que leva à diminuição de artefactos e fatores que podem degradar a qualidade de imagem, tal como o movimento do paciente durante a aquisição. Todos estes fatores, permitem aumentar a confiança das análises da imagem de esforço, o que leva por sua vez à menor necessidade de realização de imagens de repouso (van Dijk et al., 2017; Yokota et al., 2016; Zhang et al., 2019).

No entanto, existe um potencial enviesamento de seleção neste estudo, uma vez que foi só estudado uma população estável de pacientes com risco baixo ou intermedio sem CAD previamente conhecida, sendo, no entanto, melhor o uso do protocolo de esforço nos pacientes com um risco muito baixo de DAC. Para além disso, só foram estudados pacientes com protocolos de esforço, sendo excluído os pacientes com protocolo de esforço-reposo normal e não foi avaliado o valor prognóstico da SPECT CZT anormal (Yokota et al., 2016).

Lima *et al.* (2017), presente na tabela 3 também verificou que os pacientes com exame normal apresentaram em ambos os métodos valores de taxas de eventos adversos baixos. Os exames normais avaliados na câmara CZT, apesar de terem sido utilizadas doses de radiação mais baixas, apresentaram menor taxa de eventos adversos (0.5%/ ano) do que na câmara convencional (1.0%/ano), sendo que nos pacientes com exames anormais, não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação a eventos adversos anuais (3,3%/ano e 3,2%/ano), tal como na percentagem de revascularização (6,6%/ano e 6,3%/ano) (R. Lima et al., 2017a).

Apesar do método de quantificação ser o mesmo, a utilização de equipamentos dedicados com menor dose e/ou menor tempo de aquisição, tal como a SPECT CZT, apresentam valores de eficácia semelhantes ao método convencional (Acampa et al., 2016).

No entanto, é de salientar que embora a divisão dos doentes por cada equipamento, tenha sido bem-sucedida através da produção de grupos com características de linha de base semelhantes, poderão ter havido outras fontes desconhecidas, capazes de enviesar os resultados obtidos (R. Lima et al., 2017a).

Apesar disto, todos estes resultados obtidos, são concordantes com a meta análise de Cantoni *et al.* (2021), onde foram avaliados vários estudos, em que se verificou que o valor prognóstico da SPECT convencional foi mantido no método de SPECT CZT (Cantoni et al., 2021).

Ainda na tabela 3, Baumgarten *et al.* (2021), mostrou que os estudos com SPECT CZT estão associados a uma exposição à radiação significativamente menor em comparação com a câmara convencional, cerca de $6.4 \pm 4.8\text{mSv}$ e $9.5 \pm 4.9\text{mSv}$, respetivamente, o que constitui um benefício importante para a segurança dos pacientes, na utilização desta tecnologia (Baumgarten et al., 2021).

Este estudo observacional, apresentou um seguimento dos pacientes curto (90 dias), o que por sua vez não permitiu comparar a segurança e eficácia em eventos

cardiovasculares entre os dois equipamentos, para estes valores reduzidos de radiação (Baumgarten et al., 2021a).

Estes resultados são de extrema importância, uma vez que a realização de exames com garantia de qualidade é um dos principais objetivos de um serviço de medicina nuclear, tal que, um dos principais aspectos da qualidade, é minimizar a dose de radiação para os pacientes, sendo deste modo possível notar que nos últimos anos, têm sido adotados diferentes protocolos de imagem e utilizadas câmaras e algoritmos de reconstrução mais recentes, de modo a reduzir a dose de radiação e aumentar a eficácia da CPM (Holly, 2017).

Na avaliação do SPECT CZT em relação a angiografia coronária, Gimelli *et al.* (2017) presente na tabela 3, verificou que a SPECT CZT mostrou uma precisão significativa na detecção de DAC obstrutiva, de 87%, de 83% na detecção de doença de 2 vasos e 79% na de 3 vasos, onde foi possível identificar corretamente a extensão da DAC em 64% dos pacientes. Desta forma, a SPECT CZT permitiu identificar cada território, tornando-se um método confiável para definir a doença isquêmica, quando comparado com a anatomia coronária, obtida pela angiografia (Gimelli et al., 2017). Para além disto, a SPECT CZT é um método menos invasivo e tem menos efeitos adversos associados, em comparação com a angiografia coronária (Acampa et al., 2016; Błaszczyk et al., 2021; Gimelli et al., 2017).

Contudo, nos pacientes com função sistólica do ventrículo esquerdo preservada e heterogeneidade limitada da perfusão miocárdica em esforço (12% da população), a anatomia coronária foi avaliada apenas pela angiografia coronária, em que algumas estenoses podiam ter sido negligenciadas. Para além disso, foram incluídos pacientes com e sem enfarto prévio do miocárdio, o que poderá ter enviesado a análise dos dados (Gimelli et al., 2017a).

Gimelli, *et al.* (2019), também referenciado na tabela 3 constatou uma sensibilidade do SPECT CZT de 81% e especificidade de 79% na detecção de DAC em mulheres e de 76% e 84%. em homens, respetivamente. Podendo desta forma, concluir que a avaliação da doença multiarterial pode ser obtida por SPECT CZT tanto em homens como em mulheres, com elevada precisão e menor exposição à radiação (Gimelli *et al.*, 2019). Estes resultados são de extrema importância, dado que uma das limitações técnicas da SPECT convencional estão relacionadas com a atenuação de partes moles (tecido mamário) e reconstruções imprecisas do ventrículo esquerdo, principalmente em corações menores, condições estas que estão associadas mais frequente, aos pacientes do sexo feminino (Gimelli et al., 2019).

No entanto, a seleção da população, neste estudo não foi homogênea, dado que o número de pacientes do sexo feminino, representava cerca de um terço dos pacientes do sexo masculino, o que poderá ter constituído, um viés nos resultados obtidos (Gimelli et al., 2019).

Ainda na tabela 3, Liu *et al.* (2021), mostrou que os resultados de SPECT CZT anormal forneceram valor prognóstico adicional, independentemente de doença obstrutiva ou não ter sido identificada por angiografia coronária. Sendo que 33,2% dos pacientes com isquemia, mas sem doença obstrutiva, demonstraram ter SPECT CZT anormal, e tiveram um risco significativamente maior de eventos miocárdios do que aqueles com SPECT CZT normal. Este facto contribui para a verificação da SPECT CZT como uma técnica viável na avaliação de isquémia (Liu et al., 2021).

Neste estudo foi feita uma análise retrospectiva e observacional de pacientes submetidos à CPM com câmara CZT e angiografia coronária por suspeita de DAC, que foi baseada em sintomas clínicos e/ou sinais de isquemia, perfis de risco coronário e achados de ECG. O período de seguimento dos pacientes foi relativamente curto (6 meses), o que pode ter resultado numa diminuição de notificações de eventos cardiovasculares (Liu et al., 2021).

Zhang *et al.* (2019), apresentou dados semelhantes aos encontrados nesta investigação, onde foram apresentados valores de sensibilidade e especificidade satisfatórias para o diagnóstico de DAC, nomeadamente de 84% e de 72% (Zhang et al., 2019).

Tendo em conta estes resultados é possível constatar que o SPECT CZT independentemente, do resultado da angiografia coronária é um método confiável para a deteção de doença coronária obstrutiva e tem utilidade semelhante para o prognóstico das câmaras convencionais, mesmo utilizando doses menores de radiação e tempos de aquisição menores. Desta forma, pode-se verificar que esta tecnologia poderá contribuir para manter a custo-efetividade, avaliada no método convencional, uma vez que o seu diagnóstico permite com eficiência obter resultados que podem levar à redução de custos desnecessários de exames e terapêuticas, bem como os custos associados a eventos cardíacos futuros (Lima *et al.* 2017, Yokota *et al.* 2016, Gimelli *et al.* 2017, Gimelli *et al.* 2019 Liu *et al.* 2021, Baumgarten *et al.* 2021).

5.2 – Avaliação da eficácia do MFR obtido através do SPECT CZT

O estudo de CPM tem uma posição bem estabelecida no diagnóstico não invasivo de DAC, sendo um dos métodos diagnósticos mais recomendados e com bom

valor prognóstico e custo-efetivo, cuja aplicação prática permite auxiliar a escolha do método terapêutico mais adequado (Błaszczyk et al., 2021). Apesar do valor clínico bem estabelecido desta modalidade de diagnóstico, com vasta implementação na prática clínica, este apresenta algumas limitações, tais como o desconforto do paciente nos protocolos convencionais e a dose utilizada (Yokota et al., 2016). Estes procedimentos convencionais são mais demorados e, traduzem-se, num impacto negativo na eficiência do serviço de medicina nuclear, aumentando assim os custos do exame (Piccinelli & Garcia, 2016).

Como mencionado anteriormente, o estudo de CPM é um método diagnóstico amplamente utilizado e, apesar de sua posição bem estabelecida no diagnóstico da DAC, apresenta algumas limitações devido à natureza relativa das imagens de perfusão. No caso de doença de três vasos, onde o fluxo sanguíneo é reduzido uniformemente em todo o miocárdio, a imagem de perfusão pode por vezes parecer normal (Błaszczyk et al., 2021).

Neste sentido, a SPECT convencional demonstrou ter uma baixa precisão em pacientes onde existe um comprometimento maior da perfusão miocárdica, podendo demonstrar um comportamento mais difuso. Por este motivo, numa avaliação por vaso, a precisão do SPECT convencional pode ser menor (Pang et al., 2021). Nestes casos, o diagnóstico mais eficaz é fornecido pelo PET. Além da imagem de perfusão, este estudo permite obter índices quantitativos do fluxo sanguíneo no miocárdio, tais como o MBF e MFR (Błaszczyk et al., 2021).

A PET tornou-se a referência devido à qualidade de imagem e a precisão diagnóstica superior ao SPECT. Isto pode ser explicado pela possibilidade de na PET ser realizada uma aquisição dinâmica. Estas aquisições dinâmicas permitem a quantificação do MBF e MFR em unidades absolutas. Estes dois parâmetros melhoram de forma incremental a precisão diagnóstica e prognóstica da imagem de perfusão miocárdica (Bailly et al., 2021).

A medição do MBF é difícil com as câmaras tradicionais devido à sensibilidade limitada e menor resolução temporal em comparação com PET. Com os avanços na tecnologia SPECT com detetores CZT torna-se possível as aquisição dinâmicas, o que por sua vez, possibilita a quantificação do MBF e MFR de forma não invasiva (Bailly et al., 2021; Błaszczyk et al., 2021).

Estas medidas fornecem uma avaliação global da perfusão miocárdica, que está relacionada não apenas à presença de estenose, mas também ao estado da microvasculatura. Esta capacidade fornece informações complementares à avaliação

da FFR, permitindo a identificação de doença difusa e disfunção microvascular, que têm implicações prognósticas e terapêuticas próprias, além daquelas associadas à avaliação de uma lesão coronária individual (Stirrup & Underwood, 2017).

De acordo com Agostini *et al.*, (2018), presente na tabela 4, existe uma correlação significativa entre SPECT CZT e PET para MBF e MFR global, com diferença média entre as duas técnicas de 0,33 e 0,19, respetivamente, sendo que a deteção de MFR anormal utilizando SPECT CZT, obteve valores de sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo e negativo de 83%, 100% 97%, 100 e 96%, respetivamente. Deste modo, a SPECT CZT foi viável e forneceu eficácia de MFR semelhantes com o PET e alto valor diagnóstico para detetar MFR anormal (Agostini *et al.*, 2018).

Para além destes resultados, foi possível também analisar a eficácia do MFR por CZT em relação à angiografia coronária e à FFR.

Através do mesmo estudo da tabela 4 de Agostini *et al.* (2018), constatou-se que a sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo e negativo da SPECT CZT foram, respetivamente, 83, 96, 93, 100 e 86% para a deteção de isquemia e 58, 85, 81, 34 e 93% para a deteção de estenose hemodinamicamente significativa. Foram também obtidos valores de concordância entre MFR e FFR para PET de 0,85 e SPECT CZT de 0,81 (Agostini *et al.*, 2018). Neste sentido, verifica-se que o uso da SPECT CZT poderá auxiliar a orientação de encaminhamentos para a ACI ou servir como investigação complementar após ACI/FFR quando a gravidade funcional da estenose é incerta ou quando o FFR está contra-indicado (Agostini *et al.*, 2018).

Apesar destes resultados, a amostra de pacientes neste estudo, principalmente aqueles com estenose severa, foi ainda baixa, o que torna necessário a realização de estudos com populações superiores, de modo a obter resultados mais confiáveis (Agostini *et al.*, 2018).

Ainda na tabela 4, Zavadovsky *et al.* (2021), conclui que os valores anormais de FFR foram mais bem previstos em esforço, nos valores de MBF com uma sensibilidade de 61,5%, especificidade de 93,3%, de CFR com sensibilidade de 69,2% e especificidade de 93,3% e por fim de *flow difference* (FD) com sensibilidade de 69,2% e especificidade de 100%. Para além destes valores, estimou-se correlações significativas com os valores de FFR de MBF regional (0,63), CFR (0,66) e FD (0,73), mostrando que estes valores obtidos através de aquisições dinâmicas de CZT comparam-se bem com FFR invasivo (Zavadovsky *et al.*, 2021a).

O poder deste estudo está limitado pelo baixo número de pacientes estudados e pelo facto da análise FFR ter sido utilizada apenas numa minoria de estenoses, implicando deste modo, também a necessidade de estudos com populações superiores (Zavadovsky et al., 2021a).

Shiraishi *et al.* (2020), referido na tabela 4, permitiu identificar valores de sensibilidade e especificidade de MBF de 77% e 66%, respetivamente. Foi obtido também, uma sensibilidade de MBF para o diagnóstico de doença de 2 ou 3 vasos de 95%. Sendo assim, possível constatar que a quantificação de MFR utilizando SPECT CZT pode ser útil para identificar isquemia em pacientes com CPM normal em esforço e na identificação de doença multiarterial (Shiraishi et al., 2020b).

Como a nova câmara CZT não permite realizar correção de atenuação, a presença de artefactos de atenuação pode ter resultado na subestimação dos valores de MBF. O MBF regional nos 17 segmentos não foi avaliado porque as contagens detetadas não foram suficientemente altas para traçar uma curva tempo-atividade. Portanto, foi utilizado todo o ventrículo esquerdo, em vez do MBF regional para avaliação neste estudo (Shiraishi et al., 2020b).

Segundo o artigo de Souza *et al.* (2021) presente na tabela 4, o cálculo de MFR regional apresentou sensibilidade de 63.2% e especificidade de 74.1% para identificar lesões obstrutivas. O MFR forneceu também, uma sensibilidade de 66,7% e uma especificidade de 84,6% para o diagnóstico de DAC de alto risco (de Souza et al., 2021). Neste sentido, verificou-se que o protocolo rápido da SPECT CZT pode ser viável e reproduzível num ambiente clínico e que é capaz de refletir a gravidade da doença angiográfica em pacientes encaminhados para ACI (de Souza et al., 2021).

No entanto, houve um número modesto de participantes e baixa prevalência de doença multiarterial grave, limitando a possibilidade de análises de subgrupos. Como também foram selecionados, apenas os pacientes encaminhados para angiografia coronária, isto contribui para limitar o poder deste estudo (de Souza et al., 2021).

Os resultados obtidos nos estudos referidos, estão de acordo com Błaszczuk *et al.* (2021), que realizou um levantamento de vários estudos que avaliaram a eficácia do MFR em SPECT CZT em relação à angiografia coronária e ao FFR, verificando que a MFR obtida por este método é eficaz para a deteção de DAC, permitindo encaminhar devidamente os pacientes para outras modalidades de diagnóstico e terapêuticas de modo a poupar nos recursos desnecessários (Błaszczuk et al., 2021).

Na deteção de doença de 3 vasos, a eficácia do MFR também foi averiguada pelo estudo da tabela 4, por Miyagawa *et al.* (2017), em que comprovou que a SPECT

CZT tem uma sensibilidade de 93.3% e especificidade de 75.9% para o diagnóstico de doença de 3 vasos. Desta forma, salienta-se que a quantificação de MFR por SPECT CZT poderá permitir melhorar a detecção de CAD multiarterial na CPM (Miyagawa et al., 2017).

A aquisição de um equipamento destes pode tornar-se uma mais valia para um serviço de medicina nuclear que realize um elevado número de exames desta natureza, dado que se trata de uma câmara dedicada para exames cardíacos (Błaszczyk et al., 2021).

Contudo, apenas um pequeno número de pacientes foi validado por angiografia coronária, o que pode prejudicar a interpretação das análises de dados de perfusão específicos de cada território (Miyagawa et al., 2017).

Como se pode verificar, apesar da MFR ser muito semelhante entre SPECT CZT e PET, independente do radiofármaco ou protocolo utilizado, existe ainda necessidade de padronização nos protocolos de aquisição e análise (Bailly et al., 2021).

Verifica-se também que é uma técnica que apresenta algumas limitações, na medida que a maioria das câmaras CZT não está equipada com tomografia computadorizada, o que pode ou não influenciar a qualidade de imagem, e consequentemente os resultados quantitativos obtidos (Bailly et al., 2021).

Desta forma, são necessários mais estudos clínicos para investigar o benefício da quantificação do MBF e MFR com SPECT CZT em pacientes com isquemia miocárdica. Contudo, segundo os resultados obtidos poderá ser uma abordagem para minimizar custos associados a outras técnicas, nos pacientes com DAC (Bailly et al., 2021; R. Lima et al., 2017b; Shiraishi et al., 2020; Zavadovsky et al., 2021).

5.3 - Avaliação dos custos associados ao SPECT CZT e comparação com o PET

Como já comprovado anteriormente, a utilização de câmaras CZT pode levar à diminuição de artefactos e fatores que podem degradar a qualidade de imagem, o que permite aumentar a confiança da análise destas imagens (van Dijk et al., 2017; Yokota et al., 2016; Zhang et al., 2019).

Adicionalmente, pode-se verificar com o estudo evidenciado na tabela 5 de Alenazy *et al.*, 2017, que a qualidade de imagem do SPECT CZT, poderá resultar numa menor necessidade de imagens de repouso com o benefício de menor dose de radiação, o que aumenta o rendimento da câmara, resultando num menor custo operacional, contribuindo para que a CPM com SPECT CZT possa ser custo efetiva do que com a SPECT convencional (Alenazy et al., 2017).

Para além disso pode-se verificar através de Ben-Haim *et al.* (2016), que estas características do SPECT CZT fazem cumprir com eficiência as estratégias de custo-efetividade, quando comparado com a avaliação diagnóstica convencional SPECT e protocolos tradicionais de esforço e repouso (Ben-Haim *et al.*, 2016).

Segundo, HirSchfeld *et al.* (2021), presente também na tabela 5, todos estes fatores permitem obter resultados de interpretação mais seguros, diminuindo assim os custos de *downstream* e a exposição à radiação sem a necessidade de testes adicionais (HirSchfeld *et al.*, 2021).

Ainda no estudo de Alenazy *et al.* (2017), apesar do SPECT CZT ser mais caro (US\$ 375.000 a US\$ 450.000) que a SPECT cardíaco convencional (US\$ 200.000) este é relativamente mais barato do que um equipamento de tomografia computadorizada, ressonância magnética e PET (Alenazy *et al.*, 2017).

Na mesma tabela 5, Stirrup *et al.* (2017) constata que o PET pode custar até 5 vezes mais do que uma câmara SPECT cardíaca e é necessário um ciclotrão no local para a produção de radiofármacos de PET, sendo que o radiofármaco ideal para esta modalidade é o ^{82}Rb , que por sua vez é mais caro que os radiofármacos de SPECT e as características de imagem são apenas ligeiramente melhores do que SPECT CZT (Stirrup & Underwood, 2017).

Desta forma, é possível verificar que o PET pode não ser o método mais eficaz como a forma padrão de CPM e que o investimento na SPECT CZT, pode ser uma opção confiável para quando for necessário imagens funcionais, do que adotar a tecnologia mais cara, neste caso a PET, na suposição de que mais dinheiro traz melhores resultados para os pacientes (Stirrup & Underwood, 2017).

No entanto, a SPECT CZT apresenta algumas limitações, em termos de especificidade, devido, principalmente, a artefactos de atenuação e posicionamento incorreto do paciente. Deste modo, a interpretação adequada das imagens adquiridas neste novo equipamento requer uma longa curva de aprendizagem (Acampa *et al.*, 2016; Bailly *et al.*, 2021; Baumgarten *et al.*, 2021).

Para além destas limitações, esta investigação também apresentou algumas limitações, como o facto da inexistência de estudos de custo-efetividade específicos para esta tecnologia, o que dificultou a perceção com rigor da sua custo-efetividade.

Posto isto, seria importante no futuro, desenvolver estudos futuros de custo-efetividade na área das câmaras CZT, dada a escassez de estudos sobre esta temática, e dado que esta tecnologia se mostra útil e eficaz na deteção de diferentes quadros clínicos associados à DAC, poderá permitir os serviços de saúde serem mais seguros,

devido à baixa dose de radiação associada a esta modalidade e o menor tempo de aquisição de imagem. Estes dois fatores permitem ainda, o fornecimento de cuidados de qualidade, centrados no doente, bem como no auxílio da rentabilização do tempo de equipamento e, conseqüentemente, no menor custo de operação do exame (Ben-Haim *et al.* 2016, Alenazy *et al.* 2017, HirSchfeld *et al.* 2021).

Capítulo 6 – Conclusão

Conclui-se que os detetores CZT, são eficazes na deteção de DAC, com valores de sensibilidade, especificidade e valor prognóstico comparáveis, principalmente em relação ao método SPECT convencional.

Relativamente à quantificação do MBF e do MFR, são uma mais-valia da SPECT CZT, tradicionalmente uma ferramenta específica da PET e da ACI, tidos como métodos convencionais. A utilização destas métricas quantitativas, fruto da aquisição SPECT dinâmica, expressa valores de sensibilidade e especificidade comparáveis a estes métodos, paralelamente ao valor prognóstico na deteção de DAC multiarterial. Sustentando assim, a existência de possíveis benefícios económicos associados a esta tecnologia, especialmente, em relação à PET.

Contudo, é, ainda, necessário a padronização dos protocolos de aquisição e a otimização dos métodos de análise de imagem, com o intuito de aumentar a sua reprodutibilidade.

A utilização de câmaras CZT em CN, no que se refere à possibilidade de encurtar o tempo de exame e diminuir a atividade do radiofármaco, as câmaras CZT, permitem reduzir a exposição à radiação e aumentar o conforto do paciente durante a aquisição das imagens. Desta forma, preconizam benefícios importantes suportados, relativamente às características custo-efetivas da SPECT CZT.

Em relação aos custos associados a câmara CZT, utilizada como recurso em CPM, apesar desta ser mais dispendiosa que uma câmara SPECT convencional, ainda assim continua a ser mais económica que um equipamento de PET. Para além disso, a PET requer a utilização de radiofármacos mais caros, que os utilizados no SPECT CZT e de difícil disponibilidade, uma vez que estes radiofármacos requerem o acesso a um ciclotrão.

Todos estes fatores, permitiram alcançar o objetivo principal, na medida em que esta revisão sistemática, permitiu caracterizar as orientações, procedimentos, custos e os resultados atuais que constituem a análise custo-efetividade da CPM com detetores CZT.

Conclui-se que o SPECT CZT, apesar do custo superior, é uma técnica que pode ser promissora para a melhoria da qualidade dos serviços e custo efetividade da CPM, dando deste modo, resposta à questão de investigação.

Para além disso, rejeitou-se a primeira hipótese de investigação, dado que foi possível obter valores de sensibilidade e especificidade da SPECT CZT, comparáveis

aos do SPECT convencional e não superiores. Já a segunda hipótese foi comprovada, tal que foram obtidos valores de exposição à radiação menores com esta tecnologia.

O estudo de CPM realizado com câmara CZT, apresenta algumas limitações em termos de especificidade, devido a artefactos de atenuação e posicionamento incorreto do paciente, sendo necessário avaliar mais extensivamente a reprodutibilidade da interpretação das imagens.

Este estudo também apresentou limitações, particularmente no que se refere à escassez ou inexistência de estudos de custo-efetividade específicos para esta tecnologia.

Deste modo, seria importante no futuro, desenvolver estudos futuros de custo-efetividade na área das câmaras CZT, em articulação com o ambiente hospitalar e a prática clínica, de forma a perceber as potenciais traduções em benefícios personalizados para os pacientes e as instituições de saúde.

Capítulo 7 - Referências Bibliográficas

- Abbott, B. G., Case, J. A., Dorbala, S., Einstein, A. J., Galt, J. R., Paganelli, R., ... Wells, R. G. (2018). Contemporary Cardiac SPECT Imaging-Innovations and Best Practices: An Information Statement from the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 11(9), e000020. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000020>
- Acampa, W., Buechel, R. R., & Gimelli, A. (2016). Low dose in nuclear cardiology: State of the art in the era of new cadmium-zinc-telluride cameras. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 17(6), 591–595. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew036>
- Agostini, D., Roule, V., Nganoa, C., Roth, N., Baavour, R., Parienti, J.-J., ... Manrique, A. (2018). First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic (99m)Tc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with (15)O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 45(7), 1079–1090. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3958-7>
- Alenazy, A. B., Wells, R. G., Ruddy, T. D., Glenn Wells, R., Ruddy, T. D., & Ruddy ab, T. D. (2017). New solid state cadmium-zinc-telluride technology for cardiac single photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging. *Expert Review of Medical Devices*, 14(3), 213–222. <https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1296763>
- Anjos, D. A. dos. (2019). Pet/ct em oncologia. *Diretrizes Oncológicas*, 573–590.
- Antunes, M., Ramos, L. M., Lourenço, Ó., & Quintal, C. (2020). Acesso aos cuidados de saúde em Portugal no rescaldo da crise. Nem tudo é dinheiro? *Cadernos de saude publica*, 36(2), e00248418. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00248418>
- Arriaga, M. T. et al; (2021). Para a Literacia Health Literacy Action Plan. *Direção-Geral da Saúde (DGS)*, 26. Obtido de <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/plano-de-acao-para-a-literacia-em-saude-2019-2021-pdf.aspx>
- Bailly, M., Ribeiro, M. J., & Angoulvant, D. (2021). Combining flow and reserve measurement during myocardial perfusion imaging: A new era for myocardial perfusion scintigraphy? *Archives of Cardiovascular Diseases*, 114(12), 818–827. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.acvd.2021.10.006>
- Baumgarten, R., Cerci, R. J., de Nadai Costa, A., Pereira-Neto, C. C., Prado, P., Zapparoli, M., ... Fernandes-Silva, M. M. (2021a). Radiation exposure after myocardial perfusion imaging with Cadmium-Zinc-Telluride camera versus

- conventional camera. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(3), 992–999.
<https://doi.org/10.1007/s12350-020-02146-9>
- Baumgarten, R., Cerci, R. J., de Nadai Costa, A., Pereira-Neto, C. C., Prado, P., Zapparoli, M., ... Fernandes-Silva, M. M. (2021b). Radiation exposure after myocardial perfusion imaging with Cadmium-Zinc-Telluride camera versus conventional camera. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(3), 992–999.
<https://doi.org/10.1007/s12350-020-02146-9>
- Ben-Haim, S., Kennedy, J., & Keidar, Z. (2016). Novel Cadmium Zinc Telluride Devices for Myocardial Perfusion Imaging—Technological Aspects and Clinical Applications. *Seminars in Nuclear Medicine*, 46(4), 273–285.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2016.01.002>
- Berman, D. S., Rozanski, A., Slomka, P., Nakanishi, R., Dey, D., Friedman, J. D., ... Germano, G. (2016). Value based imaging for coronary artery disease: Implications for nuclear cardiology and cardiac CT. Em *Cardiac CT Imaging: Diagnosis of Cardiovascular Disease* (pp. 349–380). https://doi.org/10.1007/978-3-319-28219-0_20
- Bhattarai, N., McMeekin, P., Price, C., & Vale, L. (2016). Economic evaluations on centralisation of specialised healthcare services: A systematic review of methods. *BMJ Open*, 6(5), 1–12. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011214>
- Błaszczuk, M., Adamczewski, Z., & Płachcińska, A. (2021). Capabilities of Modern Semiconductor Gamma Cameras in Radionuclide Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(11).
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11112130>
- Braga, J. R., Leong-Poi, H., Rac, V. E., Austin, P. C., Ross, H. J., & Lee, D. S. (2019). Trends in the Use of Cardiac Imaging for Patients With Heart Failure in Canada. *JAMA Network Open*, 2(8), e198766.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8766>
- Budzyńska, A., Osiecki, S., Mazurek, A., Piszczek, S., & Dziuk, M. (2019). Feasibility of myocardial perfusion imaging studies in morbidly obese patients with a cadmium-zinc-telluride cardiac camera. *Nuclear Medicine Review*, 22, 18–22.
<https://doi.org/10.5603/NMR.2019.0003>
- Buechel, R. R., Kaufmann, B. A., Tobler, D., Wild, D., & Zellweger, M. J. (2015). Non-invasive nuclear myocardial perfusion imaging improves the diagnostic yield of invasive coronary angiography. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 16(8), 842–847. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev095>

- Busse, R., Klazinga, N., Panteli, D., Quentin, W., & World Health Organisation. (2019). Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies. *Improving Healthcare Quality in Europe*, 419. Obtido de <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/327356/9789289051750-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Campbell, B., Dobson, L., Higgins, J., Dillon, B., Marlow, M., & Pomfrett, C. (2017). A new health technology assessment system for devices: The first five years. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 33(1), 19–24. <https://doi.org/10.1017/S0266462317000253>
- Cantoni, V., Green, R., Acampa, W., Zampella, E., Assante, R., Nappi, C., ... Cuocolo, A. (2021). Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with conventional and CZT single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease: A meta-analysis. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(2), 698–715. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01747-3>
- Centonze, M., Steidler, S., Casagrande, G., Alfonsi, U., Spagnolli, F., Rozzanigo, U., ... De Cobelli, F. (2020). Cardiac-CT and cardiac-MR cost-effectiveness: a literature review. *Radiologia Medica*, 125(11), 1200–1207. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01290-z>
- Chen, Y., He, Y., Chi, X., Wei, Y., & Shi, L. (2018). Development of health technology assessment in China: New challenges. *BioScience Trends*, 12(2), 102–108. <https://doi.org/10.5582/bst.2018.01038>
- Chwang, W. B., Iv, M., Smith, J., Kalnins, A., Mickelsen, J., Bammer, R., ... Zeineh, M. (2017). Reducing functional MR imaging acquisition times by optimizing workflow. *Radiographics*, 37(1), 316–322. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160035>
- Dang, A., Likhar, N., & Alok, U. (2016). Importance of Economic Evaluation in Health Care: An Indian Perspective. *Value in Health Regional Issues*, 9(6), 78–83. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.11.005>
- Daubert, M. A., Taylor, T., James, O., Shaw, L. J., Douglas, P. S., & Koweek, L. (2021). Multimodality cardiac imaging in the 21st century: Evolution, advances and future opportunities for innovation. *British Journal of Radiology*, 94(1117). <https://doi.org/10.1259/bjr.20200780>
- de Souza, A. C. A. H., Gonçalves, B. K. D., Tedeschi, A. L., & Lima, R. S. L. (2021). Quantification of myocardial flow reserve using a gamma camera with solid-state cadmium-zinc-telluride detectors: Relation to angiographic coronary artery

- disease. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(3), 876–884.
<https://doi.org/10.1007/s12350-019-01775-z>
- Di Carli, M. F. (2019). Challenges and opportunities for nuclear cardiology. *Journal of Nuclear Cardiology*, 26(4), 1043–1046. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01774-0>
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). Chapter 7: Cost analysis. In *Methods for the Economic Evaluation of the Health Care Programmes* (pp. 219–265).
- Dukhanin, V., Searle, A., Zwerling, A., Dowdy, D. W., Taylor, H. A., & Merritt, M. W. (2018). Integrating social justice concerns into economic evaluation for healthcare and public health: A systematic review. *Social Science and Medicine*, 198(December 2017), 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.12.012>
- Fukushima, Y., & Kumita, S. (2016). Cardiac SPECT/CT Imaging: CT Attenuation Correction and SPECT/CT Hybrid Imaging. *International Journal of Radiology & Medical Imaging*, 2(2). <https://doi.org/10.15344/2456-446x/2016/113>
- Garcia, E. V. (2020). Deep learning, another important tool for improving acquisition efficiency in SPECT MPI Imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*.
<https://doi.org/10.1007/s12350-020-02188-z>
- Garcia, E. V., Slomka, P., Moody, J. B., Germano, G., & Ficaro, E. P. (2019). Quantitative clinical nuclear cardiology, Part 1: Established applications. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(11), 1507–1516. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.229799>
- Giannoula, E., Panagiotidis, E., Katsikavelas, I., Chatzipavlidou, V., Sachpekidis, C., Bamidis, P., ... Iakovou, I. (2020). Quality & safety aspects of nuclear medicine practice: Definitions and review of the current literature. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 23(1), 60–66. <https://doi.org/10.1967/s002449912016>
- Gimelli, A., Liga, R., Duce, V., Kusch, A., Clemente, A., & Marzullo, P. (2017a). Accuracy of myocardial perfusion imaging in detecting multivessel coronary artery disease: A cardiac CZT study. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(2), 687–695.
<https://doi.org/10.1007/s12350-015-0360-8>
- Gimelli, A., Liga, R., Duce, V., Kusch, A., Clemente, A., & Marzullo, P. (2017b). Accuracy of myocardial perfusion imaging in detecting multivessel coronary artery disease: A cardiac CZT study. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(2), 687–695.
<https://doi.org/10.1007/s12350-015-0360-8>
- Gimelli, A., Pugliese, N. R., Kusch, A., Giorgetti, A., & Marzullo, P. (2019). Accuracy of cadmium-zinc-telluride imaging in detecting single and multivessel coronary artery

- disease: Is there any gender difference? *International Journal of Cardiology*, 274, 388–393. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.102>
- Guillemin, F., De Wit, M., Fautrel, B., Grimm, S., Joore, M., & Boonen, A. (2020). Steps in implementing a health economic evaluation. *RMD Open*, 6(3), 6–8. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001288>
- Hada, M. S., Chakravarty, A., & Mukherjee, P. (2014). Activity based costing of diagnostic procedures at a nuclear medicine center of a tertiary care hospital. *Indian Journal of Nuclear Medicine*, 29(4), 241–245. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.142627>
- HirSchfeld, C. B., Mercuri, M., Pascual, T. N. B., Karthikeyan, G., Vitola, J. V., Mahmariyan, J. J., ... Einstein, A. J. (2021). Worldwide Variation in the Use of Nuclear Cardiology Camera Technology, Reconstruction Software, and Imaging Protocols. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 14(9), 1819–1828. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.11.011>
- Hlatky, M. A., Shilane, D., Hachamovitch, R., & Dicarli, M. F. (2014). Economic outcomes in the study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in coronary artery disease registry: The SPARC study. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(10), 1002–1008. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.038>
- Holly, T. A. (2017). A world view of nuclear cardiology practices: Think globally, act locally. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(3), 860–861. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0454-y>
- Hsu, B., Hu, L. H., Yang, B. H., Chen, L. C., Chen, Y. K., Ting, C. H., ... Wu, T. C. (2017). SPECT myocardial blood flow quantitation toward clinical use: a comparative study with ¹³N-Ammonia PET myocardial blood flow quantitation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(1), 117–128. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3491-5>
- Hyafil, F., Gimelli, A., Slart, R. H. J. A., Georgoulas, P., Rischpler, C., Lubberink, M., ... Verberne, H. J. (2019). EANM procedural guidelines for myocardial perfusion scintigraphy using cardiac-centered gamma cameras. *European Journal of Hybrid Imaging*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s41824-019-0058-2>
- IAEA. (2016). Nuclear Cardiology: Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging. *IAEA Human Health Series*, 23(23), 30–70. Obtido de <http://www.iaea.org/Publications/index.html>
- Kamae, I., Thwaites, R., Hamada, A., & Fernandez, J. L. (2020). Health technology

- assessment in Japan: a work in progress. *Journal of Medical Economics*, 23(4), 317–322. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1716775>
- Kim, D. D., Silver, M. C., Kunst, N., Cohen, J. T., Ollendorf, D. A., & Neumann, P. J. (2020). Perspective and Costing in Cost-Effectiveness Analysis, 1974–2018. *Pharmacoeconomics*, 38(10), 1135–1145. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00942-2>
- Kyeremanteng, K., Wan, C., D'Egidio, G., & Neilipovitz, D. (2016). Approach to economic analysis in critical care. *Journal of Critical Care*, 36, 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.07.004>
- Lee, W. W. (2016). Recent Advances in Nuclear Cardiology. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 50(3), 196–206. <https://doi.org/10.1007/s13139-016-0433-x>
- Lima, R., Peclat, T., Soares, T., Ferreira, C., Souza, A. C., & Camargo, G. (2017a). Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional angler camera. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(1), 245–251. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0618-9>
- Lima, R., Peclat, T., Soares, T., Ferreira, C., Souza, A. C., & Camargo, G. (2017b). Comparison of the prognostic value of myocardial perfusion imaging using a CZT-SPECT camera with a conventional angler camera. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(1), 245–251. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0618-9>
- Lima, R. S. L., Peclat, T. R., Souza, A. C. A. H., Nakamoto, A. M. K., Neves, F. M., Souza, V. F., ... De Lorenzo, A. (2017). Prognostic value of a faster, low-radiation myocardial perfusion SPECT protocol in a CZT camera. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 33(12), 2049–2056. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1202-3>
- Lima, S. G. G., Brito, C. de, & Andrade, C. J. C. de. (2019). O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil em uma perspectiva internacional. *Ciencia & saude coletiva*, 24(5), 1709–1722. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018245.17582017>
- Liu, L., Abdu, F. A., Yin, G., Xu, B., Mohammed, A.-Q., Xu, S., ... Che, W. (2021). Prognostic value of myocardial perfusion imaging with D-SPECT camera in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA). *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(6), 3025–3037. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02252-8>
- Lugomirski, P., Chow, B. J. W., & Ruddy, T. D. (2014). Impact of SPECT myocardial perfusion imaging on cardiac care. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*,

- 12(11), 1247–1249. <https://doi.org/10.1586/14779072.2014.965148>
- Miller, T. D., & O'Connor, M. K. (2020). Improving Prognostic Accuracy of Myocardial Perfusion Imaging With Quantitative Assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(3), 786–789. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.04.009>
- Ministério da Saúde. (2020). *Nota Explicativa Do Orçamento de 2020*. Obtido de <https://www.parlamento.pt/Documents/2020/janeiro/Nexplicativa-SAUDE.pdf>
- Miyagawa, M., Nishiyama, Y., Uetani, T., Ogimoto, A., Ikeda, S., Ishimura, H., ... Mochizuki, T. (2017). Estimation of myocardial flow reserve utilizing an ultrafast cardiac SPECT: Comparison with coronary angiography, fractional flow reserve, and the SYNTAX score. *International Journal of Cardiology*, 244, 347–353. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.012>
- Murphy, A., McElnea, E., & Byrne, S. (2018). Health technology assessment: A primer for ophthalmology. *European Journal of Ophthalmology*, 28(4), 358–364. <https://doi.org/10.1177/1120672117747040>
- National Academies of Sciences Engineering and Medicine. (2018). Crossing the global quality chasm: Improving health care worldwide. Em *The National Academies Press*.
- OCDE. (2019). European Observatory on Health Systems and Policies, Portugal: Country Health Profile 2019. Ocde. Obtido de <https://www.oecd.org/portugal/portugal-country-health-profile-2019-85ed94fc-en.htm>
- OECD and European Union. (2020). Health at a Glance: Europe 2020 State of health in the EU cycle. Em *Health at a Glance 2020*.
- Oortwijn, W., Sampietro-Colom, L., Habens, F., & Trowman, R. (2018). How can health systems prepare for new and emerging health technologies? The role of horizon scanning revisited. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 34(3), 254–258. <https://doi.org/10.1017/S0266462318000363>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... Mckenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pang, Z, Wang, J., Li, S., Chen, Y., Wang, X., & Li, J. (2021). Diagnostic analysis of new quantitative parameters of low-dose dynamic myocardial perfusion imaging with CZT SPECT in the detection of suspected or known coronary artery disease. *International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37(1), 367–378.

- <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01962-x>
- Pang, Zekun, Wang, J., Li, S., Chen, · Yue, Wang, · Xiaojie, & Li, J. (2020). Diagnostic analysis of new quantitative parameters of low-dose dynamic myocardial perfusion imaging with CZT SPECT in the detection of suspected or known coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, 37, 367–378.
<https://doi.org/10.1007/s10554-020-01962-x>
- Patchett, N. D. (2017). Does Improved Technology in SPECT Myocardial Perfusion Imaging Reduce Downstream Costs? An Observational Study. *International Journal of Radiology and Imaging Technology*, 3(1), 1–8.
<https://doi.org/10.23937/2572-3235.1510023>
- Pati, D., & Lorusso, L. N. (2018). How to Write a Systematic Review of the Literature. *Health Environments Research and Design Journal*, 11(1), 15–30.
<https://doi.org/10.1177/1937586717747384>
- Pereira, J. P., Ferreira, A. I., Figueira, A. R., Nunes, A. S., Costa, G., Pedroso de Lima, J. M., ... Duarte, L. H. (2016). Rede Nacional de Especialidade Hospitalar e de Referenciação - Medicina Nuclear. *República Portuguesa*, 1–69. Obtido de https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/11/RNEHR_MN_final_12_08_2016.pdf
- Piccinelli, M., & Garcia, E. V. (2016). Advances in Single-Photon Emission Computed Tomography Hardware and Software. *Cardiology Clinics*, 34(1), 1–11.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ccl.2015.06.001>
- Raffa, C., Malik, A. M., & Pinochet, L. H. C. (2017). O Desafio de Mapear Variáveis na Gestão de Leitos em Organizações Hospitalares Privadas. *Revista de Gestão em Sistemas de Saúde*, 6(2), 124–141. <https://doi.org/10.5585/rgss.v6i2.298>
- Renaud, J. M., Poitrasson-Rivière, A., Hagio, T., Moody, J. B., Arida-Moody, L., Ficaro, E. P., & Murthy, V. L. (2021). Myocardial flow reserve estimation with contemporary CZT-SPECT and 99mTc-tracers lacks precision for routine clinical application. *Journal of Nuclear Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/S12350-021-02761-0>
- Rogowski, W. H. (2018). Evaluation as institution: A contractarian argument for needs-based economic evaluation. *BMC Medical Ethics*, 19(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1186/s12910-018-0294-1>
- Shiraishi, S., Tsuda, N., Sakamoto, F., Ogasawara, K., Tomiguchi, S., Tsujita, K., & Yamashita, Y. (2020a). Clinical usefulness of quantification of myocardial blood flow and flow reserve using CZT-SPECT for detecting coronary artery disease in

- patients with normal stress perfusion imaging. *Journal of Cardiology*, 75(4), 400–409. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.006>
- Shiraishi, S., Tsuda, N., Sakamoto, F., Ogasawara, K., Tomiguchi, S., Tsujita, K., & Yamashita, Y. (2020b). Clinical usefulness of quantification of myocardial blood flow and flow reserve using CZT-SPECT for detecting coronary artery disease in patients with normal stress perfusion imaging. *Journal of Cardiology*, 75(4), 400–409. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.006>
- Silva, T. De, Uneri, A., Ketcha, M. D., Reangamornrat, S., Kleinszig, G., Vogt, S., ... Siewerdsen, J. H. (2016). 3D–2D image registration for target localization in spine surgery: investigation of similarity metrics providing robustness to content mismatch. *Physics in Medicine & Biology*, 61(8), 1. Obtido de <http://10.0.4.64/0031-9155/61/8/3009>
- Simões, J. de A., Augusto, G. F., Fronteira, I., & Hernández-Quevedo, C. (2017). Financing. Portugal: Health system review. *Health Systems in Transition*, 19(2), 47–78.
- Simões, J. de A. G. F. A. I. F., & Hernández-Quevedo, C. (2017). Portugal: Health Systems in Transition. *Health Systems in Transition*, 30(9), 1–184.
- Stenberg, U., Vågan, A., Flink, M., Lynggaard, V., Fredriksen, K., Westermann, K. F., & Gallefoss, F. (2018). Health economic evaluations of patient education interventions a scoping review of the literature. *Patient Education and Counseling*, 101(6), 1006–1035. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.01.006>
- Stirrup, J. E., & Underwood, S. R. (2017). PET should not replace routine SPECT MPS for the assessment of patients with known or suspected CAD. *Journal of Nuclear Cardiology : Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 24(6), 1960–1964. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1023-8>
- Tawfik, G. M., Dila, K. A. S., Mohamed, M. Y. F., Tam, D. N. H., Kien, N. D., Ahmed, A. M., & Huy, N. T. (2019). A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Tropical Medicine and Health*, 47(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s41182-019-0165-6>
- Tragardh, E., Swan Tan, S., Bucerius, J., Gimelli, A., Gaemperli, O., Lindner, O., ... Verberne, H. J. (2017). Systematic review of cost-effectiveness of myocardial perfusion scintigraphy in patients with ischaemic heart disease A report from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine. Endorsed by the European Association of Cardi. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex095>

- Udeh, B. L. (2020). Economic Evaluation Studies. *Chest*, 158(1), S88–S96.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.008>
- van Dijk, J. D., Mouden, M., Ottervanger, J. P., van Dalen, J. A., Knollema, S., Slump, C. H., & Jager, P. L. (2017). Value of attenuation correction in stress-only myocardial perfusion imaging using CZT-SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology*, 24(2), 395–401. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0374-2>
- Vaz, S. C., Oliveira, F., Herrmann, K., & Veit-Haibach, P. (2020). Nuclear medicine and molecular imaging advances in the 21st century. *British Journal of Radiology*, 93(1110). <https://doi.org/10.1259/bjr.20200095>
- Vitola, J. V. (2016). Nuclear cardiology and CVD in the developing world: Are we applying our scarce resources appropriately? Why is our mortality rate so high? *Journal of Nuclear Cardiology*, 23(5), 1166–1170. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0562-8>
- World Health Organization. (2018). *Health System Review*. (April).
- World Health Organization. (2020). *Manual de Políticas e Estratégias para a Qualidade*.
- Yokota, S., Mouden, M., Ottervanger, J. P., Engbers, E., Knollema, S., Timmer, J. R., & Jager, P. L. (2016). Prognostic value of normal stress-only myocardial perfusion imaging: a comparison between conventional and CZT-based SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43(2), 296–301.
<https://doi.org/10.1007/s00259-015-3192-5>
- Yordanova, A., Eppard, E., Kürpig, S., Bundschuh, R. A., Schönberger, S., Gonzalez-Carmona, M., ... Essler, M. (2017). OncoTargets and Therapy Dovepress Theranostics in nuclear medicine practice. *OncoTargets and Therapy*, 10–4821.
 Obtido de <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S140671>
- Zampella, E., Assante, R., Gaudieri, V., Nappi, C., Acampa, W., & Cuocolo, A. (2021). Myocardial perfusion reserve by using CZT: It's a long way to the top if you wanna standardize. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(3), 885–887.
<https://doi.org/10.1007/s12350-019-01817-6>
- Zavadovsky, K. V., Mochula, A. V., Boshchenko, A. A., Vrublevsky, A. V., Baev, A. E., Krylov, A. L., ... Gimelli, A. (2021a). Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(1), 249–259. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01678-z>
- Zavadovsky, K. V., Mochula, A. V., Boshchenko, A. A., Vrublevsky, A. V., Baev, A. E.,

Krylov, A. L., ... Gimelli, A. (2021b). Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: Correlation and accuracy. *Journal of Nuclear Cardiology*, 28(1), 249–259. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01678-z>

Zhang, Y. Q., Jiang, Y. F., Hong, L., Chen, M., Zhang, N. N., Yang, H. J., & Zhou, Y. F. (2019). Diagnostic value of cadmium-zinc-telluride myocardial perfusion imaging versus coronary angiography in coronary artery disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (United States)*, 98(9), 1–10. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014716>