

CRISTIANE RODRIGUES ALESSI

**ANÁLISE COMPARATIVA DE IMAGENS EM
CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO
UTILIZANDO TESTE FARMACOLÓGICO COM
ADENOSINA EM PROTOCOLOS DE INFUSÃO
DE 3 E 6 MINUTOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-
Graduação em Cardiologia, Setor de Ciências
da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Cláudio L. Pereira da Cunha

CURITIBA

1999

CRISTIANE RODRIGUES ALESSI

**ANÁLISE COMPARATIVA DE IMAGENS EM CINTILOGRAFIA
MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO UTILIZANDO TESTE
FARMACOLÓGICO COM ADENOSINA EM PROTOCOLOS DE
INFUSÃO DE 3 E 6 MINUTOS**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Cardiologia no Curso de Pós-
Graduação em Cardiologia do Setor de Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Paraná, pela Comissão formada
pelos professores:

Professor Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha - Orientador
Professor Dr. Maurício da Rocha Pantoja - Universidade Federal do Rio de Janeiro
Professor Dr. Álvaro Vieira Moura - Universidade Federal do Paraná
Professor Dr. Admar Moraes de Souza - Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 11 junho de 1999

A verdade é filha do tempo

Leonardo da Vinci (1452-1519)

Dedico esta dissertação ao meu saudoso pai, Nelson José Rodrigues, a quem sempre tive estima, orgulho, admiração e sobretudo muito amor, foi para mim um exemplo de dedicação, de dinamismo e perseverança.

AGRADECIMENTOS

... ao meu professor, orientador, coordenador do Curso de Mestrado em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, **Prof. Dr. Cláudio L. Pereira da Cunha**, pelos ensinamentos, pelas horas dispensadas, pela dedicação e paciência, na realização desta tese de dissertação.

... ao **Dr. Mário S. Verani**, exemplo de pesquisador na área de Medicina Nuclear em Cardiologia e um dos idealizadores desta pesquisa científica.

... ao **Dr. Airton S. Yamada**, pelo apoio, por dar soluções para as minhas dúvidas em Medicina Nuclear e principalmente pelas horas dispensadas em várias etapas da realização desta pesquisa.

... ao meu marido, **Alexandre Alessi**, que é uma pessoa maravilhosa, meu grande incentivador, companheiro de todos os momentos, que soube compreender minhas angústias e não mediu esforços para me ajudar.

... ao amigo e incentivador da realização deste trabalho, **Dr. Dalton B. Précoma**, profissional que me ofereceu grandes chances de trabalho e oportunidades na área de Cardiologia Nuclear.

... ao **Dr. José Augusto Bottega Pimenta**, pelo tempo dispensado, longe da sua família e de seu trabalho, no Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo, quando gentilmente veio analisar as imagens cintilográficas desta pesquisa.

... a minha mãe **Maria Nelite**, pela oportunidade oferecida de estudo e orientações sobre o real sentido da vida e meus irmãos: **Adriane, Mauro e Maurício**, pelo verdadeiro amor e carinho familiar existente entre nós.

... ao **Cermen / Nuclecor**, clínica de excelência em Medicina Nuclear em Curitiba, pela gentileza no oferecimento logístico e profissional na realização desta pesquisa.

... à **Universidade Federal do Paraná**, que permitiu a minha graduação no Curso de Medicina, Curso de Especialização em Cardiologia e o Curso de Mestrado em Cardiologia.

... ao Ministério da Educação e Cultura, divisão Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo oferecida.

... ao amigo **Avanildo Rubert**, competente técnico em Medicina Nuclear, que dispensou seu tempo no auxílio da confecção de várias etapas desta pesquisa.

... ao amigo, **Dr. Luciano Rodrigo Oliveira**, que dedicou parte do seu tempo para auxílio nas dúvidas de computação e tabulação dos dados.

... ao amigo, **Dr. Bernardo Passos Sobreiro**, que gentilmente aceitou a incumbência da análise estatística dos dados.

... às técnicas do Cermen, **Marlene Silva Oliveira Caleffi** e **Saete Burda Fernandes Sato** envolvidas na coleta dos dados deste estudo.

... ao **Serviço de Cardiologia do Hospital Nossa Senhora das Graças**, pelo encaminhamento de pacientes para realização desta pesquisa.

... às secretárias da disciplina de Cardiologia do Hospital de Clínicas-PR, **Lúcia Lemiszka** e **Valéria T.A. Knapp**, pela boa vontade e competência nas funções que exercem.

... aos **pacientes**, que voluntariamente, participaram da minha casuística, pois sem eles não seria possível a realização deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
2.1 HISTÓRICO DA MEDICINA NUCLEAR	7
2.2 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO (CMP).....	10
2.2.1 Radionuclídeos.....	11
2.2.1.1 Tório-201.....	11
2.2.1.2 Tecnécio-99m	11
2.2.1.3 Tetrafosmim – Tc99m.....	12
2.2.2 Equipamentos: gama câmara ou detector de radiação.....	14
2.2.2.1 Colimador.....	14
2.2.2.2 Cintilador.....	15
2.2.2.3 Tubos fotomultiplicadores.....	15
2.2.2.4 Unidade eletrônica.....	15
2.2.2.5 Computador ou estação de trabalho.....	16
2.2.3 SPECT.....	16
2.2.4 Aplicabilidade clínica.....	17
2.3 AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO ASSOCIADA À CMP.....	18
2.4 ADENOSINA.....	19
2.4.1 Definição.....	19
2.4.2 Adenosina endógena.....	19
2.4.2.1 Produção endógena intracelular.....	19

2.4.2.2 Produção endógena extracelular.....	20
2.4.3 Adenosina exógena.....	21
2.4.4 Metabolismo da adenosina.....	21
2.4.5 Mecanismo de ação.....	22
2.4.6 Efeitos da adenosina no sistema cardiovascular.....	24
2.4.7 Mecanismo de ação como droga de teste farmacológico de CMP.....	25
2.4.7.1 Perfusão miocárdica heterogênea.....	25
2.4.7.2 Fenômeno do roubo.....	27
2.4.8 Adenosina como teste farmacológico em CMP.....	28
2.4.9 Alterações hemodinâmicas com adenosina.....	32
2.4.10 Comparação entre adenosina e teste ergométrico em CMP.....	34
2.4.11 Comparação entre adenosina e dipiridamol.....	35
2.4.12 Protocolos alternativos de infusão de adenosina.....	37
2.4.13 Infradesnível durante infusão de adenosina.....	39
2.4.14 Efeitos adversos da adenosina.....	40
2.4.14.1 Relacionados com a via de administração da adenosina.....	40
2.4.14.2 Tolerabilidade e segurança da adenosina em CMP.....	41
2.4.14.3 Antagonista e agonistas seletivos de receptores da adenosina.....	42
2.4.15 Adenosina associada ao radiofármaco tetrofosmim marcado com tecnécio 99m	43
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	46
3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	46
3.1.1 Critérios de inclusão.....	46
3.1.2 Critérios de exclusão.....	48
3.2 COLETA DOS DADOS.....	49
3.3 TESTE FARMACOLÓGICO COM ADENOSINA.....	51
3.3.1 Protocolo de infusão de adenosina por 6 minutos.....	51
3.3.1.1 Imagem cintilográfica do repouso.....	51
3.3.1.2 Imagem cintilográfica após teste farmacológico com adenosina.....	52
3.3.2 Protocolo de infusão de adenosina por 3 minutos.....	57
3.4 RADIOFÁRMACO.....	58
3.4.1 Obtenção do tecnécio-99m.....	58

3.4.2	Preparo do radiofármaco.....	58
3.5	AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DA IMAGEM.....	59
3.5.1	Gama câmara.....	60
3.5.2	Aquisição de imagens.....	61
3.5.3	Processamento de imagens.....	62
3.5.4	Mapa polar.....	63
3.5.5	<i>Gated</i> SPECT.....	64
3.6	ANÁLISE COMPARATIVA DAS IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA 3 E 6 MINUTOS.....	64
3.6.1	Análise qualitativa das imagens.....	66
3.6.1.1	Segmentos miocárdicos.....	66
3.6.1.2	Intensidade de captação do tetrofosmim marcado com tecnécio-99m nos diferentes segmentos.....	66
3.6.1.3	Reversibilidade.....	66
3.6.1.4	Distribuição vascular.....	67
3.6.1.5	Classificação final.....	68
3.6.2	Análise quantitativa das imagens.....	68
3.7	ANÁLISE DA FUNÇÃO VENTRICULAR.....	68
3.8	MÉTODO ESTATÍSTICO.....	69
4	RESULTADOS.....	70
4.1	PARÂMETROS CLÍNICOS.....	70
4.1.1	Fatores de risco para doença arterial coronariana.....	70
4.1.2	História de cardiopatia isquêmica.....	72
4.1.3	Medicações cardiológicas.....	73
4.1.4	Alterações eletrocardiográficas.....	74
4.2	DADOS OBTIDOS DURANTE INFUSÃO DE ADENOSINA NOS PROTOCOLOS DE 3 E 6 MINUTOS.....	74
4.2.1	Efeitos colaterais.....	74
4.2.2	Parâmetros hemodinâmicos.....	75
4.2.3	Parâmetros eletrocardiográficos.....	76
4.3	CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO.....	76

4.3.1 Comparação entre os segmentos do miocárdio.....	77
4.3.1.1 Quanto à intensidade de captação do radiofármaco.....	77
4.3.1.2 Quanto à reversibilidade.....	78
4.3.1.3 Quanto à distribuição vascular.....	79
4.3.2 Extensão do defeito de perfusão por método quantitativo.....	79
4.4 AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO.....	79
5 DISCUSSÃO.....	83
5.1 RESULTADOS OBTIDOS.....	83
5.2 METODOLOGIA EMPREGADA.....	88
6 CONCLUSÕES.....	92
ANEXO 1 – FICHA CLÍNICA DO ESTUDO CLÍNICO.....	93
ANEXO 2 – INTERPRETAÇÃO DE IMAGENS DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA.....	95
ANEXO 3 – DADOS COLETADOS DE 40 PACIENTES SUBMETIDOS A CMP NOS PROTOCOLOS DE 6 E 3 MINUTOS DE INFUSÃO DE ADENOSINA.....	96
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102

LISTA DE TABELAS

1	PRESENÇA DE FATOR DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA (DAC).....	71
2	MEDICAÇÕES CARDIOLÓGICAS.....	73
3	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS EFEITOS COLATERIAS	75
4	ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS	75
5	PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS.....	76
6	COMPARAÇÃO DE IMAGENS POR SEGMENTOS EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DE CAPTAÇÃO DO RADIOFÁRMACO	78
7	COMPARAÇÃO DE IMAGENS POR SEGMENTO EM RELAÇÃO À REVERSIBILIDADE DOS DEFEITOS DE PERFUSÃO	78
8	TERRITÓRIO VASCULAR COMPROMETIDO, ANÁLISE VISUAL.....	79

LISTA DE FIGURAS

1	ACESSO VENOSO DE TRÊS VIAS PARA INFUSÃO DE ADENOSINA E INJEÇÃO DO RADIOFÁRMACO	55
2	FOTO DA GAMA CÂMARA UTILIZADA NO ESTUDO.....	60
3	DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO.....	71
4	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL	72
5	CARDIOPATIA ISQUÊMICA PRÉVIA.....	72
6	USO DE MEDICAÇÕES ANTI-ISQUÊMICAS	73
7	ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS.....	74
8	COMPARAÇÃO PERCENTUAL ENTRE EXAMES E SEGMENTOS ALTERADOS	77
9	IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA – 6 E 3 MINUTOS	80
10	IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA – 6 E 3 MINUTOS	81
11	IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA – 6 E 3 MINUTOS	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ACD	artéria coronária direita
ADP	adenosina difosfato
AMP	adenosina monofosfato
ATP	adenosina trifosfato
BAV	bloqueio atrioventricular
BRE	bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His
CMP	cintilografia miocárdica de perfusão
CNEN	Comissão Nacional de Energia Nuclear
DAC	doença arterial coronariana
DP	desvio-padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	eletrocardiograma
FC	frequência cardíaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-SPECT	<i>gated- SPECT</i>
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IM	infarto miocárdico
IPEN	Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares
keV	kiloeletronvolts
MBq	megabecquerel
mCi	milicurie
min.	minuto
n.	número
PAS	pressão arterial sistólica
PAD	pressão arterial diastólica
PCP	pressão de capilar pulmonar
RIA	ramo interventricular anterior
RCX	ramo circunflexo
SAH	S-adenosil homocisteína
SAM	S-adenosil metionina
SPECT	<i>single photon emission computerized tomography</i>
SSI	solução salina isotônica
Tc	tecnécio
TE	teste ergométrico
TI	tálio
VE	ventrículo esquerdo

RESUMO

Estima-se que aproximadamente 30% dos exames de cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) são realizados com testes farmacológicos. A utilização de adenosina em CMP é pouco difundida em nosso meio e de custo elevado. A adenosina intravenosa apresenta um início rápido de ação (média de 84 ± 46 segundos) e uma meia vida menor que 2 segundos, sendo uma droga muito segura. Com o objetivo principal de comparar as imagens de CMP obtidas com infusão de adenosina por 3 e 6 minutos no mesmo paciente, foram avaliados consecutivamente 40 pacientes encaminhados ao serviço de cardiologia nuclear com indicação de CMP. O tempo médio entre os exames com adenosina 6 e 3 minutos foi de $7,45 \pm 2,69$ dias. Utilizou-se o radiofármaco tetrofosmin marcado com tecnécio 99m em todos os pacientes. Realizou-se cortes tomográficos em gama câmara APEX SPX Cardial e a aquisição dos exames com adenosina foi realizada de modo sincrônico com eletrocardiograma (ECG), *gated* SPECT. As imagens foram interpretadas por consenso de dois observadores experientes em cardiologia nuclear, sem o conhecimento de dados clínicos e do tempo de infusão da adenosina. Utilizou-se 16 segmentos miocárdicos, no eixo curto do ventrículo esquerdo, para avaliação qualitativa das imagens (visual), e, para a avaliação quantitativa, a extensão da lesão com mapa polar. Entre os 40 pacientes estudados, 62,5% eram do sexo masculino, com idade média de $60,5 \pm 13,93$ anos. A população em estudo era composta de 92,5% (37) pacientes que apresentavam dois ou mais fatores de risco para doença arterial coronariana (DAC), 52,5% (21) pacientes tinham alguma história de DAC prévia e 65% (26) pelo menos uma alteração no ECG de repouso. Durante a infusão de adenosina, não foram observadas diferenças estatísticas entre os protocolos de 3 e 6 minutos quanto à presença de efeitos colaterais, alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas. Não foi demonstrado diferenças estatísticas entres as imagens obtidas com adenosina 3 e 6 minutos. Os exames alterados foram 72,5% no protocolo de 3 minutos e 67,5% no protocolo de 6 minutos ($p=0,62$). A correlação entre os resultados das imagens foi alta (kappa de 0,88). A concordância entre os segmentos foi de 91,4% (585/640 segmentos) (kappa de 0,63). A fração de ejeção foi de $49,37 \pm 13,16\%$ no protocolo de 3 minutos e de $50,18 \pm 13,48\%$ no protocolo de 6 minutos ($p=0,79$). Conclui-se que as imagens obtidas com o protocolo de infusão de adenosina por 3 e 6 minutos foram similares.

ABSTRACT

Pharmacology stress testing constitutes roughly 30% of all stress tests performed in myocardial perfusion scintigraphy. Adenosine has a high cost and it is not routinely performed here. Exogenous adenosine has a very short half-life (< 2 seconds) and the average time for maximal hyperemia response is 84 ± 46 seconds. This study was performed to compare de images of a standard 6-minute adenosine infusion with a 3-minute protocol in the same patients. From January to April 40 consecutive patients enrolled the study. The average time between the two tests was 7.45 ± 2.69 days. All patients received 99m-TC tetrofosmin, tomographic images were obtained with an APEX SPX Cardial gamma camara, and gated images were acquired during adenosine infusion. Visual assessment of the tomographic slices was performed by two experienced observers who were unaware of the clinical data and the time of adenosine infusion. Visual interpretation was performed using short-axis myocardial tomograms and a 16 segment model. Defect size was quantitatively assessed. The patients were 60.5 ± 13.93 years old, 62.5% male, 92.5% (37) had at least one risk factor for coronary atherosclerosis, 52.5% (21) had at least one coronary event or procedure and 65% (26) had an abnormal electrocardiogram. No statistical difference was found between the two protocols regarding side effects, hemodynamic variables and eletrocardiographic changes. There were 72.5% abnormal tests in the 3-minute and 67.5% in the 6-minute protocol ($p=0.62$). The agreement of images was highly significant with kappa of 0,88. Segmental comparison of the stress images demonstrated an 91,4% agreement (kappa of 0.63). Ejection fraction was $49.37 \pm 13.16\%$ in the 3-minute and $50.18 \pm 13.48\%$ in the 6-minute protocol. In conclusion, the study shows similar perfusion images during 3 and 6-minute adenosine infusion protocol.

1. INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) decorrente da aterosclerose é a principal causa de óbito nos países industrializados do ocidente, com importante impacto sobre a economia, pois os custos com tratamentos e exames são elevados e atinge indivíduos em plena atividade profissional (ANTMAN & BRAUNWALD, 1997).

Aproximadamente 45% dos infartos do miocárdico ocorrem em indivíduos com menos de 65 anos, e 37% dos óbitos por DAC em homens e 29% em mulheres, ocorrem abaixo dos 55 anos, conforme estatísticas. O evento coronariano é fatal em 1/3 dos casos, e nos pacientes que sobrevivem ao infarto 2/3 apresentam morbidade significativa (FARMER & GOTTO Jr., 1997).

No Brasil, as doenças cardiovasculares vitimam aproximadamente 300 mil brasileiros ao ano. Porto Alegre apresenta a maior taxa de mortalidade por doença coronariana entre os homens, seguida pelas cidades do Rio de Janeiro e Curitiba. Entre as mulheres, a cidade do Rio de Janeiro apresenta a maior taxa de mortalidade, seguida por Curitiba e Campo Grande (LOTUFO, 1996).

A prevalência da DAC tem aumentado, possivelmente em decorrência da melhora no diagnóstico e do envelhecimento da população, entretanto a mortalidade vem apresentando um declínio. Houve uma redução na taxa de mortalidade de 54% entre 1963 a 1990, provavelmente em função da melhora no tratamento, mas principalmente pela prevenção da doença a partir dos conhecimentos do estudo de Framingham sobre fatores de risco associados à aterosclerose coronariana (FARMER & GOTTO Jr., 1997).

O diagnóstico da doença coronariana se fundamenta na história clínica associada à identificação de isquemia, direta ou indiretamente. A isquemia miocárdica pode ser avaliada por diferentes métodos diagnósticos, invasivos e não invasivos, e que apresentam sensibilidade e especificidade variáveis. Os métodos disponíveis para esta avaliação são: eletrocardiograma, teste ergométrico, monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua, ventriculografia radioisotópica de estresse, ecocardiografia de estresse e com microbolhas, cintilografia miocárdica de perfusão associada ou não à avaliação da função ventricular esquerda, tomografia por emissão de pósitrons, ressonância magnética nuclear, arteriografia coronariana, associada ou não ao estudo intravascular por ultrassom ou ao estudo de fluxo com *Doppler* (GERSH et al., 1997).

A cintilografia miocárdica de perfusão (CMP) é um exame não invasivo, apresenta ampla aplicação clínica na avaliação da isquemia miocárdica em consequência de elevada sensibilidade e especificidade, traz importantes informações diagnósticas, mas também prognósticas, com avaliação funcional da lesão coronariana conhecida, estratificação de risco, avaliação do resultado terapêutico e de viabilidade miocárdica (CONSENSO BRASILEIRO SOBRE MEDICINA NUCLEAR, 1995).

A cardiologia nuclear e a CMP apresentaram um avanço extraordinário nas últimas duas décadas, com o aperfeiçoamento e sofisticação dos equipamentos, surgimento de novos radiofármacos e com os resultados de estudos clínicos (WACKERS et al., 1997). Hoje a cardiologia nuclear é responsável por cerca de 50% do total de exames em medicina nuclear (CERQUEIRA, 1997).

As imagens tomográficas são superiores às imagens planares em relação à localização anatômica dos defeitos de perfusão e na determinação da extensão da área isquêmica. A interpretação quantitativa das imagens associada à interpretação qualitativa, fez diminuir a variação intra e interobservador (WACKERS et al., 1993), a avaliação simultânea da perfusão miocárdica com a análise da função ventricular, ampliou as informações do exame sem aumento do custo, com melhora na especificidade dos resultados de perfusão (BERMAN & GERMANO, 1997). O tálio-201 e os novos fármacos marcados com tecnécio-99m (sestamibi, teboroxima, tetrofosmim, furifosmina, *N-NOET*) com propriedades biológicas e físicas diferentes do tálio-201, aumentaram o leque de opções e de aplicabilidade na cardiologia nuclear (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

A CMP avalia o defeito de perfusão comparando as imagens obtidas com o radiotraçador injetado no repouso, com as imagens obtidas com o radiotraçador injetado durante esforço físico ou na vigência de testes farmacológicos.

O princípio básico de atuação do esforço físico ou de testes farmacológicos na CMP é criar uma disparidade de fluxo sanguíneo entre o território irrigado por uma artéria sem lesão e o território irrigado por uma artéria coronariana com lesão. O território irrigado pela artéria coronariana com lesão apresentará uma hipoperfusão miocárdica relativa, com menor captação do radiofármaco, que penetra na célula miocárdica na dependência do fluxo (WACKERS et al., 1997). Esta anormalidade de perfusão só é possível de ser detectada pela cintilografia se houver uma diferença relativa de captação do radiofármaco de 2:1 entre estes territórios (VERANI, 1993).

O teste de esforço associado ao radionuclídeo traz informações adicionais à investigação da isquemia, com importante valor diagnóstico e prognóstico como: avaliação da capacidade funcional pela carga de esforço atingida, tempo de duração do teste, frequência cardíaca alcançada, duplo produto, comportamento da pressão arterial, presença de sintomas e resposta eletrocardiográfica (FEHER, 1994). Este método de estresse vem sendo aplicado na CMP desde 1973 (WACKERS et al., 1997).

Estima-se, no entanto, que 30% dos pacientes encaminhados ao serviço de cardiologia nuclear para imagens de perfusão não são capazes de atingir a frequência cardíaca (FC) ideal para injeção do radiofármaco (pelo menos 85% da FC máxima) ou não apresentam condições de realizar exercícios, seja por problemas vasculares, ortopédicos, reumatológicos debilitantes ou neurológicos (MAHMARIAN & VERANI, 1994).

O teste farmacológico em CMP é uma alternativa ao teste com exercício e pode ser realizado com drogas vasodilatadoras, dipiridamol ou adenosina, ou com drogas estressoras inotrópicas positivas, dobutamina ou arbutamina. Os resultados obtidos com teste farmacológico são comparáveis ao estresse por esforço físico (VERANI, 1993).

Entre as drogas vasodilatadoras, a adenosina tem sido motivo de grande interesse pela sua meia vida ultra rápida, proporcionando segurança durante o exame. Após estudos experimentais, foi aplicada como teste farmacológico em cintilografia miocárdica de perfusão no final de 1988 (VERANI et al., 1990), e aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para este fim em 1995. No Brasil os primeiros exames foram realizados no início de 1996, sua utilização é

bastante restrita em função do custo elevado quando comparada ao dipiridamol para o mesmo fim.

A adenosina é uma potente substância vasodilatadora coronariana, age diretamente através da interação com receptores específicos na membrana celular, com rápido início de ação, obtendo-se a hiperemia máxima em dois minutos (WILSON et al., 1990). A frequência de efeitos colaterais é elevada (81.1%) (CERQUEIRA et al., 1994). O protocolo padrão de infusão de adenosina tem duração total de 6 minutos, sendo o radiofármaco injetado no terceiro minuto. A escolha de 6 minutos como tempo total de exame foi arbitrária (O'KEEFE et al., 1995), sendo sugerido o tempo de infusão reduzido para 4 minutos no primeiro trabalho publicado sobre uso de adenosina como droga de teste farmacológico (VERANI et al, 1990). Trabalhos recentes com adenosina infundida por 4 minutos mostram resultados animadores (O'KEEFE et al., 1995; OZENNE et al., 1999).

Sendo a adenosina uma droga com início rápido de ação, se o tempo de infusão da adenosina fosse reduzido pela metade, 3 minutos, com o radiofármaco injetado no segundo minuto, teríamos a metade do tempo do exame convencional, e a metade do custo com adenosina. Surge o questionamento quanto ao resultado, as imagens obtidas com infusão de adenosina por 3 minutos seriam similares às imagens obtidas com infusão de adenosina por 6 minutos no mesmo paciente?

A presente pesquisa, portanto, foi desenvolvida com os seguintes objetivos:

Objetivo Geral:

Comparar os exames de cintilografia miocárdica de perfusão realizados com infusão de adenosina por 3 e 6 minutos.

Objetivos Específicos:

Comparar os protocolos de infusão de adenosina nos seguintes aspectos:

- Imagens tomográficas, avaliadas qualitativamente e quantitativamente;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, associada à perfusão miocárdica;
- Presença e distribuição dos efeitos colaterais;
- Alterações hemodinâmicas;
- Alterações eletrocardiográficas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA MEDICINA NUCLEAR

O início da medicina nuclear coincide com a descoberta do raio-X (radiação eletromagnética resultante de reações) em 1895 por Wilhelm Konrad Röntgen (CROLL, 1996). Através do conhecimento de seus experimentos, Antoine-Henri Becquerel procurou averiguar se as propriedades fosforescentes de certas substâncias se davam por emissão de raios-X. Becquerel não encontrou este efeito, no entanto descobriu em 1896 a radioatividade natural (PERKINS, 1996). Demonstrou a produção espontânea de energia através da emissão de raios pelos cristais de urânio, e chamou-se de raios Becquerel (BLAUFOX, 1996). Hoje, seu nome é utilizado como unidade internacional de radioatividade.

Marie Curie e seu esposo, Pierre Curie, influenciados pelo trabalho de Henri Becquerel, identificaram o *thorium* (substância radioativa) e os elementos, *polonium* e *radium*. Passaram a chamar esta forma de energia de radioatividade em 1898 (CROLL, 1996).

O primeiro relato de uso médico da radioatividade foi para o tratamento. Em 1901, Danlos e Block colocaram *radium* em contato com uma lesão tuberculosa de pele (PERKINS, 1996).

Em 1923, Georg Charles DeHeversy utilizou o primeiro traçador biológico com chumbo radioativo em plantas e depois fosfato-32 em ratos para estudar o metabolismo do fósforo (PERKINS, 1996; CROLL, 1996).

O primeiro relato de aplicação de traçador radioativo para estudo do sistema cardiovascular em humanos data de 1927, quando Herman Blumgart e Soma Weiss mediram a velocidade do fluxo sanguíneo no sistema circulatório (CROLL, 1996).

Em 1930, Lawrence e Livingstone construíram o primeiro acelerador de partículas, chamado ciclotron (PERKINS, 1996; CROLL, 1996). A produção artificial de elemento radioativo foi descoberta por Irene Curie, filha de Marie Curie, e seu esposo Frederick Joliot em 1934 (CROLL, 1996). Neste mesmo ano, Enrico Fermi descobriu que vários elementos químicos tornam-se radioativos quando são irradiados com neutrons, sendo possível produzir artificialmente a radioatividade (PERKINS, 1996). Em 1942 ocorreu a primeira reação nuclear sustentada, com controle da reação de fissão do urânio. Neste mesmo ano o presidente norte-americano Roosevelt, aprovou a construção da bomba nuclear. Em julho de 1945 ocorreu a primeira detonação da bomba atômica no deserto de Los Alamos no Novo México. A história teve seu curso na Segunda Guerra Mundial, quando em agosto de 1945, a cidade de Hiroshima foi bombardeada com a bomba de urânio-235 e Nagasaki com a bomba de chumbo-239 (CROLL, 1996).

Entretanto foi nos anos 40 que a medicina nuclear teve seu maior desenvolvimento com a descoberta do iodo-128, com meia vida muito curta (25 minutos), depois o iodo-130, e o iodo-131 que teve maior aplicabilidade clínica na investigação e no tratamento das doenças da tireóide (PERKINS, 1996; BECKER & SAWIN, 1996; CROLL, 1996).

O primeiro elemento radioativo produzido artificialmente foi o tecnécio, em 1937 por Perrier e Segre, que ocupou o número 43 da tabela periódica. Não é

encontrado na natureza pela curta meia vida de 6 horas. Em grego *technetium* significa artificial. Mais tarde foi descoberto que o tecnécio deriva do molibdênio-99, que apresenta um estado nuclear instável denominado estado metaestável. A simbologia Tc-99m, apresenta o “m” deste estado - *metastable* (CROLL, 1996). Atualmente, o tecnécio é um radionuclídeo muito utilizado na cardiologia nuclear, principalmente na Europa e Japão.

Benedict Cassen em 1951 elaborou o primeiro aparelho (*scanner*) automático, conseguindo captar a imagem da glândula tireóide. A primeira gama câmara foi idealizada em 1957 por Hal O. Anger (CROLL, 1996; BLAHD, 1996; GOTTSCHALK, 1996).

Foram utilizados o cézio-131, potássio-43 e o tálio-199 (análogo do potássio) para estudos de perfusão coronariana. Em 1973, Zaret demonstrou déficit de perfusão regional em pacientes com DAC submetidos ao exercício utilizando o radiotraçador K⁺-43. Lebowitz e colaboradores em 1975 desenvolveram a técnica para produção farmacêutica do tálio-201 e demonstraram sua utilidade na imagem miocárdica. Hoje, o tálio é o radionuclídeo mais estudado na cardiologia nuclear (CROLL, 1996).

A década de setenta foi marcada por um grande impulso tecnológico com desenvolvimento de aparelhagem (gama câmaras) com melhor definição de imagem e surgimento de novos radiofármacos. Em 1979 a gama câmara com aquisição em cortes tomográficos (SPECT- *single photon emission computerized tomography*) foi idealizada por Jaszczak, marco na qualidade da imagem cintilográfica, melhorando a acurácia diagnóstica (CROLL, 1996). A cardiologia nuclear acompanhou estes desenvolvimentos, sendo hoje responsável por 50% dos exames realizados em medicina nuclear (CERQUEIRA, 1997).

No Brasil, o Dr. Tede Eston de Eston trouxe a primeira gama câmara, fundou o Centro de Medicina Nuclear em 1949 em São Paulo, e é considerado o pioneiro da especialidade no país. Os primeiros trabalhos no Brasil envolvendo o uso de radioisótopos associados ao teste ergométrico desenvolveram-se em São Paulo e foram apresentados em 1979 no Congresso Brasileiro de Cardiologia, realizado em Belo Horizonte (JORNAL IMAGEM, 1999).

2.2 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO (CMP)

A CMP avalia a perfusão regional durante o exercício ou teste farmacológico em comparação à perfusão durante o repouso. A base para a identificação da doença coronariana nos estudos de perfusão com medicina nuclear é a existência de substâncias radioativas (radionuclídeos ou compostos marcados) que tenham propriedades de penetrar na célula cardíaca de acordo com a perfusão vascular e integridade de membrana do miócito. Estes radionuclídeos ou compostos marcados recebem a denominação geral de radioindicadores, radiotraçadores ou radiofármacos (MARTINS, 1995). Quando administrados pela via intravenosa, sua captação pelo miocárdio se aproxima à fração do débito cardíaco que perfunde as coronárias (4 a 5%). Antes de alcançarem o meio intracelular, precisam atravessar a parede capilar, o espaço intersticial e a membrana celular, através de mecanismos de transporte ativo ou passivo (ISKANDRIAN & VERANI, 1996). Em situações de desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio miocárdico (exercício, dobutamina, arbutamina) ou nas desproporções de fluxo determinadas por intervenções farmacológicas (dipiridamol e adenosina), ocorre menor captação dessa substância radioativa, no território muscular perfundido pela artéria coronariana com lesão. Essa redução de

perusão pode ser registrada pela menor radioatividade emanada da região hipoperfundida, em relação à imagem de repouso, e identificada pela cintilografia. Portanto, diferente dos procedimentos radiológicos que utilizam radiação externa, a cardiologia nuclear utiliza informações da distribuição de radioatividade dentro do organismo, empregando radionuclídeos ou compostos marcados (MENEGHELO, 1995).

2.2.1 RADIONUCLÍDEOS

2.2.1.1 Tálcio-201

O tálcio-201 foi o primeiro traçador empregado em CMP e é sem dúvida o de maior estudo e experiência. É gerado em ciclotron (radionuclídeo artificial) e decai por captura de elétron emitindo, predominantemente, raios com energia entre 69 a 83 keV (kiloeltronvolts). A meia vida física é de 73 horas, sua extração pelo miocárdio em fluxo normal é de 85% e diminui em fluxo alto. É um elemento com características fisiológicas semelhantes às do potássio, sendo transportado ativamente para o interior da célula miocárdica íntegra pela bomba de sódio e potássio dependente de ATP (Na-K-ATPase). A captação inicial do tálcio-201 pelo miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo regional. Entretanto, como sofre redistribuição, as imagens referentes ao exercício ou ao teste farmacológico devem ser obtidas dentro de 10 minutos, e não é necessária nova dose para as imagens referentes ao repouso. O protocolo de imagem com tálcio-201, é, portanto realizado em um dia (GERSON, et al.1997).

2.2.1.2 Tecnécio-99m

O tecnécio-99m é produzido em gerador por decaimento do molibdênio-99m, e portanto de obtenção mais fácil que o tálcio-201. As características físicas

também são superiores ao tálio. A meia vida física de 6 horas do tecnécio-99m permite administração de uma dose maior de radioatividade, resultando em melhor contagem estatística. Outro benefício é a maior emissão de energia, 140 keV, ideal para imagens em gama câmara, fornecendo imagens de alta qualidade, com menor atenuação (GERSON et al., 1997).

O tecnécio-99m necessita de agentes carreadores para sua captação pelo miócito cardíaco, como o sestamibi, tetrofosmim, teborexima, furofosmim, N-NOET; estes compostos marcados são chamados de radiofármacos. A biodistribuição do tecnécio-99m depende do tipo de composto utilizado. Os radiofármacos, sestamibi-Tc99m e tetrofosmim-Tc99m, são os mais utilizados atualmente. São captados pelo miocárdio em proporção ao fluxo sanguíneo regional, atravessam a membrana celular por difusão passiva, permanecendo no interior do miócito na dependência de integridade celular. Entretanto, como a distribuição é mínima, requerem injeções separadas entre as imagens referentes ao exercício ou ao teste farmacológico, e as imagens do repouso. O protocolo de imagem pode ser realizado em um ou dois dias, e a seqüência exercício ou teste farmacológico e repouso pode ser invertida. Apresentam excreção hepática-biliar. A extração do sestamibi-Tc99m pelo miocárdio em fluxo normal é de 65% e do tetrofosmim-Tc99m é de $54,0 \pm 3,7\%$; e a extração de ambos, diminui em fluxo alto (GERSON et al., 1997).

2.2.1.3 Tetrofosmim-Tc99m

As imagens obtidas com tetrofosmim-Tc99m mostraram bom delineamento miocárdico e adequado contraste entre o coração e as estruturas

adjacentes. Nas imagens referentes ao repouso, o fígado e o tracto gastrointestinal apresentaram maior atividade que o coração nos primeiros 15 minutos após a administração do radiofármaco, porém esta atividade extracardíaca desaparece rapidamente em 30 a 60 minutos (JAIN et al., 1993). O protocolo de um dia comparado ao protocolo de 2 dias com tetrofosmim-Tc99m na seqüência repouso/esforço mostrou sensibilidade (83% e 90%, respectivamente) e especificidade comparáveis para detecção de DAC (VAN ECK-SMIT et al., 1997). O tetrofosmim-Tc99m em protocolo de um dia na seqüência esforço/repouso foi comparado ao tálio-201 nos mesmos 252 pacientes. As imagens obtidas com tetrofosmim-Tc99m foram de boa qualidade, com baixa atividade extracardíaca. A concordância entre os 2 traçadores quanto à perfusão miocárdica normal e anormal foi de 80,4% e entre 81 a 90% em relação ao vaso envolvido. A sensibilidade e acurácia preditiva, positiva e negativa foram comparáveis entre tetrofosmim-Tc99m e tálio-201 (ZARET et al., 1995). Quando comparado ao sestamibi-Tc99m, as imagens foram comparáveis em qualidade e em relação aos resultados. Pela análise quantitativa, 92% dos pacientes com DAC tiveram achados anormais com sestamibi e 96% com tetrofosmim. A extensão do defeito e gravidade foi semelhante entre os 2 traçadores (ACAMPA et al., 1998). Um estudo experimental em cães submetidos à vasodilatação farmacológica, mostrou que a captação do tetrofosmim-Tc99m pelo miocárdio subestima o fluxo alto e superestima o fluxo baixo (SINUSAS et al., 1994). Os resultados da CMP com tetrofosmim-Tc99m associada ao teste farmacológico com dipiridamol mostraram, em 64 pacientes, alta sensibilidade (85%) na detecção de DAC (HE et al., 1997). As imagens obtidas com tetrofosmim-Tc99m em CMP com *gated SPECT* mostraram ser de excelente qualidade (ADACHI et al., 1993).

2.2.2 EQUIPAMENTOS: GAMA CÂMARA OU DETECTOR DE RADIAÇÃO

Muitos componentes são necessários para a aquisição de raios emitidos e produção de uma imagem. Os principais componentes do sistema de imagem são: colimador, fotomultiplicadores, unidades eletrônicas de aquisição e computador ou estação de trabalho (BELLER, 1995; ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

2.2.2.1 Colimador

É uma placa, geralmente de chumbo, composta de inúmeros septos finos que formam múltiplos orifícios, com aspecto de favo de mel. Os raios gama precisam atravessar o colimador antes de alcançarem o cintilador. Os raios que não são perpendiculares ao detector, não atravessam os orifícios e são absorvidos pelos septos de chumbo. A função do colimador é bloquear os raios com direção imprópria, como os raios de dispersão. Os colimadores com orifícios paralelos são os mais usados na cardiologia nuclear, e estão alinhados perpendicularmente ao cristal. Apresentam duas variedades: os colimadores de alta resolução, que apresentam buracos com menor diâmetro e maior profundidade e os colimadores de alta sensibilidade, que apresentam buracos de maior diâmetro e menor profundidade. Os colimadores de alta resolução, apresentam maior resolução espacial (capacidade de discriminar a radioatividade emitida entre duas estruturas vizinhas) e menor sensibilidade de detecção (quantidade de raios emitidos que efetivamente são absorvidos pelo detector). Quando se utiliza compostos marcados com tecnécio-99m em CMP, o colimador paralelo de alta resolução é o que permite melhor qualidade de imagem.

2.2.2.2 Cintilador

O detector de cintilação mais utilizado em cardiologia nuclear é o cristal de iodeto de sódio ativado com tálio. Esta substância inorgânica tem a propriedade de absorver raios X e raios gama, chamados de fótons, e converter esta energia em luz (cintilação). A energia é absorvida no cristal onde os fótons se interagem com os elétrons do cristal, emitindo luz. A intensidade da luz é proporcional à quantidade de energia absorvida. Esta luminosidade é direcionada aos tubos fotomultiplicadores, que são luz-sensíveis. A gama câmara pode ser composta de cristal único ou múltiplos, ou apresentar mais de um detector cada qual com um cristal.

2.2.2.3 Tubos fotomultiplicadores

Os tubos fotomultiplicadores convertem a energia luminosa em energia elétrica, emitindo elétrons em proporção à intensidade da luz recebida. A aceleração de elétrons que ocorre ao longo do tubo leva à multiplicação elétrica, gerando um pulso elétrico em milivolts.

2.2.2.4 Unidade eletrônica

Circuito de processamento de sinais:

O pulso elétrico gerado é emitido ao pré amplificador, responsável pelo aumento da intensidade deste pulso, transformando uma energia de milivolts para uma energia em volts, proporcionalmente à intensidade da radiação gama absorvida pelo cristal naquele ponto.

A voltagem transmitida é convertida eletronicamente em sinal digital pelo conversor analógico digital. O amplificador aumenta a amplitude do pulso para sua seleção pelo analisador de pulso.

O analisador da altura de pulso seleciona o pulso emitido, através da determinação prévia da “janela” de energia. Para o tecnécio-99m com 140 keV, normalmente se utiliza uma “janela” de 20% permitindo a seleção de energias entre 126 a 154 keV. Os pulsos com energia abaixo ou acima da “janela” de energia são rejeitados pelo analisador de pulso.

Circuito de posicionamento:

Formado por coordenadas x e y, orienta a disposição do sinal recebido para sua exposição conforme o local de origem da radiação.

2.2.2.5 Computador ou estação de trabalho:

É o local onde se processa as informações digitalizadas, permitindo a manipulação de imagens.

2.2.3 SPECT

Atualmente é a técnica de imagem de uso predominante na cardiologia nuclear. SPECT refere-se às imagens tomográficas e envolve a aquisição de múltiplas imagens com projeções planares ao redor de um objeto e reconstrução tridimensional do objeto por técnica de retroprojeção e filtragem (“*filtered backprojection*”). Os cortes tomográficos são gerados perpendicularmente ao eixo anatômico do coração. As imagens planares são rotineiramente realizadas em apenas três posições: oblíqua anterior esquerda, anterior e lateral esquerda (WACKERS et al., 1997).

2.2.4 Aplicabilidade Clínica

A CMP fornece informações anatômicas, funcionais e metabólicas. É um método não invasivo de alta sensibilidade e especificidade na avaliação da DAC, sendo recomendada com os seguintes propósitos:

- diagnóstico isquemia miocárdica;
- avaliação funcional de lesão coronariana conhecida;
- detecção de miocárdio viável;
- informações prognósticas;
- estratificação de risco após evento coronariano agudo;
- avaliação pré operatória de cirurgia não cardíaca em pacientes selecionados;
- estimativa dos resultados da terapêutica instituída.

O valor prognóstico da CMP normal é bastante significativo, com 0,5% de evento cardíaco (infarto do miocárdio, óbito) ao ano. Os pacientes que mais se beneficiam do exame de CMP para fins diagnóstico, são os pacientes de risco moderado para DAC; para fins prognóstico, tanto os pacientes de risco moderado quanto os pacientes de risco elevado se beneficiam. A CMP é superior ao teste ergométrico na avaliação de DAC em pacientes com dor torácica e anormalidades de segmento ST no eletrocardiograma de repouso: sobrecarga ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo, impregnação digitálica (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

As indicações para uso clínico das imagens de perfusão miocárdica com radionuclídeos são detalhadas nas diretrizes publicadas pela força tarefa do *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA TASK FORCE, 1995).

2.3 AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO ASSOCIADA À CMP

A aquisição das imagens em cintilografia miocárdica de perfusão de modo síncrono com o sinal eletrocardiográfico (gated SPECT), permite a avaliação conjunta da perfusão miocárdica com a função ventricular (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

O primeiro método de quantificação da fração de ejeção, completamente automático, foi desenvolvido no Cedars-Sinai *Medical Center*, e mostrou alta correlação com a angiocardiografia de primeira passagem, método considerado como padrão ouro para avaliação da função ventricular na cardiologia nuclear. Este algoritmo estima e determina a superfície do endocárdio e do epicárdio das imagens obtidas em cada ciclo cardíaco, calcula os volumes cavitários relativos do ventrículo esquerdo e deriva a fração de ejeção global do volume sistólico e volume diastólico final do VE, sem interação do operador (GERMANO et al., 1995). O mesmo serviço aperfeiçoou este algoritmo e desenvolveu um método também automático para quantificação da mobilidade e espessamento da parede do VE. Este algoritmo parece ser a primeira técnica automática de avaliação quantitativa em 3 dimensões da função ventricular regional na cardiologia (GERMANO et al., 1997). A avaliação conjunta da perfusão miocárdica com a função do VE aumenta a especificidade da CMP em pacientes com baixa probabilidade pré teste de doença arterial coronariana e aumenta a sensibilidade do método em pacientes com DAC (SMANIO et al., 1997). Esta avaliação conjunta não aumenta o custo do exame, utiliza a mesma aquisição de imagens e a mesma gama câmara, e fornece um número maior de informações: fração de ejeção, motilidade e espessamento da parede, volumes diastólico e sistólico do VE, e

presença de dilatação transitória do VE por isquemia (BERMAN & GERMANO, 1997).

2.4 ADENOSINA

2.4.1 DEFINIÇÃO

É uma pequena molécula heterocíclica com uma base purínica ligada à ribose (ribosídeo de adenina), com peso molecular de 267,25 daltons. Apresenta como estrutura química: 6-amino-9- β -D-ribofuranosil-9H-purina (VERANI, 1993).

2.4.2 ADENOSINA ENDÓGENA

A adenosina é a única substância utilizada como droga para teste farmacológico que é também produzida de forma endógena (ISKANDRIAN, 1994).

2.4.2.1 Produção endógena intracelular:

A adenosina é produzida no interior da célula através de duas vias reversas, via adenosina trifosfato (ATP) e via S-adenosil metionina (SAM). A adenosina trifosfato é quebrada em adenosina difosfato (ADP) e esta em adenosina monofosfato (AMP) que sofre desfosforilação por ação da enzima citosol-5'-nucleotidase no miócito cardíaco, formando adenosina. A S-adenosil metionina sofre reações de desmetilação e forma a S-adenosil homocisteína (SAH) que sob ação da SAH-hidrolase, forma homocisteína e adenosina. A adenosina formada

por hidrólise da AMP excede a produção via SAM, principalmente durante situações de isquemia e hipóxia tecidual (VERANI & MAHMARIAN, 1991).

2.4.2.2 Produção endógena extracelular:

Os nucleotídeos de adenina, incluindo AMP, AMP cíclico e ATP, podem ser liberados pelas células (plaquetas, neutrófilos, células endoteliais, miócitos) e pelas terminações nervosas adrenérgicas e são rapidamente degradados pela ecto-5'-nucleotidase na superfície de membranas celulares do endotélio, formando adenosina. A formação de adenosina extracelular também é importante durante isquemia e hipóxia tecidual; nestas situações há liberação de ATP e adenosina pelos miócitos cardíacos. Todas as células são possíveis fontes de adenosina, e, a maioria das células que produzem adenosina também apresentam receptores para adenosina (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

No sistema cardiovascular, tanto as células do endotélio vascular como os miócitos cardíacos produzem, transportam e metabolizam adenosina. A concentração de adenosina parece ser maior no endocárdio do que no epicárdio. A adenosina é produzida em pequena quantidade como parte do metabolismo normal celular e em grande quantidade durante isquemia ou hipóxia. Atribui-se o aumento da adenosina endógena nestas situações como fator de proteção ao miocárdio, por aumento do fluxo coronário e diminuição da demanda. A adenosina diminui o trabalho celular das mesmas células que a produzem, portanto funciona como modulador de retroalimentação negativo em relação à demanda de energia e consumo de oxigênio pelo miocárdio. Evidências indicam que a produção celular de adenosina aumenta quando o consumo de oxigênio excede a oferta

principalmente em tecidos altamente dependentes de fosforilação oxidativa (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

2.4.3 ADENOSINA EXÓGENA

É rapidamente transportada para o interior da célula, principalmente pelas hemáceas e células endoteliais, e metabolizada. A concentração de adenosina após sua administração é maior no plasma do que no interstício, o endotélio funciona como uma barreira que metaboliza adenosina. Estima-se que 75 a 90% da adenosina administrada por via intravenosa não alcançam as coronárias e o miocárdio (BELLER, 1995). A meia vida da adenosina no meio extracelular é menor que 2 segundos (MOSER et al., 1989).

A adenosina trifosfato quando administrada de forma exógena é rapidamente transformada em adenosina pela ação da enzima ecto-5'-nucleotidase (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

2.4.4 METABOLISMO DA ADENOSINA

A concentração de adenosina no sangue e no interstício é mantida normalmente em níveis baixos principalmente pelas células endoteliais que transportam a adenosina do meio extracelular para o meio intracelular, através de um mecanismo de transporte facilitado. O dipiridamol bloqueia este transporte, aumentando a concentração de adenosina no lado do receptor (membrana extracelular). No interior da célula, a adenosina é metabolizada pela enzima adenosina deaminase formando inosina, hipoxantina e ácido úrico. É também fosforilada pela adenosina cinase formando novamente AMP, ADP e ATP ou

conjugada à homocisteína para formar SAH e novamente SAM (VERANI & MAHMARIAN, 1991).

2.4.5 MECANISMO DE AÇÃO

A adenosina produzida no interior da célula precisa atravessar a membrana para no meio extracelular interagir com receptores purínicos específicos localizados na superfície de membranas celulares (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

Existem 4 subtipos de receptores da adenosina reconhecidos: A1, A2a, A2b, e A3 (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997):

Receptor A1: localizados nos miócitos cardíacos, existem em abundância em regiões próximas ao nó sinusal e atrioventricular, quando estimulados mediam a inibição da ativação da adenil ciclase pelas catecolaminas e ativam os canais de potássio sensíveis a adenosina. Os efeitos das catecolaminas sobre o coração são, na sua maioria, dependentes da formação de AMP cíclico pela adenil ciclase. O aumento do influxo de potássio para o interior da célula hiperpolariza a membrana celular, deprimindo assim a automaticidade do nó sinusal e a condução atrioventricular. Estudos experimentais sugerem que a proteína G inibitória atua nestas respostas. Este mecanismo de ação é responsável pelo efeito cronotrópico e dromotrópico negativo da adenosina. O efeito inotrópico negativo da adenosina sobre o ventrículo esquerdo está relacionado à ação anti- β -adrenérgica da adenosina (atenuação da ação das catecolaminas) e parece ser contrabalançado pela vasodilatação coronária e aumento do fluxo sanguíneo coronário, pois não há comprovação deste efeito em humanos *in vivo* (ISKANDRIAN, 1995). A ativação dos receptores A1 atenua a liberação de norepinefrina das terminações nervosas

eferentes o que também contribui para a diminuição do trabalho cardíaco e diminuição do tônus dos vasos arteriais.

Acredita-se também que a ativação dos receptores A1 seja responsável pela dor torácica presente durante a infusão de adenosina, independente da presença ou ausência de doença arterial coronariana (GLOVER et al., 1996).

Receptor A2a: receptor de alta afinidade pela adenosina, presente em abundância nas células endoteliais e na musculatura lisa dos vasos coronários de resistência, quando estimulados mediam a ativação da adenil ciclase, que aumenta a produção de AMP cíclico, inibe a corrente lenta de influxo do cálcio, diminui a captação de cálcio pelo sarcolema, relaxando a musculatura vascular lisa e proporcionando vasodilatação. A estimulação destes receptores no endotélio parece atuar também sobre o fator de relaxamento do endotélio e produção de óxido nítrico (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

Receptor A2b: receptor de baixa afinidade pela adenosina, presente na musculatura lisa dos vasos de condutância e no endotélio, quando estimulados mediam a ativação da adenil ciclase e diminuem a pressão arterial sistêmica (GLOVER et al., 1996).

A ação vasodilatadora da adenosina por estimulação dos receptores A2 é um processo complexo e não completamente conhecido, que pode envolver outros mecanismos como ativação da enzima guanilato ciclase e produção de guanosina monofosfato cíclica (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997)..

Receptor A3: presentes na superfície dos mastócitos, mediam a facilitação da degranulação dos mastócitos pela adenosina participando na gênese do broncoespasmo desencadeado pela adenosina e possivelmente aumentam a atividade antioxidante das enzimas em várias células. Evidências sugerem que a

estimulação destes receptores inibe a atividade da adenil ciclase (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

Existem substâncias com estrutura química muito similar à adenosina, cafeína e metilxantinas, e agem como bloqueadores competitivos não seletivos dos receptores da adenosina (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

2.4.6 EFEITOS DA ADENOSINA NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A adenosina diminui a frequência cardíaca, reduz a contratilidade atrial, diminui a condução atrioventricular, antagoniza os efeitos de estimulação das catecolaminas, reduz a atividade das células marca passo, promove uma potente vasodilatação na maioria dos leitos vasculares, com exceção da arteríola aferente glomerular, onde ocorre vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo renal (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

Em doses baixas a moderadas, normalmente utilizadas em CMP, a adenosina aumenta a frequência cardíaca por inibição vagal (VERANI, 1991).

Efeitos cardioprotetores: redução do trabalho cardíaco, conservação dos fosfatos celulares de alta energia, redução da sobrecarga celular de cálcio pelos miócitos, redução de taquiarritmias (receptor A1), inibição da agregação plaquetária, formação de ânion superóxido pelos neutrófilos, aderência dos neutrófilos ativados à parede do vaso com diminuição da agregabilidade e embolia, redução da formação de radicais livres (receptor A2) (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997).

2.4.7 MECANISMO DE AÇÃO DA ADENOSINA COMO DROGA DE TESTE FARMACOLÓGICO

2.4.7.1 Perfusão miocárdica heterogênea:

A razão para utilização de drogas vasodilatadoras em CMP baseia-se no conceito de reserva de fluxo coronariano. Em condições normais de repouso, há um grau significativo de tônus vascular a nível arteriolar. Em resposta à adenosina, ocorre um relaxamento deste tônus e vasodilatação, o que permite um aumento de fluxo coronariano de 4.4 vezes o valor basal, portanto o fluxo sanguíneo coronariano é controlado a nível arteriolar (BELLER, 1995). O fluxo absoluto de reserva coronariana é definido como a razão de fluxo alcançado durante a vasodilatação máxima (hiperemia) e o fluxo em condições de repouso. A CMP avalia o fluxo relativo de reserva coronariana, definido como a razão entre o fluxo máximo alcançado pela artéria coronariana com estenose e o fluxo máximo normal nas artérias coronarianas sem estenose, avaliando funcionalmente a gravidade da estenose. O fluxo relativo de reserva coronariana sofre menos influência das variáveis fisiológicas (pressão arterial, frequência cardíaca, pré-carga) e de alterações de fluxo no repouso (hipertrofia ventricular esquerda) (GOULD et al., 1990).

A capacidade em aumentar o fluxo coronariano é inversamente proporcional à gravidade da estenose. O fluxo de reserva coronariano começa a cair quando o diâmetro luminal está reduzido em 45 a 50% do diâmetro normal, ou aproximadamente 75% da área de secção transversal luminal. A perfusão miocárdica de repouso é geralmente mantida até obstruções de 80 a 90% do

diâmetro luminal. Estes conceitos foram obtidos através de estudos experimentais com dipiridamol (GOULD, 1978).

No intuito de manter a perfusão de repouso adequada o vaso com estenose compromete a sua reserva de fluxo, parcial ou totalmente, e não é capaz de responder adicionalmente ou responde pouco a um estímulo de hiperemia máxima, como o da adenosina. Os vasos sem estenose hemodinamicamente significativa responderão ao vasodilatador de forma máxima, criando um fluxo sanguíneo heterogêneo entre estas regiões e conseqüentemente uma captação heterogênea do radiotraçador pelo miocárdio (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

A captação inicial do radiofármaco é fluxo dependente, a concentração relativa do radionuclídeo no miocárdio será maior na região suprida por uma artéria coronariana normal, do que em uma região suprida por uma artéria coronariana com estenose. Para detecção de anormalidade de perfusão pela cintilografia uma diferença de 2 vezes na concentração do traçador é necessária. Idealmente, a detecção de estenose leve a moderada requer a produção de hiperemia máxima na área normal e um radiotraçador que tenha uma fração de extração linear com fluxo elevado (GOULD, 1978). Entretanto os traçadores apresentam uma diminuição da fração de extração de primeira passagem com taxas elevadas de fluxo (fenômeno *roll off*), o que significa que a concentração do traçador no miocárdio subestima o fluxo em regiões irrigadas por artéria coronária sem estenose. O mecanismo que envolve este decréscimo na extração pode estar relacionado com a excessiva velocidade de fluxo sanguíneo na presença de demanda normal ou levemente aumentada de oxigênio pelo miocárdio. Este fenômeno é variável entre os diferentes radiotraçadores sendo maior com tecnécio-99m sestamibi, tetrofosmim e furifosmim, e menor com tecnécio-99m teboroxima

e NOET, quando comparados ao tálzio (ISKANDRIAN & HEO, 1997). As imagens cintilográficas com adenosina são comparáveis às imagens de exercício, pois com adenosina a razão entre fluxo sanguíneo coronário e débito cardíaco será maior que o exercício, mas durante o exercício a extração do traçador será maior que a adenosina, portanto as vantagens entre as duas modalidades são contrabalançadas. A captação do traçador (radiofármaco) pelo miocárdio é determinada pela seguinte equação:

$$\text{Captação traçador} = \frac{\text{fluxo sanguíneo coronário}}{\text{débito cardíaco}} \times \text{dose traçador} \times \text{extração traçador}$$

A diferença de fluxo entre os territórios perfundidos pela artéria normal e a artéria com estenose, não necessariamente leva à isquemia. Entretanto a adenosina pode levar ao fenômeno do roubo, e este induzir isquemia (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

2.4.7.2 Fenômeno do roubo

É o decréscimo absoluto no fluxo coronariano distal à estenose, abaixo dos níveis mantidos no repouso, em resposta à dilatação coronariana. O fenômeno do roubo pode induzir isquemia, representada pelas alterações eletrocardiográficas e angina. Existem dois mecanismos de roubo, intercoronário e intracoronário (ISKANDRIAN & HEO, 1997).

Tipo intercoronário: ocorre quando o leito vascular distal a uma estenose hemodinamicamente significativa é perfundido por vasos colaterais originados de outra artéria coronariana. Durante a vasodilatação máxima, a resistência vascular diminui na artéria coronariana sem lesão obstrutiva crítica, diminuindo a pressão de perfusão dos vasos sanguíneos colaterais, que normalmente já apresentam

reserva de vasodilatação comprometida, o que leva a um aumento de fluxo na área normal e uma diminuição de fluxo colateral para a artéria estenótica.

Tipo intracoronário: também chamado de transmural, denota uma redistribuição de fluxo sanguíneo do endocárdio para o epicárdio no mesmo território vascular suprido pela artéria estenótica. Este fenômeno ocorre porque os vasos do subepicárdio apresentam um reserva de vasodilatação residual maior que o leito vascular do subendocárdio.

O grau quantitativo de roubo intracoronário é menor que o roubo intercoronário (ISKANDRIAN & HEO, 1997).

2.4.8 ADENOSINA COMO TESTE FARMACOLÓGICO EM CMP

Drury e Szent-Györgyi em 1929 identificaram o nucleosídeo adenosina no miocárdio e descreveram seus efeitos no coração, através de estudos em animais. Relataram as propriedades cronotrópica, dromotrópica e inotrópica negativas, bem como sua potente ação vasodilatadora coronariana (WILSON et al., 1990; VERANI, 1991).

Um análogo da adenosina, etil adenosina-5'-carboxilato, foi a primeira substância vasodilatadora coronariana utilizada em CMP para detecção não invasiva de DAC em um estudo experimental. Os autores realizaram estenose do ramo circunflexo da artéria coronária esquerda e compararam o fluxo coronariano, pela técnica de microesferas, entre este vaso e o ramo interventricular anterior sem estenose, em situação basal e após infusão intravenosa de etil adenosina em 5 cães. Foram realizadas imagens cintilográficas com tálio-201 em 3 cães. Os resultados mostraram fluxo heterogêneo e captação heterogênea de tálio-201, mostrando defeito de perfusão após o uso de etil adenosina (STRAUSS & PITT, 1977).

A adenosina foi utilizada pela primeira vez em estudo experimental com 14 cães no mesmo modelo proposto por Strauss e Pitt. Após infusão intravenosa de adenosina por 8 a 10 minutos houve um aumento de fluxo de 4 vezes no ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda, sem um aumento correspondente no ramo circunflexo. O defeito de perfusão após adenosina foi identificado nas imagens cintilográficas planares com tálio, e reverteram após 2 horas (LEPPO et al., 1981).

Apesar da vasta literatura sobre fisiologia e farmacologia da adenosina em estudos experimentais, pela dificuldade de obtenção de adenosina na forma purificada e pelo conceito que a droga poderia levar à isquemia miocárdica, não haviam estudos mostrando o efeito da adenosina em humanos. Os suecos foram os pioneiros, e em 1984 publicaram os efeitos cardiovasculares da adenosina na indução controlada de hipotensão em 10 pacientes submetidos a cirurgia de aneurisma cerebral (SOLLEVI et al., 1984).

O dipiridamol já estava sendo utilizado em CMP desde 1978, no entanto o dipiridamol age de forma indireta, aumentando os níveis de adenosina. Existia muito interesse na utilização de adenosina em CMP, com mecanismo de ação direto e meia vida menor. Os primeiros trabalhos compararam a farmacocinética do tálio-201 no miocárdio, em 20 homens saudáveis, durante exame de CMP realizado com teste ergométrico e com adenosina. Durante o exame com adenosina 70% dos voluntários apresentaram efeitos colaterais, sem defeitos de perfusão à imagem de cintilografia. A captação de tálio foi 1.3 vezes maior durante adenosina em comparação com o exercício e semelhante quanto ao índice clareamento miocárdico, sugerindo que a adenosina poderia ser útil como droga de teste farmacológico em CMP (SIFFRING et al., 1989).

Neste mesmo ano, na 38ª Sessão Científica Anual do *American College of Cardiology* foram apresentados os resultados iniciais da utilização de adenosina em CMP com tálcio em 33 homens com suspeita de DAC. A droga, em dose fracionada, mostrou ser segura, apesar da elevada frequência de efeitos colaterais (76%). Os 15 pacientes com DAC comprovada pela cinecoronariografia tiveram CMP alterada, mostrando alta sensibilidade do exame com adenosina (STAUDACHER et al., 1989).

O mesmo grupo publicou a seqüência deste estudo, com 89 pacientes, 45 mulheres, que receberam adenosina de forma fracionada: 50, 75, 100 até 140 µg/kg/min. a cada minuto, sendo o tálcio-201 injetado, em veia contralateral, 1 minuto após a maior dose tolerada e mantendo-se a infusão de adenosina por mais 3 minutos, completando-se 7 minutos o tempo total de exame. Foi sugerido, pelos autores, a infusão de adenosina em dose fixa de 140 µg/kg/min. por 4 minutos. As alterações hemodinâmicas: redução da pressão arterial e aumento da FC, foram mais pronunciadas na dose de 140 µg/kg/min. Os efeitos colaterais apesar de freqüentes (83%), foram bem tolerados, desaparecendo 1 a 2 minutos após o suspensão da infusão de adenosina, não sendo necessária a administração de aminofilina. Novamente, o exame com adenosina mostrou ser seguro, não ocorrendo nenhum caso de complicação grave e ameaça à vida. A sensibilidade encontrada para detecção de doença coronariana foi de 83% e especificidade de 94%. A sensibilidade foi de 73% para lesão em 1 vaso, 90% em 2 vasos e 100% em 3 vasos (VERANI et al., 1990).

A investigação dos efeitos da adenosina na circulação coronariana em humanos foi fundamental para sua utilização como droga de teste farmacológico em CMP. Através de cinecoronariografia, comparou-se a dose-resposta da

adenosina intracoronária e da adenosina por infusão intravenosa contínua, com os efeitos da papaverina intracoronária. O aumento da velocidade de fluxo coronariano, diminuição da resistência a nível arteriolar, alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas mostraram ser dose-dependentes. Doses baixas de infusão intravenosa de adenosina, entre 70 a 100 $\mu\text{g/kg/min}$, apresentaram um padrão cíclico de flutuação na resistência arteriolar e no fluxo coronariano. Hiperemia semelhante à papaverina foi alcançada na maioria dos pacientes com infusão intravenosa de 140 $\mu\text{g/kg/min}$., doses maiores (180 a 200 $\mu\text{g/kg/min}$.) não mostraram vasodilatação adicional e não foram bem toleradas. O tempo médio entre o início da infusão da adenosina intravenosa e a resposta máxima de hiperemia foi de 84 ± 46 segundos (variando entre 23 a 125 segundos) e o tempo médio entre o término da infusão e o retorno à velocidade de fluxo basal foi de 145 ± 67 (variando entre 54 a 310 segundos) (WILSON et al., 1990).

Em 1991, Verani e colaboradores já haviam realizado aproximadamente mil exames com adenosina associada ao tálcio em CMP. Após a experiência inicial de 100 pacientes o protocolo de infusão de adenosina foi alterado para 6 minutos com uma dose fixa de 140 $\mu\text{g/kg/min}$., sendo o traçador injetado no 3º minuto. Apenas os pacientes considerados de alto risco continuaram a receber a dose fracionada. História de broncoespasmo, doença do nó sinusal, bloqueio atrioentricular do 2º e 3º graus foram reenfatisados como contra-indicações à adenosina. A sensibilidade e especificidade mantiveram-se elevadas, 87 e 94%, respectivamente (VERANI & MAHMARIAN, 1991).

Utilizando o mesmo protocolo de infusão de adenosina, outro grupo demonstrou elevada sensibilidade, 92% e elevada especificidade, 88% na detecção de DAC com adenosina. A sensibilidade era de 87% para lesão em 1 vaso, 92%

em 2 vasos e 98% em 3 vasos, e permaneceu elevada, 91%, quando foram excluídos os pacientes com infarto miocárdico (IM) prévio. Em pacientes do sexo feminino a sensibilidade foi de 87% e nos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos foi de 90% (ISKANDRIAN et al., 1991).

A análise das imagens tomográficas de perfusão miocárdica com adenosina mostrou elevada sensibilidade e especificidade para detecção de DAC, tanto pelo método quantitativo como pelo método visual. Para lesões iguais ou superiores a 50% do diâmetro luminal da artéria, a sensibilidade pelo método visual foi de 84%, sendo 87% pelo método quantitativo (NISHIMURA et al., 1991).

A utilização de adenosina como teste farmacológico em CMP trouxe um avanço na cardiologia nuclear, mostrando-se uma droga segura, que não sofre interferência de medicações contra angina, fornece imagens de boa qualidade, e apresenta um meia vida extremamente curta, principal vantagem sobre o dipiridamol (VERANI, 1991).

A adenosina foi aprovada pela FDA para uso clínico em 1989 para o tratamento de taquiarritmia supraventricular e em 1995 como droga de teste farmacológico em CMP (ISKANDRIAN, 1997).

2.4.9 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS COM ADENOSINA

Através de uma avaliação invasiva simultânea à infusão de adenosina na dose de 140 µg/kg/min. por 6 minutos, com cinecoronariografia e técnica de termodiluição com catéter de Swan-Ganz, foram observadas as seguintes alterações: aumento da frequência (FC) e do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular sistêmica e pressão aórtica, e aumento da pressão capilar

pulmonar (PCP). O aumento do débito cardíaco resultou do aumento da FC, e em menor proporção ao aumento no volume sistólico, provavelmente pela diminuição da pós carga. O aumento da PCP ocorreu em pacientes com e sem DAC, no entanto os valores foram mais elevados nos pacientes com DAC. O aumento da PCP nos pacientes com DAC ocorreu mesmo na ausência de deterioração da função ventricular, por disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) causada pela isquemia subendocárdica. Nos pacientes sem DAC o aumento da PCP foi explicada pelo aumento do turgor vascular, efeito erétil ou hidráulico, levando a um aumento de tensão na parede do VE. Um maior número de pacientes com infradesnível do segmento segmento ST apresentaram vasos colaterais visíveis à cinecoronariografia (OGILBY et al., 1992).

Alguns pacientes não apresentam as alterações hemodinâmicas comuns durante a infusão de adenosina, e são chamados de não responsivos. Um estudo considerou pacientes não responsivos aqueles que não apresentaram decréscimo da pressão arterial sistólica durante infusão de adenosina associada ao tálcio. A sensibilidade e especificidade para detecção de DAC não foi afetada entre os pacientes responsivos, 91% e 89% e não responsivos, 87% e 70%, respectivamente. A ocorrência de BAV foi comparável entre os grupos e a depressão do segmento ST foi mais freqüente nos responsivos (AKSUT et al., 1995).

Considerando-se pacientes responsivos aqueles que elevaram a FC acima de 10 bpm e/ou diminuíram a pressão arterial sistólica (PAS) acima de 10mmHg, outro estudo utilizando adenosina associada ao sestamibi-Tc99m apresentou os mesmos achados. A acurácia diagnóstica foi alta em responsivos e não responsivos. A sensibilidade, especificidade e acurácia preditiva global do teste

(responsivos e não responsivos) foi de 93%, 73% e 88%, respectivamente. Entre os pacientes não responsivos, 32% não aumentaram a FC acima de 10 bpm e ao mesmo tempo não diminuíram a PAS acima de 10mmHg (AMANULLAH et al., 1997).

2.4.10 COMPARAÇÃO ENTRE ADENOSINA E TESTE ERGOMÉTRICO EM CMP

A adenosina quando comparada ao teste ergométrico (TE) sintoma limitante, em 30 pacientes, mostrou uma tendência a favor da adenosina no que se refere à sensibilidade, valor preditivo negativo e acurácia preditiva, porém não houve significância estatística. A sensibilidade com adenosina foi de 88% e a especificidade, igual ao exercício, de 100%. As 2 técnicas mostraram boa concordância no diagnóstico do número de vasos lesados. O aumento da FC, pressão arterial sistólica e duplo-produto foi maior durante o exercício, bem como a presença de depressão do segmento ST (NGUYEN et al., 1990). Já em outro estudo com 47 pacientes, também com TE sintoma limitante e adenosina, os resultados foram comparáveis quanto a sensibilidade (81% e 83%), especificidade (74% e 75%) e acurácia diagnóstica (77% e 79%), respectivamente (COYNE et al., 1991).

Quando 80% dos pacientes atingiram pelo menos 85% da FC máxima prevista para idade, a sensibilidade, especificidade e acurácia preditiva foram comparáveis: 82%, 80% e 81% com exercício e 83%, 87% e 84% com adenosina, respectivamente. O grau de concordância entre o exercício e adenosina quanto à presença e ausência de defeito de perfusão foi extremamente elevado (89%) e o grau de concordância quanto à extensão do defeito de perfusão ao mapa polar foi

de 80%. As imagens cintilográficas com adenosina também foram comparáveis em qualidade às imagens do exercício (GUPTA et al., 1992).

A análise quantitativa de imagem, em 120 pacientes sem limitação ao exercício e que se submeteram ao TE e ao teste farmacológico com adenosina, mostrou que a extensão do defeito de perfusão ($p=0,0073$) e a atividade do ^{201}Tl no miocárdio foi significativamente maior com adenosina (NISHIMURA et al., 1992).

A investigação não invasiva de doença arterial coronária em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (BRE) sempre foi um problema. O exame de CMP com exercício freqüentemente mostra defeito reversível de perfusão septal, mesmo na ausência de DAC. Com a finalidade de avaliar a acurácia diagnóstica da adenosina na detecção de DAC, 142 pacientes com BRE foram randomizados para realizar CMP com exercício ou com adenosina. A acurácia preditiva do exame com adenosina nos pacientes com BRE foi de 91% e com exercício, 71% ($p=0,04$), portanto a CMP com adenosina aumenta a acurácia diagnóstica neste grupo de pacientes (O'KEEFE et al., 1992).

A sensibilidade e especificidade média da adenosina em CMP para detecção de DAC é de 88% e de 85%, respectivamente (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

2.4.11 COMPARAÇÃO ENTRE ADENOSINA E DIPIRIDAMOL

O dipiridamol como droga intravenosa de teste farmacológico em CMP foi aprovado pela FDA em 1992 (ISKANDRIAN & HEO, 1997). O dipiridamol bloqueia a captação celular da adenosina, aumentando sua concentração no lado do

receptor, também inibe a fosfodiesterase e aumenta a síntese de prostaciclina (NGUYEN et al., 1990).

Aproximadamente 20% dos pacientes que utilizam dipiridamol não apresentam hiperemia máxima. O aumento da dose e a associação com exercícios dinâmicos não parece promover resposta adicional no fluxo coronário (ISKANDRIAN, 1996). O pico de efeito do dipiridamol ocorre aproximadamente 3 a 7 minutos após sua administração (VERANI, 1993), o fluxo em artéria coronária não estenótica aumenta 3,7 vezes o seu valor basal (MAHMARIAN & VERANI, 1994).

A potência do dipiridamol e da adenosina nas doses utilizadas em teste farmacológico de CMP, foram comparados com os efeitos da papaverina em vaso não estenótico, através do estudo de fluxo com Doppler intracoronário. Houve um maior decréscimo na pressão arterial média e na resistência arteriolar coronária com adenosina e a velocidade máxima de fluxo coronário foi atingida em menor tempo com adenosina. Sugeriu-se que o rápido início de ação da adenosina (55 ± 34 segundos) poderia reduzir a duração do protocolo de infusão. A velocidade de fluxo tende a ser maior com adenosina, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa. (ROSSEN et al., 1991).

Contrariando estes resultados, um estudo utilizando tomografia com emissão de pósitrons (PET) quantificou, em voluntários normais, a eficácia do dipiridamol e da adenosina em induzir hiperemia. Observou-se uma variação considerável na resposta individual com ambas as drogas, porém a magnitude média de hiperemia e a proporção de indivíduos que alcançaram hiperemia máxima foi similar tanto para o dipiridamol, como para adenosina (CHAN et al., 1992).

Retrospectivamente, foram comparadas as respostas hemodinâmicas e os efeitos adversos de 1.000 pacientes que receberam dipiridamol entre 1989 a 1991, com 1.000 pacientes que receberam adenosina entre 1991 a 1992. As respostas hemodinâmicas foram mais pronunciadas com adenosina, observando-se maior decréscimo da pressão arterial sistólica e maior aumento da FC no pico de ação. Os efeitos adversos também foram mais freqüentes com adenosina (78%), em relação ao dipiridamol (50%). Nenhum paciente que recebeu dipiridamol apresentou bloqueio atrioventricular. Entretanto, os efeitos adversos com dipiridamol foram mais complicados de manejar, 32% dos pacientes necessitaram de monitorização adicional e 16% receberam aminofilina para controle dos sintomas. Apenas 0,6% dos pacientes que receberam adenosina necessitaram de monitorização adicional e 0,6% de aminofilina. Dois pacientes que receberam dipiridamol necessitaram de internamento por dor torácica persistente (JOHNSTON et al., 1995).

A sensibilidade e a especificidade média do dipiridamol em CMP para detecção de DAC é de 85,4% e de 86,8%, respectivamente (BELLER, 1995).

2.4.12 PROTOCOLOS ALTERNATIVOS DE INFUSÃO DE ADENOSINA

Com imagens planares e utilizando-se tálio-201, sem a técnica de reinjeção, 11 pacientes foram submetidos ao exame com adenosina em protocolos de infusão de 3 e 6 minutos. No protocolo de 3 minutos, o tálio-201 foi injetado no 2º minuto, em veia contra lateral. Houve concordância de 89% na detecção de segmentos normais e anormais, porém um número significativo ($p=0,014$) de segmentos foram classificados como não reversíveis com o protocolo de 3

minutos. Houve maior incidência de efeitos colaterais com o protocolo de 6 minutos ($p < 0,05$), porém a presença de anormalidade de condução atrioventricular (AV) foi semelhante em ambos os protocolos, já que ocorreram dentro dos primeiros 2 minutos da infusão (VILLEGAS et al., 1993).

Estudo retrospectivo, comparativo entre o protocolo de infusão de adenosina de 4 e 6 minutos, associado ao tálio-201 e com imagens tomográficas, mostrou que o tempo menor de infusão não comprometeu a acurácia diagnóstica e a correta localização vascular do defeito de perfusão. Neste estudo o tálio-201 foi injetado na mesma via venosa de infusão da adenosina, no 3º minuto para o protocolo de 4 minutos, e no 4º minuto para o protocolo de 6 minutos. Não houve diferença estatística entre os dois protocolos na frequência de efeitos colaterais e na presença de distúrbio de condução AV, no entanto o protocolo de 4 minutos encurtou a duração dos efeitos colaterais. A presença de dor torácica e alterações isquêmicas do segmento ST foi mais freqüente no protocolo de 6 minutos, tendo sido discutido que o tempo maior de infusão de adenosina proporcionara a indução de isquemia nos leitos vasculares predispostos ao fenômeno do roubo. Este fator não influenciou na acurácia diagnóstica (93%, com 6 minutos e 92%, com 4 minutos), já que o principal mecanismo de ação da adenosina em induzir defeito de perfusão está relacionado ao fluxo heterogêneo entre as artérias coronárias com e sem estenose (O'KEEFE et al., 1995).

Recentemente foram revistas a segurança e a acurácia do protocolo de infusão de adenosina em 4 minutos, com tetrofosmim-99m injetado no 2º minuto. A sensibilidade e especificidade para detecção de DAC em 62 pacientes com estenose maior ou igual a 50%, foram de 96% e 80%, respectivamente. Bloqueio AV transitório ocorreu em 10% dos pacientes, não havendo complicações graves

ou óbito. O protocolo de 4 minutos mostrou ser comparável ao protocolo de 6 minutos, porém com melhor eficiência em relação ao custo (OZENNE et al., 1999).

2.4.13 INFRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST DURANTE INFUSÃO DE ADENOSINA

Diferente do que ocorre no teste ergométrico, a depressão do segmento ST durante infusão de adenosina é um marcador menos sensível, porém mais específico de isquemia. Em pacientes com DAC documentada pela arteriografia coronária, a presença de depressão do segmento ST chegou a 34% dos casos. Os preditores de desenvolvimento de infradesnível do segmento ST foram: pressão arterial sistólica no repouso (*odds ratio* = 1,6 para cada aumento de 10mmHg), presença de angina típica (*odds ratio* = 10) e presença angiográfica de colaterais (*odds ratio* = 23). A maioria dos segmentos miocárdicos dependentes de colaterais apresentaram defeitos de perfusão, com ou sem depressão do segmento ST. A presença de circulação colateral foi maior nos pacientes com infradesnível do segmento ST (83%) e menor nos pacientes sem infradesnível (23%). O fenômeno do roubo parece ser o principal mecanismo de depressão do segmento ST associada à presença de circulação colateral.(NISHIMURA et al., 1993).

Em pacientes com DAC suspeita mas não comprovada, a incidência global de depressão do segmento ST foi de 15,9%, e 13% quando se excluiu hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Neste estudo, os pacientes com depressão do segmento ST apresentaram PAS de repouso mais elevada e FC mais rápida no pico de ação da adenosina. A sensibilidade e especificidade do infradesnível de segmento ST em relação à presença de defeito de perfusão reversível foi de 20% e

94%, respectivamente, quando se excluiu HVE. Os pacientes com HVE apresentaram maior sensibilidade (37%) e menor especificidade (87%), porém sem significância estatística. Os pacientes com alterações isquêmicas do segmento ST apresentaram maior comprometimento vascular (MARSHALL et al., 1994).

Em outro estudo, o nível de pressão arterial sistólica de repouso, dor torácica, e presença de circulação colateral foram apenas fatores de tendência para o desenvolvimento de depressão segmento ST. Os preditores de depressão do segmento ST foram nível de pressão arterial diastólica no pico de ação da adenosina, presença e extensão do defeito de perfusão reversível e doença multivascular e/ou da artéria coronária esquerda. Neste grupo de pacientes, mais da metade tiveram episódio recente de angina instável. A sensibilidade, especificidade e acurácia preditiva da depressão de segmento ST induzida pela adenosina em detectar defeito reversível de perfusão foi de 61%, 92% e 70%, respectivamente (AMANULLAH & AASA, 1995).

2.4.14 EFEITOS ADVERSOS DA ADENOSINA

2.4.14.1 Relacionados com a via de administração da adenosina

Os primeiros trabalhos com adenosina preconizavam a injeção do radiotraçador em veia contralateral à infusão da adenosina, entretanto alguns pacientes apresentam acesso venoso difícil e limitado. Com a intenção de avaliar a possibilidade de infusão do radiotraçador na mesma via de administração da adenosina, 280 pacientes foram randomizados para realizar o exame com 1 e 2 acessos venosos. Em ambas as situações, após a administração do radiotraçador foi infundida rapidamente solução salina isotônica (SSI) para “lavar” o sistema. Os pacientes com acesso venoso único apresentaram maior frequência de: dor torácica

(57% versus 44%), náuseas (11% versus 4%), depressão do segmento ST (25% versus 9%), BAV de 2° e 3° graus (11% versus 5%) e 20% tiveram piora ou surgimento de novos sintomas após a injeção do radiotraçador. Estas diferenças foram provavelmente relacionadas com a infusão em *bolus* de adenosina, carregada pelo radiotraçador e pela SSI (CAVE et al., 1992). Entretanto, a via venosa única pode ser segura e não aumentar a frequência de efeitos adversos da adenosina, em dose fixa ou fracionada, se os seguintes cuidados durante a administração do radiotraçador forem observados: injetar o radiotraçador próximo à entrada da pele, em velocidade um pouco mais lenta e sem posterior infusão de SSI, fluindo apenas com o gotejamento da adenosina. Esta técnica facilita a realização do exame (KORKMAZ et al., 1994).

2.4.14.2 Tolerabilidade e segurança da adenosina em CMP

A principal vantagem da adenosina está na sua meia vida extremamente rápida. Com o objetivo de confirmar a segurança desta droga em pacientes encaminhados para realização de CMP, foram avaliados 607 pacientes, 125 com história de infarto miocárdico recente ($5,2 \pm 2,8$ dias). O traçador (tálio-201) foi injetado em todos os pacientes em veia contralateral à infusão da adenosina. Os pacientes com IM recente receberam adenosina em dose escalonada. Os resultados obtidos foram: aumento da FC em 93,7%, redução na PAS em 84,8%, sendo menor que 80mmHg em 2,5%, redução na pressão arterial diastólica (PAD) em 79,6%, BAV de 1° grau em 9,6%, BAV de 2° grau em 3,6%, desnível do segmento ST em 12,5%; 79,2% dos pacientes apresentaram pelo menos um efeito colateral. Os efeitos colaterais mais prevalentes foram: rubor facial (34,8%), dor torácica (33,8%), cefaléia (20,6%) e dispnéia (18,8%). Apenas 1,6% apresentaram efeitos

adversos considerados graves clinicamente, controlados com redução da dose, ou suspensão da infusão e/ou administração de medicação (aminofilina, nitroglicerina). Os pacientes com IM recente apresentaram a mesma incidência de alterações. Apesar da elevada frequência de efeitos colaterais com adenosina, a maior parte dos sintomas foram de leve intensidade e curta duração, facilmente controlados. Não houve caso de óbito ou infarto do miocárdio. A dispnéia durante administração de adenosina pode ser explicada pela estimulação dos quimiorreceptores carotídeos, levando à hiperventilação, com aumento na frequência e intensidade respiratória (ABREU et al., 1991).

Em estudo multicêntrico com 9.256 pacientes que receberam adenosina em dose fixa, a frequência de efeitos colaterais foi de 81,1%, sendo em 4,7% classificados como intenso. Os pacientes que não referiram efeitos colaterais tiveram poucas alterações hemodinâmicas. A infusão de adenosina foi completada em 80% dos pacientes e 13% necessitaram de redução da dose. A infusão foi suspensa precocemente em 7% e 0,8% receberam aminofilina, contudo, 98,7% dos pacientes apresentaram imagens adequadas para interpretação. BAV ocorreu em 7,6%, apenas 0,78% dos pacientes apresentaram, de forma transitória, BAV de 3º grau. Os eventos graves foram: 7 casos de broncoespasmo grave, 1 caso de IM e 1 caso de edema agudo de pulmão. Continuando com o registro de pacientes que realizaram CMP com adenosina, foi identificado 1 caso de óbito em 11.000 pacientes (CERQUEIRA et al., 1994).

2.4.14.3 Antagonistas e agonistas seletivos de receptores da adenosina

Os efeitos colaterais frequentes durante a administração de adenosina, tais como dor torácica e bloqueio atrioventricular, estão relacionados com a

estimulação dos receptores A1. A droga N-0861 inibe o receptor A1 de atuação da adenosina. Com o intuito de averiguar se não há efeito cruzado com o receptor A2, foi proposto um estudo experimental em cães. Comparou-se a resposta hemodinâmica e as alterações no fluxo coronário da adenosina com e sem administração prévia de N-0861 e realizou-se imagens cintilográficas com tálio-201 na presença desta droga. O tratamento prévio com N-0861 não interferiu nos parâmetros hemodinâmicos, no fluxo coronário e na detecção de defeitos de perfusão (GLOVER et al., 1995).

WRC-0470 é uma nova droga de curta ação, de ação direta, agonista do receptor A2 da adenosina, agindo mais seletivamente no receptor A2a, e evitando os efeitos adversos da estimulação dos receptores A1, A2b e A3. Estudos anteriores demonstraram que a WRC-0470 é mais seletiva para ativação dos receptores A2a em relação aos receptores A2b, e é mais seletiva para ativação dos receptores A2b em relação aos receptores A1. Em de estudos experimentais com cães, a droga WRC-0470 foi capaz de provocar vasodilatação coronária sem hipotensão sistêmica, e detectar defeitos de perfusão na cintilografia com tálio, mostrando ser uma droga promissora para sua futura utilização em CMP com teste farmacológico (GLOVER et al., 1996).

2.4.15 ADENOSINA ASSOCIADA AO RADIOFÁRMACO TETROFOSMIM

MARCADO COM TECNÉCIO 99m

O radiofármaco tetrofosmim marcado com Tc-99m apresenta características diferentes do tálio-201. Os estudos publicados com adenosina em CMP utilizaram em sua maioria tálio-201. Com o objetivo de comparar as imagens cintilográficas realizadas no mesmo paciente durante o teste com adenosina e com

exercício, 41 pacientes foram amostrados para realizar exame de CMP com tetrofosmim-Tc99m. Os resultados mostraram uma concordância de 100% quanto à presença de exame anormal entre adenosina e exercício. A concordância entre os dois testes em relação à intensidade de captação do traçador nos diferentes segmentos foi de 82% e o grau de concordância entre o estado perfusional por segmentos foi de 90%. A sensibilidade e especificidade em identificar o vaso comprometido também foi semelhante entre os testes. Portanto o exame de CMP com adenosina associada ao tetrofosmim-Tc99m mostrou informações diagnósticas e de localização da DAC similares ao exame de CMP com exercício associada ao tetrofosmim-Tc99m (CUOCOLO et al., 1996).

Realizou-se um estudo experimental para avaliar a extração de tetrofosmim-Tc99m pelo miocárdio e comparar a intensidade de captação entre o tálio-201 e o tetrofosmim-Tc99m em cães com diferentes níveis de estenose coronariana. A extração média de tetrofosmim-Tc99m pelo miocárdio foi de $54,0 \pm 3,7\%$. A razão de atividade do radiotraçador entre a artéria com estenose pela artéria sem estenose foi maior para o tetrofosmim-Tc99m, demonstrando sua menor extração pelo miocárdio em vasos que respondem à adenosina com hiperemia máxima. O tetrofosmim-Tc99m subestima a disparidade de fluxo induzida pela adenosina, no entanto a menor atenuação e ausência de redistribuição do tecnécio-99m pode diminuir esta desvantagem na prática clínica (GLOVER et al., 1997).

A adenosina associada à cintilografia com tetrofosmim-Tc99m apresenta acurácia superior à adenosina associada à ecocardiografia na identificação de pacientes com DAC e na detecção individual do vaso coronariano envolvido. A sensibilidade da adenosina associada à cintilografia na detecção de defeito de

perfusão foi de 88% e associada à ecocardiografia foi de 68%, $p < 0,05$ (CUOCOLO et al., 1997).

A sensibilidade e especificidade para detecção de DAC através de CMP com ATP associada ao tetrofosmim-Tc99m foram de 89% e 86%, respectivamente. Este estudo mostrou biodistribuição favorável do tetrofosmim-Tc99m após infusão intravenosa de ATP. O protocolo de um dia com tetrofosmim-Tc99m e ATP, mostrou elevada acurácia diagnóstica para DAC (TAKEISHI et al., 1998).

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Centro de Radioimunoensaio e Medicina Nuclear do Paraná Ltda. (CERMEN), em sua unidade cardiológica - NUCLECOR, clínica privada, situada na cidade de Curitiba, Estado do Paraná, no período de janeiro a abril de 1999.

3.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes com indicação para estudo de perfusão miocárdica pelo método cintilográfico, referendados por cardiologistas do grupo do Hospital Nossa Senhora das Graças e do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, foram selecionados através de amostragem não probabilística consecutiva, sendo que 43 pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo.

3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1) Pacientes com doença coronariana suspeita ou conhecida, definida no pedido de solicitação do exame pelo médico do paciente.

Doença coronariana suspeita: pacientes que estavam assintomáticos e apresentavam teste ergométrico alterado, ou que apresentavam dor torácica atípica com teste ergométrico alterado ou não conclusivo, ou que apresentavam angina típica com teste ergométrico normal ou não conclusivo (MARTINS, 1995).

Também foram incluídos os pacientes sintomáticos sem condições de realizar teste ergométrico ou em uso de medicações que diminuem a sensibilidade do exame com esforço; e os pacientes sintomáticos com alterações do segmento ST no eletrocardiograma basal que não realizaram teste ergométrico previamente (ISKANDRIAN & VERANI, 1996, IMAGING GUIDELINES FOR NUCLEAR CARDIOLOGY PROCEDURES, 1996).

Doença coronariana conhecida: pacientes que apresentavam história de infarto miocárdico prévio, ou já tinham se submetido a angioplastia coronariana e / ou cirurgia de revascularização, ou apresentavam estudo de cinecoronariografia com evidência de lesão coronariana.

2) Ausência de contra-indicações para infusão de adenosina (VERANI, et al. 1990; IMAGING GUIDELINES FOR NUCLEAR CARDIOLOGY PROCEDURES, 1996):

- pacientes em uso de dipiridamol ou xantinas (teofilina, aminofilina, chá, café, refrigerante, chocolate);
- presença de sibilos, história de asma, DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) grave com componente de broncoespasmo. A presença de sibilos foi excluída após ausculta com estetoscópio dos campos pleuro pulmonares. Asma, DPOC e broncoespasmo foram afastados após questionamento dos pacientes quanto à história prévia destas entidades clínicas;
- hipotensão arterial sistólica, definida como pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg em posição supina;
- fase aguda da angina instável ou do infarto agudo do miocárdio. Fase aguda definida como tempo inferior a 48 horas do início dos sintomas;

- insuficiência cardíaca descompensada classe funcional IV, definida pela *New York Heart Association* como a incapacidade de se realizar qualquer atividade física sem desconforto, estando os sintomas presentes mesmo em repouso;
- bradicardia sinusal significativa, definida como ritmo sinusal com frequência cardíaca igual ou inferior a 40 bpm, associada ou não a medicações com propriedades cronotrópicas negativas, das classes: digital, antiarrítmicos, β -bloqueadores, ou bloqueadores dos canais de cálcio;
- doença do nó sinusal;
- bloqueio atrioventricular (BAV) de segundo e terceiro grau sem uso de marca passo.

3) Consentimento informado na realização de dois testes farmacológicos em dias separados.

3.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1) Pacientes que se submeteram a uma intervenção (angioplastia coronariana e / ou cirurgia de revascularização miocárdica) ou que tiveram sua medicação alterada, entre a realização do primeiro exame –6 minutos e do segundo exame –3 minutos.

2) Pacientes que na primeira fase do estudo não completaram os 6 minutos de infusão de adenosina.

3) Pacientes que apresentaram necessidade de redução da dose de infusão de adenosina em consequência de efeitos colaterais.

4) Pacientes que se negaram à realização da segunda fase do estudo, após terem concluído a primeira fase: infusão de adenosina 6 minutos.

3.2 COLETA DOS DADOS

1) Na marcação do exame: os pacientes foram orientados a manter medicação cardiológica em uso até a véspera do exame; e suspender dipiridamol e derivados das xantinas (teofilina, aminofilina, chá, café, refrigerante, chocolate) 24 horas antes, nas duas fases do estudo, adenosina 6 e 3 minutos;

2) Dados clínicos: obteve-se informações do paciente quanto a idade, altura, fatores de risco para doença aterosclerótica coronariana, motivo do exame e medicação em uso. Pesou-se todos os pacientes em balança clínica calibrada. No dia do exame com adenosina 6 e 3 minutos os pacientes foram interrogados quanto ao cumprimento da dieta e a suspensão dos medicamentos acima relacionados. Os pacientes que não realizaram a dieta adequadamente ou não suspenderam os medicamentos descritos, tiveram seus exames remarcados. Antes da infusão da adenosina os pacientes foram questionados pelo médico quanto a história de asma, DPOC ou broncoespasmo prévio;

3) Ficha clínica do estudo: foi preenchida após o exame com adenosina 3 minutos (Anexo 1). Obteve-se os dados através da história clínica, do pedido médico, da medicação em uso, dos sintomas e achados eletrocardiográficos e hemodinâmicos durante infusão de adenosina. Os sintomas e os níveis tensionais durante o protocolo com adenosina 6 minutos foram adquiridos do laudo clínico do exame. A presença de efeitos colaterais foi obtida de modo subjetivo sem graduação da intensidade. Anotou-se os sintomas referidos pelo paciente de forma espontânea e quando questionado.

Considerou-se infradesnível do segmento de ST, alterações eletrocardiográficas com infradesnível ascendente maior ou igual a 1,5mm, e infradesnível horizontal ou descendente maior ou igual a 1mm a 80 milisegundos do ponto J, na ausência de digital, bloqueio do ramo esquerdo do feixe de His, marca-passo, sobrecarga ventricular esquerda e alterações prévias do segmento ST (NISHIMURA et al., 1993). Utilizou-se o índice de Sokolow para sobrecarga ventricular esquerda. Definiu-se bloqueio atrioventricular de primeiro grau o atraso na condução atrioventricular com intervalo PR superior a 0,20 segundos (ZIPES, 1997).

Em relação aos fatores de risco, considerou-se obesidade índice de massa corpórea maior que 30 kg/m^2 , sem referência ao tipo de distribuição de gordura: ginecóide ou andróide. A história familiar foi considerada como fator de risco se houvesse história de doença arterial coronariana em parentes do primeiro grau com idade inferior a 55 anos para o sexo masculino e menor que 65 anos para o sexo feminino (II CONSENSO BRASILEIRO DE DISLIPIDEMIAS, 1996).

Definiu-se angina instável, o aparecimento de dor precordial de início recente (dentro de 1 mês), angina rapidamente progressiva em pacientes com história prévia de angina estável, e dor presente no repouso ou ao mínimo esforço (GERSH et al., 1997).

4) O exame de cintilografia miocárdica de perfusão com teste farmacológico foi realizado em dois dias diferentes, sendo que o exame convencional de infusão de adenosina em 6 minutos (primeira fase do estudo) foi realizado anteriormente ao de 3 minutos (segunda fase do estudo).

5) Na primeira fase do estudo, os pacientes realizaram o exame com protocolo de um dia (VAN ECK-SMIT et al., 1997), sendo as imagens cintilográficas do repouso pela manhã e as imagens cintilográficas do teste farmacológico com adenosina- 6 minutos no período da tarde (TAILLEFER et al., 1989).

6) Na segunda fase do estudo, os pacientes realizaram o teste farmacológico com adenosina- 3 minutos no período da manhã, conforme agendamento, não sendo repetida a imagem de repouso. A mesma imagem cintilográfica do repouso foi utilizada para interpretação dos exames com protocolos de 6 e 3 minutos.

7) Avaliadas as imagens para laudo, com protocolo convencional de infusão de adenosina- 6 minutos, o exame foi arquivado em disquete para o reprocessamento e nova análise após a coleta dos dados.

3.3 TESTE FARMACOLÓGICO COM ADENOSINA

3.3.1. PROTOCOLO DE INFUSÃO DE ADENOSINA POR 6 MINUTOS (Primeira fase do estudo)

3.3.1.1 Imagem cintilográfica do repouso

Preparo do paciente:

No período da manhã, os pacientes foram pesados em balança clínica calibrada e, a seguir, realizou-se punção venosa com as técnicas habituais (KOCH et al., 1998) e injetou-se o radiofármaco em *bolus*.

Radiofármaco:

Utilizou-se o radiofármaco tetrofosmim (Myoview®, Amersham) marcado com tecnécio-99m em todos os pacientes do estudo, na dose de 370 MBq (10 mCi).

Injetado o radiofármaco, solicitou-se que o paciente bebesse um copo com 180 ml de leite frio (ADACHI et al., 1993) e deambulasse em um corredor próprio de 20 metros por 10 minutos.

Aquisição da imagem de repouso:

A imagem em gama câmera iniciou-se 30 minutos após a injeção do radiofármaco, sendo a imagem adquirida por aproximadamente 15 minutos. Realizada a aquisição da imagem do repouso, solicitou-se que o paciente retornasse no período da tarde, após 4 horas da administração do radiofármaco (ACAMPA et al., 1998), para o exame com teste farmacológico com adenosina.

3.3.1.2 Imagem cintilográfica após teste farmacológico com adenosina:

Preparo do paciente:

No período da tarde, o paciente foi submetido a nova punção venosa. Introduziu-se um catéter intravenoso de curta permanência número 22 com as dimensões de 0,9 mm de diâmetro por 25 mm de comprimento, acoplou-se a este catéter um dispositivo com três vias de infusão (KROZEK, 1996). Injetou-se 2 ml de uma solução de heparina em uma das vias para evitar a coagulação no catéter. Utilizou-se um acesso venoso único, isto é, uma mesma via venosa para infusão de adenosina e do radiofármaco (KORKMAZ et al., 1994), em todos os pacientes.

Preparo da adenosina:

O cálculo da dose de infusão de adenosina se baseou no peso de cada paciente, estipulando-se a dose ideal em $140 \mu\text{g/kg/min}$. (WILSON et al., 1990), ou $0,84 \text{ mg/kg}$ em 6 minutos, tempo total do exame (VERANI et al., 1990). A adenosina disponível em nosso meio, apresenta-se com o nome comercial de Adenocard®, cada ampola com 2 ml, contendo 3 mg/ml . O número total de mililitros necessários para infusão da adenosina foi de $0,28 \text{ ml/kg}$ durante os 6 minutos do exame. Diluiu-se o volume encontrado em soro fisiológico (NaCl a 0,9%), até completar-se um volume total de 40 ml para ser infundido por 6 minutos em bomba infusora.

Protocolo de infusão de adenosina- 6 minutos:

1) Com acesso venoso adequado, o paciente foi encaminhado à sala de exame;

2) Com o paciente em posição supina, após preparo da pele, colocou-se os eletrodos (Meditrace® 200) para monitorização cardíaca contínua, utilizando 3 derivações: CM5, aVF e V2 (MASTROCOLLA et al., 1995). Utilizou-se o cabo DX 203 da Dixtal acoplado ao eletrodo e ao eletrocardiógrafo.

3) Verificou-se a pressão arterial em membro superior contralateral ao local de infusão da adenosina, com aparelho de esfigmomanômetro do tipo aneróide, previamente calibrado, e anotou-se os níveis tensionais antes do início da infusão da adenosina;

4) Utilizou-se programa específico de computador, Ergo-S versão 2.60, *software* da Dixtal, previamente programado, para registro eletrocardiográfico

durante teste farmacológico com adenosina- 6 minutos e no período pós teste. O cronômetro do computador foi utilizado como marcador de tempo durante o exame;

5) Realizou-se monitorização contínua da saturação arterial com oxímetro (3770 *oximeter*, Ohmeda);

6) Registrou-se o eletrocardiograma (ECG) convencional basal de 12 derivações e um registro basal das 3 derivações (CM5, V2 e aVF) com o eletrocardiógrafo da Dixtal, modelo Eletro Página, antes do início da infusão de adenosina;

7) O cardiologista responsável pelo exame, avaliou a indicação do exame, a história clínica do paciente, o ECG basal e afastou as contra-indicações para infusão de adenosina. O mesmo profissional realizou o protocolo de 6 minutos em todos os pacientes;

8) Iniciou-se o cronômetro do computador e a infusão de adenosina durante 6 minutos através de bomba infusora (Nutrimat II do Laboratório B. Braun), utilizando-se valores em mililitros por hora (ml/h), com vazão de infusão fixa em 400 ml/h;

9) Registrou-se o ECG de 3 derivações a cada minuto do exame, anotando-se a pressão arterial no terceiro minuto e no sexto minuto durante a infusão de adenosina;

10) O radiofármaco foi injetado no terceiro minuto (VERANI et al, 1990), pelo técnico nuclear, em um das 3 vias do dispositivo de infusão (“torneira”), mantendo-se as três vias livres. O radiofármaco foi injetado em *bolus*, rapidamente realizou-se a aspiração da seringa e reinfusão para “lavar” o resíduo. O local de infusão do radiofármaco foi próximo ao acesso venoso, a “torneira” esteve

acoplada ao catéter intravenoso, e o radiofármaco foi carregado para o interior da veia através da velocidade de infusão de adenosina (KORKMAZ, 1994). Após a completa vazão da solução de adenosina do frasco, injetou-se adicionalmente 20 ml de soro fisiológico (NaCl a 0,9%) neste frasco para “lavar” o equipo, isto é, infundir a solução de adenosina restante no equipo;

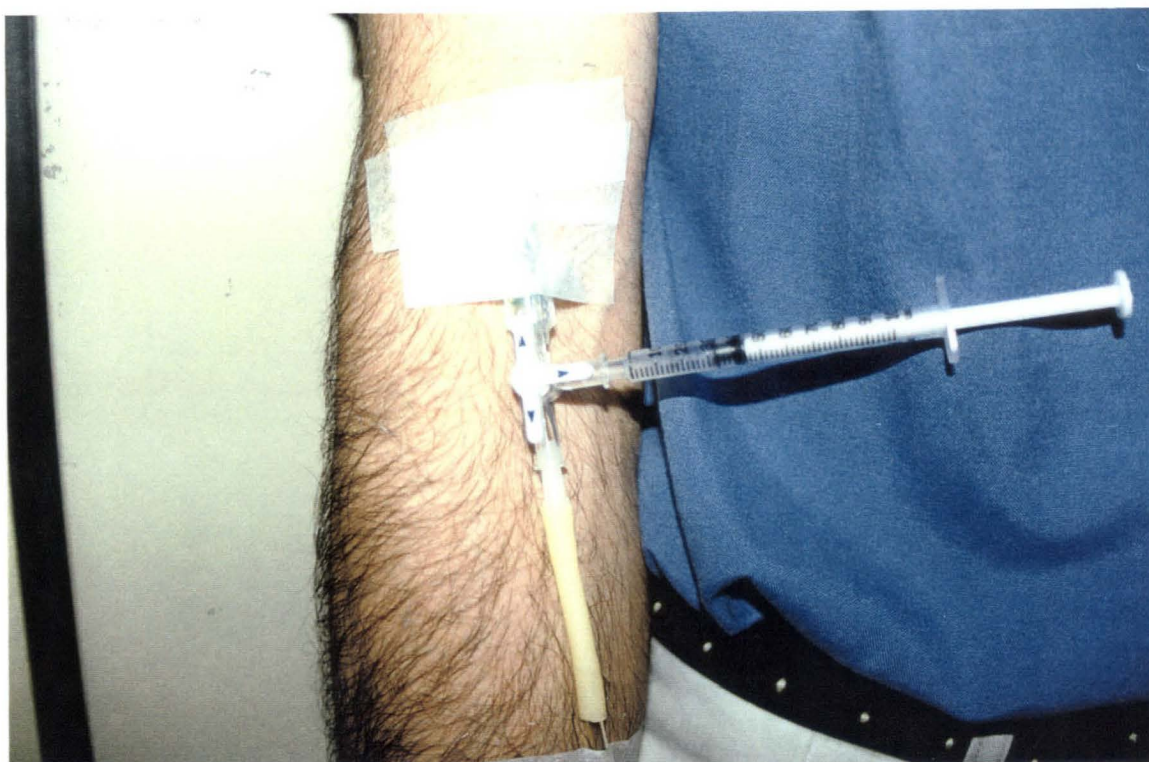


FIGURA 1 – ACESSO VENOSO DE TRÊS VIAS PARA INFUSÃO DE ADENOSINA E INJEÇÃO DO RADIOFÁRMACO

Observa-se as três vias livres ao fluxo durante a injeção do radiofármaco.

11) Após o término da infusão da adenosina, registrou-se dois traçados de ECG por dois minutos adicionais e verificou-se a pressão arterial no último minuto da avaliação pós teste;

12) Anotou-se os sintomas referidos, as alterações hemodinâmicas e eletrocardiográficas no laudo clínico do exame.

Radiofármaco:

Utilizou-se o radiofármaco tetrofosmim (Myoview®, Amersham) marcado com tecnécio-99m em todos os pacientes do estudo, na dose de 1110 MBq (30 mCi), o triplo da dose do repouso (ISKANDRIAN & VERANI, 1996), no terceiro minuto da infusão de adenosina.

Aquisição da imagem após adenosina-6 minutos:

Após a infusão de adenosina por 6 minutos, solicitou-se que o paciente novamente bebesse um copo com 180 ml de leite frio e deambulasse por 15 minutos. A imagem em gama câmera iniciou-se 30 minutos após a injeção do radiofármaco, sendo o tempo total de aquisição da imagem de 15 minutos. Realizada a aquisição da imagem de adenosina 6 minutos, solicitou-se que o paciente retornasse para a segunda fase do estudo, protocolo de adenosina 3 minutos, conforme o agendamento.

3.3.2. PROTOCOLO DE INFUSÃO DE ADENOSINA POR 3 MINUTOS

(Segunda fase do estudo)

Realizou-se a segunda fase do estudo no período da manhã e as imagens cintilográficas do repouso não foram repetidas. Utilizou-se a mesma metodologia do protocolo de infusão de adenosina em 6 minutos com exceção de:

- 1) Usou-se metade da dose: 0,42 mg/kg ou 0,14 ml/kg em 3 minutos, tempo total do exame;
- 2) Utilizou-se programa específico de computador, previamente programado, para registro eletrocardiográfico durante o teste farmacológico com adenosina- 3 minutos e no pós teste.
- 3) A vazão da bomba infusora foi de 800 ml/h durante os 3 minutos do exame;
- 4) Injetou-se o radiofármaco no segundo minuto na dose de 740 MBq (20 mCi);
- 5) Anotou-se a pressão arterial no segundo e terceiro minuto durante a infusão da adenosina;
- 6) O autor da pesquisa realizou o protocolo de 3 minutos em todos os pacientes e preencheu a ficha clínica do estudo.
- 7) Realizada a aquisição da imagem de adenosina 3 minutos, o paciente foi liberado.

3.4 RADIOFÁRMACO

Realizou-se o preparo do radiofármaco por técnico nuclear treinado e autorizado, em sala de área restrita, denominada de sala quente.

3.4.1 OBTENÇÃO DO TECNÉCIO-99m:

Obteve-se o tecnécio em um gerador separando-o do seu precursor, o molibdênio, que é um elemento instável. O molibdênio, com meia vida de 67 horas, mantido dentro do gerador aderido à coluna de alumina (Al_2O_3), foi distribuído pelo Instituto de Pesquisa Energéticas e Nucleares (IPEN). O tecnécio era separado do molibdênio após o contato com uma solução estéril contendo 6 ml de soro fisiológico a 0,9%, que foi transferida pela via de entrada de uma coluna em “U”, dentro do gerador. Esta solução (6 ml) contendo tecnécio, que sofreu o processo de eluição, foi retirada do gerador através da outra extremidade da coluna em “U”, via de saída, após o acoplamento de um frasco estéril com pressão negativa (ISKANDRIAN & VERANI, 1996). Gerou-se a solução de pertecnetato de sódio [Tc-99m], com meia vida física de 6 horas, utilizada na reconstituição do tetrofosmim.

3.4.2 PREPARO DO RADIOFÁRMACO

O fármaco tetrofosmim (Myoview®, Nycomed Amersham) liofilizado, foi mantido sob refrigeração a uma temperatura de 4 graus Celsius e foi reconstituído em temperatura ambiente com 8 ml de solução estéril, novamente diluída em soro fisiológico a 0,9%, de pertecnetado de sódio [Tc-99m], conforme orientação do

fabricante. Depois de 15 minutos da reconstituição o produto foi mantido sob refrigeração, sendo utilizado dentro de 6 horas do preparo. O radiofármaco preparado, tetrofosmim marcado com tecnécio-99m (Tc-99m-1,2-bis [bis (2-etoxietil) fosfino] etano, foi manipulado conforme as orientações de segurança da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN).

3.5 AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DA IMAGEM

As imagens cintilográficas de perfusão coronariana foram adquiridas na mesma gama câmara, nas duas fases do estudo.

Orientou-se os pacientes para não se moverem durante a aquisição das imagens. O paciente permaneceu em posição supina, deitado na mesa de exame com membro superior esquerdo abduzido e flexionado ao redor da cabeça.

Realizou-se cortes tomográficos, SPECT, durante a imagem do repouso e após o teste farmacológico com adenosina 3 e 6 minutos, porém neste último associado a avaliação conjunta da função ventricular esquerda: G-SPECT (*gated single photon emission computerized tomography*) (BERMAN & GERMANO, 1997; SMANIO et al., 1997).

3.5.1 GAMA CÂMARA

Utilizou-se uma gama câmara tomográfica, APEX SPX Cardial, Elscint Ltda. Haifa, Israel, de duas cabeças com campo visual retangular, com os detectores posicionados a 90 graus um do outro em formato de “L”, interligada à central de aquisição e à estação de trabalho, X PERT, Elscint.

Características da gama câmara: resolução 3.1mm, campo visual : 400 x 246 mm, trabalha com energias de 40 a 240 keV, apresenta 2 detectores fixos a 90 graus, cada detector apresenta um cristal de 3/8” de iodeto de sódio (NaI) e 51 tubos fotomultiplicadores. Utilizou-se o colimador, PC-45 Elscint de baixa energia e alta resolução.

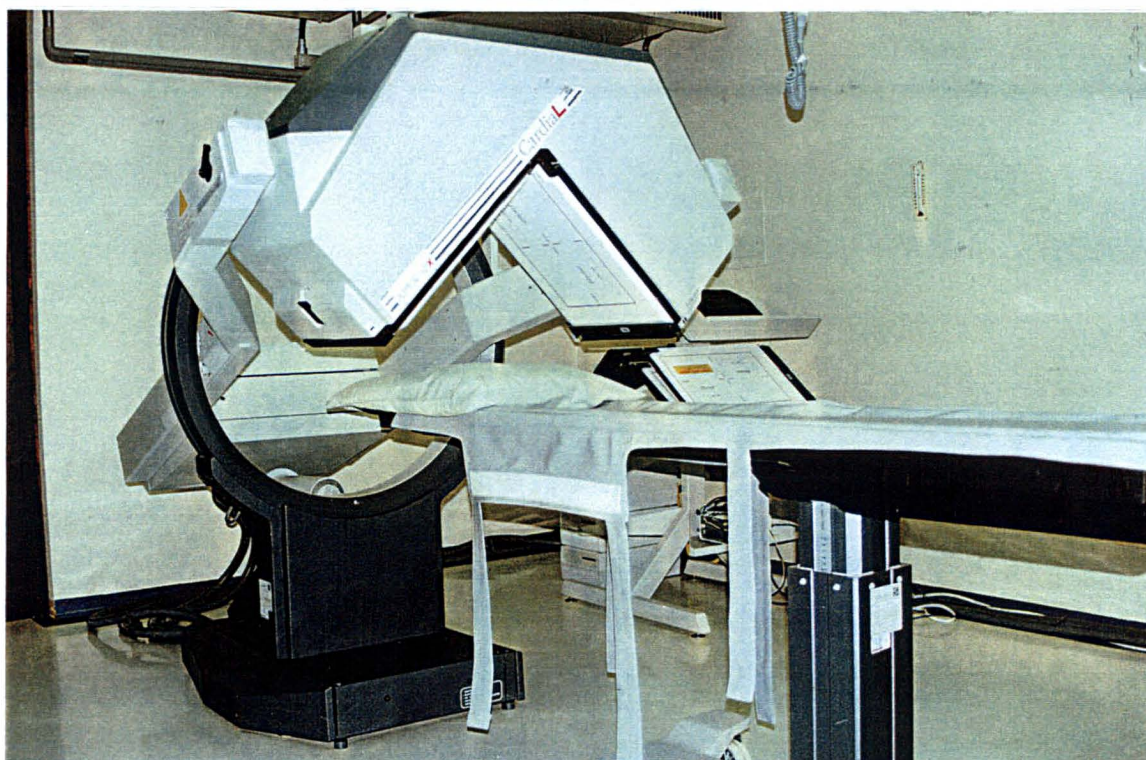


FIGURA 2 - FOTO DA GAMA CÂMARA UTILIZADA NO ESTUDO

Gama câmara tomográfica, APEX SPX Cardial, Elscint Ltda.
Observa-se dois detectores a 90° em formato de ‘L’

3.5.2 AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Múltiplas imagens tomográficas foram adquiridas através de uma varredura semi circular em um arco anterior de 180 graus sobre o paciente, partindo de 45 graus em projeção oblíqua anterior direita a 45 graus em projeção oblíqua posterior esquerda. Cada detector (cabeça) da gama câmara realizou uma rotação transaxial de 90 graus ao redor do paciente.

Imagem do repouso: obteve-se um total de 60 imagens, 30 imagens cada detector da gama câmara, a cada 3 graus. Utilizou-se o modo contínuo de aquisição, com duração de 30 segundos cada projeção.

Imagem após adenosina, realizada com G-SPECT para avaliação conjunta da perfusão miocárdica com a função ventricular esquerda: obteve-se um total de 480 imagens, 240 imagens cada detector da gama câmara. Utilizou-se o modo não contínuo de aquisição, chamado *step and shoot*, sincronizado com o batimento cardíaco (ISKANDRIAN & VERANI, 1996), com duração de 30 segundos cada rotação de 3 graus. O ciclo cardíaco (sístole – diástole - sístole), identificado pelo intervalo de ondas R-R no eletrocardiograma, foi dividido em 8 segmentos, cada qual com projeções independentes, somou-se as imagens dos 8 segmentos a cada ciclo cardíaco ocorrido em 30 segundos. Totalizou-se a cada 3 graus, 8 imagens compostas representantes da mesma fase do ciclo cardíaco.

Utilizou-se, tanto para as imagens do repouso quanto para imagens após adenosina, a matriz de 64x64 em *bite* (unidade de profundidade de memória utilizada durante a aquisição) e os dados foram armazenados em disquete (*zip disk*) para análise posterior.

3.5.3 PROCESSAMENTO DE IMAGENS

Efetuiu-se a reconstrução tomográfica transaxial computadorizada das múltiplas imagens planares, por retroprojeção e filtragem das informações espaciais e temporais armazenadas na matriz (ISKANDRIAN & VERANI, 1996). Utilizou-se o filtro de Butterworth, com uma frequência de corte de 0,35 ciclos por pixel para o repouso e para o teste farmacológico com adenosina, no protocolo de 6 e 3 minutos. As imagens transaxiais reconstruídas foram reorientadas conforme o eixo longo do coração gerando imagens com ângulo oblíquo. As imagens reorientadas foram dispostas nos seguintes eixos (ISKANDRIAN & VERANI, 1996):

- eixo curto: no plano oblíquo, perpendicular ao eixo longo do ventrículo esquerdo;
- eixo vertical longo: no plano sagital, perpendicular ao eixo curto;
- eixo horizontal longo: no plano coronal, paralelo ao eixo longo do ventrículo esquerdo.

Posicionou-se as imagens no monitor do computador segundo as orientações estabelecidas. (CARDIOVASCULAR IMAGING COMMITTEE, AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY; AMERICAN HEART ASSOCIATION; SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE, 1992):

Eixo curto: os cortes foram posicionados do ápice para base, no sentido septo interventricular à face lateral do ventrículo esquerdo.

Eixo vertical longo do ventrículo esquerdo: os cortes foram posicionados do septo interventricular em direção à face lateral, no sentido base ao ápice.

Eixo horizontal longo: os cortes foram posicionados da face inferior para a face anterior, no sentido septo interventricular à face lateral do ventrículo esquerdo, com o ápice voltado para cima.

Utilizou-se para análise do exame um monitor com escala colorida e em cinza, onde os cortes tomográficos, com 6 mm de espessura, foram dispostos de forma pareada: as imagens do teste farmacológico com adenosina na parte superior e as imagens correspondentes do repouso na parte inferior.

Para detectar artefatos de movimentação, atenuação e captação extracardiaca, as imagens foram avaliadas em movimento (*cine loop*) (ISKANDRIAN & VERANI, 1996). Não foram aplicadas correções para atenuação e dispersão.

3.5.4 MAPA POLAR

As imagens tomográficas foram quantificadas usando um mapa polar (*bull's eye*) computadorizado bidimensional, representando a distribuição tridimensional relativa de atividade do radionuclídeo no ventrículo esquerdo. Foi reconstruído através dos cortes tomográficos do eixo curto, do ápice para a base, em anéis concêntricos, com o ápice do ventrículo esquerdo no centro do mapa polar (GARCIA et al., 1985). Utilizou-se o banco de dados normais, norte-americano, programa de *software* chamado CEQUAL (*Cedars Emory Quantitative Analysis*). O programa registra como alteração de perfusão a diminuição na contagem de atividade no mapa polar maior que 2.5 desvios padrões em relação à

correspondente atividade neste banco de dados formado por pacientes com baixa probabilidade de DAC (DEPASQUALE et al., 1988; MAHMARIAN et al., 1993).

3.5.5 *GATED* SPECT:

Para imagens sincronizadas com os batimentos cardíacos, *gated* SPECT, utilizou-se o cabo de ECG Accu Sync 4M, Milford, USA, com os eletrodos posicionados sobre o tórax do paciente: um eletrodo na região infraclavicular direita e dois eletrodos subcostais à esquerda e à direita, para obtenção do traçado de eletrocardiograma e identificação de ondas “R” pelo computador para determinação do ciclo cardíaco. A função ventricular durante o exame de perfusão miocárdica foi obtida por um algoritmo que determina automaticamente e em 3 dimensões a superfície do endocárdio e do epicárdio. As medidas da fração de ejeção foram obtidas entre os intervalos da diástole final e sístole final (GERMANO et al., 1995).

3.6 ANÁLISE COMPARATIVA DAS IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA 3 E 6 MINUTOS

As imagens de perfusão miocárdica com adenosina 3 e 6 minutos foram inicialmente analisadas e classificadas de forma conjunta por 2 médicos nucleares experientes em cardiologia nuclear (NISHIMURA et al., 1992; AMANULLAH et al., 1997). Um especialista trabalhava no serviço onde os dados foram coletados e

o outro, de São Paulo, foi especialmente convidado para este fim. Não lhes foi permitido o conhecimento de dados clínicos do paciente e do protocolo de infusão de adenosina utilizado, se 3 ou 6 minutos. Os parâmetros utilizados na avaliação de imagens foram obtidos por consenso entre os observadores, na impossibilidade de acordo entre eles, um terceiro observador reviu as imagens e foi aceito o terceiro julgamento (NISHIMURA et al., 1992; AMANULLAH et al., 1997). Os observadores antes da avaliação dos segmentos padronizaram os cortes tomográficos (*frame*) a serem utilizados na região apical, média e basal do VE e a escala de cor escolhida para graduação dos segmentos. Os defeitos considerados como secundários à atenuação foram graduados em escore 2 e foi feita a referência sobre a ocorrência de atenuação no laudo, nesta situação o resultado do exame foi considerado normal (AMANULLAH et al., 1996).

O reprocessamento dos exames com adenosina 6 minutos e o processamento dos exames com adenosina 3 minutos foram realizados na clínica pelo médico nuclear do serviço em conjunto com o autor do estudo. Os exames foram aleatoriamente distribuídos, identificados por um número de 1 a 80, e exibidos em seqüência. Realizou-se a interpretação das imagens no monitor do computador, com os cortes tomográficos dispostos nos 3 eixos do coração (eixos curto, vertical longo e horizontal longo), com acesso à escala de cor e visualização tridimensional do coração em movimento, se necessário (ISKANDRIAN & VERANI, 1996). Esta avaliação foi feita de forma consecutiva e em tempo hábil.

3.6.1 ANÁLISE QUALITATIVA DAS IMAGENS

3.6.1.1 Segmentos miocárdicos (Anexo 2)

Selecionou-se 16 segmentos do ventrículo esquerdo assim distribuídos (ISKANDRIAN & VERANI, 1996):

Eixo curto, ao nível do ápice (4 segmentos):

- anterior, septal, inferior, lateral.

Eixo curto, na porção média, entre a base e o ápice (6 segmentos):

- anterior, antero-septal, infero-septal, inferior, infero-lateral, antero-lateral.

Eixo curto, ao nível da base (6 segmentos):

- anterior, antero-septal, infero-septal, inferior, infero-lateral, antero-lateral.

3.6.1.2 Intensidade de captação do tetrofosmim marcado com tecnécio-99m nos diferentes segmentos:

Graduou-se os defeitos de perfusão miocárdica em uma escala de 0 a 3, de acordo com a intensidade (VERANI et al., 1990, TAKEISHI et al., 1994):

3: captação normal do radiofármaco pelo miocárdio;

2: hipocaptação discreta;

1: hipocaptação moderada a importante;

0: ausência de captação do radiofármaco pelo miocárdio.

3.6.1.3 Reversibilidade:

As imagens de perfusão miocárdica do teste farmacológico com adenosina foram comparadas com as imagens do repouso. Os defeitos de perfusão de cada

segmento foram analisados e classificados quanto a sua reversibilidade em reversível, parcialmente reversível e não reversível ou fixo. Segmento considerado como defeito de perfusão reversível ou com hipoperfusão transitória: hipocaptação do radiofármaco durante adenosina, e normal no repouso. Não reversível ou com hipoperfusão persistente: hipocaptação do radiofármaco durante adenosina que persiste no repouso. Parcialmente reversível ou hipoperfusão persistente associada a hipoperfusão transitória: hipocaptação do radiofármaco durante adenosina com melhora parcial no repouso (CHALELA, 1993).

Chamou-se hipoperfusão transitória de isquemia, hipoperfusão persistente de fibrose e hipoperfusão persistente associada a hipoperfusão transitória de isquemia associada a fibrose (VERANI et al., 1990).

3.6.1.4 Distribuição vascular:

Classificou-se os segmentos com defeitos de perfusão miocárdica conforme sua distribuição vascular (NISHIMURA et al., 1991):

Artéria coronária esquerda, ramo interventricular anterior: segmentos anterior, antero-septal, antero-lateral.

Artéria coronária esquerda, ramo circunflexo: segmentos lateral e infero-lateral.

Artéria coronária direita: segmentos inferior e infero-septal.

Os defeitos de perfusão isolados do ápice, não foram correlacionados com nenhum território vascular, quando associados com outros defeitos de perfusão tiveram distribuição vascular na dependência destes outros segmentos (NISHIMURA et al., 1991).

3.6.1.5 Classificação final:

As imagens com teste farmacológico com adenosina 3 e 6 minutos tiveram como classificação final:

Exame normal ou anormal. Exame normal: distribuição homogênea do radiofármaco nas imagens com adenosina e no repouso. Os exames com discreta hipocaptação do radiofármaco, interpretado como fator de atenuação pelos observadores, foi considerado normal. Exame anormal, com hipocaptação transitória, persistente ou transitória associada a persistente.

3.6.2 ANÁLISE QUANTITATIVA DAS IMAGENS

As imagens do teste farmacológico com adenosina 3 e 6 minutos foram quantificadas para comparação. A extensão da lesão foi coletada pelo autor utilizando-se do mapa polar que apresenta os resultados automaticamente em cada exame de CMP (GARCIA et al., 1985). Este valor foi estimado pelo percentual de anormalidade presente em relação a área total do mapa polar, que representa o ventrículo esquerdo. Considerou-se defeito de perfusão focal uma extensão maior ou igual a 3%. Quando os defeitos de perfusão não eram contíguos, somou-se o valor percentual de cada local (MAHMARIAN et al., 1993).

3.7 ANÁLISE DA FUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA:

A fração de ejeção foi obtida através do método de quantificação automático (GERMANO et al, 1995), pelo técnico do serviço.

3.8 MÉTODO ESTATÍSTICO

Recorreu-se à análise descritiva dos dados através de tabelas e figuras.

Para a comparação dos dados foram utilizados o teste paramétrico “*t de Student*” pareado (pelo programa de computador *Primer of Biostatistics*) e o não-paramétrico “Qui-Quadrado com correção de Yates” (pelo programa de computador Epi-Info), para amostras independentes e relacionadas. A concordância entre as imagens foram avaliadas com o teste de kappa.

O nível de significância ou probabilidade de significância mínimo adotado foi de 5%.

4. RESULTADOS

Durante o período de janeiro a abril de 1999, 43 pacientes foram amostrados. Dois pacientes foram excluídos por não terem completado as duas fases do estudo. Um paciente realizou a primeira fase do protocolo (infusão de adenosina 6 minutos), porém não retornou para a segunda fase devido aos efeitos colaterais apresentados durante o exame. O segundo paciente não terminou a primeira fase do estudo, sendo necessária a interrupção da infusão de adenosina, devido à intensidade dos sintomas. Ambos referiram dispnéia durante a infusão de adenosina-6 minutos, sendo em um paciente associada à dor torácica, sem características típicas de angina de peito. Outro paciente, realizou as duas fases do estudo, porém foi excluído por motivo técnico. As imagens de 6 minutos não puderam ser reprocessadas por problemas no armazenamento.

Dos 40 pacientes avaliados, 37,5% eram do sexo feminino e 62,5% do sexo masculino. A idade variou de 31 a 83 anos, com média de $60,5 \pm 13,93$ anos (média \pm desvio-padrão), pacientes com idade superior a 75 anos foram 10% da amostra.

O tempo entre a primeira e a segunda fase do estudo foi de $7,45 \pm 2,69$ dias.

4.1 PARÂMETROS CLÍNICOS

4.1.1 FATORES DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

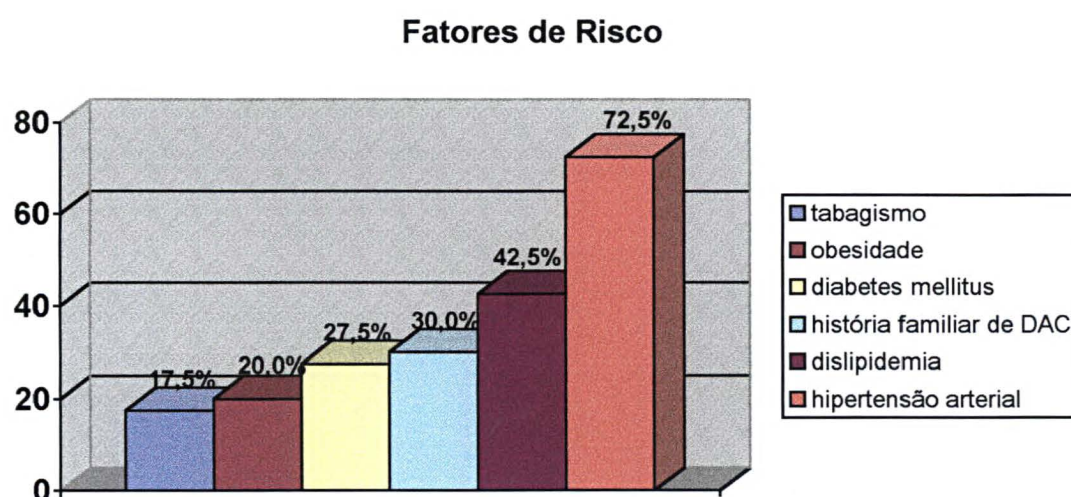
Entre os pacientes avaliados, 3 (7,5%) não apresentavam nenhum fator de risco para DAC, 12 (30%) apresentavam pelo menos 1 fator e 25 (62,5%) apresentavam 2 ou mais fatores de risco (tabela 1).

TABELA 1: PRESENÇA DE FATOR DE RISCO PARA DAC

PACIENTES	NÚMERO	VALOR PERCENTUAL
Sem fator de risco	3	7,5%
1 fator de risco	12	30%
2 ou mais fatores de risco	25	62,5%

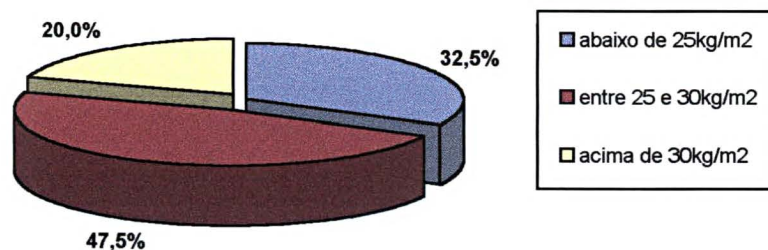
A distribuição percentual dos fatores de risco nesta população, em ordem crescente de frequência, pode ser observada na figura 3.

FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO



Para definição de obesidade foi calculado o índice de massa corporal, que variou de 19,9 a 38,2 kg/m², com média de $27,25 \pm 3,84$ kg/m². Os obesos foram 20% da amostra, 47,5% apresentavam excesso de peso e 32,5% apresentavam índice de massa corporal abaixo de 25 kg/m² (figura 4).

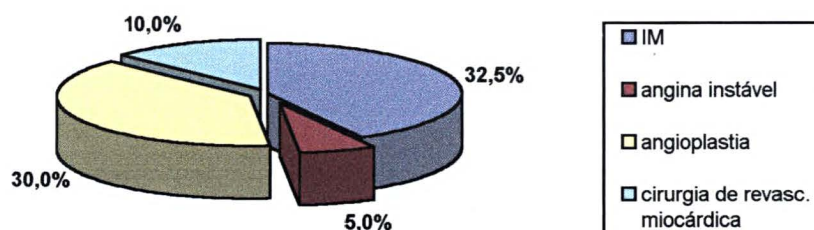
FIGURA 4: ÍNDICE DE MASSA CORPORAL



4.1.2 HISTÓRIA DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Observou-se que 21 pacientes (52,5%) apresentavam história de doença arterial coronariana: 32,5% apresentavam história de IM prévio, 30% haviam se submetido à angioplastia coronariana, 10% à cirurgia de revascularização miocárdica e 2 pacientes (5%) apresentavam história recente de angina instável. Haviam 9 pacientes, entre os que apresentavam história de doença arterial coronariana, que foram categorizados em mais de uma classe (figura 5).

FIGURA 5: CARDIOPATIA ISQUÊMICA PRÉVIA



4.1.3 MEDICAÇÕES CARDIOLÓGICAS

Pacientes em uso de digital compreenderam 7,5% da amostra, entre estes pacientes, 1 (2,5%) usava medicação antiarrítmica concomitante.

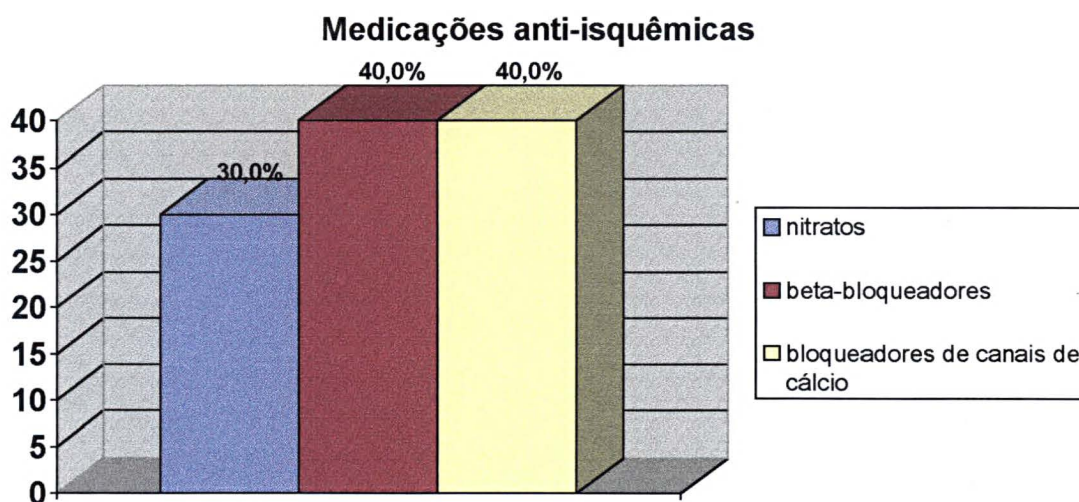
Selecionou-se o uso de medicações com propriedades anti-isquêmicas, definidas como pertencentes ao grupo dos nitratos, β -bloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio. Demonstrou-se que 22,5% dos pacientes não utilizavam este grupo de medicações, 50% utilizavam pelo menos uma das medicações e 27,5% estavam em uso de 2 ou mais medicações anti-isquêmicas (tabela 2).

TABELA 2: USO DE MEDICAÇÕES ANTI-ISQUÊMICAS

MEDICAÇÕES ANTI-ISQUÊMICAS	NÚMERO	VALOR PERCENTUAL
Ausente	9	22.5%
1 medicação	20	50%
2 ou mais medicações	11	27,5%

A distribuição percentual do uso de medicações anti-isquêmicas nesta população, em ordem crescente de frequência, pode ser observada na figura 6.

FIGURA 6: USO DE MEDICAÇÕES ANTI-ISQUÊMICAS

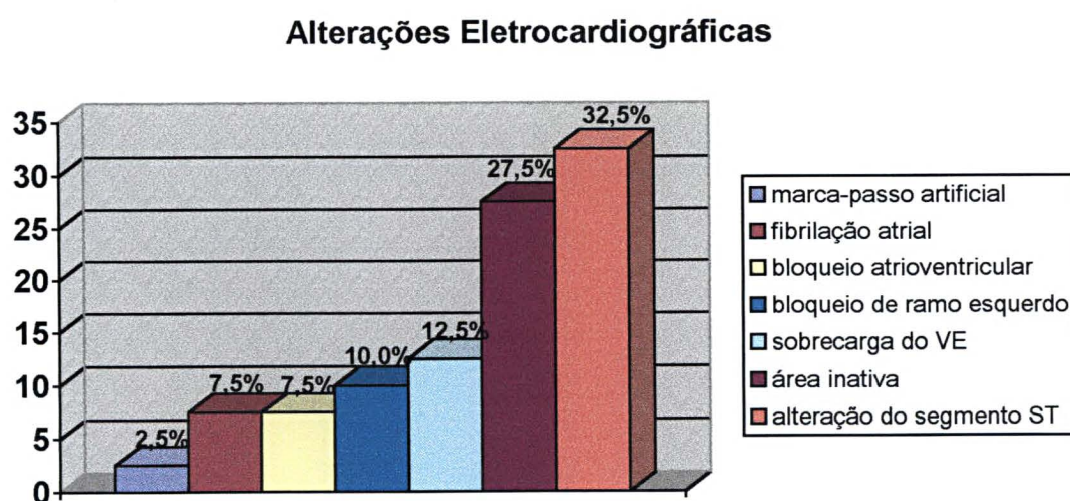


4.1.4 ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS

As alterações eletrocardiográficas prévias estavam presentes em 65% dos pacientes amostrados, alguns pacientes apresentavam mais de uma alteração.

Observou-se a presença das seguintes alterações no eletrocardiograma de repouso: alteração do segmento ST, área eletricamente inativa, sobrecarga ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo do feixe de His, fibrilação atrial, bloqueio atrioventricular de 1º grau e espículas de marca-passo artificial (figura 7).

FIGURA 7: ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS



4.2 DADOS OBTIDOS DURANTE INFUSÃO DE ADENOSINA NOS PROTOCOLOS DE 3 E 6 MINUTOS

4.2.1 EFEITOS COLATERAIS

A presença de efeitos colaterais foi referida em 29 (72,5%) pacientes durante a infusão de adenosina por 3 minutos e em 30 (75%), durante infusão por 6 minutos ($p = 0,79$). Os sintomas mais frequentes foram: sensação de calor, dor

torácica, cefaléia e dispnéia. Classificados como “outros” estavam náusea, dor abdominal, dor na garganta e gosto metálico na boca (tabela 3).

TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DOS EFEITOS COLATERAIS

EFEITOS COLATERAIS	3 MINUTOS		6 MINUTOS		P
	%	(n)	%	(n)	
Sensação de calor	45	(18)	37,5	(15)	0,49
Dor torácica	25	(10)	22,5	(9)	0,79
Cefaléia	15	(6)	30	(12)	0,10
Dispnéia	12,5	(5)	12,5	(5)	1,0
Outros	27,5	(11)	22,5	(9)	0,60

4.2.2 PARÂMETROS HEMODINÂMICOS

Observou-se uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, e um aumento da frequência cardíaca entre o início do exame e o momento da injeção do radiofármaco em ambos os protocolos (tabela 4).

TABELA 4: ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS

VARIAÇÃO TENSIONAL	3 MINUTOS		6 MINUTOS		P
	média	+ DP	média	+ DP	
Pressão arterial sistólica	-6,5	11,8	-7,8	9,6	0,59
Pressão arterial diastólica	-3,5	6,6	-3,72	5,9	0,88
Variação da frequência cardíaca	+12,3	9,7	+12,5	9,7	0,92

4.2.3 PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS

Demonstrou-se infradesnível do segmento ST em 5% dos pacientes durante o protocolo de infusão de adenosina por 3 minutos e em 12,5% durante o protocolo de 6 minutos ($p=0,40$). O desenvolvimento de bloqueio atrioventricular do primeiro grau durante a infusão de adenosina por 3 e 6 minutos foi de 2,5%. O mesmo paciente apresentou BAV de 1º grau nos dois protocolos. Não foram observados distúrbios transitórios de condução atrioventricular de segundo ou terceiro graus. O aumento do intervalo PR, sem critérios de desenvolvimento de BAV de 1º, ocorreu em 5% dos pacientes durante a infusão de adenosina por 3 minutos e em 17,5%, durante a infusão de adenosina por 6 minutos. Esta diferença foi considerada não significativa, $p=0,47$ (tabela 5).

TABELA 5: PARÂMETROS ELETROCARDIOGRÁFICOS

TRAÇADOS DO ECG	3 MINUTOS		6 MINUTOS		P
	%	(n)	%	(n)	
Infradesnível segmento ST	5	(2)	12,5	(5)	0,40
BAV de 1º Grau	2,5	(1)	2,5	(1)	0,47
Aumento do intervalo PR	5	(2)	17,5	(7)	0,15

4.3 CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO

As imagens de perfusão miocárdica obtidas com adenosina por infusão de 3 e 6 minutos, não mostraram diferenças estatísticas entre o número de exames alterados, 29 (72,5%) e 27 (67,5%), respectivamente ($p=0,62$) (figura 8).

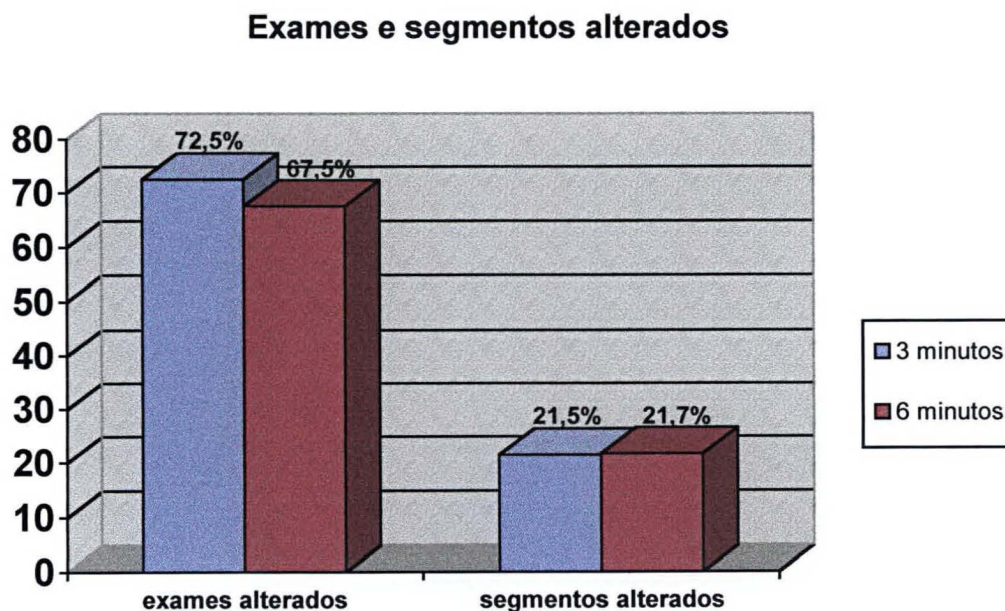
A concordância no resultado dos exames de CMP, normal versus alterado, entre os dois protocolos de infusão de adenosina mostrou alta correlação (kappa de 0,88).

4.3.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS SEGMENTOS DO MIOCÁRDIO

O número de segmentos alterados entre os protocolos de 3 e 6 minutos foram de 138 em 640 segmentos (21,5%) e 139 em 640 segmentos (21,7%), respectivamente ($p=0,94$) (figura 8).

A concordância entre o número de segmentos normais e alterados foi de 91,4%, 585 em 640 segmentos (kappa de 0,63).

FIGURA 8: COMPARAÇÃO PERCENTUAL ENTRE EXAMES E SEGMENTOS ALTERADOS



4.3.1.1 Quanto à intensidade de captação do radiofármaco:

As alterações de perfusão dos segmentos foram comparadas quanto à intensidade de captação anormal do radiofármaco: graduação 2, 1 e 0. As diferenças não foram estatisticamente significativas quanto ao grau de captação por segmento em relação ao número total de segmentos, e o grau de captação por paciente (tabela 6).

TABELA 6: COMPARAÇÃO DE IMAGENS POR SEGMENTOS EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DE CAPTAÇÃO DO RADIOFÁRMACO

SEGMENTO	3 MINUTOS		6 MINUTOS		P
	%	(n)	%	(n)	
Graduação 2/640 segmentos	12,65	(81)	11,25	(72)	0,43
Graduação 1/640 segmentos	7,5	(48)	9,06	(58)	0,31
Graduação 0/640 segmentos	1,4	(9)	1,4	(9)	1,0
Graduação 2/40 pacientes	72,5	(29)	65	(26)	0,46
Graduação 1/40 pacientes	37,5	(15)	45	(18)	0,49
Graduação 0/40 pacientes	7,5	(3)	7,5	(3)	0,67

4.3.1.2 Quanto à reversibilidade:

As alterações de perfusão dos segmentos foram comparadas quanto à reversibilidade: isquemia, fibrose e isquemia associada à fibrose. Não houve diferença estatística na análise comparativa entre as imagens com adenosina por 3 e 6 minutos quanto ao tipo de reversibilidade por segmento em relação ao número total de segmentos, e o tipo de reversibilidade por paciente (tabela 7).

TABELA 7: COMPARAÇÃO DE IMAGENS POR SEGMENTOS EM RELAÇÃO À REVERSIBILIDADE DOS DEFEITOS DE PERFUSÃO

SEGMENTO	3 MINUTOS		6 MINUTOS		P
	%	(n)	%	(n)	
Isquemia/640 segmentos	1,56	(10)	1,25	(8)	0,63
Fibrose/640 Segmentos	15,31	(98)	14,53	(93)	0,69
<u>Isquemia e fibrose</u> 640 Segmentos	3,43	(22)	4,68	(30)	0,25
Isquemia/40 pacientes	12,5	(5)	12,5	(5)	1,0
Fibrose/40 pacientes	60	(24)	55	(22)	0,65
<u>Isquemia e fibrose</u> 40 pacientes	12,5	(5)	20	(8)	0,36

4.3.1.3 Quanto à distribuição vascular:

As alterações de perfusão dos segmentos foram comparadas quanto à sua localização: territórios da artéria coronária esquerda, ramo interventricular anterior (RIA) e ramo circunflexo (RCX), e território da artéria coronária direita (ACD) (tabela 8).

TABELA 8: TERRITÓRIO VASCULAR COMPROMETIDO, ANÁLISE VISUAL OU QUALITATIVA

TERRITÓRIO VASCULAR	3 MINUTOS		6 MINUTOS		P
	%	(n)	%	(n)	
RIA/Visual	35	(14)	32,5	(13)	0,81
RCX/Visual	10	(4)	10	(4)	0,70
ACD/Visual	45	(18)	45	(18)	1,0

4.3.2 EXTENSÃO DO DEFEITO DE PERFUSÃO POR MÉTODO QUANTITATIVO

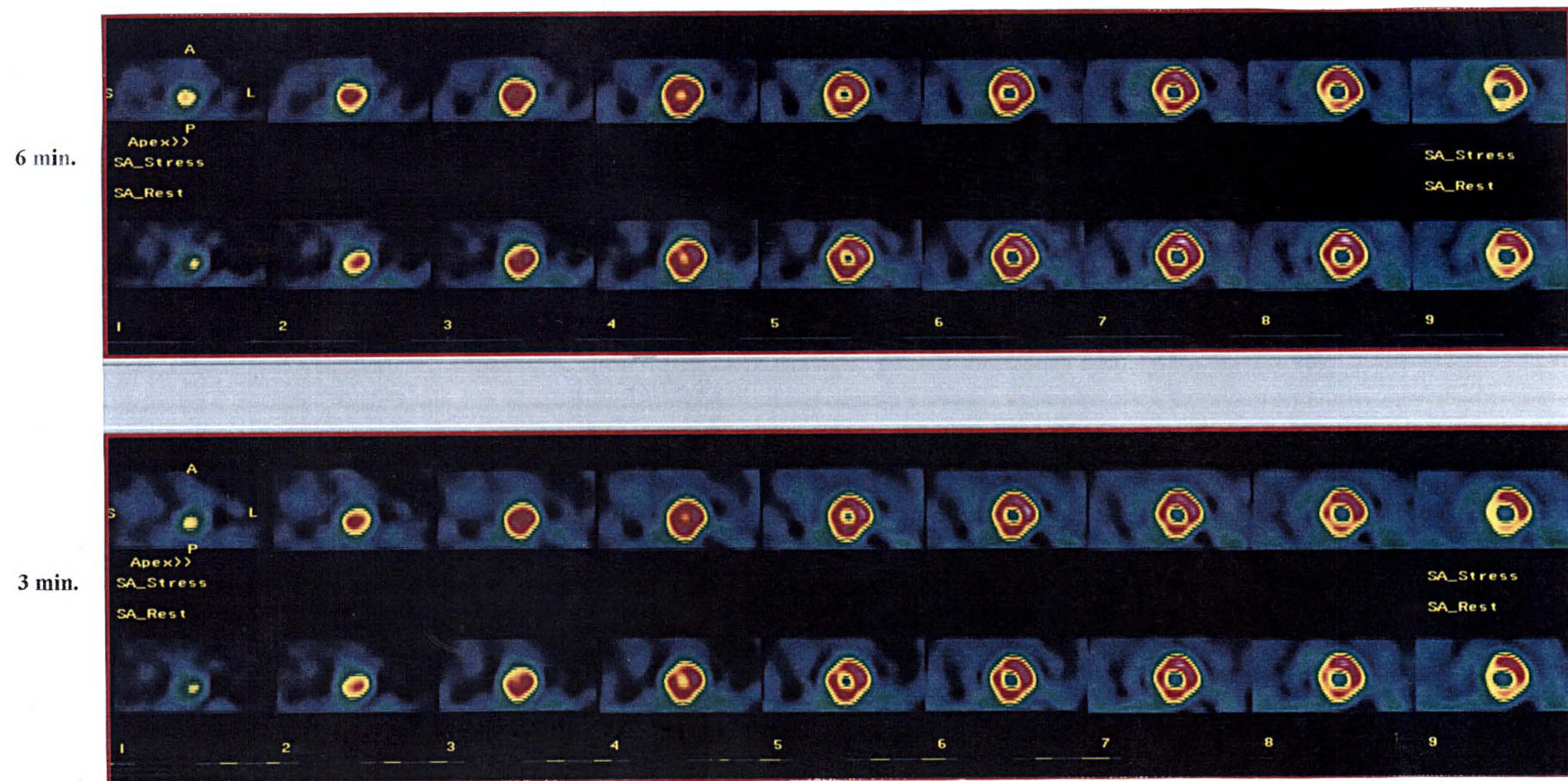
A extensão do defeito de perfusão foi de $11,47 \pm 13,21$ % com infusão de adenosina por 3 minutos, e de $12,17 \pm 14,33$ % por 6 minutos, $p= 0,82$.

4.4 AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi analisada de modo conjunto com a cintilografia de perfusão miocárdica em 37 pacientes, sendo excluídos 3 pacientes com fibrilação atrial.

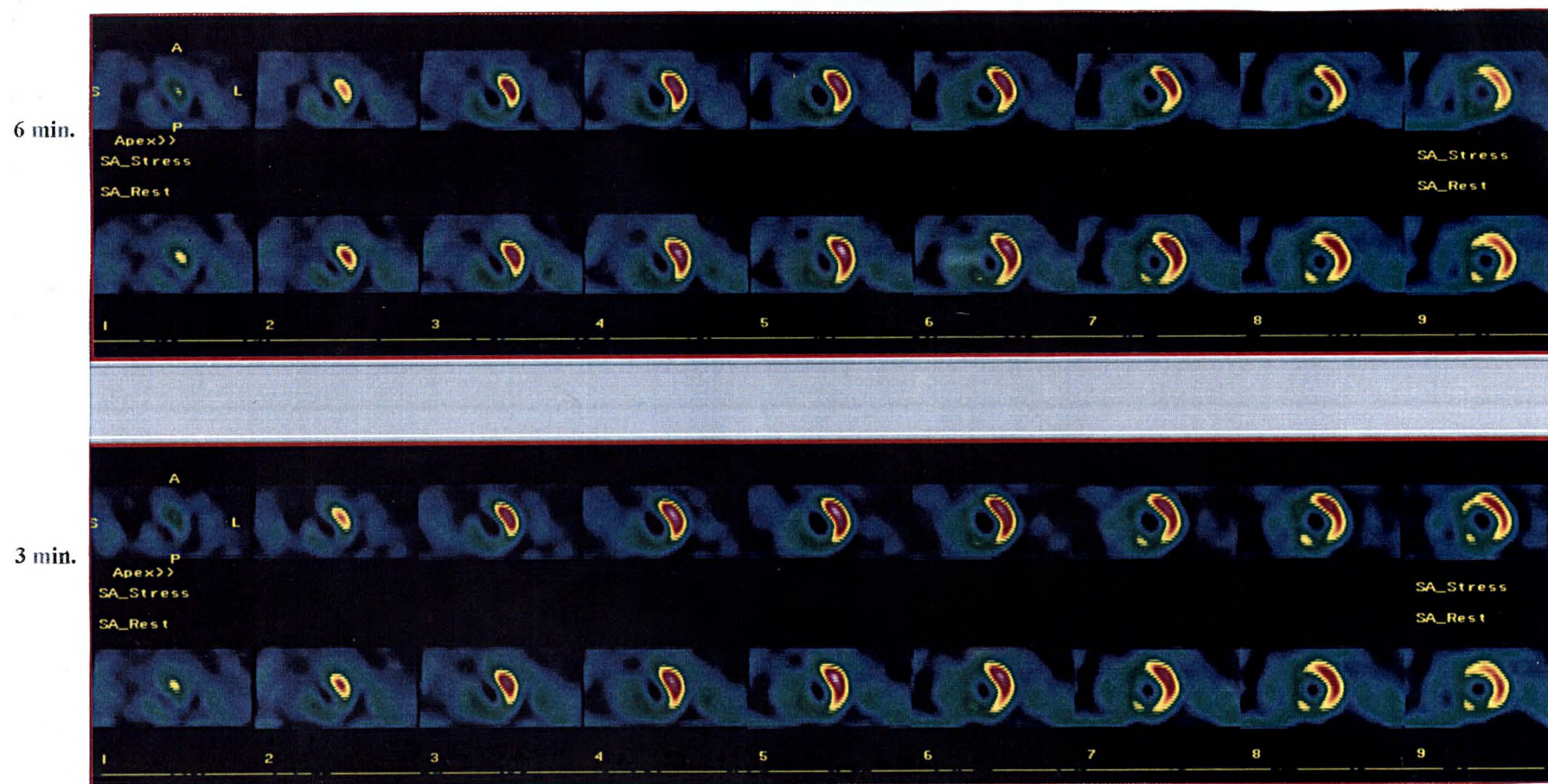
A fração de ejeção com o protocolo de adenosina por 3 minutos foi de $49,37 \pm 13,16$ % e de $50,18 \pm 13,48$ % com o protocolo de 6 minutos, $p= 0,79$.

FIGURA 9: IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA - 6 E 3 MINUTOS



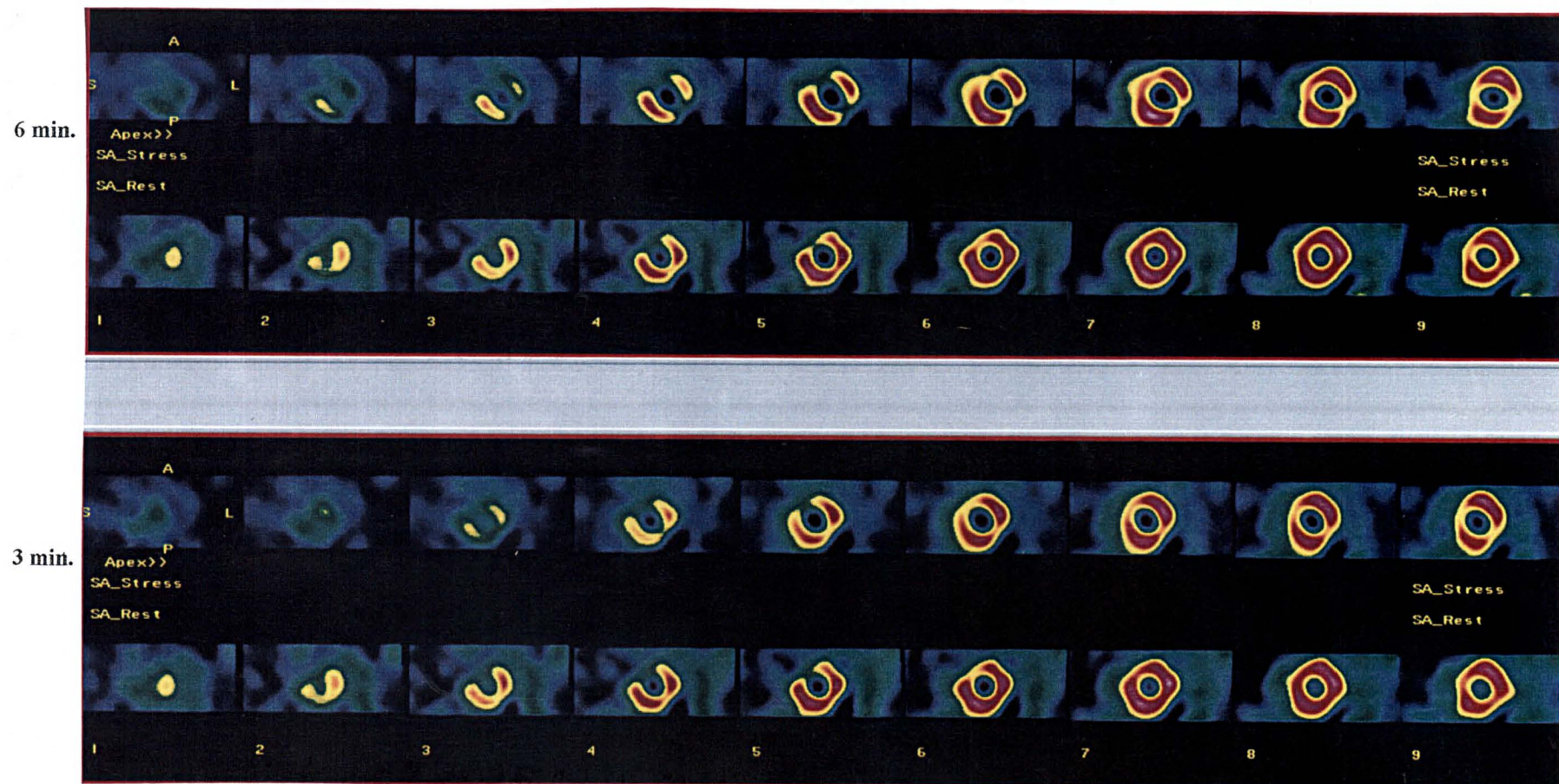
Paciente n. 04. Cintilografia miocárdica de perfusão normal. Exame sem defeitos de perfusão.

FIGURA 10: IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA - 6 E 3 MINUTOS



Paciente n. 13. Cintilografia miocárdica de perfusão anormal. Hipoperfusão persistente ântero-septal, septal, apical e inferior.

FIGURA 11: IMAGENS DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO COM ADENOSINA - 6 E 3 MINUTOS



Paciente n. 15. Cintilografia miocárdica de perfusão anormal. Hipoperfusão transitória na parede ífero-lateral e na porção médio basal da parede ântero-septal e hipoperfusão persistente com discreto componente de hipoperfusão transitória na parede ântero-apical do VE.

5. DISCUSSÃO

5.1 RESULTADOS OBTIDOS

O teste farmacológico é responsável por aproximadamente 30% dos exames realizados em cintilografia miocárdica de perfusão (VERANI, 1993). No nosso meio a experiência com o uso de adenosina para este fim é pequena e em função do custo, a droga mais utilizada é o dipiridamol. A principal vantagem da adenosina em relação ao dipiridamol está na meia vida extremamente curta, o que oferece maior segurança durante o exame. Em alguns serviços dos Estados Unidos, o uso de adenosina praticamente substituiu o dipiridamol nos exames de perfusão miocárdica com radionuclídeos (VERANI, 1993).

O início rápido de ação da adenosina, de 84 ± 46 segundos (WILSON et al., 1990) e o uso de adenosina em infusão por 4 minutos (O'KEEFE et al., 1995), estimularam esta análise comparativa, no mesmo paciente, entre o protocolo convencional de infusão de adenosina por 6 minutos e o protocolo sugerido de 3 minutos em exames de cintilografia miocárdica de perfusão. A validação do protocolo de infusão de adenosina por 3 minutos em imagens de perfusão miocárdica reduziria o tempo de exame, o tempo de exposição dos pacientes aos efeitos colaterais, reduziria o custo e aumentaria sua aplicabilidade.

Este estudo demonstrou não haver diferença estatística entre os protocolos de 3 e 6 minutos, em relação aos resultados de imagens e aos demais parâmetros observados.

O número de exames alterados foi similar entre os dois protocolos, 72,5% com adenosina-3 minutos e 67,5% com adenosina-6 minutos ($p=0,62$), com kappa

de 0,88 que demonstra alta correlação entre os resultados. Dois pacientes tiveram o resultado alterado com o protocolo de 3 minutos e não tiveram no protocolo de 6 minutos; um paciente apresentou hipoperfusão persistente na parede inferior, que pode ter sido secundária a artefatos de atenuação, e outro apresentou hipoperfusão transitória (isquemia) discreta na região ântero-apical. Como não foi objetivo do trabalho a comparação dos dados com cinecoronariografia, não se pode inferir a acurácia diagnóstica deste exame. Foram encontrados apenas três artigos que avaliaram protocolos alternativos de infusão de adenosina (VILLEGAS et al., 1993; O'KEEFE et al., 1995; OZENNE et al., 1999), sendo que dois estudos eram retrospectivos e compararam os resultados com cinecoronariografia, mostrando elevada acurácia diagnóstica (O'KEEFE et al., 1995; OZENNE et al., 1999).

Villegas e colaboradores (1993) também obtiveram uma boa concordância (89%) na detecção de segmentos normais e anormais, comparando também os protocolos de 3 e 6 minutos. No entanto, a concordância diminuiu em relação à reversibilidade, com um número maior de segmentos com fibrose observados durante o protocolo de 3 minutos. O presente estudo não observou estes achados. Ressalte-se, todavia, que o estudo supracitado foi realizado com imagens planares e tálio-201, sem a técnica de reinjeção, em uma pequena amostra de 11 pacientes.

A concordância entre o número de segmentos normais e alterados foi de 585 segmentos em um total de 640 (91,4%). Um número significativo de segmentos normais, aproximadamente 78%, e o predomínio de hipoperfusão persistente (fibrose), pode ter influenciado favoravelmente este resultado.

Este número elevado de segmentos normais foi encontrado em pacientes que apresentavam indicação clínica de cintilografia miocárdica de perfusão, em uma população onde 92,5% dos pacientes apresentavam pelo menos 1 fator de

risco para DAC, 52,5% tinham história de cardiopatia prévia, 27,5% área eletricamente inativa no ECG e 10% com BRE.

A avaliação da extensão da lesão pelo mapa polar ou bull's eyes, utilizado como parâmetro quantitativo de comparação entre imagens, também demonstrou resultados similares entre os protocolos, $p= 0,82$. Utilizou-se o banco de dados normal americano, na ausência de um banco de dados local com as características da população em estudo. O percentual de extensão da lesão obtido pode não representar o valor real para esta população em estudo, no entanto como o mesmo banco de dados foi aplicado para ambos os protocolos, o resultado é válido para fins de comparação.

Na avaliação da função ventricular esquerda, 3 pacientes com fibrilação atrial foram excluídos da análise da fração de ejeção devido à variação da FC, e maior variabilidade de intervalos R-R que limitam a avaliação desta análise. A fração de ejeção de 37 pacientes foi obtida pelo modo automático (GERMANO et al., 1995), novamente não demonstrando diferenças estatísticas em relação ao tempo de infusão de adenosina, $p= 0,79$.

A incidência de efeitos colaterais foi igualmente elevada nos dois protocolos, 72,5% durante a infusão de adenosina por 3 minutos e 75% durante a infusão de adenosina por 6 minutos. A infusão de adenosina por 3 minutos não diminuiu a incidência de efeitos colaterais, porém diminuiu o tempo de duração dos mesmos devido ao menor tempo de exame. Este achado é diferente dos resultados obtidos por Villegas e colaboradores (1993) que demonstraram uma frequência significativamente menor de efeitos colaterais durante o protocolo de 3 minutos. No entanto, estes dados estão de acordo com as observações de O'Keefe e colaboradores (1995) que mostraram incidência similar de efeitos colaterais com

o protocolo reduzido de infusão de adenosina. A presença de efeitos colaterais se relaciona com a estimulação dos receptores de adenosina (SHRYOCK & BELARDINELLI, 1997), podendo demonstrar indiretamente a ação da droga no organismo. Entre os pacientes que participaram do estudo, nenhum recebeu aminofilina ou nitrato para controle dos sintomas após o término da infusão.

A incidência elevada de efeitos colaterais também foi observada por Abreu e colaboradores em 1991 (79,2%) e por Cerqueira e colaboradores em 1994 (81,1%). Na nossa amostra, dois pacientes do sexo feminino foram excluídas por não completarem as duas fases do estudo, em decorrência de efeitos colaterais. Estes dois pacientes não apresentaram efeitos adversos graves como: bloqueio atrioventricular, dor torácica associada a infradesnível do segmento ST, hipotensão arterial ou broncoespasmo.

Villegas e colaboradores (1993), de modo similar, relataram que 4 pacientes não retornaram para a segunda fase do estudo devido aos efeitos colaterais apresentados na primeira fase.

A distribuição dos efeitos colaterais observados neste estudo com o protocolo de 3 minutos foi semelhante ao observado por Abreu e colaboradores (1991). Durante o protocolo de 6 minutos observou-se maior incidência de cefaléia em relação à dor torácica (tabela 3). A prevalência de calor, dor torácica, cefaléia e dispnéia entre os principais efeitos colaterais observados com adenosina também foram relatados por Villegas (1993), O'Keefe (1995), Cerqueira e colaboradores (1994).

As respostas hemodinâmicas observadas com os dois protocolos, foram semelhantes à literatura (WILSON et al., 1990; VERANI et al., 1990; ROSSEN et al., 1991; OGILBY et al., 1992; VILLEGAS et al., 1993), com queda das pressões

arteriais sistólica e diastólica, e aumento da frequência cardíaca durante a infusão de adenosina.

A presença de depressão do segmento ST foi observada em 5 pacientes (12,5%) com o protocolo de 6 minutos e em 2 pacientes (5%) com o protocolo de 3 minutos, porém sem diferença estatística. Nishimura e colaboradores em 1993 relataram a presença de infradesnível do segmento ST em 34% dos pacientes com DAC documentada. A incidência de infradesnível de ST foi de 45% quando mais da metade da população apresentava história recente de angina instável (AMANULLAH & AASA, 1995). Em pacientes com DAC suspeita mas não comprovada a incidência de depressão do segmento ST foi de 13%, quando se excluiu hipertrofia ventricular esquerda (MARSHALL et al., 1994). Portanto, a presença de infradesnível do segmento ST depende da população estudada. O'Keefe e colaboradores (1995) demonstraram uma frequência menor de depressão do segmento ST com o protocolo de 4 minutos ($p=0,001$), atribuindo-se que o tempo maior do exame poderia ter proporcionado a indução de isquemia nos leitos vasculares predispostos ao fenômeno do roubo. Entretanto, este estudo foi retrospectivo e não informava os critérios adotados para definição de infradesnível do segmento ST.

A incidência de distúrbio de condução atrioventricular de primeiro grau foi a mesma entre os protocolos de 3 e 6 minutos, 2,5%. Não foi observada a presença transitória de BAV de 2º e 3º graus. O aumento do intervalo PR foi maior durante o protocolo de 6 minutos, porém sem significância estatística. Verani e colaboradores em 1990, mostraram uma incidência de 10% de BAV de 1º grau, e apenas um caso (1,12%) de BAV de 2º grau. Abreu e colaboradores apresentaram BAV de 1º grau em 9,6%, BAV de 2º grau em 3,6%, nenhum paciente com BAV

de 3º grau. Em um estudo multicêntrico, a presença de BAV de 1º grau foi de 2,76% (CERQUEIRA, et al 1994).

5.2 METODOLOGIA EMPREGADA

A população estudada abrangeu ampla variação de idade, fatores de risco e graus de envolvimento por doença arterial coronariana. Todavia, como os mesmos pacientes realizaram os dois protocolos não houve interferência das variáveis clínicas no resultado das imagens.

A obesidade foi observada em 20% dos pacientes e apenas 32,5% apresentavam índice normal de massa corporal. No entanto, como o radionuclídeo utilizado no estudo foi o tecnécio-99m, de indicação em obesos por maior emissão de energia, os problemas com atenuação foram minimizados (FEHER, 1994).

Os pacientes da amostra entraram na rotina do serviço de cardiologia nuclear, utilizando para o estudo o mesmo material, radiofármaco e gama câmara disponível na clínica. Os exames do estudo foram realizados com tecnécio-99m por maior opção de dias para a sua realização e pela análise conjunta da função ventricular com G-SPECT (FEHER, 1994). O intervalo médio entre os exames foi em sua maioria de 7 dias, pela facilidade de agendamento, disponibilidade de material radioativo e a não exposição do paciente com um exame alterado a um tempo prolongado sem tratamento.

Os técnicos do serviço foram inteirados do protocolo de estudo e receberam treinamento prévio para o preparo da adenosina para infusão em 3 minutos e o modo de administração do radiofármaco. O técnico responsável é parte fundamental para a realização adequada e uniforme de um exame de rápida execução.

Visando diminuir o desconforto para o paciente, muitas vezes com dificuldade de punção venosa, utilizou-se um acesso venoso único (KORKMAZ et al., 1994). A utilização de um dispositivo com três vias de infusão para administração do radiofármaco requer experiência e agilidade. É possível a utilização de um equipo de soro para bomba infusora com uma via acessória para a administração do radiofármaco, porém os equipos disponíveis no mercado com estas características apresentam a via acessória distante da entrada do catéter na pele, o que poderia carrear uma coluna líquida, com infusão de adenosina em *bolus* (KORKMAZ et al., 1994).

Durante a administração de adenosina fez-se a monitorização contínua dos batimentos cardíacos, porém programou-se o registro eletrocardiográfico de 3 derivações a cada minuto do exame. Como o desenvolvimento de distúrbio de condução A-V é transitório (VERANI et al., 1990), pode ter se subestimado a presença de BAV de 1º grau durante o exame. Entre os pacientes do estudo, 3 apresentavam BAV de 1º grau prévio ao exame e em apenas 1 destes pacientes foi observado aumento do intervalo PR durante a infusão de adenosina. O uso de digital e antiarrítmico não interferiu no prolongamento do intervalo PR, já que os pacientes em uso destas medicações, com exceção de um, apresentavam fibrilação atrial. Um paciente em uso de digital sem fibrilação atrial associada, não apresentou aumento no intervalo PR.

Na análise da depressão do segmento ST foram excluídos os pacientes com sobrecarga ventricular esquerda, BRE e infradesnível prévio do segmento ST maior ou igual a 0,5mm, conforme descrito por Nishimura e colaboradores em 1993. Tal procedimento visava diminuir a ocorrência de resultados falso-positivos na análise do segmento ST.

A comparação entre as imagens foi realizada através de segmentos miocárdicos (O'KEEFE et al., 1995; TAILLEFER et al., 1989). Não há na literatura um consenso no modo de interpretação de imagens. O número de segmentos utilizados varia de 5 (TAKEISHI et al., 1994) a 20 segmentos (OGILBY et al., 1992; AMANULLAH et al., 1997). Optou-se por se avaliar 16 segmentos no eixo curto (ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

A escala numérica de graduação da intensidade de captação do radiofármaco também é bastante variável na literatura, sendo observado consenso apenas em publicações de um mesmo serviço. Considerou-se grau zero a hipocaptação mais grave e grau 3 a captação normal (VERANI et al., 1990; ISKANDRIAN & VERANI, 1996).

Dois observadores experientes da área de medicina nuclear analisaram as imagens do estudo ao mesmo tempo. Tal procedimento foi previamente empregado por Nishimura e colaboradores (1992) e por Amanullah e colaboradores (1997) com o objetivo de alcançar o resultado mais fiel na avaliação de segmentos, diminuindo a possível variabilidade interobservador. Entre os 80 exames (40 exames com adenosina-3 minutos e 40 exames com adenosina-6 minutos), em apenas 1 exame não foi possível o acordo entre os observadores. A imagem de 6 minutos deste paciente foi impressa em papel apropriado para análise e encaminhada ao serviço de medicina nuclear do Instituto do Coração de São Paulo (INCOR-SP) para apreciação.

A utilização de tetrofosmim marcado com tecnécio-99m, radiofármaco de uso habitual e de experiência do serviço, não interferiu nos resultados. Glover e colaboradores em 1997 demonstraram a menor extração do radiofármaco pelo

miocárdio em relação ao tálio-201 durante a hiperemia máxima alcançada com adenosina. Esta limitação pode interferir nos resultados na presença de lesões coronarianas discretas ou discretas a moderadas, quando a diferença na concentração do traçador no miocárdio, em regiões irrigadas por coronária normal e com lesão, pode não chegar a duas vezes (GOULD, 1978). No entanto, os trabalhos clínicos têm demonstrado boa acurácia diagnóstica com o uso de tetrofosmim. Cuocolo e colaboradores (1996), quando compararam o uso de tetrofosmim em pacientes submetidos à CMP com adenosina e teste ergométrico, obtiveram um alto grau de concordância entre os exames. He e colaboradores (1997) encontraram alta sensibilidade no diagnóstico de DAC com o uso de dipiridamol associado ao tetrofosmim-Tc99m. Ozenne e colaboradores (1999), em estudo retrospectivo, demonstraram boa acurácia diagnóstica com o protocolo de infusão de adenosina por 4 minutos associada ao tetrofosmim marcado com tecnécio-99m.

A demonstração de resultados similares entre os protocolos de infusão de adenosina por 3 e 6 minutos pode aumentar a aplicabilidade clínica da adenosina como droga para teste farmacológico em cintilografia miocárdica de perfusão no nosso meio.

6. CONCLUSÕES

- 1) As imagens de cintilografia miocárdica de perfusão utilizando teste farmacológico com adenosina em protocolos de infusão por 3 e 6 minutos foram similares, qualitativamente e quantitativamente, e mostraram alta correlação.
- 2) Houve concordância entre os valores de fração de ejeção do ventrículo esquerdo obtidos durante exame de perfusão miocárdica com infusão de adenosina por 3 e 6 minutos.
- 3) A presença e distribuição dos efeitos colaterais foi similar com a infusão de adenosina por 3 e 6 minutos.
- 4) As alterações hemodinâmicas ocorridas durante a infusão de adenosina por 3 e 6 minutos foram comparáveis entre os dois protocolos.
- 5) As alterações eletrocardiográficas ocorridas durante a infusão de adenosina por 3 e 6 minutos também foram comparáveis entre os dois protocolos.

ANEXO 1**FICHA CLÍNICA DO ESTUDO**

NOME: _____

IDADE: _____ ANOS

SEXO: () FEMININO

() MASCULINO

PESO: _____ KG

IMC: _____

ALTURA: _____ METROS

MOTIVO DO EXAME:

() DAC SUSPEITA

() DAC DEFINIDA () IAM PRÉVIO _____

() PÓS C.R.V.M _____

() PÓS ANGIOPLASTIA _____

OUTROS _____

FATORES DE RISCO PARA DAC:

() DISLIPIDEMIA

() HAS

() TABAGISMO

() DIABETES

() OBESIDADE

() HISTÓRIA FAMILIAR _____

MEDICAÇÃO EM USO:

() NITRATO

() B-BLOQUEADOR

() BLOQUEADOR DOS CANAIS DE CÁLCIO

() DIGITAL

OUTROS _____

ECG BASAL:

() NORMAL

() F.A.

() HBAE

() BRE

() BRD

() ARVD

() ARV

() ANTERIOR

() ISQUEMIA SUBEPICÁRDICA

() ANTERO-SEPTAL

() ÁREA INATIVA

() LATERAL

() INFERIOR

OUTROS _____ () DORSAL

COLETA DE DADOS- 6 MIN. DATA: / /

INFRADESNÍVEL ST DURANTE INFUSÃO DE ADENOSINA:

() SIM _____ () NÃO

DISTÚRPIO DE CONDUÇÃO A-V:

() SIM _____ () NÃO

EFEITOS COLATERAIS:

() DOR TORÁCICA

() DISPNEIA

() CEFALÉIA

() CALOR

OUTROS _____

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS:

Δ PAS= _____ mmHg

Δ PASD= _____ mmHg

Δ FC= _____ bpm

COLETA DE DADOS- 3 MIN. DATA: / /

INFRADESNÍVEL ST DURANTE INFUSÃO DE ADENOSINA:

() SIM _____ () NÃO

DISTÚRPIO DE CONDUÇÃO A-V:

() SIM _____ () NÃO

EFEITOS COLATERAIS:

() DOR TORÁCICA

() DISPNEIA

() CEFALÉIA

() CALOR

OUTROS _____

PARÂMETROS HEMODINÂMICOS:

Δ PAS= _____ mmHg

Δ PASD= _____ mmHg

Δ FC= _____ bpm

INTERPRETAÇÃO DE IMAGENS DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

RESULTADOS-

IMAGENS COM ADENOSINA:
QUANTO À CAPTAÇÃO DO RADIOFÁRMACO:

0= AUSENTE 1= MODERADA A IMPORTANTE 2= DISCRETA 3= NORMAL

IMAGENS DO REPOUSO:
QUANTO À REVERSIBILIDADE:

N= NÃO REVERSÍVEL

P = PARCIALMENTE REVERSÍVEL

C= COMPLETAMENTE REVERSÍVEL

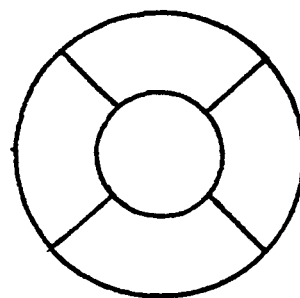
EIXO CURTO APICAL
SEGMENTOS

ADENOSINA

ANTERIOR	0	1	2	3
SEPTAL	0	1	2	3
INFERIOR	0	1	2	3
LATERAL	0	1	2	3

REPOUSO
REVERSÍVEL?

N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P

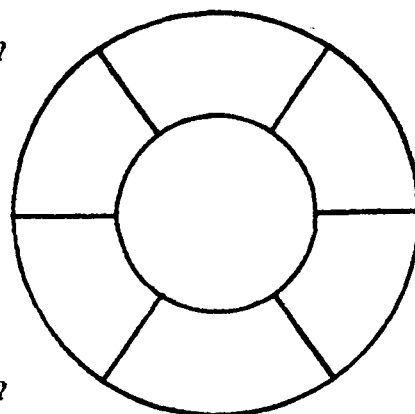
EIXO CURTO MÉDIO
SEGMENTOS

ADENOSINA

ANTERIOR	0	1	2	3
ANTERO-SEPTAL	0	1	2	3
INFERO-SEPTAL	0	1	2	3
INFERIOR	0	1	2	3
INFERO-LATERAL	0	1	2	3
ANTERO-LATERAL	0	1	2	3

REPOUSO
REVERSÍVEL?

N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P

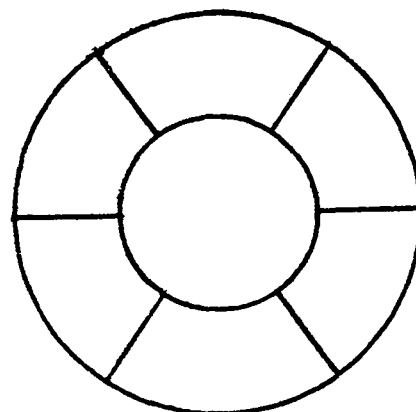
EIXO CURTO BASAL
SEGMENTOS

ADENOSINA

ANTERIOR	0	1	2	3
ANTERO-SEPTAL	0	1	2	3
INFERO-SEPTAL	0	1	2	3
INFERIOR	0	1	2	3
INFERO-LATERAL	0	1	2	3
ANTERO-LATERAL	0	1	2	3

REPOUSO
REVERSÍVEL?

N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P
N	C	P



ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS PRÉVIAS:																													
N.	Idade	Sexo	IMC	≥ 2 FR	Dislip.	Tabag.	HAS	DM	Hist. Fam.	Obesid.	IAM	Angina Inst.	Angiop.	CRVM	≥ 2 med.	anti-iso	Nitrato	Beta-bloq.	Bloq. de Ca.	Digital	Antiarrit.	Área Inativa	SVE	BAV de 1 grau	Alteração ST	BRE	Marca-passos	FA	
1	62 F		28,30	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM		SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
2	80 F		28,70	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
3	57 M		24,10	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
4	73 F		19,90	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
5	47 F		29,00	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
6	74 M		27,50	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
7	44 M		27,10	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
8	63 M		24,40	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM		NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
9	55 M		26,10	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
10	62 F		23,70	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
11	74 M		26,40	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
12	70 F		23,80	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
13	54 M		29,40	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM		SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
14	81 M		27,30	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO
15	75 F		30,80	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM		SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
16	70 F		23,50	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
17	42 M		31,70	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
18	74 F		27,00	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
19	57 M		24,60	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO		SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
20	42 M		24,60	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
21	67 F		23,80	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
22	67 M		27,60	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
23	43 M		30,80	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
24	75 F		20,00	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
25	73 M		28,50	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
26	65 F		32,90	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM		NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
27	83 M		21,10	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
28	65 F		38,20	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
29	50 M		24,70	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM		SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
30	65 M		28,10	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
31	47 M		27,10	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
32	76 M		27,50	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
33	44 M		34,30	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM		SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
34	40 M		28,00	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM		SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
35	53 F		27,60	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM		SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
36	60 M		24,10	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM		SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
37	52 M		34,30	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
38	74 F		31,30	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM		NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
39	31 M		27,20	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM		SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
40	34 M		25,20	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO		NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO

ADENOSINA - 6 MINUTOS														
Infradensível ST	Distúrbio da condução AV	Aumento de PR	BAV de 1 grau	BAV de 2 grau	BAV de 3 grau	Efeitos colaterais	Calor	Cefaleia	Dispneia	Dor Torácica	Outros	PAS	PAD	FC
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	0,00
SIM	NÃO	0,02	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	0,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	-1,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	6,00
NÃO	NÃO	0,02	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	0,00	15,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	8,00
NÃO	NÃO	0,02	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	13,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	-10,00	10,00
NÃO	NÃO	0,02	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	12,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	7,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	18,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	-10,00	0,00	7,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	-10,00	29,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	-10,00	0,00
SIM	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	-10,00	-10,00	20,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-5,00	0,00	11,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	0,00	-10,00	-1,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	-10,00	0,00	5,00
SIM	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	15,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	0,00	0,00	38,00
NÃO	NÃO	0,02	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	-5,00	8,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	-10,00	8,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	-20,00	-20,00	4,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	5,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-40,00	-20,00	17,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	-10,00	-10,00	21,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	2,00
SIM	SIM	0,06	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	0,00	0,00	14,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	-30,00	0,00	26,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	0,00	19,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	12,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	-10,00	-10,00	25,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	0,00	0,00	23,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	10,00	0,00	5,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	-10,00	-15,00	16,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	5,00
SIM	NÃO	0,01	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-20,00	0,00	16,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	-30,00	-10,00	7,00
NÃO	NÃO	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	0,00	20,00
NÃO	NÃO	0,01	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	-10,00	0,00	36,00

ADENOSINA - 3 MINUTOS														
Infradesnivel ST	Distúrbio da condução AV	Aumento de HR	BAV de 1 grau	BAV de 2 grau	BAV de 3 grau	Efeitos colaterais	Calor	Cefaléia	Dispnéia	Dor Torácica	Outros	PAS	PAD	FC
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	10,00	10,00	6
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	0
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-30,00	-10,00	3
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	10,00	10,00	7
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	-30,00	-20,00	21
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	10,00	-10,00	8
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	-10,00	40
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	0,00	0,00	16
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	-10,00	10
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	18
SIM	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	-10,00	0,00	9
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-20,00	0,00	10
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	23
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	0
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	-10,00	-10,00	-2
NÃO	NÃO	0,01 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	16
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-20,00	-10,00	12
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	0,00	13
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	5
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	0,00	0,00	31
NÃO	NÃO	0,02 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	2
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	0,00	13
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	-10,00	11
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	-6
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-30,00	-10,00	22
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	-10,00	-10,00	21
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	0,00	0
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00	10
NÃO	SIM	0,04 SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	-40,00	-20,00	33
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	0,00	0,00	13
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	0,00	0,00	12
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	10,00	0,00	14
SIM	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	-10,00	0,00	4
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	0,00	0,00	19
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	-10,00	0,00	18
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-10,00	-10,00	5
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	0,00	0,00	6
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	-20,00	-10,00	8
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	0,00	-10,00	21
NÃO	NÃO	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10,00	0,00	20

RESULTADOS ADENOSINA - 6 MINUTOS											
Exame alterado:	Isquemia:	Fibrose:	Isquemia/Fibrose:	Graduação-2:	Graduação-1:	Graduação-0:	Território ADA:	Território CX:	Território CD:	Extensão da Lesão:	Fração de Ejeção:
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	51,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	57,00
SIM	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	1,00	37,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	74,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	65,00
SIM	3,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	8,00	0,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	65,00
SIM	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	1,00	66,00
SIM	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	4,00	54,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	66,00
SIM	0,00	1,00	2,00	2,00	1,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	SIM	15,00	49,00
SIM	0,00	10,00	0,00	8,00	2,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	SIM	35,00	56,00
SIM	0,00	9,00	0,00	0,00	6,00	3,00	0,00 SIM	NÃO	SIM	43,00	40,00
SIM	0,00	0,00	5,00	5,00	0,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	NÃO	24,00	26,00
SIM	2,00	0,00	5,00	2,00	5,00	0,00	0,00 SIM	SIM	NÃO	38,00	26,00
SIM	0,00	2,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	NÃO	11,00	67,00
SIM	0,00	3,00	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	5,00	0,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	0,00
SIM	1,00	5,00	4,00	5,00	5,00	0,00	0,00 SIM	SIM	NÃO	28,00	25,00
SIM	0,00	3,00	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	5,00	59,00
SIM	0,00	3,00	0,00	2,00	1,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	NÃO	26,00	40,00
SIM	0,00	5,00	0,00	0,00	5,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	6,00	55,00
SIM	0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	3,00	35,00
SIM	0,00	9,00	0,00	1,00	8,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	SIM	35,00	28,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	4,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	51,00
SIM	0,00	6,00	0,00	6,00	0,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	NÃO	5,00	67,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	44,00
SIM	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	23,00	55,00
SIM	0,00	6,00	0,00	0,00	6,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	1,00	51,00
SIM	0,00	3,00	5,00	8,00	0,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	NÃO	19,00	28,00
SIM	0,00	0,00	4,00	2,00	2,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	18,00	49,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	68,00
SIM	0,00	4,00	1,00	2,00	2,00	1,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	25,00	46,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	60,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	61,00
SIM	0,00	6,00	0,00	1,00	0,00	5,00	0,00 NÃO	SIM	SIM	37,00	42,00
SIM	1,00	2,00	4,00	3,00	4,00	0,00	0,00 SIM	SIM	NÃO	38,00	38,00
SIM	0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	SIM	31,00	49,00
SIM	0,00	3,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00 SIM	NÃO	NÃO	2,00	57,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00 NÃO	NÃO	NÃO	0,00	50,00

RESULTADOS ADENOSINA - 3 MINUTOS												
Exame alterado	Isquemia	Fibrose	Isquemia/Fibrose	Gradação-2	Gradação-1	Gradação-0	Território ADA	Território CX	Território CD	Extensão da Lesão	Fração de Ejeção	Segmentos concordantes
NÃO	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	51,00	15,00
SIM	2,00	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	0,00	56,00	14,00
SIM	0,00	3,00	0,00	1,00	2,00	0,00	NÃO	SIM	NÃO	3,00	58,00	16,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	65,00	16,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	67,00	16,00
SIM	3,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	SIM	NÃO	19,00	0,00	16,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	57,00	16,00
SIM	0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	NÃO	SIM	NÃO	0,00	56,00	14,00
SIM	0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	NÃO	SIM	NÃO	3,00	56,00	14,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	62,00	15,00
SIM	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	7,00	51,00	14,00
SIM	0,00	10,00	0,00	10,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	SIM	26,00	49,00	13,00
SIM	0,00	9,00	0,00	0,00	7,00	2,00	SIM	NÃO	SIM	47,00	40,00	15,00
SIM	0,00	0,00	5,00	5,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	23,00	23,00	16,00
SIM	3,00	3,00	5,00	6,00	5,00	0,00	SIM	SIM	NÃO	23,00	35,00	10,00
SIM	0,00	2,00	0,00	2,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	2,00	63,00	14,00
SIM	0,00	3,00	0,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	SIM	NÃO	3,00	0,00	16,00
SIM	0,00	3,00	0,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	SIM	SIM	9,00	0,00	13,00
SIM	0,00	5,00	5,00	6,00	4,00	0,00	SIM	SIM	NÃO	29,00	20,00	15,00
SIM	0,00	3,00	0,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	8,00	57,00	16,00
SIM	0,00	3,00	0,00	2,00	1,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	25,00	35,00	16,00
SIM	0,00	3,00	0,00	0,00	3,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	11,00	48,00	14,00
SIM	0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	3,00	27,00	16,00
SIM	0,00	9,00	0,00	1,00	8,00	0,00	SIM	NÃO	SIM	34,00	29,00	16,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	57,00	15,00
SIM	0,00	5,00	0,00	5,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	6,00	62,00	13,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	43,00	16,00
SIM	1,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	27,00	52,00	14,00
SIM	0,00	7,00	0,00	2,00	5,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	0,00	51,00	14,00
SIM	0,00	3,00	0,00	3,00	0,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	16,00	30,00	11,00
SIM	0,00	0,00	3,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	17,00	48,00	13,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	68,00	14,00
SIM	0,00	5,00	0,00	0,00	3,00	2,00	NÃO	NÃO	SIM	26,00	44,00	13,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	62,00	16,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	68,00	15,00
SIM	0,00	6,00	0,00	1,00	0,00	5,00	NÃO	SIM	SIM	30,00	38,00	16,00
SIM	1,00	2,00	4,00	6,00	1,00	0,00	SIM	SIM	NÃO	41,00	40,00	13,00
SIM	0,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	NÃO	NÃO	SIM	13,00	43,00	16,00
SIM	0,00	5,00	0,00	0,00	5,00	0,00	SIM	NÃO	NÃO	8,00	65,00	14,00
NÃO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	NÃO	NÃO	NÃO	0,00	51,00	16,00

Tempo entre os Protocolos:

14,00
14,00
6,00
7,00
7,00
10,00
10,00
4,00
7,00
7,00
7,00
7,00
8,00
4,00
7,00
6,00
7,00
7,00
7,00
5,00
7,00
7,00
7,00
6,00
7,00
7,00
7,00
7,00
19,00
7,00
7,00
6,00
7,00
7,00
7,00
7,00
7,00
7,00
5,00
6,00

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, A.; MAHMARIAN, J. J.; NISHIMURA, S.; BOYCE, T. M.; VERANI, M. S. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 18, n. 3, p. 730-735, Sept. 1991.
- ACAMPA, W.; CUOCOLO, A.; SULLO, P.; VARRONE, A.; NICOLAI, E.; PACE, L.; PETRETTA, M.; SALVATORE, M. Direct comparison of technetium 99m-sestamibi and technetium 99m-tetrofosmin cardiac single photon emission computed tomography in patients with coronary artery disease. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 5, n. 3, p. 265-274, May/June 1998.
- ACC/AHA TASK FORCE REPORT. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 25, n. 2, p. 521- 547, Feb. 1995.
- ADACHI, I.; SUGIOKA, Y.; TANAKA, Y.; OGURA, Y.; NAKATA, Y.; NAMBA, R.; TATSU, Y.; NISHIGAKI, H.; SUEYOSHI, K.; NARABAYASHI, I. et al. Clinical efficacy of 99mTc-tetrofosmin myocardial scintigraphy-comparison to 201Tl myocardial scintigraphy. **Kaku Igaku**, v.30, n. 4, p. 351-362, Apr. 1993.
- AKSUT S. V.; PANCHOLY, S.; CASSEL, D.; CAVE, V.; HEO, J.; ISKANDRIAN, A. S. Results of adenosine single photon emission computed tomography thallium-201 imaging in hemodynamic nonresponders. **Am. Heart J.**, v. 130, n. 1, p. 67-70, July 1995.
- AMANULLAH, A. M. & AASA, M. Significance of ST segment depression during adenosine-induced coronary hyperemia in angina pectoris and correlation with angiographic, scintigraphic, hemodynamic, and echocardiographic variables. **Int. J. Cardiol.**, v. 48, p. 167-176, Oct. 1995.
- AMANULLAH, A. M.; BERMAN, D. S.; KIAT, H.; FRIEDMAN, J. D. Usefulness of hemodynamic changes during adenosine infusion in predicting the diagnostic accuracy of adenosine technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography (SPECT). **Am. J. Cardiol.**, v. 79, p. 1319-1322, May 1997.
- ANTMAN, E. M. & BRAUNWALD, E. Acute myocardial infarction. In : BRAUNWALD, E. (ed.). **Heart disease: a text book of cardiovascular medicine**. 5. ed. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1997, p. 1184-1288.

- BECKER, D. V. & SAWIN, C. T. Radioiodine and thyroid disease: the beginning. In : FREEMAN L. M.; BLAUFOX M. D.(Ed.). **Seminars in nuclear medicine-** One hundred years of radioactivity (1896-1996), v. 26, n. 3, p. 155-164, July. 1996.
- BELLER, G. A. **Clinical nuclear cardiology.** Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1995, p. 1-81, 248-292.
- BERMAN, D. S. & GERMANO, G. Evaluation of ventricular ejection fraction, wall motion, wall thickening, and other parameters with gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 4, n. 2, p. S 169 - S 171, Mar./Apr. 1997.
- BERMAN, D. S. & GERMANO, G. Evaluation of ventricular ejection fraction, wall motion, wall thickening, and other parameters with gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 4, n. 2, p. S169-171, Mar./Apr. 1997.
- BLAHD, W. H. Ben Cassen and the development of the rectilinear scanner. In : FREEMAN L. M.; BLAUFOX M. D.(Ed.). **Seminars in nuclear medicine-** One hundred years of radioactivity (1896-1996), v. 26, n. 3, p. 165-170, July 1996.
- BLAUFOX, M. D. Becquerel and the discovery of radioactivity: early concepts. In : FREEMAN L. M.; BLAUFOX M. D.(Ed.). **Seminars in nuclear medicine-** One hundred years of radioactivity (1896-1996), v. 26, n. 3, p. 145-154, July 1996.
- CARDIOVASCULAR IMAGING COMMITTEE: AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY; AMERICAN HEART ASSOCIATION; SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE. Standardization of cardiac tomographic imaging. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 20, n.1, p. 255-256, July 1992.
- CAVE, V.; HEO, J., CASSEL, D.; ISKANDRIAN, B.; ISKANDRIAN A. S. Side effects during adenosine thallium imaging with single-port or double-port infusion protocols. **Am. Heart J.**, v. 124, n. 3, p. 610-613, Sept. 1992.
- CERQUEIRA, M. D. Nuclear cardiology news update. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 4, n. 4, p. 344, July/Aug. 1997.
- CERQUEIRA, M. D.; VERANI, M. S.; SCHWAIGER, M.; HEO, J.; ISKANDRIAN, A. S. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan multicenter trial registry. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 23, n. 2, p. 384-389, Feb. 1994.

- CHALELA, W. A.; CRUZ, S. H.; MORAES, A. P.; SOARES JR, J.; GIORGI, M. C.; IZAKI, M.; MOFFA, P. J.; CERRI, G. G.; BELLOTTI, G.; PILEGGI, F.; MENEGHETTI, J. C. Cintilografia de perfusão miocárdica associada ao estresse farmacológico com dipiridamol. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 61, n. 4, p. 207-211, 1993.
- CHAN, S. Y.; BRUNKEN, R. C.; CZERNIN, J.; PORENTA, G.; KUHLE, W.; KRIVOKAPICH, J.; PHELPS, M. E.; SCHELBERT, H. R. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 20, n. 4, p. 979-985, Oct. 1992.
- CONSENSO BRASILEIRO DE DISLIPIDEMIAS (II). Consenso Brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 67, n. 2, p. 111-128, ago. 1996.
- CONSENSO BRASILEIRO SOBRE MEDICINA NUCLEAR. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 65, n. 5, p. 469-474, 1995.
- COYNE, E. P.; BELVEDERE, D. A.; VANDE-STREEK, P. R.; WEILAND, F. L.; EVANS, R. B.; SPACCAVENTO, L. J. Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 17, n. 6, p. 1289-1294, May 1991.
- CROLL, M. N. Mileposts in nuclear medicine history. In : HENKIN, R. E.; BOLES, M. A.; DILLEHAY, G. L. et al. **Nuclear medicine**. St. Louis : Mosby, vol. 1, 1996, p. 3-9.
- CUOCOLO, A.; NICOLAI, E.; SORICELLI, A.; PACE, L.; NAPPI, A.; SULLO, P.; CARDEI, S.; ARGENZIANO, L.; ELL, P. J.; SALVATORE, M. Technetium 99m-labeled tetrofosmin myocardial tomography in patients with coronary artery disease: comparison between adenosine and dynamic exercise stress testing. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 3, n. 3, p. 194-203, May/June 1996.
- CUOCOLO, A.; SULLO, P.; PACE, L.; NAPPI, A.; GISONNI, P.; NICOLAI, E.; TRIMARCO, B.; SALVATORE, M. Adenosine coronary vasodilation in coronary artery disease: technetium 99m-myocardial tomography versus echocardiography. **J. Nucl. Med.**, v. 38, n. 7, p. 1089-1094, July 1997.
- DEPASQUALE, E. E.; NODY, A. C.; DEPUEY, E. G.; GARCIA, E. V.; PILCHER, G.; BREDLAU, C.; ROUBIN, G.; GOBER, A.; GRUENTZIG, A.; D'AMATO, P.; BERGER, H. J. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. **Circulation**, v. 77, n. 2, p. 316-327, Feb. 1988.

- FARMER, J. A. & GOTTO JR, A. M. In : BRAUNWALD, E. (ed.).
Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease.
Heart disease: a text book of cardiovascular medicine. 5. ed.
Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1997, p. 1126-1160.
- FEHER, J. Cardiologia nuclear. Indicações para sua utilização. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 62, n. 6, p. 379-381, 1994. Editorial.
- GARCIA, E. V.; VAN TRAIN, K.; MADDAHL, J.; PRIGENT, F.;
FRIEDMAN, J.; AREEDA, J.; WAXMAN, A.; BERMAN, D. S.
Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J. Nucl. Med.*, v. 26, n. 1, p. 17-26, Jan. 1985.
- GERMANO, G.; EREL, J.; LEWIN, H.; KAVANAGH, P. B.;
BERMAN, D. S. Automatic quantification of regional myocardial
wall motion and thickening from gated technetium-99m sestamibi
myocardial perfusion single-photon emission computed tomography.
J. Am. Coll. Cardiol., v. 30, n.5, p. 1360-1367, Nov. 1997.
- GERMANO, G.; KIAT, H.; KAVANAGH, P. B.; MORIEL, M.;
MAZZANTI, M.; SU, H.-T.; VAN TRAIN, K. F.; BERMAN, D. S.
Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial
perfusion SPECT. *J. Nucl. Med.*, v. 36, n.11, p. 2138-2147, Nov.
1995.
- GERSH, B. J.; BRAUNWALD, E.; RUTHERFORD, J. D. Chronic
coronary artery disease. In : BRAUNWALD, E. (ed.). **Heart
disease: a text book of cardiovascular medicine.** 5. ed.
Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1997, p. 1289-1365.
- GERSON, M.C.; MCGORON, A.; ROSZELL, N.; BINIAKIEWICZ, D.;
MILLARD, R.W. Myocardial perfusion imaging:
radiopharmaceuticals and tracer kinetics. In: GERSON, M. C.(Ed.).
Cardiac nuclear medicine. 3. ed. New York : McGraw-Hill, 1997,
p. 3-27.
- GLOVER, D. K.; RUIZ, M.; SANZOY, V.; BARRETT, R. J.; BELLER,
G.A. Effect of N-0861, a selective adenosine A1 receptor
antagonist, on pharmacologic stress imaging with adenosine. *J.
Nucl. Med.*, v. 36, n. 2, p. 270-275, Feb. 1995.
- GLOVER, D. K.; RUIZ, M.; YANG, J. Y.; KOPLAN, B. A.; ALLEN, T.
R.; SMITH, W. H.; WATSON, D. D.; BARRETT, R. J.; BELLER,
G. A. Pharmacological stress thallium scintigraphy with 2-
cyclohexylmethylidenhydrazinoadenosine (WRC-0470).
Circulation, v. 94, n. 7, p. 1726-1732, Oct. 1996.

- GLOVER, D. K.; RUIZ, M.; YANG, J. Y.; SMITH, W. H.; WATSON, D. D., BELLER, G. A. Myocardial ^{99m}Tc -tetrofosmin uptake during adenosine-induced vasodilation with either a critical or mild coronary stenosis: comparison with ^{201}Tl and regional myocardial blood flow. **Circulation**, v. 96, n. 7, p. 2332-2338, Oct. 1997.
- GOTTSCHALK, A. The early years with Hal Anger. In : FREEMAN L. M.; BLAUFOX M. D.(Ed.). **Seminars in nuclear medicine- One hundred years of radioactivity (1896-1996)**, v. 26, n. 3, p. 171-179, July 1996.
- GOULD, K. L. Assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. IV. Limits of detection of stenosis with idealized experimental cross-sectional myocardial imaging. **Am. J. Cardiol.**, v. 42, n. 5, p. 761-768, Nov. 1978.
- GOULD, K. L.; KIRKEEIDE, R. L.; BUCHI, M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 15, n. 2, p. 459-474, Feb. 1990.
- GUPTA, N. C.; ESTERBOOKS, D. J.; HILLEMANN, D. E.; MOHIUDDIN, S. M. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 19, n. 2, p. 248-257, Feb. 1992.
- HE, Z. X.; ISKANDRIAN, A. S.; GUPTA, N. C.; VERANI, M. S. Assessing coronary artery disease with dipyridamole technetium- ^{99m}Tc -tetrofosmin SPECT: a multicenter trial. **J. Nucl. Med.**, v. 38, n. 1, p. 44-48, Jan. 1997.
- IMAGING GUIDELINES FOR NUCLEAR CARDIOLOGY PROCEDURES. AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR CARDIOLOGY. Myocardial perfusion stress protocols. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 3, n. 3, p. G11-15, May/June 1996.
- ISKANDRIAN, A. E. Introduction. **Am. J. Cardiol.**, v. 79 (12 A), p. 1, June 1997.
- ISKANDRIAN, A. E. & HEO, J. Myocardial perfusion imaging during adenosine-induced coronary hyperemia. **Am. J. Cardiol.**, v. 79, (12 A), p. 20-24, June 1997.

ISKANDRIAN, A. S. Single-photon emission computed tomographic thallium imaging with adenosine, dipyridamole, and exercise. **Am. Heart J.**, v. 122, n. 1, part 1, p. 279-284, July 1991.

_____. Adenosine myocardial perfusion imaging. **J. Nucl. Med.**, v. 35, n. 4, p. 734-736, Apr. 1994.

_____. New directions in pharmacology stress imaging. **J. Nucl. Med.**, v. 36, n. 2, p. 276-277, Feb. 1995. Editorial.

_____. Are the differences between adenosine and dipyridamole clinically relevant? **J. Nucl. Cardiol.**, v. 3, n.3, p.281-283, May/June 1996.

ISKANDRIAN, A. S. & VERANI, M. S. **Nuclear cardiac imaging: principles and applications**. 2. ed. Philadelphia : F. A. Davis, 1996. p. 1-43, 219-236.

ISKANDRIAN, A. S.; HEO, J.; NGUYEN, T. N.; BEER, S. G., CAVE, V.; OGILBY, D.; UNTEREKER, W. J.; SEGAL, B. L. Assessment of coronary artery disease using single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia. **Am. J. Cardiol.**, v. 67, p. 1190-1194, June 1991.

JAIN, D.; WACKERS, F. J.; MATTERA, J.; McMAHON, M.; SINUSAS, A. J.; ZARET, B. L. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. **J. Nucl. Med.**, v. 34, n. 8, p. 1254-1259, Aug. 1993.

JOHNSTON, D. L.; DALEY, J. R.; HODGE, D. O.; HOPFENSPIRGER, M. R.; GIBBONS, R. J. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. **Mayo Clin. Proc.**, v. 70, n. 4, p. 331-336, Apr. 1995.

KOCH, R. M.; MOTTA, H. S.; WALTER, R. L. et al. **Técnicas básicas de enfermagem**. 15. ed. Curitiba : Florence, 1998, p. 106-123.

KORKMAZ, M. E.; MAHMARIAN, J. J.; GUIDRY, G. W.; VERANI, M. S. Safety of single-site adenosine thallium-201 scintigraphy. **Am. J. Cardiol.**, v. 73, p. 200-204, Jan. 1994.

KROZEK, C. Terapia intravascular. In : SCHULL, P. D. **Enfermagem básica : teoria & prática**. São Paulo : Rideel , 1996, p. 266-296.

- LEPPO, J.; ROSENKRANTZ, J.; ROSENTHAL, R.; BONTEMPS, R.; YIPINTSOI, T. Quantitative thallium-201 redistribution with a fixed coronary stenosis in dogs. **Circulation**, v. 63, n. 3, p. 632-639, Mar. 1981.
- LOTUFO, P. A. Epidemiologia das doenças cardíacas no Brasil: histórico, situação atual e proposta de modelo teórico. **Rev. Soc. Cardiol. Est. de São Paulo**, v. 6, n. 5, p. 541-547, set./out. 1996.
- MAHMARIAN, J. J. & VERANI, M. S. Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress testing. **Cardiology Clinics**, v. 12, n. 2, p. 223-245, May 1994.
- MAHMARIAN, J. J.; PRATT, C. M.; NISHIMURA, S.; ABREU, A.; VERANI, M. S. Quantitative adenosine ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. **Circulation**, v.87, n. 4, p. 1197-1210, Apr. 1993.
- MARSHALL, E. S.; RAICHLEN, J. S.; TIGHE, D. A.; PAUL, J. J.; BREUNINGER, K. M.; CHUNG, E. K. ST-segment depression during adenosine infusion as a predictor of myocardial ischemia. **Am. Heart J.**, v. 127, n. 2, p. 305-311, Feb. 1994.
- MARTINS, L. R. Interpretação das imagens de perfusão do miocárdio. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 5, n. 3, p. 262-270, maio/jun. 1995.
- MASTROCOLLA, L. E. (Ed.). Consenso Nacional de Ergometria. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 65, n. 2, p. 189-211, ago. 1995.
- MENEGHELO, R. S. Teste ergométrico, cintilografia e cinecoronariografia: correlação e discrepâncias. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 5, n. 3, p. 285-289, maio/jun. 1995.
- MOSER, G. H.; SCHRADER, J.; DEUSSEN, A. Turnover of adenosine in plasma of human and dog blood. **Am. J. Physiol.**, v. 256, 4 Pt 1, p. C799-806, Apr. 1989.
- NGUYEN, T.; HEO, J.; OGILBY, D.; ISKANDRIAN, A. S. Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 16, n. 6, p. 1375-1383, Nov. 1990.
- NISHIMURA, S.; KIMBALL, K. T.; MAHMARIAN, J. J.; VERANI, M. S. Angiographic and hemodynamic determinants of myocardial ischemia during adenosine thallium-201 scintigraphy in coronary artery disease. **Circulation**, v. 87, n. 4, p. 1211-1219, Apr. 1993.

- NISHIMURA, S.; MAHMARIAN, J. J.; BOYCE, T. M.; VERANI, M. S. Quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 18, n. 3, p. 736-745, Sept. 1991.
- _____. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 20, n. 2, p. 265-275, Aug. 1992.
- O'KEEFE JR, J. H.; BATEMAN, T. M.; SILVESTRI, R.; BARNHART, C. S. Safety and diagnostic accuracy of adenosine thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle branch block. **Am. Heart J.**, v. 124, n. 3, p. 614-621, Sept. 1992.
- O'KEEFE JR., J. H.; BATEMAN, T. M.; HANDLIN, L. R.; BARNHART, C. S. Four versus 6-minute infusion protocol for adenosine thallium-201 single photon emission computed tomography imaging. **Am. Heart J.**, v. 129, n. 3, p. 482-487, Mar. 1995.
- OGILBY J. D.; ISKANDRIAN, A. S.; UNTEREKER, W. J.; HEO, J.; NGUYEN, T. N.; MERCURO, J. Effect of intravenous adenosine infusion on myocardial perfusion and function. **Circulation**, v. 86, n. 3, p. 887-895, Sept. 1992.
- OZENNE, A.; MERTEN, M.; DELGADO, R. Safety and diagnostic accuracy of adenosine 99m-Tc tetrofosmin SPECT imaging with a 4 minute infusion protocol. **J. Nucl. Cardiol.**, v. 6, n. 1, part 2, p. S 68, Jan./Feb. 1999. Abstracts.
- PERKINS, A. C. **Nuclear medicine : science and safety**. 2. nd. London : John Libbey, 1996, p. 1-26.
- ROSSEN, J. D.; QUILLEN, J. E.; LOPEZ, A. G.; STENBERG, R. G.; TALMAN, C. L. Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 18, n. 2, p. 485-495, Aug. 1991.
- SHRYOCK, J. C. & BELARDINELLI, L. Adenosine and adenosine receptor in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. **Am. J. Cardiol.**, v. 79, (12 A), p. 2-10, June 1997.
- SIFFRING, P. A.; GUPTA, N. C.; MOHIUDDIN, S. M.; ESTERBROOKS, D. J.; HILLEMANN, D. E.; CHENG, S. C.; SKETCH, M. H.; FRICK, M. P. Myocardial uptake and clearance of Tl-201 in healthy subjects: comparison of adenosine-induced hyperemia and exercise stress. **Radiology**, v. 173, n. 3, p. 769-774, Dec. 1989.

- SINUSAS, A. J.; SHI, Q.; SALTZBERG, M. T.; VITOLS, P.; JAIN, D.; WACKERS, F. J.; ZARET, B. L. Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. **J. Nucl. Med.**, v. 35, n. 4, p. 664-671, Apr. 1994.
- SMANIO, P. E.; WATSON, D. D.; SEGALLA, D. L.; VINSON, E. L.; SMITH, W. H.; BELLER, G. A. Value of gating of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 30, n. 7, p. 1687-1692, Dec. 1997.
- SOLLEVI, A.; LAGERKRANSER, M.; IRESTEDT, L.; GORDON, E.; LINDQUIST, C. Controlled hypotension with adenosine in cerebral aneurysm surgery. **Anesthesiology**, v. 61, n. 4, p. 400-405, Oct. 1984.
- STAUDACHER, R. A.; MAHMARIAN, J. J.; HIXSON, J. B.; BOYCE, T. M.; PACIFICO, A.; KUGIYAMA, K.; VERANI, M. S. Adenosine thallium-201 scintigraphy: feasibility, safety and initial results in man. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 13, n. 2, p. 161 A, Feb. 1989.
- STRAUSS, H. W. & PITT, B. Noninvasive detection of subcritical coronary arterial narrowings with a coronary vasodilator and myocardial perfusion imaging. **Am. J. Cardiol.**, v. 39, n. 3, p. 403-406, Mar. 1977.
- TAILLEFER, R.; GAGNON, A.; LAFLAMME, L.; GREGOIRE, J.; LEVEILLE, J.; PHANEUF, D. C. Same day injections of Tc-99m mrtboxyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging: comparison between rest-stress and stress-rest injection sequences. **Eur. J. Nucl. Med.**, v.15, n. 3, p. 113-117, 1989.
- TAKEISHI, Y.; CHIBA, J.; ABE, S.; YAMAKI, M.; TOMOIKE, H. Adenosine-induced heterogeneous perfusion accompanies myocardial ischemia in the presence of advanced coronary artery disease. **Am. Heart J.**, v. 127, n. 5, p. 1262-1268, May 1994.
- TAKEISHI, Y.; TAKAHASHI, N.; FUJIWARA, S.; ATSUMI, H.; TAKAHASHI, K.; TOMOIKE, H. Myocardial tomography with technetium-99m-tetrofosmin during intravenous infusion of adenosine triphosphate. **J. Nucl. Med.**, v. 39, n. 4, p. 582-586, Apr. 1998.
- TEDE Eston : um pioneiro da medicina nuclear no país. **Jornal da Imagem**, São Paulo, p. 28, mar. 1999.

VAN ECK-SMIT, B. L.; POOTS, S.; ZWINDERMAN, A. H.; BRUSCHKE, A. V.; PAUWELS, E. K.; van der WALL, E. E. Myocardial SPET imaging with ^{99}Tcm -tetrofosmin in clinical practice: comparison of a 1 day and a 2 day imaging protocol. **Nucl. Med. Commun.**, v. 18, n. 1, p. 24-30, Jan. 1997.

VERANI, M. S. Adenosine thallium 201 myocardial perfusion scintigraphy. **Am. Heart J.**, v. 122, n. 1, p. 269-278, July 1991.

_____. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. **Curr. Probl. Cardiol.**, v. 18, n. 8, p. 483-525, Aug. 1993.

VERANI, M. S. & MAHMARIAN, J. J. Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. **Am. J. Cardiol.**, v. 67, p. 12 D- 17 D, May 1991.

VERANI, M. S.; MAHMARIAN, J. J.; HIXSON, J. B.; BOYCE, T. M.; STAUDACHER, R. A. Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. **Circulation**, v. 82, n. 1, p. 80-87, July 1990.

VILLEGAS, B. J.; HENDEL, R. C.; DAHLBERG, S. T.; MCSHERRY, B.A.; LEPPA, J.A. Comparison of 3-versus 6-minute infusions of adenosine in thallium-201 myocardial perfusion imaging. **Am. Heart J.**, v. 126, n. 1, p. 103-107, July 1993.

WACKERS, F. J.; BODENHEIMER M.; FLEISS J. L.; BROWN M. Factors affecting uniformity in interpretation of planar thallium-201 imaging in a multicenter trial. The multicenter study on silent myocardial ischemia (MSSMI) Thallium-201 Investigators. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 21, n. 5, p. 1064-1074, Apr. 1993.

WACKERS, F. J.; SOUFER, R.; ZARET, B. L. Nuclear cardiology. In : BRAUNWALD, E. (ed.). **Heart disease: a text book of cardiovascular medicine**. 5. ed. Philadelphia : W. B. Saunders Company, 1997, p. 273-316.

WILSON, R. F.; WYCHE, K.; CHRISTENSEN, B. V.; ZIMMER, S.; LAXSON, D. D. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. **Circulation**, v. 82, n. 5, p. 1595-1606, Nov. 1990.

ZARET, B. L.; RIGO, P.; WACKERS, F. J.; HENDEL, R. C.; BRAAT, S. H.; ISKANDRIAN, A. S.; SRIDHARA, B. S.; JAIN, D.; ITTI, R.; SERAFINI, A. N.; GORIS, M. L.; LAHIRI, A. Myocardial perfusion imaging with ^{99}mTc tetrofosmin. Comparison to ^{201}Tl imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. Tetrofosmin International Trial Study Group. **Circulation**, v. 91, n. 2, p. 313-319, Jan. 1995.

ZIPES, D. P. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In :
BRAUNWALD, E. (ed.). **Heart disease: a text book of
cardiovascular medicine**. 5. ed. Philadelphia : W. B. Saunders
Company, 1997, p. 640-704.