

# Cintilografia do Miocárdio com Tecnécio 99m-MIBI e Administração de Adenosina em Portadores de Doença Arterial Coronária: Correlação dos Resultados com a Angiografia Coronária e o Ultra-som Intracoronário

*Adenosine Myocardial Perfusion SPECT with Tc-99m-MIBI in Patients with Obstructive Coronary Artery Disease: Correlation between Quantitative Coronary Angiography and Intravascular Ultrasound Measurements*

Luiz Eduardo Mastrocolla, Amanda G. M. R. Sousa, Paola E. P. Smanio, Rodolfo Staico, Ibraim F. M. Pinto, Romeu S. Meneghelo, Andreia C. Abizaid, Roselei Graebin, Vinicius D. Vaz, Angela Paes, Daniela S. Martins, José Eduardo M. R. Sousa  
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - São Paulo, SP

## OBJETIVO

Estabelecer a correlação da cintilografia de perfusão do miocárdio (CPM) com Tecnécio 99m-MIBI (MIBI) e injeção de adenosina, empregando a angiografia coronária quantitativa (ACQ) e o ultra-som intracoronário (UIC) como comparação.

## MÉTODOS

Estudo de 70 pacientes com doença arterial coronária (DAC), encaminhados à CPM com MIBI e adenosina. As manifestações clínicas, do eletrocardiograma (ECG) e os resultados das imagens foram correlacionadas às variáveis da análise visual e quantitativa da angiografia, bem como ao UIC.

## RESULTADOS

A média de idades foi de 60,6 anos, com 39 pacientes do sexo masculino. A angiografia coronária evidenciou estenose do diâmetro da luz (E%) de 49,94% em 105 artérias, com reavaliação à ACQ em 83 artérias (79%) e média de 44,20%,  $p < 0,05$ . Infradesnível de ST durante adenosina associou-se a maiores graus de E% (55,0% vs 47,8%),  $p < 0,05$ . A isquemia cintilográfica correlacionou-se a maior área percentual de obstrução da luz pelo UIC (AO%). Os achados clínicos, do ECG e das imagens foram considerados em conjunto e expressos como respostas globais isquêmicas versus não-isquêmicas. A isquemia associou-se a menores valores do diâmetro mínimo da luz (DML) e da área mínima da luz (AML), obtidos à ACQ e ao UIC.

## CONCLUSÃO

A cintilografia do miocárdio com <sup>99m</sup>Tc-MIBI e adenosina correlaciona-se à AO% ao UIC, considerando-se as imagens de perfusão. Na avaliação dos resultados globais da prova observa-se associação com os diâmetros e as áreas da luz nos locais de obstrução, obtidos à ACQ e ao UIC.

## PALAVRAS-CHAVE

cintilografia do miocárdio, doença arterial coronária, angiografia coronária, isquemia miocárdica, tecnécio 99m – MIBI, decisão clínica

## OBJECTIVE

To correlate myocardial perfusion scintigraphy (MPS) with Tc-99m-MIBI and adenosine infusion using quantitative coronary angiography (QCA) and intravascular ultrasound (IVUS).

## METHODS

Seventy patients with coronary artery disease (CAD) referred for myocardial perfusion scintigraphy (MPS) with MIBI and adenosine were studied. Clinical, electrocardiographic (ECG), and scintigraphic findings were correlated with variables of visual and quantitative angiographic analysis, as well as to those of IVUS.

## RESULTS

The mean age of patients was 60.6 years, and 39 were male. Coronary angiography showed percentage of diameter stenosis (% DS) of 49.94% in 105 arteries, 83 of which were re-evaluated by QCA (79%), mean of 44.20%,  $p < 0.05$ . ST-segment depression during adenosine infusion was associated with higher degrees of % DS (55.0% vs. 47.8%),  $p < 0.05$ . Scintigraphic ischemia was correlated with greater cross-sectional area of lumen obstruction by IVUS (% CSA). Clinical, ECG, and IVUS findings were considered together and expressed as global ischemic versus non-ischemic responses. Ischemia was associated with lower values of minimal lumen diameter (MLD) and minimal lumen area (MLA) determined by QCA and IVUS.

## CONCLUSION

Tc-99m-MIBI and adenosine myocardial SPECT is correlated with % CSA on IVUS, perfusion images considered. Global results assessment showed association between lumen diameter and area at obstructed sites as determined by QCA and IVUS.

## KEY WORDS

myocardial scintigraphy, coronary artery disease, coronary angiography, myocardial ischemia, technetium- 99m-MIBI, clinical decision

A cintilografia tomográfica de perfusão do miocárdio com radiofármacos (tálio 201 ou MIBI marcada com tecnício 99m), associada ao teste ergométrico ou à vasodilatação farmacológica, é método aceito e estabelecido para o diagnóstico e estratificação de risco da doença arterial coronária<sup>1-7</sup> (DAC), utilizando a angiografia coronária como padrão. As capacidades diagnóstica e prognóstica ótimas são obtidas na presença de lesões coronárias graves, e na presença de graus menores de obstrução observa-se menor acurácia da prova cintilográfica. Igualmente, a interpretação visual do angiograma demonstra validade significativa inter- e intra-observadores, e qualquer projeção angiográfica convencional pode estimar de modo errôneo a magnitude do estreitamento da luz arterial<sup>8</sup>.

Dessa forma, objetivamos correlacionar a cintilografia com <sup>99m</sup>Tc-MIBI e adenosina em lesões de graus variados, empregando como padrões a angiografia coronária quantitativa *off-line* (ACQ), e o ultra-som intracoronário (UIC).

## MÉTODOS

No período de março de 2001 a fevereiro de 2003 foram incluídos 70 pacientes consecutivos portadores de DAC encaminhados para a realização de cintilografia de perfusão do miocárdio (Gated-SPECT). Os critérios de inclusão compreenderam indivíduos de ambos os sexos, idade superior a trinta anos; manifestação clínica de angina estável ou instável controlada; isquemia silente demonstrada por testes funcionais prévios; graus variados de estreitamento da luz, com comprometimento uni- ou multiarterial. Foram excluídos aqueles com infarto do miocárdio em evolução recente, insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência vascular cerebral sintomática ou história de cefaléia vascular recorrente, doença pulmonar obstrutiva crônica ativa, bloqueio do ramo esquerdo, bloqueio atrioventricular (AV) do segundo grau ou maior, pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg, história de hipersensibilidade ao dipiridamol ou adenosina e utilização de substâncias com metilxantinas e cafeína no dia da prova. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição onde foi desenvolvido, sendo o termo de consentimento assinado por todos os pacientes.

*Fluxograma do estudo* - Após confirmação da elegibilidade clínica, a angiografia coronária convencional era reavaliada pelo pesquisador e por dois observadores independentes e, sempre que possível, as lesões submetidas a avaliação quantitativa *off-line* para comprovação do grau de estenose porcentual do diâmetro da luz. Os pacientes eram então encaminhados à realização da cintilografia do miocárdio associada à injeção de adenosina, com duas fases realizadas em dias subseqüentes. Finalmente, os dados obtidos, incluindo as informações disponíveis do ultra-som intracoronário, eram analisados no laboratório de quantificação *off-line*.

*Cintilografia de perfusão do miocárdio com <sup>99m</sup>Tc-MIBI (Gated-SPECT)* – Realizada empregando-se o protocolo de dois dias<sup>9</sup>, com a obtenção das imagens das fases de estímulo farmacológico e em repouso, 24 horas após a primeira etapa. Os nitratos eram suspensos no dia da prova, cafeína, metilxantinas ou derivados por 24 horas<sup>10</sup> e betabloqueadores por 48 horas.

*Primeira etapa* – Compreendia avaliação clínica, monitorização contínua e registros eletrocardiográficos<sup>11</sup> em treze derivações, minuto a minuto, por 8 minutos, utilizando-se o sistema monitor multicanal Teb Apex 2000 (TEB - São Paulo, Brasil), concomitante à injeção de solução de adenosina, na dose de 140 µg.kg.min<sup>-1</sup>, em 6 minutos<sup>12</sup>, por bomba de administração intravenosa (DigiBomb, modelo DB-03-FAJ, São Paulo, Brasil). Administrava-se a dose de 740 a 814 MegaBequerel (M bq) de <sup>99m</sup>Tc-MIBI no terceiro minuto da injeção de adenosina, sendo realizada caminhada com gasto metabólico até sete unidades metabólicas (MET) ao final dos controles de rotina e aminofilina IV (1 a 2 mg.kg) em caso de persistência de paraefeitos ou sinais de isquemia de alto risco. Os critérios para resposta isquêmica eram o infradesnívelamento do segmento ST igual ou maior que 1 mm, de acordo com as diretrizes estabelecidas<sup>13</sup>; a presença de dor ou de manifestações clínicas associadas, sugestivas de insuficiência coronária<sup>14,15,16</sup>. A aquisição das imagens tomográficas seqüenciais em gama câmara Millennium VG (GE Medical Systems, Milwaukee, EUA), dotada de dois detectores de cintilação e colimadores de furos paralelos de alta resolução e baixa energia, iniciava-se até 60 minutos da injeção de <sup>99m</sup>Tc-MIBI, utilizando-se a técnica do Gated-SPECT segundo metodologia habitual<sup>17</sup>, em matriz de 64 x 64.

*Segunda etapa* – Realizada 24 horas após a primeira etapa, sem a ação farmacológica da adenosina, com a mesma seqüência de aquisição e processamento das imagens<sup>18</sup>.

*Análise das imagens cintilográficas de perfusão* – Após a reconstrução e reorientação das imagens tomográficas, classificação da captação do radiofármaco, da motilidade e do espessamento<sup>2,19,20</sup>, a interpretação era realizada por dois observadores independentes, segundo as recomendações da I Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear<sup>10</sup>. Os padrões de distribuição do radiofármaco no miocárdio<sup>10</sup> foram adequados como variáveis categóricas e consideradas apenas duas possibilidades: captação normal *versus* alterada e captação não-isquêmica *versus* hipocaptação transitória ou sugestiva de isquemia. De modo semelhante, a análise qualitativa da motilidade e espessamento do miocárdio ventricular esquerdo foi categorizada em resposta normal *versus* alterada, objetivando a associação com as variáveis derivadas da análise visual da angiografia, ACQ e UIC

*Angiografia coronária convencional e quantitativa* – As lesões eram reavaliadas visualmente, quanto ao grau de obstrução<sup>21,22</sup> (≤ 30%; 30 a 49%; 50 a 69%; ≥ 70%; 95% e 100%, respectivamente), à localização (ostiais,

proximais, no terço médio ou distais), empregando-se as definições angiográficas do estudo BARI para a caracterização da circulação colateral<sup>23</sup>. As artérias eram o tronco da coronária esquerda (TCE), a descendente anterior (DA), a diagonal ou diagonalis (DG), a circunflexa (CX), a marginal ou marginalis (MG) e a direita (CD).

Os exames eram realizados em um laboratório de cateterismo H5000® (Phillips Medical Systems®, Eindhoven, Holanda), sendo convencionais a técnica e os procedimentos realizados<sup>24</sup>. Para a avaliação quantitativa, o próprio sistema (CMS®, Medis Medical System®, Holanda) caracterizava os limites das artérias de acordo com critérios de variações do brilho da luz arterial, com interação do operador. As variáveis quantitativas para análise *off-line*<sup>25</sup> eram os diâmetros de referência proximal (DRP), distal (DRD), interpolado (DRI) e mínimo da luz (DML), todos expressos em milímetros. O DRI era adotado como o valor do diâmetro de referência (DR) para o local da obstrução. Calculava-se o grau de estenose porcentual do diâmetro da luz (%EDL), a partir da razão entre a diferença do DR e o diâmetro mínimo da luz, dividido pelo diâmetro de referência, segundo a equação:

$$\% \text{ EDL} = \frac{\text{DR} - \text{DML}}{\text{DR}} \times 100$$

A área de secção transversal mínima da luz pela angiografia (AML) era estimada a partir da adição do quadrado dos diâmetros mínimos da luz obtidos em duas projeções ortogonais (DML1 e DML2) e adequados por um fator de correção, segundo a fórmula:

$$\text{AML} = 0,51 \times (\text{DML1})^2 + (\text{DML2})^2$$

O ultra-som intracoronário indicado por decisão do médico de origem do paciente, era realizado imediatamente após a cinecoronariografia convencional, com o equipamento Clear View® (Boston Scientific®, Boston, EUA) e o cateter, Ultra® 30 MHz (CVIS®, EUA), de acordo à metodologia descrita anteriormente<sup>26</sup>. A análise quantitativa posterior *off-line* das imagens era realizada utilizando-se um sistema de planimetria computadorizada (TapeMeasure®, Indec Systems, Inc, Califórnia, EUA) seguindo sistemática do serviço de cardiologia intervencionista<sup>24</sup>. As variáveis quantitativas obtidas dos estudos UIC<sup>26</sup> empregadas para a associação com as variáveis cintilográficas eram: a) a área do lúmen arterial, medida tanto nas referências como no local da lesão, caracterizando-se a área de referência da luz (ARL) e a área mínima da luz (AML), ambas em milímetros quadrados; b) o diâmetro mínimo da luz (DML), obtido a partir do delineamento da AML, em milímetros; c) a área transversal de obstrução porcentual (AO%), segundo a fórmula:

$$\text{AO}\% = \frac{\text{ARL} - \text{AML}}{\text{ARL}} \times 100$$

A análise estatística era realizada pelo programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois), sendo as variáveis categóricas expressas como freqüências absolutas e porcentagens e as quantitativas como médias, desvios padrão, valores mínimos e máximos. Para a associação das variáveis dicotômicas com as quantitativas era empregado o teste *t* de Student, pela comparação entre as médias, utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar a relação entre duas variáveis quantitativas. Adotou-se o nível de significância estatística com  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

A amostra consistia de 39 (55,7%) homens e 31 (44,3%) mulheres, com média de idades de 60,6 anos (DP 9,43). O número médio de fatores de risco era de 2,69 (DP 1,11) por paciente, ressaltando-se a hipertensão arterial em 74,3%, diabetes em 30%, infarto pregresso do miocárdio em 25,7% e intervenção percutânea em 15,7%. Os pacientes encontravam-se clinicamente estáveis no dia da prova farmacológica, sendo o intervalo entre a angiografia coronária e a cintilografia de 2,48 (DP 2,97) meses.

Os angiogramas eram revistos objetivando a análise quantitativa *off-line* e a obtenção de dados para a associação com os resultados das variáveis cintilográficas, tendo sido submetidas à reavaliação 105 lesões coronárias. O número e os vasos acometidos estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição da doença arterial coronária quanto ao número de vasos acometidos por paciente

Nº de vasos	n	%	% acumulado
1	43	61,4	61,4
2	20	28,6	90,0
≥ 3	7	10,0	100,0
Total	70	100,0	

*N* - número de pacientes; % - valor porcentual.

A artéria acometida com maior freqüência nos portadores de doença em um, dois e três vasos era a descendente anterior (DA) em 25 P (58,1%), 14 P (70,0%) e 6 P (85,7%) respectivamente, seguindo-se a coronária direita (CD) em 14 P (32,5%), 7 P (35%) e 5 P (71,4%) e a circunflexa (CX) em 3 P (7%), 8 P (40%) e 6 P (85,7%). A circulação colateral estava presente em 6 P (8,6%), sendo intracoronária em 3 P (50%) e intercoronária nas outros 3 P (50%); do grau I/II em 4 P (66,6%) e do grau III em 2 P (33,3%). Esta era relacionada às artérias ocluídas em 5 P (83,3%) e lesão intermediária em 1 P (16,6%). A média dos valores de estenose porcentual do diâmetro da luz foi de 49,94% (DP 12,65).

Angiografia coronária quantitativa pré-cintilografia – Das 105 artérias para avaliação off-line, completou-se o procedimento em 83 artérias (79,0%), sendo a média de estenose percentual do diâmetro da luz de 44,20% (DP 10,37) (tabela 2).

**Tabela 2 – Resultados das variáveis obtidas à angiografia quantitativa off-line**

Variáveis	n	Média	DP	Variação	
% Est	83	44,19	10,37	14,00	74,00
DRP	79	2,78	0,54	1,58	5,05
DRD	82	2,65	0,53	1,36	4,74
DRM	73	2,99	0,52	1,90	4,42
DML	82	1,53	0,40	0,69	2,93
DML1	66	1,61	0,40	0,79	2,75
DRI	80	2,72	0,53	1,40	4,80
Área	66	4,08	2,12	0,92	11,41

% Est- percentual de estenose do diâmetro da luz; DRP, DRD e DRM- diâmetros de referência proximal, distal e máximo; DML, DML1- diâmetros mínimos da luz, no local de maior obstrução, obtidos em projeções ortogonais diversas. DRI- diâmetro de referência interpolado; Área - área transversal da luz, no local de maior obstrução, calculada em mm<sup>2</sup>; N- número de artérias; DP- desvio padrão; Variação- valores mínimo e máximo. Diâmetros aferidos em mm

Ultra-sonografia intracoronária – O número de artérias estudadas era de 46 (43,8%), uma por paciente, sendo as médias da área mínima da luz (AML) de 2,92 mm<sup>2</sup> (DP 1,54), do diâmetro mínimo da luz (DML) de 1,68 mm (DP 0,43) e da área porcentual de obstrução da luz (AO%) de 61,20% (DP 14,31) (tabela 3).

**Tabela 3 – Variáveis quantitativas obtidas dos estudos de UIC**

Variáveis	n	Média	DP	Mínimo	Máximo
ARL Px *	40	7,01	3,00	2,80	17,40
AML	46	2,92	1,54	0,96	7,30
DML	46	1,68	0,43	0,99	2,70
ARL Dx	46	7,11	3,31	2,90	17,00
Área de Obstrução %	40	61,20	14,31	36,40	81,62

ARL Px - área de referência proximal da luz, em mm<sup>2</sup>; AML área mínima da luz no local de maior obstrução, em mm<sup>2</sup>; DML- diâmetro mínimo da luz no local da lesão, em mm; ARL Dx- área de referência distal da luz, em mm<sup>2</sup>; \* Calculada nas lesões não-ostiais

Eletrocardiograma de repouso – Eram considerados até três diagnósticos por paciente, obtendo-se morfologia normal em 36 P (51,4%), PRi limítrofe ( $\geq 200$  ms) em 7 P (10%), fibrilação atrial em 1 P (1,4%), área inativa anterior em 4 P (5,7%), inferior em 3 P (4,2%) e distúrbio da condução intraventricular em 6 P (8,4%).

Manifestações clínicas – A prevalência dos parafeitos relacionados à injeção de adenosina ocorreu em 67 P (95,7%), e a presença de pressão ou dor torácica em 37 P (52,9%) durante a prova farmacológica não se associou ao valor porcentual de estenose do diâmetro da luz à análise visual da angiografia, bem como aos

diâmetros mínimos da luz e às áreas, estabelecidos pela ACQ e UIC ( $p > 0,05$ ).

Resposta isquêmica – De 68 P (97,1%) com registros adequados para análise, 21 P (30,9%) apresentavam resposta isquêmica e 47 P (69,1%) sem infradesnível de segmento ST durante a injeção de adenosina. Comparando-se a presença *versus* ausência de alterações de ST no eletrocardiograma de doze derivações, observou-se diferença entre as médias de E% (55% DP 15,6 vs 47,8% DP 12,2 respectivamente,  $p < 0,05$ ).

Análise qualitativa das imagens de perfusão - Os achados de captação normal em 34 P (48,6%) e alterações da captação de qualquer natureza em 35 P (50%) mostravam-se diferentes em relação à AO% pelo UIC, com as médias de 50,4% (DP 19,4) e 61,9% (DP 12,6) respectivamente ( $p < 0,05$ ). As demais variáveis não se mostravam diferentes pelo teste t ( $p > 0,05$ ). Para a presença de isquemia, verificava-se também a associação de hipocaptação transitória à cintilografia miocárdica e maior média dos valores da AO%, determinada pelo UIC. As médias e desvios-padrão eram de 50,6% (DP 18,1) para os resultados não isquêmicos à cintilografia de perfusão e de 63,7% (DP 12,6) para a presença de isquemia (figs. 1 e 2).

*Motilidade e espessamento* – Nenhuma anormalidade da motilidade se associava a maiores graus de obstrução da luz arterial ( $p > 0,05$ ). No entanto, a avaliação qualitativa do espessamento apresentava diferença significativa na comparação das médias em relação ao valor porcentual da AO% pelo UIC. As médias eram de 45,2% (DP 30,3) para as respostas normais e de 62,1% (DP 16,4) para qualquer alteração do espessamento ( $P < 0,05$ ).

Resultados globais da cintilografia do miocárdio associada à adenosina - Considerando-se o conjunto das respostas clínicas, eletrocardiográficas e resultados das imagens cintilográficas, criou-se também uma variável dicotômica para expressar resultados alterados *versus* normais e outra para resultados isquêmicos *versus* não-isquêmicos. Observou-se diferença significativa na comparação das médias da AML pelo UIC, em relação aos resultados alterados (2,81 mm<sup>2</sup> DP 1,40) *versus* normais (4,08 mm<sup>2</sup> DP 1,89). Adicionalmente, as médias dos valores do DML e da AML à ACQ eram de 1,49 mm (DP 0,34) e 3,74 mm<sup>2</sup> (DP 1,78) para as provas isquêmicas, e de 1,71 mm (DP 0,49) e 5,00 mm<sup>2</sup> (DP 2,65), respectivamente, para as provas não isquêmicas, com  $p < 0,05$ . Da mesma forma, os resultados globais isquêmicos associavam-se a menores médias dos valores da AML e do DML, ao UIC ( $p < 0,05$ ). O DML e a AML eram de 1,63 mm (DP 0,38) e 2,74 mm<sup>2</sup> (DP 1,38), respectivamente, para as provas isquêmicas e de 1,97 mm (DP 0,50) e 4,01 mm<sup>2</sup> (DP 1,79) para as provas não-isquêmicas ( $p < 0,05$ ). Os achados estão descritos nas figuras 3, 4, 5 e 6.

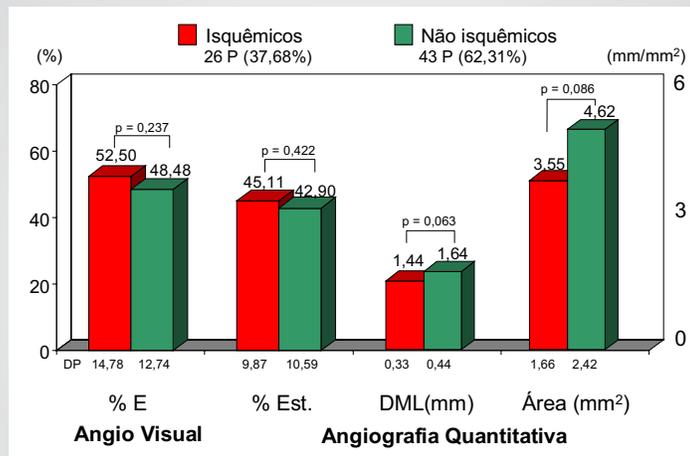


Fig. 1 – Resultados das imagens de perfusão, considerando-se as possibilidades de alterações sugestivas de isquemia e ausência de hipocaptção transitória. Comparação entre as médias das variáveis obtidas à avaliação visual e quantitativa da angiografia. %E e %Est – estenose porcentual do diâmetro da luz à angiografia visual e angiografia quantitativa; DML – diâmetro mínimo da luz

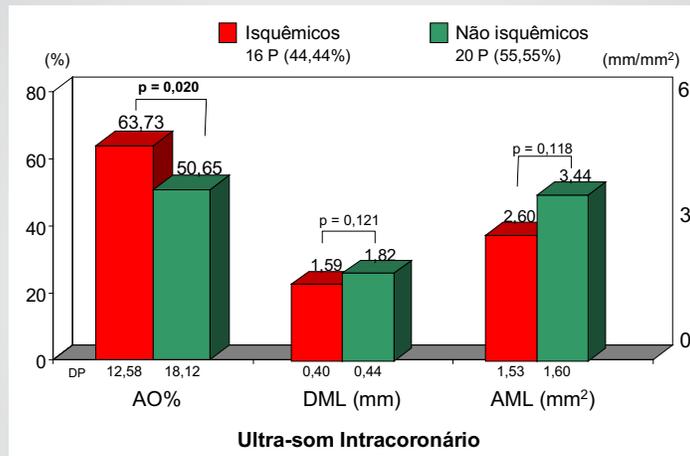


Fig. 2 – Resultados das imagens de perfusão, considerando-se as possibilidades de alterações isquêmicas e ausência de hipocaptção transitória. Comparação entre as médias das variáveis obtidas ao UIC; AO% – área transversal de obstrução porcentual, no local de maior estreitamento da luz; DML – diâmetro mínimo da luz; AML – área mínima da luz

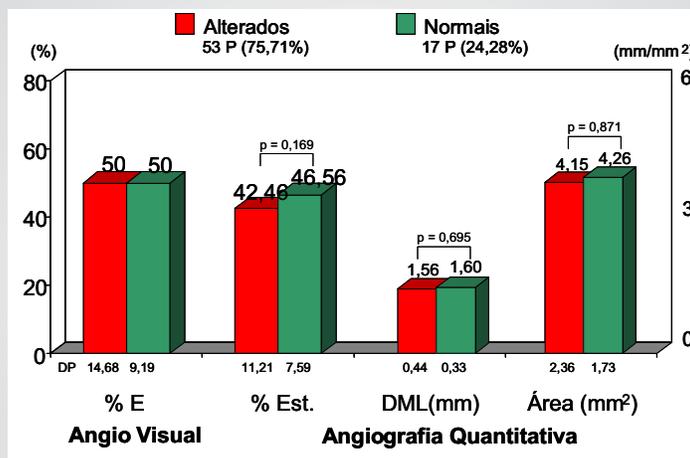


Fig. 3 – Resultados globais categorizados em respostas alteradas e normais. Comparação entre as médias das variáveis obtidas à avaliação visual e quantitativa da angiografia. %E e %Est – estenose porcentual do diâmetro da luz à angiografia visual e angiografia quantitativa; DML – diâmetro mínimo da luz

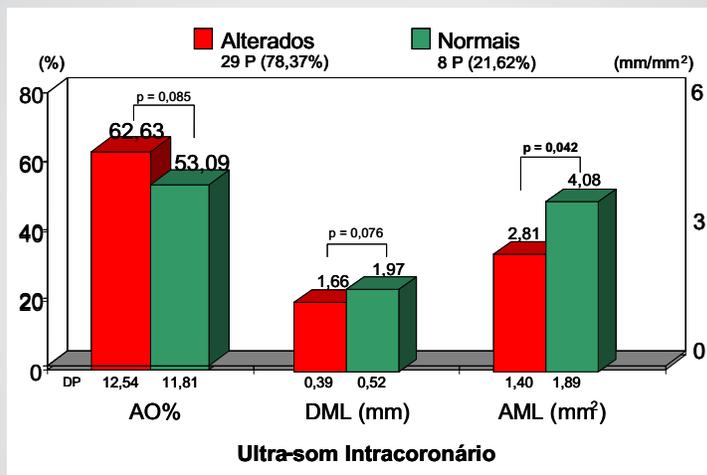


Fig. 4 – Resultados globais categorizados em respostas alteradas e normais. Comparação entre as médias das variáveis obtidas do UIC. AO% – área de obstrução porcentual, no local de maior estreitamento da luz; DML – diâmetro mínimo da luz; AML – área mínima da luz

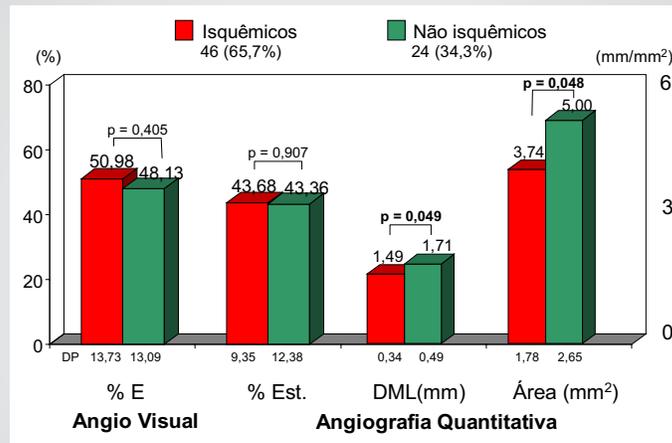


Fig. 5 – Resultados globais considerando-se a análise conjunta das manifestações clínicas, respostas eletrocardiográficas e imagens cintilográficas, categorizados em respostas isquêmicas e não-isquêmicas. Comparação entre as médias das variáveis obtidas à avaliação visual e quantitativa da angiografia. %E e %Est – estenose porcentual do diâmetro da luz; à análise visual e quantitativa da angiografia; DML – diâmetro mínimo da luz; Área – área transversal da luz à ACQ, no local de maior obstrução

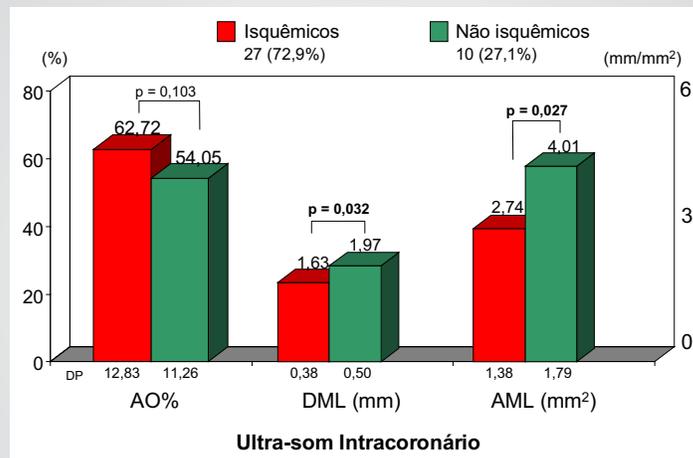


Fig. 6 – Resultados globais considerando-se a análise conjunta das manifestações clínicas, respostas eletrocardiográficas e imagens cintilográficas, categorizados em respostas isquêmicas e não-isquêmicas. Comparação entre as médias das variáveis obtidas do UIC. AO% – área de obstrução porcentual; DML – diâmetro mínimo da luz; AML – área mínima da luz, no local de maior obstrução

## DISCUSSÃO

Ressaltavam-se na amostra a presença de diabetes, em 21 P (30%), e a prevalência do sexo feminino em 44%, que por si só conferiam maior complexidade à população<sup>27</sup>. Esses fatos e a distribuição dos outros FR, mais prevalentes em portadores de doença arterial coronária, são passíveis de interferência sobre a acurácia da cintilografia, considerando-se que diabéticos descompensados não apresentariam resposta hiperêmica adequada à adenosina na vigência de níveis diminuídos de insulina, com possível limitação da eficácia da prova<sup>28</sup>, além da maior ocorrência de defeitos de atenuação nas imagens cintilográficas em mulheres, por mamas volumosas<sup>29</sup>. Na tentativa de reduzir tais limitações, com melhora na qualidade final das imagens, e de diminuir a frequência de manifestações clínicas persistentes após a administração da adenosina, realizava-se caminhada em esteira rolante, com baixo gasto energético, contrastando com as informações da literatura, com a adição do exercício durante a injeção de adenosina<sup>30-32</sup>. Com relação à medicação vigente, destacava-se a recomendação para a suspensão de betabloqueadores e nitratos, não incluídas em diretrizes nacionais<sup>10</sup> ou estrangeiras<sup>33</sup>. Entendemos a interrupção de, pelo menos, 24 a 48 horas dos betabloqueadores como desejável, uma vez que o estímulo farmacológico acompanha-se de pequena mas significativa elevação do duplo produto, que poderia estar limitado na presença do fármaco<sup>34</sup>, além dos efeitos dromotrópicos negativos da adenosina sobre o nó atrioventricular, já presentes na vigência de betabloqueadores. Da mesma forma, tornava-se importante a orientação relativa à suspensão dos vasodilatadores no dia da prova, objetivando a diminuição dos resultados falso-negativos e a real estimativa da área de miocárdio em risco, subestimada em pacientes em utilização crônica de vasodilatadores<sup>35,36</sup>.

Presença de dor torácica e alterações eletrocardiográficas isquêmicas durante o estímulo farmacológico – A elevada prevalência dos paraefeitos suplanta as séries da literatura (apenas 4,5% assintomáticos)<sup>37</sup> predominando no sexo feminino e nos mais jovens, como na série relatada por Thomas e cols.<sup>32</sup>. Nessa experiência inicial, dificuldade de caracterização da dor, desconforto ou pressão torácica, presente em 53% dos casos, eram evidentes. Em nossos pacientes, 24% das manifestações de desconforto, pressão ou dor eram referidas em região cervical anterior, que somadas à localização torácica alcançavam 77%. De modo geral, a associação desse paraefeito com insuficiência coronária é pequena, evidenciando-se baixa especificidade, uma vez que voluntários normais também desenvolvem dor durante a administração intravenosa do fármaco. Demonstrações de relação dose-efeito entre adenosina e dor torácica têm sido descritas<sup>38</sup>, sugerindo-se a adenosina como a substância que origina a dor torácica durante os episódios de isquemia miocárdica, por estimulação direta dos receptores cardíacos A1<sup>39</sup>.

De modo coincidente, não se observava associação entre a manifestação de dor durante a injeção da adenosina e graus maiores de estenose porcentual dos diâmetros mínimos da luz ou menores médias de valores para as áreas da luz nos locais de maior obstrução, ou ainda, da área porcentual transversal de obstrução. As modificações morfológicas isquêmicas de ST em 21 P (31%) e com frequência superior aos estudos clássicos já relatados (variação de 8 a 25%), associavam-se a maiores graus de estenose porcentual do diâmetro da luz à análise visual da angiografia.

Análise das imagens cintilográficas e dos resultados globais da prova – Na população avaliada, tornava-se notório o grande desafio com que os especialistas se defrontavam para a tomada de decisão, uma vez que a angiografia por si só era limitada para a avaliação do impacto funcional dessas lesões, predominando entre 30 e 70%<sup>40,41</sup> e demandando informações complementares de estudos não-invasivos e invasivos que pudessem estimar ou medir a reserva coronária sob a condição de hiperemia máxima<sup>42,43</sup>. Considerando as informações diagnósticas e prognósticas fornecidas pela cintilografia estabelecidas e vinculadas entre si, optamos por correlacionar a <sup>99m</sup>Tc-MIBI com a injeção de adenosina a novos padrões de comparação que agregassem valor à angiografia convencional, permitindo correlações funcionais adequadas na avaliação dos fenômenos isquêmicos. Assim, acrescentamos à análise visual da angiografia a análise quantitativa *off-line*, utilizando variáveis estabelecidas na caracterização da obstrução coronária, como o diâmetro mínimo da luz e a estenose porcentual do diâmetro da luz<sup>44</sup>. Mesmo entendendo que a quantificação dos diâmetros das artérias coronárias não esclarecia a relação da gravidade da estenose e o impacto sobre o fluxo coronário<sup>45</sup>, condição essa avaliada pela cintilografia miocárdica na estimativa indireta da reserva de fluxo coronário<sup>46</sup>, aceitava-se a importância das medidas obtidas pela angiografia quantitativa, como preditivas de eventos tardios<sup>47,48</sup>. Da mesma maneira, na avaliação de estenoses coronárias por informações derivadas da angiografia e do Doppler intracoronário em pacientes uniarteriais avaliados com teste ergométrico verificava-se, por análise de regressão logística, que a estenose porcentual do diâmetro da luz ou o DML e a reserva de velocidade do fluxo coronário constituíam-se em variáveis preditivas dos resultados da prova de esforço<sup>49</sup>.

Em nossos pacientes, consideramos relevante a detecção de isquemia clínica, eletrocardiográfica e cintilográfica, identificada de modo isolado ou em conjunto, pela importância desta como fator determinante de eventos coronários. Inicialmente, verificava-se a tendência a associação das imagens com hipocaptação transitória em 26 P (37,68%) e menor média dos valores do DML e da AML à ACQ comparando-se os 43 P (62,31%) com ausência de isquemia (DML = 1,44 mm vs 1,64 mm,  $p = 0,063$  e AML = 3,55 mm<sup>2</sup> vs 4,62 mm<sup>2</sup>,  $p = 0,086$ , respectivamente). Acreditamos que as

limitações na obtenção de diferença com maior expressão estatística sejam atribuídas à própria caracterização de nossa população, com lesões predominantemente intermediárias e %Est em torno de 44% à ACQ. Igualmente, ao analisamos a AO% no local de maior obstrução e estimada pelo mesmo método, encontramos a média 4,08 mm<sup>2</sup> (DP 2,12) em 66 artérias, inferindo-se resposta normal da reserva de fluxo coronário (RFC) quando lesões arteriais isoladas eram avaliadas<sup>50</sup>.

No estudo de Harrison e cols.<sup>50</sup> observava-se correlação significativa entre lesões proximais da artéria descendente anterior com área mínima da luz pela ACQ maior que 3,5 mm<sup>2</sup> e RFC normal. Considerando-se na presente pesquisa os pacientes avaliados como portadores de doença localizada, verificávamos menor média dos valores da AML calculada à ACQ para as imagens com hipocaptção sugestiva de isquemia, em comparação às cintilografias com ausência de isquemia (3,55 mm<sup>2</sup> vs 4,62 mm<sup>2</sup>, p= 0,086). Podia-se compreender, portanto, que o desempenho diagnóstico não-perfeito da prova encontrava como justificativa dados anatômicos limitrofes entre a resposta funcional normal e anormal traduzida pela RFC, intimamente relacionada com os resultados obtidos na avaliação da perfusão pela cintilografia do miocárdio, em repouso e sob estímulo hiperêmico máximo por vasodilatação farmacológica<sup>43</sup>. Na adição da dor torácica e infradesnívelamento de ST aos resultados das imagens cintilográficas, criando-se uma variável dicotômica para expressar resultados globais isquêmicos *versus* não-isquêmicos da prova, verificava-se melhor capacidade discriminatória, com associação de menores médias do DML e AML à ACQ para as provas isquêmicas em 46 P, em comparação às provas com resultados globais não-isquêmicos em 24 P (1,49 mm e 3,74 mm<sup>2</sup> vs 1,71 mm e 5,00 mm<sup>2</sup> respectivamente, p < 0,05).

Na comparação dos achados da cintilografia do miocárdio e do UIC, utilizado no presente estudo para a avaliação adicional da gravidade das lesões coronárias intermediárias, de acordo com as Diretrizes recentemente publicadas<sup>51</sup>, verificava-se que os resultados isolados das imagens de perfusão e espessamento, expressos como variáveis dicotômicas, associavam-se de modo significativo somente à área de obstrução porcentual (AO%), quando eram comparadas quaisquer alterações da perfusão *versus* captação normal (61,89% vs 50,40%, p = 0,041), ou alterações transitórias da perfusão *versus* captação não-isquêmica (63,73% vs 50,65%, p = 0,020), ou ainda quaisquer alterações do espessamento *versus* espessamento normal (62,08% vs 45,18%, p = 0,047). Tal comportamento está diretamente implicado com alterações da reserva coronária, desencadeadas a partir de estenoses moderadas dos diâmetros, mas que correspondem a aproximadamente 75% de obstrução da área transversal da luz.

Em estudos subseqüentes às clássicas demonstrações de Gould, Wilson e cols.<sup>52</sup> demonstraram que a RFC, medida com cateteres de Doppler intracoronário, correlacionava-se

otimamente com a área porcentual transversal de estenose, e lesões com área menor que 70% e estenose porcentual do diâmetro da luz menor que 50% apresentavam RFC maior que 3,5, dados esses similares a estudos em animais. Utilizando tais variáveis como discriminantes para as alterações funcionais frente à hiperemia documentada pela cintilografia, chamava a atenção em nossos pacientes submetidos ao UIC o valor médio encontrado para a AO% próximo a 60%, corroborando, de certa forma, os achados de sensibilidade regular e baixa especificidade. Ainda, dentro da clara e evidente disparidade entre achados anatômicos e funcionais, e do reconhecimento das limitações da angiografia para a definição das lesões e suas implicações sobre as modificações do fluxo coronário<sup>53</sup>, a cintilografia de perfusão do miocárdio tem sido utilizada como método de comparação para a avaliação não-invasiva da reserva coronária<sup>42,54</sup> em relação a variáveis anatômicas obtidas ao UIC e informações derivadas dos estudos de Doppler intracoronário<sup>55</sup>.

Destaca-se, nesse cenário, o estudo interessante de Nishioka e cols.<sup>56</sup>, que valida três índices de estenose derivados do UIC e também a AML de 4 mm<sup>2</sup>, como critérios para estreitamento coronariano significativo, empregando a cintilografia do miocárdio de estresse como padrão de comparação. Ressalta-se a simplicidade e elevada acurácia da AML no valor discriminante citado, já estabelecida como preditiva de eventos tardios e relacionada à determinação da reserva coronariana antes e após intervenção coronária percutânea<sup>57</sup>. Por sua vez, o desempenho diagnóstico da cintilografia, quando somente as imagens eram analisadas, demonstrava sensibilidade regular e ótimo valor preditivo negativo, mas limitada especificidade quando escolhemos o limite discriminante de 70% para a área de obstrução porcentual, quer na comparação das médias em relação a quaisquer alterações da captação *versus* captação normal (S=75%; VP=86%; E=55%) quer nas alterações sugestivas de isquemia *versus* captação não-isquêmica (S=75%; VP=88%; E=64%). Tais índices devem também ser compreendidos no âmbito das lesões que compunham a nossa amostra avaliada.

A partir de tais verificações, procurávamos também relacionar os resultados globais da prova, à semelhança do que realizamos com a ACQ, a algumas variáveis ultrasonográficas. A adição da manifestação dor e alterações eletrocardiográficas aos achados das imagens de perfusão e a categorização em resultados globais alterados *versus* normais passava a evidenciar diferentes médias para a AML ao UIC. Provas alteradas correlacionavam-se a valores da AML de 2,81 mm<sup>2</sup> (DP 1,40), enquanto resultados normais a valores de 4,08 mm<sup>2</sup> (DP 1,89), p < 0,05. Observa-se ainda tendência a diferentes médias em relação aos resultados alterados e normais, tanto para o DML como para a AO%, ambos ao UIC (p = 0,076 e p = 0,085, respectivamente). Quando eram empregados os resultados globais isquêmicos *versus* não-isquêmicos, excluindo da análise as hipocaptações

persistentes, verificávamos a associação das provas isquêmicas com menores médias do DML e da AML ao UIC em comparação às provas não-isquêmicas (1,63 mm e 2,74 mm<sup>2</sup> x 1,97 mm e 4,01 mm<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Tornava-se lógica a compreensão de que adicionar informações clínicas e do ECG às imagens aumentava a correlação entre a presença de isquemia e valores das variáveis quantitativas que traduziam maior gravidade anatômica das lesões.

A captação dos radiofármacos é função da perfusão e da viabilidade do miocárdio, com associação linear entre dose intravenosa por grama de miocárdio e fluxo coronário sanguíneo por minuto. Regiões miocárdicas com diferentes fluxos decorrentes de lesões obstrutivas e conseqüentemente captações heterogêneas, sob a condição de hiperemia máxima, justificam a gênese dos defeitos de perfusão à cintilografia. No entanto, o fenômeno de perda da elevação linear da captação do isótopo (*roll-off*), a partir de aumentos do fluxo coronário superiores a 2,5 vezes os valores basais, com conseqüente queda da extração sanguínea do <sup>99m</sup>Tc-MIBI pelo miocárdio, não deve ser desprezado<sup>58,59</sup>. Se uma artéria sem lesões expressivas e sob a condição de vasodilatação máxima com adenosina atinge fluxos coronários da ordem de 4,0 a 5,0 ml.min.gr<sup>-1</sup>, mas com captação linear do radioisótopo somente até 2,5-3,0 ml.min.gr<sup>-1</sup>; e uma artéria com lesão intermediária eleva habitualmente o fluxo entre duas a três vezes os valores basais ou 2,5 ml.min.gr<sup>-1</sup>, pode-se depreender que as duas artérias poderão apresentar imagens cintilográficas com diferenças imperceptíveis ou captações próximas quando as regiões correspondentes são comparadas. A implicação prática parece ser a limitação da habilidade da prova em detectar lesões de 30% a 60% de obstrução do diâmetro da luz, faixa essa coincidente com a média dos valores percentuais de estenose do diâmetro da luz em nossa amostra e com intervalos de confiança amplos, diminuindo a previsibilidade do método.

*Circulação colateral* – Deve-se considerar que a lesão coronária é apenas uma das determinantes das alterações da reserva de fluxo coronário sob a condição de hiperemia máxima, atribuindo-se importante papel à circulação colateral coronária e à rede capilar na gênese dos defeitos reversíveis de perfusão à cintilografia, induzidos pelas provas de estresse<sup>60</sup>. Durante o estresse, os vasos colaterais são usualmente insuficientes para a adequada resposta de elevação do fluxo coronário frente às solicitações, com o aparecimento freqüente de defeitos de captação. Nas provas farmacológicas, a principal participação das colaterais relaciona-se à indução do fenômeno do roubo contribuindo para o desencadear de isquemia do miocárdio, além da captação não-homogênea do radiofármaco em regiões com e sem lesão coronária.

Ressaltava-se também na amostra estudada a presença de circulação colateral em apenas 6 pacientes (8,6%), sendo relacionada a artérias ocluídas em 5 (83,3%) e à lesão intermediária em apenas 1 (16,6%). Considerando-se a vasodilatação farmacológica, tal perfil angiográfico pode seguramente ter resultado em maior limitação do método para a detecção de isquemia.

Determinação da acurácia e estratificação de risco - Por mais de uma década a cintilografia miocárdica de perfusão tem sido empregada na definição de risco de indivíduos com suspeita ou doença arterial coronária conhecida e no desenvolvimento de estratégias dentro do processo de manejo clínico<sup>3,61</sup>. Dessa forma, a definição diagnóstica não deve estar desvinculada da caracterização de risco, uma vez que portadores de doença com cintilografia isquêmica de baixo risco apresentam incidência de morte ou torno de 1% ao ano<sup>62</sup>. A decisão em categorizar os resultados em respostas dicotômicas (resultados normais *versus* alterados ou não-isquêmicos *versus* isquêmicos) limitava a avaliação do risco global, considerando-se a extensão da doença e suas repercussões sobre a função ventricular, não avaliados no presente trabalho. Igualmente, não possibilitava a associação das alterações da captação à cintilografia com as respectivas regiões de distribuição arterial e, conseqüentemente, não definia na amostra a acurácia em relação aos vasos acometidos. Mas, de certa forma, justificava-se a escolha em relação à abordagem de um método recente em nosso meio, com casuística limitada, de características clínicas não-homogêneas e de moderada complexidade. Ainda, limitações relacionadas à aquisição e ao processamento das imagens, como a presença de artefatos provenientes da radiação de fundo (fígado), podem ter representado potencial diminuição da especificidade do método, uma vez que os observadores não tinham conhecimento de informações clínicas e ou angiográficas prévias, bem como não eram utilizados programas de correção de atenuação ou decúbito prono para diminuição dessas interferências.

Finalmente, entendemos que o estudo oferece informações adicionais de valia ao processo de decisão, provenientes da associação da cintilografia e métodos invasivos que permitem, a partir de variáveis anatômicas, avaliar a expressão funcional da doença, especialmente em subgrupos de pacientes portadores de lesões predominantemente intermediárias. Nesse detalhe, a cintilografia do miocárdio, analisada a partir da adição das respostas clínicas e eletrocardiográficas ao resultado das imagens, estima com satisfatória sensibilidade mas limitada especificidade a reserva de fluxo coronário sob hiperemia máxima, amparada agora em novos métodos de comparação.

## REFERÊNCIAS

1. Marwick TH, Shaw LJ, Lauer MS et al. The noninvasive prediction of cardiac mortality in men and women with known or suspected coronary artery disease. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. Am J Med 1999;106:172-8.
2. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction [Erratum in

- Circulation, v.98, n.2, p.190, 1998]. Circulation 1998;97:535-43.
3. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. Circulation 1991;83:363-81.
  4. Eagle KA, Rihal CS, Mickel MC et al. J. Cardiac Risk of Noncardiac Surgery: Influence of Coronary Disease and Type of Surgery in 3368 Operations. CASS Investigators and University of Michigan Heart Care Program. Coronary Artery Surgery Study. Circulation 1997;96:1882-7.
  5. Bateman TM, O'Keefe Jr JH, Dong VM et al. Coronary Angiographic Rates After Stress Single-Photon Emission Computed Tomographic Scintigraphy. J Nucl Cardiol 1995;2:217-23.
  6. Miller TD, Christian TF, Hodge DO et al. Prognostic Value of Exercise Thallium-201 Imaging Performed Within 2 Years of Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Am Coll Cardiol 1998;31:848-54.
  7. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. J Nucl Cardiol 1995;2:3-17.
  8. Yock P, Nissen SE. Intravascular Ultrasound. Novel Pathophysiological Insights and Current Clinical Applications. Circulation 2001;103:604-16.
  9. Taillefer R, Laffamme L, Dupras G et al. Myocardial perfusion imaging with <sup>99m</sup>Tc-methoxy isobutyl isonitrile (MIBI): Comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Eur J Nucl Med 1988;13:515-22.
  10. Chalela W, Meneghetti C, Nicolau JC. Primeira Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Cardiologia Nuclear. Arq Bras Cardiol 2002;78:21-2.
  11. Mason RE, Likar I. A new system of multiple lead exercise electrocardiography. Am Heart J 1966;71:196-205.
  12. Meisner JS, Shirani J, Alaeddini J et al. Use of pharmaceuticals in noninvasive cardiovascular diagnosis. Heart Dis 2002;4:315-30.
  13. Mastrocolla LE, Brito AX, Brito FS et al. Consenso Nacional de Ergometria. Arq Bras Cardiol 1995;65:189-211.
  14. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F. Evaluation of the patient with cardiovascular disease. In: Cecil (ed.) Essentials of Medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
  15. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Eng J Med 1996;334:1311-5.
  16. Braunwald E. Examination of The Patient. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. (ed.) Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Disease. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 31-6.
  17. Meneghelo RS. Avaliação da prescrição de exercícios pela cintilografia miocárdica na reabilitação de pacientes com doença arterial coronária. São Paulo, 2000. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
  18. Falcão AMGMF. Cintilografia miocárdica em pacientes com bloqueio de ramo esquerdo, com e sem doença arterial coronária: estudo da perfusão e da função ventricular através do gated-SPECT. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
  19. Wackers FJTH, Soufer R, Zaret B. Nuclear Cardiology. In: Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1997: 279-87.
  20. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H et al. Exercise Myocardial Perfusion SPECT in Patients Without Known Coronary Artery Disease: Incremental Prognostic Value and Use in Risk Stratification. Circulation 1996;93:905-14.
  21. Feres F, Sousa AGMR, Mattos LAP. Lesões coronárias: comparação das avaliações subjetiva e objetiva com a utilização do caliper. Arq Bras Cardiol 1988;51:79.
  22. Braga SLN, Feres F, Sousa AGMR. Análise quantitativa de lesões coronárias pré e pós angioplastia: utilização do caliper. Arq Bras Cardiol 1988;51:129.
  23. Alderman E, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Coron Artery Dis 1992;3:1189-207.
  24. Pinto IMF. Contribuição da tomografia computadorizada de múltiplos detectores na avaliação tardia de endopróteses com sirolimus. São Paulo, 2002. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
  25. Sousa AGMR. Contribuição da angiografia coronária quantitativa na estratégia de liberação ótima da endoprótese de Palmaz-Schatz para o controle da oclusão subaguda. São Paulo, 1995. 115p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
  26. Abizaid AAC. Contribuição do ultra-som intracoronário como método-guia para o implante ótimo do stent de Palmaz-Schatz em 1196 pacientes consecutivos: impacto na reestenose clínica. São Paulo, 2000. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo.
  27. Chaves A, Mattos L, Pinto I et al. A less favorable long-term clinical outcome in diabetics persists despite treatment with intracoronary stents. J Am Coll Cardiol 2000;35:55.
  28. Sundell J, Nuutila P, Laine H et al. Dose-dependent vasodilating effects of insulin on adenosine-stimulated myocardial blood flow. Diabetes 2002;51:1125-30.
  29. Hendel RC, Berman DS, Cullon JS et al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. Circulation 1999;99:2742-9.
  30. Vitola JV. Infusão de dipiridamol e exercício físico combinados para a avaliação de pacientes submetidos à cintilografia do miocárdio com <sup>99m</sup>Tc-MIBI. São Paulo, 2001. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
  31. Samady H, Wackers FJT, Joska MS et al. Pharmacologic stress perfusion with adenosine: Role of simultaneous low level treadmill exercise. J Nucl Cardiol 2002;9:188-96.
  32. Thomas GS, Prill NV, Majmundar H et al. Treadmill exercise during adenosine infusion is safe, results in fewer adverse reactions, and improves myocardial perfusion image quality. J Nucl Cardiol 2000;7:439-46.
  33. De Puey EG. Up dated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. J Nucl Cardiol 2001;8:G3-G58.
  34. Verani MS. Adenosine thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. Am Heart J 1991;122: 269-78.
  35. Lewin HC, Hachamovitch R, Harris AG et al. Sustained reduction of exercise perfusion defect extent and severity with isosorbide mononitrate (Imdur) as demonstrated by means of technetium 99m sestamibi. J Am Coll Cardiol 2003;41:1125-33.
  36. Bottcher M, Refsgaard J, Mette M et al. Effect of antianginal medication on resting myocardial perfusion and pharmacologically induced hyperemia. J Nucl Cardiol 2003;10:345-52.
  37. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging. Results from The Adenoscan Multicenter Trial Registry. J Am Coll Cardiol 1994;23:384-9.
  38. Sylen C, Jonzon B, Brandt R. Dose-effect relationship of adenosine provoked angina pectoris-like pain - a study of the psycho-physical power function. Eur Heart J 1988;9:87.
  39. Crea F, Pupita G, Galassi AR. Role of the adenosine in pathogenesis of anginal pain. Circulation 1990;81:164.
  40. Fearon WF, Yeung AC. Evaluating intermediate coronary lesions in the cardiac catheterization laboratory. Rev Cardiovasc Med 2003;4:1-7.
  41. Bach RG, Kern M. Practical Coronary Physiology. Clinical application of the Doppler flow velocity guide wire. Cardiology Clinics 1997;15:77-99.
  42. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT. Correlation of pharmacological <sup>99m</sup>Tc -sestamibi myocardial perfusion imaging with post stenotic coronary flow reserve in patients with intermediate coronary artery stenosis. Circulation 1994;89:2150-60.

43. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D et al. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:940-7.
44. Pinto IMF, Sousa AGMR, Feres F. Utilidade da angiografia digital na realização da angioplastia coronária: análise de cem casos. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:255-9.
45. Pinto IMF, Costa Jr JR, Moreira AC. Angiografia coronária quantitativa. In: Sousa GMR, Staico R, Sousa JEMR. (ed.) Stent coronário. Aplicações clínicas. São Paulo: Atheneu, 2001, 65-75.
46. Mastrocolla LE, Martins LRF, Duarte PS, Smanio PEP. Medicina Nuclear. In: Araújo WB. (ed.) Métodos Não-invasivos: Diagnóstico e Conduta na Doença Coronariana. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2002: 223-63.
47. Mancini GB, Bourassa MG, Willianson PR. Prognostic importance of quantitative analysis of coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1992;69:1022-7.
48. Mack WJ, Xiang M, Selzer RH. Serial quantitative coronary angiography and coronary events. *Am Heart J* 2000;139:933-99.
49. Piek JJ, Boersma E, Di Mario C et al. Angiographical and Doppler flow-derived parameters for assessment of coronary lesion severity and its relation to the results of exercise electrocardiography. DEBATE study group. Doppler endpoints balloon angioplasty trial Europe. *Eur Heart J* 2000;21:466-74.
50. Harrison DG, White CW, Hiratzka LF et al. The value of cross-sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenoses. *Circulation* 1984;69:1111-9.
51. Abizaid AAC, Costantine C, Mattos LA et al. Diretriz de indicações do ultra-som intracoronariano na prática clínica. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81(Supl II): 1-10.
52. Wilson RF, Marcus ML, White CW. Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation* 1987;75:723-32.
53. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology: the dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
54. Heller LI, Cates C, Popma J et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison 201TL imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997;96:484-90.
55. Deychack YA, Segal J, Reiner JS et al. Doppler guide wire flow-velocity indexes measured distal to coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion defects. *Am Heart J* 1995;129:219-27.
56. Nishioka T, Amanullah AM, Luo HUI. Clinical validation of intravascular ultrasound imaging for assessment of coronary stenosis severity: Comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1870-8.
57. Abizaid A, Mintz GS, Pichard AD et al. Clinical, intravascular ultrasound and quantitative angiographic determinants of the coronary flow reserve: before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1998;82:423-8.
58. Glover DK, Okada RD. Myocardial kinetics of Tc-MIBI in canine myocardium after dipyridamole. *Circulation* 1990;81:628-37.
59. Glover DK, Beller GA, Cunningham M. Comparison between 201Tl and 99mTc SESTAMIBI uptake during adenosine induced vasodilation as a function of coronary stenosis severity. *Circulation* 1995;91:813-20.
60. Sanjvi K. The role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: Implications for stress- induced reversible perfusion defects. *J Nucl Cardiol* 2001;8:694-700.
61. Brown K. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: state of art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996;3:516-37.
62. De Puey EG. Up dated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiology* 2001;8:G3-G58.