

CONTRIBUIÇÃO DA CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA PARA O DIAGNÓSTICO E ESTRATIFICAÇÃO DO RISCO NA ANGINA DE PEITO ESTÁVEL

VICTOR M. GIL

Serviço de Cardiologia. Hospital de Santa Cruz. Carnaxide

RESUMO

No presente artigo, são revistas as indicações para a cintigrafia de perfusão miocárdica, as formas de sobrecarga, os radiofármacos e a metodologia mais frequente utilizada. Destaca-se a utilização clínica deste método, em particular no diagnóstico de isquémica miocárdica e nas estratificação prognóstica, no contexto de angina de peito estável.

SUMMARY

Contribution of Myocardial Perfusion Scintigraphy for the Diagnosis and Risk Stratification in Stable *Angina Pectoris*

In this paper, the indications for myocardial perfusion scintigraphy, the stress methods, the radiopharmacy and the most used methodology are reviewed. The clinical applications of myocardial perfusion scintigraphy, regarding the diagnosis and prognostic stratification in stable angina are emphasised.

INTRODUÇÃO

A aplicação clínica da utilização de isótopos radioactivos como marcadores da perfusão miocárdica remonta a meados dos anos setenta¹, com o Tálzio 201, embora experiências prévias com diferentes radiomarcadores tivessem sido efectuadas. No decorrer das últimas duas décadas, a experiência acumulada com a cintigrafia de perfusão no diagnóstico de isquémica miocárdica, na estratificação prognóstica do risco, na identificação da viabilidade miocárdica e na avaliação dos resultados de intervenções é enorme, estando hoje bem estabelecidas as suas indicações e limitações.

Desde sempre, devido ao seu preço mais elevado e menor disponibilidade que a prova de esforço convencional, houve a preocupação de determinar com rigor quais as situações em que estas técnicas deveriam ser aplicadas,

considerando a sua relação custo-benefício. A incorporação de mais-valia diagnóstica está hoje bem documentada em várias situações, quer relativamente à prova de esforço convencional^{2,3} quer mesmo incluindo na metodologia diagnóstica o cateterismo cardíaco⁴. A optimização do uso da cintigrafia na estratégia diagnóstica permitiu criar algoritmos de orientação⁵ em que, de forma muito clara, a informação da cintigrafia permite separar, de entre os casos duvidosos, grupos de bom prognóstico, dispensando o recurso às técnicas invasivas e grupos de mau prognóstico, requerendo uma abordagem mais agressiva.

INDICAÇÕES

As indicações para cintigrafia de perfusão miocárdica encontram-se sumarizadas no *quadro I*. No diagnóstico

Quadro I – Indicações para cintigrafia miocárdica

1. Diagnóstico de doença das coronárias
 - Angina estável ou dor torácica de origem incerta
 - Suspeita de angina instável após estabilização inicial
 - PE electrocardiograficamente positiva sem sintomas
 - Identificação de doentes de alto risco, assintomáticos
 - Doentes com alterações do ECG basal que dificultem a interpretação da isquémia
 - PE prévia não diagnóstica
2. Avaliação da importância funcional de estenoses coronárias conhecidas
 - Estenoses *moderadas* angiograficamente (40-70%)
 - Avaliação da *lesão culpada* antes da intervenção
 - Estenoses distais ou de ramos secundários
3. Avaliação dos resultados da terapêutica
 - Após angioplastia coronária
 - Após cirurgia de pontagem coronária
 - Após terapêutica medicamentosa
4. Estratificação de risco e prognóstica
 - Angina estável
 - Angina instável
 - Após enfarte do miocárdio
 - Pré cirurgia vascular
5. Demonstração de isquémia em doentes com coronárias angiograficamente normais
6. Doentes incapazes de efectuar exercício (com sobrecarga farmacológica)

de doença coronária, é nas situações de probabilidade intermédia que ela é mais informativa, tal como sucede, por exemplo, nas mulheres com prova de esforço positiva ou nas situações de angor com prova de esforço negativa. No entanto, em situações de angor típico de esforço, a probabilidade pré teste é tão alta que uma prova de esforço positiva eleva a probabilidade pós-teste para perto de 100% e do mesmo modo, perante toralgias inespecíficas, uma prova de esforço normal é suficiente para assegurar um prognóstico favorável. Nas situações de angina estável, a cintigrafia poderá ser útil ao determinar a extensão e gravidade da isquémia e o mesmo se pode aplicar à angina instável, após estabilização inicial. Note-se que nem sempre as situações tidas clinicamente como angina instável são inequívocas, encontrando-se coronárias normais em 10 a 20% dos casos. Nas provas de esforço electrocardiograficamente positivas em assintomáticos, a cintigrafia pode distinguir os falsos positivos das situações verdadeiramente isquémicas.

Nas situações em que as alterações do ECG basal impedem a sua interpretação com o esforço, como o BCRE, a HVE, o WPW e alterações marcadas da repolarização, a cintigrafia miocárdica tem uma indicação particular, sendo de utilizar as drogas hiperemiantes como sobrecarga nos casos de BCRE. Entre os doentes com provas de esforço prévias não diagnósticas ou inconclusivas a incapacidade para atingir uma frequência cardíaca *diagnóstica* pode nalguns casos dever-se à própria gravidade da doença subjacente; neste subgrupo, de pior prognóstico⁶, a cintigrafia pode esclarecer a presença de isquémia.

EXERCÍCIO E FORMAS ALTERNATIVAS DE SOBRECARGA

O exercício físico é a forma de sobrecarga preferida pela maior parte dos centros, sendo a sobrecarga farmacológica reservada para doentes incapazes de efectuar prova de esforço ou em situações particulares em que o esforço conduz a resultados equívocos (BCRE por exemplo). O exercício é uma sobrecarga fisiológica, capaz de reproduzir os estímulos indutores de isquémia na vida diária e que por si só contém importante informação diagnóstica e prognóstica⁶. Além disso, a qualidade técnica das imagens tende a ser optimizada, já que o exercício tende a redistribuir o débito cardíaco para fora dos órgãos esplâncnicos, melhorando o grau relativo de captação cardíaca, propriedade que é, aliás, aproveitada em protocolos em que se associa baixo nível de exercício à sobrecarga farmacológica^{7,8}. Finalmente, ao contrário do que sucede com a sobrecarga com drogas hiperemiantes, em que a actividade miocárdica do Tálho tende a atingir um planalto quando o fluxo coronário ultrapasa 2.5 a 3 vezes o basal, com o esforço físico ela tende a ser proporcional ao fluxo miocárdico⁹. O exercício faz aumentar o consumo miocárdico de oxigénio, produzindo um aumento moderado do fluxo coronário (até três vezes em relação ao basal) pelo que a reserva coronária não é explorada até ao limite.

Como alternativa à realização de exercício físico, vários outros métodos têm vindo a ser utilizados entre os quais o *pacings* quer transvenoso quer transesofágico, o teste do frio e o *stress* mental. É, porém, a utilização de sobrecarga farmacológica o que mereceu maior popularidade.

As drogas utilizadas pertencem basicamente a três grupos: vasodilatadores coronários (dipiridamol, adenosina, ATP), inotrópicos/cronotópicos (dobutamina, arbutamina, dopamina, epinefrina, isoproterenol) e vasoconstritores coronários (ergonovina). A substância mais largamente utilizada tem sido o *dipiridamol*, na dose inicialmente proposta por Gould¹⁰ de 0.56 mg/Kg em 4 minutos. A sua acção é mediada pela adenosina, uma vez que o dipiridamol provoca uma elevação dos níveis extracelulares de adenosina, bloqueando o transporte de adenosina para o interior da célula e o seu metabolismo pela adenosina-deaminase; além disso, provoca inibição da fosfodiesterase e aumento da síntese de prostaciclina.

A *adenosina*, cujas propriedades fisiológicas estão enunciadas no *Quadro II*, é um potente vasodilatador coronário, interagindo com os receptores A₂ na mem-

Quadro II – Propriedades Fisiológicas da Adenosina

- Inibição vagal (baixas doses): aumento da frequência cardíaca
- Inibição do nó sinusal e da condução auriculo-ventricular (altas doses): bradicardia, bloqueio A-V
- Efeito anti-adrenérgico
- Vasodilatação potente de todos os leitos vasculares, excepto arteríolas pré-glomerulares dos rins (vasoconstrição)
- Diminuição da agressão de reperusão

brana celular, processo mediado pelas proteínas G e que leva a uma série de eventos, incluindo um aumento da adenilciclase, estimulação dos canais de potássio e uma diminuição da captação intracelular de cálcio¹¹. Pode, portanto, dizer-se que o mecanismo de acção último do dipiridamol e da adenosina é basicamente o mesmo. Em trabalho recente, Chan demonstrou que ambas as drogas provocam o mesmo grau de hiperémia coronária¹². As drogas diferem muito na duração da sua acção, extremamente curta para a adenosina (semi-vida inferior a 2 segundos) e bastante mais prolongada no caso do dipiridamol, sendo por vezes necessária a administração de aminofilina para antagonizar os seus efeitos.

Os defeitos de perfusão provocados pelos vasodiladores resultam de uma perfusão heterogénea em presença de uma estenose coronária significativa, devida a um marcado aumento do fluxo coronário no território perfundido por uma artéria normal e um aumento proporcionalmente muito menor no território perfundido pela artéria estenótica. Não é portanto necessário ocorrer isquémia para que seja aparente a heterogeneidade da perfusão nestas circunstâncias. Porém, podem, ocorrer fenómenos de *roubo*, sempre que o fluxo coronário distal a uma estenose seja reduzido por ser desviado para outro território coronário. O *roubo* pode ser intercoronário, através de colaterais originadas noutra artéria coronária ou entre o subendocárdio e o subepicárdio. Durante o *roubo* coronário pode ocorrer isquémia miocárdica, sobretudo se o consumo miocárdico de oxigénio é simultaneamente aumentado¹³. Os efeitos secundários mais frequentes com o dipiridamol¹⁴ são as cefaleias (12.2%) e tonturas (11.8%) sendo raras complicações graves as quais estão geralmente associadas à situação clínica de base; para a adenosina¹⁵, os sintomas mais frequentes são o *flushing* (36.5%) e a dispnéia (35.2%), podendo ocorrer bloqueio A-V em 7.6%, embora o BAV completo seja excepcional (0.8%).

Tanto o dipiridamol como a adenosina estão contraindicados na asma brônquica e na DPCO com broncoespasmo associado e devem ser usadas com muito cuidado em doentes com hipotensão e sobretudo com barragens *fixas*,

como a estenose aórtica. Nos doentes com perturbações da condução A-V, a adenosina não deve ser usada.

A *dobutamina* é um potente agente inotrópico, aumentando a contractilidade miocárdica e a frequência cardíaca devido à acção sobre os receptores β_1 , mas possuindo também uma acção importante sobre os receptores β_2 e α_1 . Nas doses elevadas usadas nos testes de sobrecarga (até 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$), o fluxo coronário pode aumentar até três vezes, valor semelhante ao que ocorre com o exercício¹⁶. Os sintomas acessórios são frequentes¹⁷, ocorrendo em 75% dos doentes, sobretudo palpitações (29%), cefaleias, *flushing*, dispnéia (cada 14%). Está descrita a ocorrência de taquicardia ventricular não fatal em 3% dos casos. Recentemente, um inotrópico/cronotrópico mais específico, a *arbutamina*, foi introduzido utilizando um mecanismo *inteligente* de controlo da taxa de infusão de acordo com a frequência cardíaca.

Seja qual for a sobrecarga a utilizar, quando se pretenda a identificação de isquémia, a suspensão prévia da medicação é uma regra a adoptar sempre que possível, com destaque para os bloqueadores beta (48 horas antes) antes de exercício ou de dobutamina. Os vasodiladores deverão ser suspensos 24 horas antes do teste. Devido às suas propriedades antagonistas, as substâncias contendo aminofilina, cafeína ou derivados não deverão ser ingeridas desde o dia anterior, sempre que se use a adenosina ou o dipiridamol.

RADIOFÁRMACOS

O primeiro radiofármaco a ser utilizado na prática clínica foi o Tálío 201¹, e durante uma década *reinou* como praticamente o único agente de perfusão de uso de rotina. No fim da década de oitenta¹⁸, apareceram os primeiros de uma série de compostos que utilizam o Tecnécio como marcador. Actualmente, encontram-se dois desses compostos em uso entre nós – Sestamibi e Tetrafosmina e um terceiro – Furifosmina, vai ser introduzido. As principais diferenças ente eles encontram-se enumeradas no *quadro III*. Todos os marcadores nucleares de perfusão têm em comum o facto de a sua captação miocárdica após injeção

Quadro III – Características dos agentes de perfusão

	Tálío	Sestamibi	Tetrafosmina
Classe	Elemento	Isoniotrilo	Difosfina
Carga	Catião	Catião	Catião
Captação miocárdica inicial (%)	4	1,5	1,2
<i>Imaging time</i> pós injeção (min)	5	60	20
Nº de injeções	1	2	2
Redistribuição	Sim	Mínima	Não
1ª passagem	Não	Sim	Sim
GATED	Possível	Sim	Sim
Excreção	Rim	Intestino	Intestino e Rim
Actividade (MBq)	80	1000 (1 dia) 800 (2 dias)	1000 (1 dia) 800 (2 dias)
Dosimetria (mSv)	18	8 (1 dia) 6 (2 dias)	8 (1 dia) 6 (2 dias)
Semi-vida (horas)	73	6	6

ser directamente proporcional ao fluxo coronário embora tendam a subvalorizar fluxos elevados.

O Tálío 201 emite com uma energia baixa, subóptima para os equipamentos convencionais, sendo 88% das suas emissões constituída por raios X com fotopico de 60 a 80 keV. Os 12% restantes, são fotões de 135 e 167 keV. Após injeção endovenosa, mais de 85% do Tálío administrado é extraído pelos tecidos na 1ª passagem¹⁹ sendo captado pelo miocárdio apenas 4% da dose inicial, ocorrendo o pico de captação cerca de 10 minutos após administração. O Tálío é até certo ponto um análogo do potássio, entrando 60% da dose total nos miócitos por transporte activo através da bomba Na⁺/K⁺ ATPase e os restantes 40% provavelmente por difusão passiva através de gradiente electroquímico. A sua captação pelas células supõe a integridade das membranas celulares e por essa razão a captação miocárdica de Tálío é um marcador de viabilidade celular. Uma vez captado pelos miócitos, o Tálío vai sendo eliminado (*washout*) sendo a rapidez de eliminação determinada pela presença (mais lenta) ou não de isquémia, e simultaneamente vai havendo recaptção a partir do *pool* sanguíneo, de forma a que, repetidas as imagens 3 a 4 horas depois, em repouso, defeitos de perfusão ocorridos após sobrecarga tendem a atenuar-se (*fill-in*) se devidos a isquémia, permanecendo fixos em caso de necrose. Esta propriedade, a *redistribuição* é da maior utilidade, sendo possível, com uma injeção única de Tálío distinguir entre necrose e isquémia²⁰. No entanto, a constatação de que muitos defeitos de perfusão *fixos* às 3-4 horas, correspondiam a segmentos não obstante viáveis, levou ao desenvolvimento de técnicas capazes de otimizar a informação de viabilidade, como a aquisição super-tardia de imagens (às 24 horas) ou a reinjeção. Ao contrário do Tálío, a Tetrofosmina não apresenta redistribuição²¹ a qual está presente, em grau ligeiro, no Sestamibi²² Por essa razão estes compostos necessitam sempre de injeções separadas, após sobrecarga e em repouso, para distinguir entre isquémia e necrose. Tanto o Sestamibi como a Tetrofosmina são compostos lipofílicos captados por difusão a favor de gradientes electroquímicos. A energia mais elevada emitida pelo Tecnésio permite obter imagens com melhor resolução espacial que as do Tálío e a sua semi-vida mais curta, permite utilizar doses maiores. É ainda possível com os compostos de Tecnésio efectuar estudos de função em simultâneo com os de perfusão, quer por 1ª passagem, quer com Tomografia *gated*. Na avaliação de viabilidade, o Tálío parece ser superior. Um dos principais problemas com os compostos de Tecnésio é a sua grande captação hepato-biliar (menor na tetrofosmina que no sestamibi) que por vezes dificulta a interpretação das imagens da parede diafragmática do coração.

METODOLOGIA

As primeiras imagens a ser obtidas foram imagens planares, geralmente obtidas em posição anterior e oblíqua anterior esquerda a 45° e a 70°. A introdução de métodos de quantificação planar, veio melhorar a capacidade diagnóstica e diminuir a dependência do operador.

No entanto, foi a introdução da tomocintigrafia (SPECT), a que veio a merecer maior popularidade, embora o acréscimo em sensibilidade se tenha acompanhado de uma menor especificidade, pela maior ocorrência de artefactos. A aplicação de programas de quantificação no processamento das imagens tomocintigráficas, veio permitir um maior rigor na identificação das estenoses individuais, em particular da CX. A avaliação simultânea de função e perfusão, permite actualmente elevar a *fasquia* diagnóstica acima do limiar dos 90% e a aplicação dos novos métodos de correcção da atenuação e do *scatter*, bem como a correcção automática dos artefactos de movimento, permitem uma melhoria substancial da especificidade. Alguns destes métodos encontram-se já disponíveis e os outros irão ser introduzidos num futuro muito breve.

A técnica usada na maior parte dos centros, a tomocintigrafia, tem como base a aquisição de um conjunto de imagens planares (geralmente 32 ou 64) obtidas ao longo de um arco de rotação da câmara gama em torno do doente, de 180 ou 360°. Com as câmaras multidetectores é possível diminuir o tempo de aquisição das imagens. É criada informaticamente uma imagem tridimensional, sendo efectuados *cortes* que são orientados segundo os planos ortogonais. A aquisição simultânea do sinal electrocardiográfico, permite construir imagens de perfusão ao longo do ciclo cardíaco (*GATED-SPECT*) e em simultâneo com o estudo da perfusão, calcular os volumes cardíacos, bem como estudar a contractilidade segmentar e o espessamento parietal.

DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA

Os resultados publicados diferem conforme a metodologia utilizada. Uma análise global dos estudos publicados até 1990²³ é apresentada na *figura 1*. Esses resultados referem-se a cintigrafias com Tálío efectuadas com esforço. Uma meta-análise de 1175 doentes estudados com dipiridamol mostrou uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 74%²⁴ Em 642 doentes estudados com adenosina²⁵ observou-se uma sensibilidade de 87% e

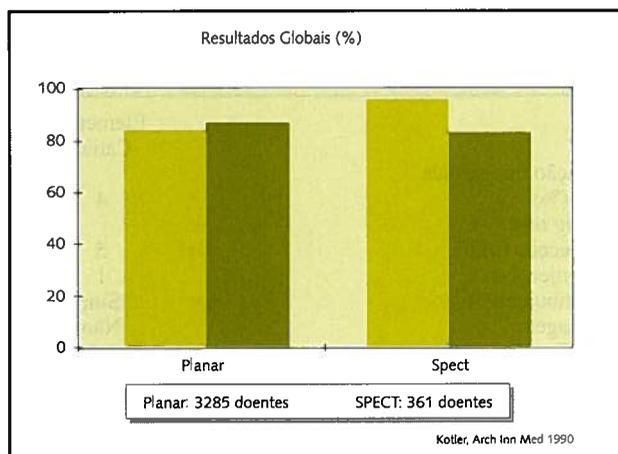


Fig 1 – Sensibilidade e especificidade global da cintigrafia de perfusão

uma especificidade de 89%. Estes resultados são claramente superiores aos da prova de esforço convencional, que numa meta-análise incluindo 24074 doentes²⁶ mostrou valores medios de sensibilidade e especificidade de 68% (23-100%) e 77% (17-100%). Em trabalho recente, Palmas et al²⁷, mostraram que a adição da informação sobre contractilidade segmentar por 1ª passagem da PE e da perfusão permitia melhorar a capacidade de prever doença multivaso. No que respeita à identificação de estenoses coronárias individuais, os resultados são geralmente piores para a identificação da artéria circunflexa esquerda, melhorando no entanto com a utilização de métodos quantitativos.

INFORMAÇÃO PROGNÓSTICA

A informação prognóstica derivada da cintigrafia de perfusão miocárdica é extensa e profusamente ilustrada em inúmeras referências na literatura.

Da maior importância é a informação prognóstica de uma cintigrafia normal. Numa revisão datada de 1991 dos estudos publicados até então com Tálzio planar, Brown encontrou uma taxa de eventos cardíacos de 0.9% ao ano, num período de seguimento médio de 28 meses²⁸, a qual é semelhante à da população geral. Num trabalho de Machecourt de 1994, que incluiu 3193 doentes estudados com Tálzio tomográfico e seguidos durante 33 meses, observou-se uma taxa de eventos cardíacos de 0.5% ao ano nos 715 com perfusão normal²⁹. Num período de seguimento de 10 anos de doentes com cintigrafia planar normal³⁰, a mortalidade cardíaca foi de 1%, tendo a mortalidade total no grupo (principalmente por cancro) sido de 6.3%.

Na cintigrafia de perfusão miocárdica, existe um conjunto de parâmetros fortemente marcadores do prognóstico (*quadro IV*). A cintigrafia é provavelmente o método

Quadro IV – Marcadores cintigráficos de prognóstico

Captação pulmonar do radiomarcador elevada
Dilatação ventricular em repouso
Dilatação ventricular com o esforço
Extensão dos defeitos de perfusão
Presença de redistribuição
Presença de alterações em territórios múltiplos

diagnóstico mais informativo quanto a prognóstico e isso deve-se a que avalia de forma directa a extensão e a intensidade da isquémia, a presença ou não de viabilidade mas também sinais de disfunção ventricular isquémia-dependente, como a dilatação ventricular³¹ e a captação pulmonar aumentada do radiomarcador³², esta última directamente relacionada com a elevação acentuada da pressão tele-diastólica do ventrículo esquerdo durante isquémia grave e provavelmente a única medida desse parâmetro nessas condições por métodos não invasivos (*figura 2*). Além disso, sempre que efectuada com esforço, toda a informação prognóstica da prova de esforço está disponível em simultâneo e com as novas técnicas quer de *GATED-SPECT* quer de associação de

1ª passagem, a informação sobre a função ventricular global e segmentar é fornecida no mesmo exame.

Num estudo que envolveu 1689 doentes sem enfarte do miocárdio prévio, Ladenheim mostrou claramente a importância da avaliação da extensão e intensidade da isquémia como marcadores de prognóstico, ao separar, com os dados definidos pelo Tálzio planar, grupos cujas taxas de eventos variaram de 0.4% a 78% no decorrer de um ano³³. Informação semelhante foi referida por Iskandrian, utilizando tomocintigrafia⁴: em 316 doentes com cardiopatia isquémica tratados medicamente, os dados de tálzio forneceram um valor prognóstico adicional em relação ao cateterismo cardíaco, sendo a extensão da hipoperfusão o melhor preditor independente de prognóstico (*figura 2*). No trabalho já citado de Machecourt²⁹, efectuado em doentes com angina estável, foi igualmente a extensão da hipoperfusão no teste de sobrecarga o melhor preditor do prognóstico, fornecendo a cintigrafia informação prognós-

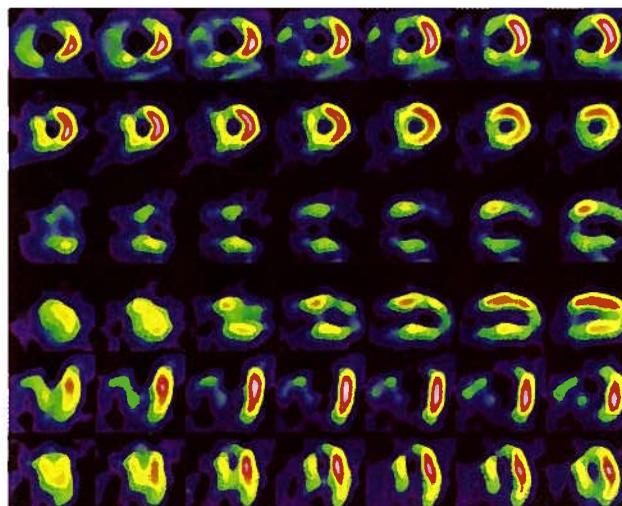


Fig. 2 – Tomocintigrafia de perfusão miocárdica. Observam-se sucessivamente, de cima para baixo, séries de imagens de esforço e redistribuição, em cortes eixo curto, eixo-longo vertical e eixo-longo horizontal. Acentuada dilatação ventricular com o esforço; extensa hiperfusão, de grau acentuado, multissegmentar (apenas pouca a parede lateral e a porção basal da parede anterior), exibindo redistribuição parcial mas significativa

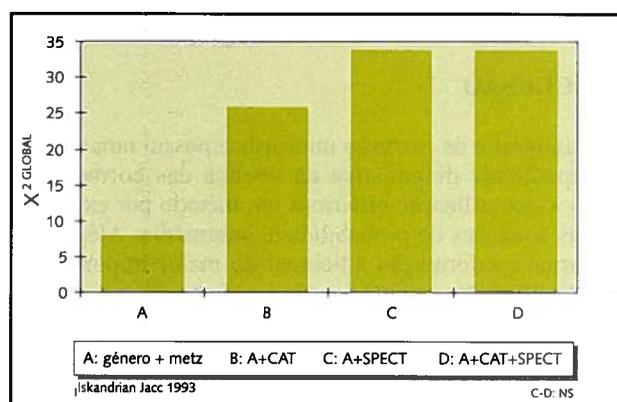
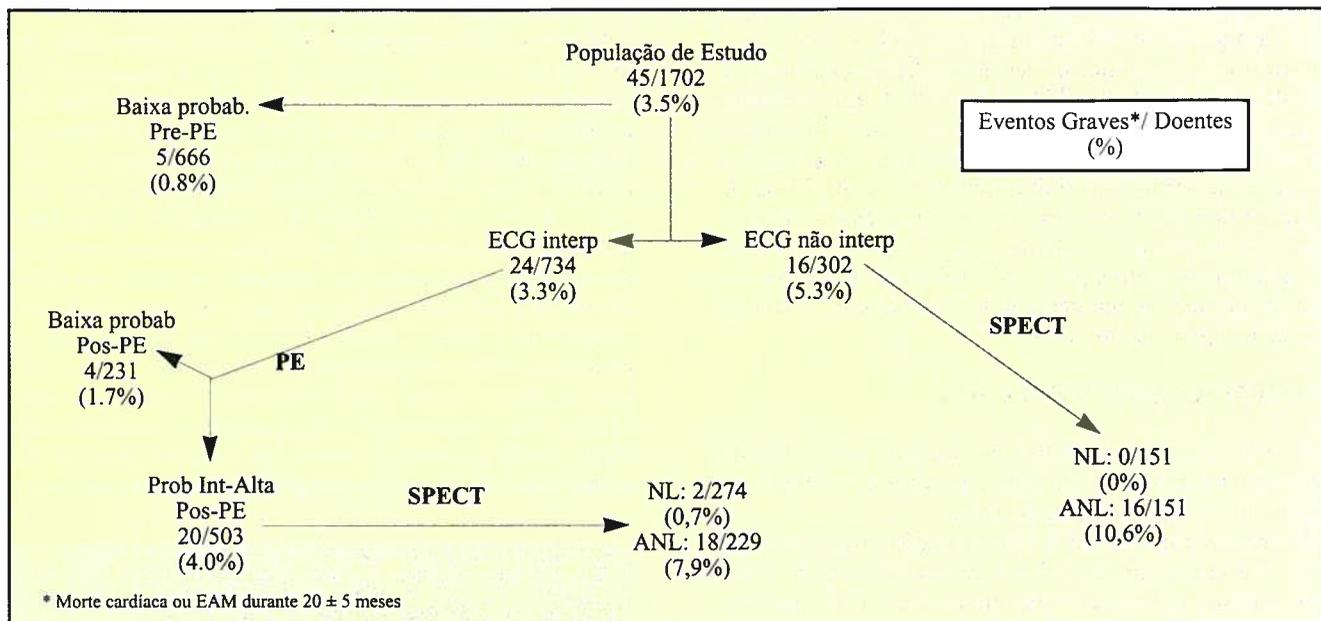


Fig. 3 – Valor prognóstico da cintigrafia

Quadro V – Berman et al. J Am Coll Cardiol 1995;26:639



tica aditiva em relação a variáveis clínicas (género, enfarte prévio) e à prova de esforço. Utilizando a tomocintigrafia com ^{99m}Tc sestamibi e análise semi-quantitativa das imagens, Berman demonstrou uma taxa de 0.2% de eventos graves (morte ou enfarte no período de seguimento, de 205 meses) nos exames normais ou equívocos, um valor acrescentado da informação cintigráfica quanto ao prognóstico em praticamente todos os subgrupos considerados e uma relação custo-benefício a favor da utilização da cintigrafia nos doentes com ECG de esforço interpretáveis e uma probabilidade de doença das coronárias pós- PE intermédia ou alta, bem como nos doentes com ECG de esforço não interpretável e uma probabilidade de doença pré-PE intermédia ou alta⁵ (Quadro 5).

Uma situação em que a cintigrafia miocárdica possui uma utilidade especial é a avaliação pré-operatória de doentes antes de cirurgia major não cardíaca e em particular antes de cirurgia vascular. Nestes doentes, dada a elevada prevalência de doença coronária e a incapacidade de realizar prova de esforço em muitos deles, a cintigrafia, geralmente com sobrecarga farmacológica, permite determinar quais os doentes com risco aumentado de complicações cardíacas peri-operatórias^{34,35}.

CONCLUSÃO

A cintigrafia de perfusão miocárdica possui uma elevada capacidade diagnóstica na doença das coronárias, sendo a sua utilização criteriosa um método por excelência nas situações de probabilidade intermédia. Além disso, fornece informação adicional da maior importância na estratificação prognóstica do risco mesmo na angina estável.

Amplamente validada em inúmeros estudos ao longo de duas décadas, mantém uma posição destacada entre os métodos não invasivos de diagnóstico na cardiopatia isquémica.

BIBLIOGRAFIA

1. STRAUSS HW, HARRISON K, LANGAN JK, et al: Thallium-201 for myocardial imaging: relationship of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation*. 1975;51:641
2. PALMAS W, FIEDMAN JD, DIAMOND GA, SILBER H, KIAT H, BERMAN DS: Incremental value of simultaneous assessment of myocardial function and perfusion with technetium-99m sestamibi for prediction of extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1024-31
3. HACHAMOVITCH R, BERMAN DS, KIAT H, COHEN I, CABICO JA, FIEDMAN J, DIAMOND GA: Exercise Myocardial Perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14
4. ISKANDRIAN AS, CHAE SC, HEO J, STANBERRY CD, WASSERLEBEN V, CAVE V: Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:665-70
5. BERMAN DS, HACHAMOVITCH R, KIAT H et al: Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise Technetium-99m Sestamibi myocardial perfusion single-photon emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47
6. WEINER DA, RYAN TJ, MCCABE CH et al: Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772
7. CASALE PL, GUINEY TE, STRAUSS HW, et al: Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamol stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1988;62:799
8. VERZIJBERGEN JF, VERNEERSCH PHMJ, LAARMAN G-J et al: Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial perfusion imaging after dipyridamol combined with low-level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with non-diagnostic thallium-201 scans who exercise submaximally. *J Nucl Med* 1991;32:2071
9. NIELSEN AP, MORRIS KG, MURDOCK R et al: Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow in ischemic and non ischemic myocardium during exercise. *Circulation* 1980;61:797
10. GOULD KL, WESCOTT RJ, ALBRO PC et al: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation:II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* 1978;41:279
11. VERANI MS: Adenosine thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. *Am Heart J* 1991;122:269
12. CHAN SY, BRUNKEN RC, CZERNIN J et al. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamol in normal men. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:979
13. GEWIRTZ H, GROSS SL, WILLIAMS DO et al. Contrasting effects of nifedipine and adenosine on regional myocardial flow

redistribution and metabolism distal to a severe coronary artery stenosis: Observations in sedated, closed-chest domestic swine. *Circulation* 1984;69:1048

14. RANHOSKY A, Kempthorne-Rawson J, and the Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. The safety of intravenous dipyridamole myocardial perfusion imaging. *circulation* 1990;81:1205

15. CERQUEIRA MD, VERANI MS, SCHWAIGERM et al: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: Results from the adenoscan multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:384

16. KRIVOKAPICH J, HUANG S-C, SCHELBERT HR: Assessment of the effects of dobutamine on myocardial blood flow and oxidative metabolism in normal human subjects using nitrogen-13 ammonia and carbon-11 acetate. *Am J Cardiol* 1993;71:1351

17. HAYS JT, MAHMARIAN JJ, COCHRAN AJ et al: Dobutamine thallium-201 tomography for evaluating patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilatory pharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1583

18. MCKUSICK K et al: Comparison of three Tc 99m isonitriles for detection of ischemic heart disease in humans. *J Nucl Med* 27:878:1986

19. WEICH HF, STAUSS HW, PITT B: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977;56:188-91

20. POHOST GM, ZIR LM, MOORE, RH, MCKUSICK KA, GUINEY TE, BELLER GA: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977;55:294-302

21. JAIN D, WACKERS FJ, MATTERA J, MCMAHON M, SINUSAS AJ, ZARET BL: Biokinetics of technetium 99m tetrofosmin: Myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993;34:1254

22. OKADA RD et al: Myocardial kinetics of technetium-99m hexakis 2-methoxy 2 methylpropyl isonitrile. *Circulation* 77:491.1988

23. KOTLER TS, DIAMOND GA: Exercise thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Arch Inn Med* 1990;113:684-702

24. LEPPA JA: Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. *J Nucl Med* 1989;30:281-7

25. VERANI MS: Adenosine stress imaging. *Coronary Artery Disease* 1993;3:115-51

26. GIANROSSI R, DETRANO R, MULVIHILL D et al: Exercise induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989;80:87-98

27. PALMAS W, FRIEDMAN JD, DIAMOND GESILBER H, KIAT H, BERMAN DS: Incremental Value of Simultaneous Assessment of Myocardial Function and Perfusion with Technetium-99m Sestamibi for Prediction of Extent of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1024-1029

28. BROWN KA: Prognostic value of Thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-81

29. MACHECOURT J, LONGERE P, FAGRET D et al: Prognostic value of Thallium-201 single photon emission computed tomographic myocardial imaging according to the extent of myocardial defect. Study of 1926 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1096-106

30. STEINBERG EH, KOSS JH, LEE M, GRUNWALD AM, BODENHEIMER MM: Prognostic significance from 10 year follow-up of a qualitatively normal planar exercise Thallium test in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1270-3

31. WEISS AT, BERMAN DS, LEW AS, NIELSEN J, POTKIN B, SWAN HJC, WAXMAN A, MADDAHI J: Transient ischemic dilatation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:752-9

32. BOUCHER CA, ZIR LM, BELLER GA et al: Increased lung uptake of thallium-201 during exercise myocardial imaging: clinical, hemodynamic and angiographic implications in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1980;46:189-96

33. LADENHEIM ML, POLLOCK BH, ROZANSKI A et al: Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71

34. LEPO J, PLAJA J, GIONET M, TUMOLO J, PARASKOS JA, CURLER BS: Noninvasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:269-76

35. ABRAHAM SA, EAGLE KA: Preoperative cardiac risk assessment for non-cardiac surgery. *J Nucl Cardiol* 1994;1:172-82