

## Cintilografia de Perfusão Miocárdica Associada ao Estresse Farmacológico com Dipyridamol

William Azem Chalela, Silvia Helena Cruz, Aguinaldo Pereira Moraes, José Soares Jr, Maria Clementina Pinto Giorgi, Marisa Izaki, Paulo Jorge Moffa, Giovanni Guido Cerri, Giovanni Bellotti, Fúlvio Pileggi, José Claubio Meneghetti  
São Paulo, SP

**Objetivo** - Analisar os efeitos adversos (EA), as alterações hemodinâmicas, eletrocardiográficas e o resultado da cintilografia de perfusão miocárdica (CPM), correlacionando esses dados com a presença e a extensão da doença arterial coronária (DAC) durante o estresse farmacológico com dipyridamol (EFD).

**Métodos** - Dos 126 indivíduos estudados, 66 não apresentaram evidências de doenças cardiovasculares (G1), e os 60 restantes eram portadores de DAC obstrutiva e crítica (lesão  $\geq 70\%$ ) (G2). A maioria era do sexo masculino (76%) e a idade média de  $56,5 \pm 10,9$  anos. Todos realizaram a CPM após receberam  $0,56\text{mg/kg}$  de dipyridamol endovenoso ( $0,14\text{mg/min}$  durante 4min) seguida de  $111\text{MBq}$  de cloreto de tálio-201. Durante o EFD, realizou-se a monitorização da frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e registrou-se o ECG convencional antes e após a administração da droga. Foram observados e anotados os sinais e/ou sintomas apresentados.

**Resultados** - O comprometimento arterial mostrou 22 pacientes (37%) com lesão em um vaso (G2a), 26 (43%) em dois (G2b) e 12 (20%) em três (G2c) vasos coronários. Dos 126 indivíduos, 63% permaneceram assintomáticos. Os EA mais referidos foram o calor (25%) e a cefaléia (12%). A sintomatologia de angina típica surgiu em 1 paciente (1,5%) do G1 e em 6 (10%) do G2 ( $p < 0,05$ ). Observou-se incremento da FC em  $18,09 \pm 12,27\%$  e  $12,40 \pm 9,90\%$  e a PA sistólica variou em  $-5,2 \pm 7,5\%$  e  $-4,3 \pm 6,5\%$  em relação ao repouso, para G1 e G2 respectivamente. As variações destes parâmetros não se correlacionaram com a presença e a extensão da DAC. O infradesnivelamento do segmento ST e os batimentos ectópicos não foram frequentes, com incidência de 5% e 11% no G1, 15% e 30% no G2, respectivamente ( $p < 0,05$ ). A angina típica foi mais comum no G2a e G2b, as alterações do segmento ST no G2b e G2c, e as arritmias no G2c, porém sem significado estatístico. A sensibilidade da CPM associada ao EFD foi de 84%, semelhante à encontrada quando se realiza o teste de es-

### Dipyridamole -Thallium Scintigraphy

**Purpose** - To analyze adverse reactions (AR), hemodynamic and electrocardiographic changes and thallium scintigraphy (TS) results, during pharmacological stress with dipyridamole (SD), correlating these data to the presence and extension of coronary artery disease (CAD).

**Methods** - We studied 126 patients, 66 had no evidence of cardiovascular disease (G1) and 60 had critical occlusive CAD  $\geq 70\%$  stenosis (G2). Most of them were male, mean age  $56.5 \pm 10.9$  years old. All patients were submitted to TS after receiving  $0.56\text{mg/kg}$  of dipyridamole intravenously ( $0.14\text{mg/min}$  during 4 min) followed by  $111\text{MBq}$  of thallium-chloride-201. Conventional ECG was recorded before and after SD; heart rate (HR) and arterial pressure (AP) were monitored during dipyridamole infusion. All signals and/or symptoms were observed.

**Results** - Cinecoronariography showed 22 patients (37%) with one vessel disease (VD) (G2a), 26 (46%) with two VD (G2b) and 12 (20%) with three VD (G2c). Of the 126 patients 63% did not present symptoms. Flushing (25%) and sick-headache (12%) were most frequent AR. Typical angina was reported by one G1 patient (1.5%) and six G2 patients (10%) ( $p < 0.05$ ). HR increased  $18.09 \pm 12.27\%$  and  $12.40 \pm 9.90\%$ , systolic bloodpressure varied  $-5.2 \pm 7.5\%$  and  $-4.3 \pm 6.5\%$  in G1 and G2, respectively. These parameters are not correlated to CAD presence and extension. ST depression and ectopic beats occurred in 5% and 11% of G1 patients, in 15% and 30% of G2 patients, respectively ( $p < 0.05$ ). Typical angina was more common in G2a and G2b; ST changes in G2b and G2c; and arrhythmia in G2c (not signif cant). Sensitivity of TS associated to SD was 84%, comparable to stress exercise thallium test.

**Conclusion** - TS associated to SD, a noninvasive, safe with low morbidity and few colateral effects method is an option to patients with limitations to physical exercise tests.

**Key-words:** perfusion myocardial scintigraphy, pharmacological stress with dipyridamole, coronary artery disease

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: William Azem Chalela

Av. das Acácias, 444 -

CEP 05672-000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 9/3/93

Aceito em 30/8/93

forço associado à CPM.

**Conclusão** - O EFD associado a CPM, método não invasivo, seguro, com poucos efeitos colaterais, de baixa morbidade, é uma opção nos pacientes com alguma limitação em realizar o estresse físico.

**Palavras-chave:** cintilografia perfusional miocárdica, estresse farmacológico com dipiridamol, doença arterial coronária.

### Arq Bras Cardiol, volume 61, nº 4, 207-211, 1993

Desde 1977 está estabelecido o uso da cintilografia com tálzio-201 como método diagnóstico e prognóstico da doença arterial coronária (DAC)<sup>1</sup>. Esse método utiliza os efeitos de um estresse fisiológico com o intuito de analisar a perfusão miocárdica.

O teste de esforço (estresse fisiológico) leva à vasodilatação em todos os territórios musculares devido à redução da PO<sub>2</sub> e à liberação de agentes vasodilatadores, como adenosina, ácido láctico, dióxido de carbono e à liberação do potássio intracelular, aumentando o fluxo sanguíneo coronário 2 a 4 vezes em relação ao valor basal nas artérias normais. Como o teste de esforço apresenta suas dificuldades e contra-indicações, como em portadores de doença vascular periférica ou cerebral, alterações ortopédicas, hipertensão arterial, em uso de medicamentos (b-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, xantinas), arritmias severas e insuficiência cardíaca, têm-se buscado outras formas de induzir o paciente ao estresse<sup>1-4</sup>.

Na atualidade vários estudos têm demonstrado que o estresse farmacológico é o mais adequado para este grupo de pacientes, pois a sensibilidade, especificidade e acurácia são semelhantes às encontradas no estresse físico<sup>5-7</sup>. Em nosso meio utilizamos o estresse farmacológico com dipiridamol (EFD). O dipiridamol age como vasodilatador coronário, predominantemente pelo seu efeito na resistência dos pequenos vasos do leito coronário (reserva coronária). O mecanismo é relacionado ao aumento dos níveis de adenosina, um potente vasodilatador da maioria dos leitos vasculares, com exceção dos rins. O dipiridamol leva a mínimas alterações na frequência cardíaca, pressão arterial, pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e captação de oxigênio pelo miocárdio. Como ação predominante, a nível da circulação coronária, leva a um aumento de 2 a 3 vezes do fluxo para as artérias normais, da mesma forma que uma hipóxia severa<sup>8,9</sup>. Nas artérias com lesões obstrutivas ocorre discreto ou nenhum aumento do fluxo sanguíneo após a obstrução, devido à vasodilatação reflexa dada pela isquemia crônica. O fenômeno, chamado "mecanismo de roubo"<sup>4</sup>, é em consequência da desproporção de fluxo entre as artérias normais e a(s) estenótica(s), podendo levar até a isquemia nos ter-

ritórios irrigados pelas artérias estenosadas. A ação primária do dipiridamol é a inibição da captação, transporte endotelial e metabolismo da adenosinadeaminase, aumentando assim a concentração de adenosina no interstício. Outros mecanismos incluem a inibição da fosfodiesterase e aumento da síntese de prostaciclina.

A adenosina (6-amino-9-B-D-riboforanosil-9H-purina) é uma pequena molécula heterocíclica de peso molecular 263,25 com uma base purínica. É produzida intracelularmente através de 2 vias: a da S-adenosil-homocisteína e a da adenosina trifosfato, sendo então transportada através da membrana celular por um mecanismo de transporte ativo. Uma vez fora da célula, ativa receptores específico (A1 e A2) no músculo liso dos vasos sanguíneos. A ativação do receptor A2 leva a ativação da adenilciclase e diminuição da entrada lenta de cálcio, causando relaxamento muscular e vasodilatação. Além disso, a adenosina interage com os receptores A1 nas células de músculo liso, ativando a guanilato ciclase, incrementando a produção da guanosina monofosfato cíclica (GMPc) que leva ao relaxamento dos vasos por complexo mecanismo de transdução. A nível do nó sinusal e atrioventricular, os receptores A1 ativam a inibição da adenilciclase e dos canais de potássio, os quais diminuem o automatismo do nó sinusal e a velocidade de condução do nó atrioventricular<sup>10</sup>. Deve-se contra-indicar o teste em portadores de doença do nó sinusal e pacientes com bloqueios atrioventriculares de 2º e 3º graus. A adenosina também estimula a produção de inositol trifosfato, um segundo mensageiro que vai mediar a liberação do cálcio intracelular e a contração da musculatura lisa. As metilxantinas, como aminofilina e cafeína, bloqueiam competitivamente os receptores da adenosina inclusive prevenindo a sua ativação<sup>10,11</sup>.

O dipiridamol é metabolizado via biotransformação hepática, com excreção biliar e fecal. Somente pequenas quantidades são excretadas na urina. Desta maneira, o dipiridamol deve ser usado com cuidado em pacientes com disfunção hepática severa<sup>8-11</sup>. O uso do dipiridamol também está contra-indicado em portadores de asma brônquica, devido a sua ação de diminuir a captação pulmonara da prostaglandina E2 que é um

broncodilatador. O dipiridamol pode contribuir para a broncoconstrição por prevenir o acesso da prostaglandina E2 ao seu sítio efetivo<sup>12</sup>. Deve-se ter cautela na utilização do método em pacientes durante a fase aguda do infarto do miocárdio, pois têm sido relatados alguns casos de infarto do miocárdio secundário ao efeito da droga<sup>12,13</sup>. Como o efeito do dipiridamol é bloqueado pelo efeito direto das xantinas na ação da adenosina, os pacientes devem ser orientados a não utilizar medicamentos ou alimentos que contém cafeína.

A proposta deste estudo foi analisar os efeitos adversos (EA) e as alterações hemodinâmicas (AH), causados pela administração venosa de dipiridamol, correlacionando-os com a presença e a extensão da DAC.

### Métodos

Foram estudados retrospectivamente 126 indivíduos, submetidos à cintilografia perfusional miocárdica (CPM), com tálio-201 associada ao EFD, sendo 96 do sexo masculino (76%). A idade variou de 34 a 77 anos ( $56,5 \pm 10,9$ ). Destes, 66 não apresentavam evidências de doenças cardiovasculares, quer do ponto de vista clínico, eletrocardiográfico e cintilográfico de perfusão miocárdica (grupo 1: G1). Os 60 indivíduos restantes eram portadores de DAC obstrutiva e crítica (obstrução do lúmen vasal <sup>370%</sup>), comprovada pela cineangiocoronariografia (grupo 2: G2). Foram aceitos somente os pacientes em que o estudo hemodinâmico foi realizado num prazo máximo de 6 meses em relação à CPM. No G2, 47 pacientes (78%) apresentavam infarto do miocárdio prévio. A distribuição, segundo o comprometimento arterial demonstrou que 22 pacientes (37%) apresentavam lesão em 1 vaso coronário (uniarteriais:a), 26 (43%) em 2 vasos (biarteriais:b) e 12 (20%) em 3 vasos (triarteriais:c).

Com o intuito de avaliar se o paciente poderia ser submetido ao teste, inicialmente fez-se uma avaliação clínica e eletrocardiográfica de repouso. Em seguida foi injetado o dipiridamol endovenoso na dose de 0,142mg/kg/min durante 4min, diluídos em 20ml de soro fisiológico. A injeção foi feita com o paciente em posição supina e monitorado segundo a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e o eletrocardiograma (ECG). Foram observados e anotados os sinais e/ou sintomas apresentados pelos pacientes. Durante o efeito vasodilatador máximo do dipiridamol, ao redor de 2 a 5min após a infusão, foram injetados 74MBq (2mCi) de cloreto de tálio-201. Imediatamente após foram adquiridas as imagens em câmara de cintilação convencional, nas incidências oblíqua anterior esquerda de 45°, oblíqua anterior esquerda de 60° e anterior. Em pacientes do sexo feminino, adicionou-se imagem de perfil esquerdo para excluir prováveis defeitos artefatuais devido a sobreposição do tecido mamário. Após 4h foram realizadas as imagens de redistribuição nas mesmas incidências. Foi administrado aminofilina intravenosa nos casos de sintomatologia grave ou altera-

ções eletrocardiográficas do tipo isquêmica, sempre procurando respeitar um intervalo mínimo de 5min após a administração do tálio.

A informação mais importante que sobrevém do estudo de perfusão miocárdica está relacionada à distribuição do cloreto de tálio-201 no ventrículo esquerdo, que é proporcional ao fluxo sanguíneo nas artérias coronárias. Além disso, a captação do radiofármaco também é dependente da integridade celular.

As cintilografias foram analisadas por três observadores distintos, sem o conhecimento prévio do estudo hemodinâmico. A interpretação foi qualitativa e as imagens foram classificadas em 4 padrões distintos: a) normal (N) - distribuição homogênea do radiofármaco nas paredes do ventrículo esquerdo, nas imagens de estresse e de redistribuição; b) hipocaptação transitória (HT) - áreas com hipocaptação ao estresse com normalização ao estudo da redistribuição; c) hipocaptação persistente (HP) - áreas com hipocaptação ao estresse que se mantinham hipocaptantes ao estudo da redistribuição; d) hipocaptação transitória + hipocaptação persistente (HT+HP) - áreas com hipocaptação ao estresse que apresentavam melhora parcial ao estudo da redistribuição.

Na análise estatística dos dados utilizou-se o teste do chi-quadrado ou teste exato de Fisher quando apropriados.

### Resultados

Dos 126 indivíduos que participaram deste estudo, a maioria (79 indivíduos - 63%) permaneceram assintomáticos durante o EFD.

Os sintomas mais frequentemente referidos foram o calor facial e a cefaléia, os quais incidiram em 32 (25%) e 15 (12%) pacientes, respectivamente. Apenas 7 (6%) pacientes apresentaram sintomatologia sugestiva de DAC (angina típica), sendo 6 do G2 (10%) e 1 do G1 (1,5%). Em relação a outros EA, observou-se tontura em 10%, angina atípica em 4%, náuseas em 3%, palpitações e broncoespasmo em 0,7% (tab. I). O broncoespasmo foi observado em 1 paciente do G1 (0,7%) (tab. I).

Em relação aos efeitos hemodinâmicos observados ao redor do 6° ao 10°min após o início da infusão do dipiridamol, notaram-se incrementos na FC de  $15 \pm 11,5\%$  e, uma variação da pressão arterial sistólica (PAS) de  $-4,7 \pm 7,2\%$  em relação aos valores obtidos no repouso.

Quanto às alterações eletrocardiográficas, notou-se infradesnivelamento do segmento ST em pelo menos três derivações do ECG convencional, em 12 indivíduos (10%). O aparecimento ou incremento de batimentos cardíacos ectópicos durante a infusão do dipiridamol foi observado em 25 indivíduos (20%).

Comparando os grupos G1 e G2, observou-se que a ausência de sintomas ao EFD foi significativamente mais frequente na população considerada hígida. Quanto à presença de sintomas, houve diferença estatisticamente

**Tabela I - Sintomas relatados pelos pacientes submetidos ao estresse farmacológico com dipiridamol**

Sinais e sintomas	G1	G2	Total (%)
Calor	12	20	32 (25%)
Cefaléia	7	8	15 (12%)
Tontura	9	4	13 (10%)
*Angina típica	1	6	7 (6%)
Angina atípica	2	3	5 (4%)

**Tabela II - Análise das alterações eletrocardiográficas e do ritmocardíaco durante a infusão de dipiridamol**

ECG	G1 (%)	G2 (%)	Total (%)
*Infradesnivelamento do segmento ST	3 (5%)	9 (15%)	12 (10%)
*Arritmias	7 (11%)	18 (30%)	25 (20%)
*P<0,05 comparando G1 e G2			

significante entre os grupos, somente em relação à angina típica ( $p<0,05$  - tab. I). Em relação às variáveis hemodinâmicas estudadas, não se observaram diferenças significativas entre os grupos. Houve incremento na FC de  $18,09\pm 12,27\%$  e  $12,40\pm 9,90\%$  e a PAS variou de  $-5,2\pm 7,5\%$  e  $-4,3\pm 6,5\%$  para o G1 e G2 respectivamente. As alterações eletrocardiográficas do tipo infradesnivelamento do segmento ST e os batimentos ectópicos não foram freqüentes, mas incidiram com maior freqüência nos portadores de DAC do que nos indivíduos considerados hígidos, com diferenças consideradas significantes ( $P<0,05$  - tab. II).

Correlacionando-se os efeitos hemodinâmicos, variação da FC e PAS, com a presença ou não de sintomas, observou-se que a maioria dos assintomáticos (68%) não apresentou variações desses parâmetros ( $p<0,01$ ). As alterações da repolarização ventricular não se correlacionaram com as variações dos parâmetros hemodinâmicos, tanto no grupo geral como na análise individual. Comparando o G1 com G2, observou-se redução da PAS  $>10\%$  para o G1 e  $<10\%$  para o G2 em relação aos valores de repouso, diferenças estas consideradas significantes ( $p<0,01$ ); porém, não houve resultados semelhantes na análise da resposta da FC ao EFD.

A presença ou não de batimentos ectópicos não se correlacionou com variações da FC e PAS. A incidência de arritmias ventriculares e supraventriculares não foi diferente entre os grupos.

Nos portadores de DAC (G2), a presença ou não de sintomas, assim como a variação ou não dos parâmetros hemodinâmicos, não distinguiu os subgrupos com lesões críticas em 3 artérias (c) dos portadores de lesões em 1 (a) e 2 (b) artérias coronárias. A angina típica foi mais comum

nos subgrupos a e b, as alterações do segmento ST nos subgrupos b e c; e a incidência de arritmias no subgrupo c; porém não houve diferenças estatisticamente significantes. Em relação à análise dos resultados obtidos através da cintilografia perfusional miocárdica, encontrou-se nos portadores de DAC 50 pacientes (84%) com HT com ou sem HP associada, e 10 (16%) com distribuição homogênea do radiofármaco nas paredes do ventrículo esquerdo.

Todos os 10 pacientes que apresentaram CPM normal não apresentavam infarto do miocárdio prévio e a distribuição, segundo o comprometimento arterial foi: 4 pacientes com lesão em 1, 5 em 2 e 1 em 3 artérias coronárias. Nenhum deles teve sinais e/ou sintomas sugestivos de DAC durante o EFD e a maioria não apresentou sintomas (60%) e variações da FC e PA ( $p<0,05$ ). Em relação aos outros 50 pacientes com defeitos perfusionais, a maioria apresentou-se assintomática e não variaram os parâmetros hemodinâmicos ( $p<0,05$ ). Portanto, ter sintomas ou não, variar ou não os parâmetros hemodinâmicos, não distinguiu os resultados verdadeiro-positivos dos falso-negativos através da CPM.

## Discussão

A cintilografia com tálio-dipiridamol foi primeiramente realizada e relatada por Albra e col<sup>14</sup>, e tem sido usada com sucesso para detecção da presença de DAC nos pacientes com dor precordial<sup>15</sup> após infarto do miocárdio<sup>16</sup> e com doença vascular periférica<sup>17,18</sup>. A sensibilidade e especificidade deste método na detecção de DAC<sup>15,19</sup> é em média de 80 a 90%. O dipiridamol é a droga mais comumente empregada para o EF durante a CPM<sup>14,20</sup>, para os pacientes com limitações ao TE. Quando se compara a CPM associada ao EFD e ao estresse físico na detecção da DAC, encontram-se sensibilidade, especificidade e acurácia semelhantes, para ambos os métodos<sup>5-7</sup>. Neste estudo, a sensibilidade da CPM associada ao EFP foi de 84%, índice semelhante ao encontrado por vários pesquisadores<sup>21-25</sup>.

Embora o dipiridamol em nosso meio seja considerado o fármaco de escolha para o EF e, na maioria dos pacientes o EFD esteja associado a pouco ou nenhum efeito colateral, existem alguns efeitos adversos sérios, porém raros, os quais incluem a isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e morte súbita<sup>7,26,27</sup>.

Na presente casuística encontraram-se efeitos colaterais considerados mais sérios em 13 indivíduos, sendo 12 (10%) com sinais de isquemia ao ECG e 1 (0,7%) que desenvolveu bronco-espasmo durante o EFD. Contudo, todos estes efeitos foram antagonizados com a infusão intravenosa de aminofilina. Dor no peito ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes com DAC conhecida durante o EFD<sup>7</sup>, e ocorre mais freqüentemente em pacientes com lesões multiarteriais do que aqueles com lesão em apenas uma artéria coronária<sup>15</sup>. Observou-se em apenas 12 pacientes (10%) a incidência de dor no



peito, sendo 3 (2%) pertencentes ao G1. Tem sido descrito que ao redor de 10 a 15% dos pacientes com coronariografia normal podem apresentar dor precordial durante a infusão de dipiridamol<sup>7</sup>. Apesar da dor no peito não ser específica da DAC, em nossa casuística foi mais freqüente nos portadores de coronariopatia obstrutiva.

Vários estudos mostram que nos pacientes com DAC, 20 a 30% apresentam alterações da repolarização ventricular<sup>7,15</sup>, sugerindo isquemia miocárdica durante o EFD, e que aproximadamente 15% dos pacientes apresentam batimentos ectópicos<sup>12</sup>. Estes números são semelhantes aos encontrados neste estudo. Durante o EFD, espera-se um discreto aumento da FC e uma pequena diminuição na PA. Neste estudo o incremento da FC foi mais notório que a diminuição da PAS (+15,0 ± 11,5% e -4,7 ± 7,2% do valor basal, respectivamente). No estudo de Eagle e Boncher<sup>28</sup>, é relatado um incremento médio de 9bpm, e diminuição média de 12mmHg da PAS. Esses efeitos parecem ser máximos aproximadamente 6min após o início da infusão, e são revertidos ao redor de 1 a 2 min da infusão de aminofilina.

Sabe-se que a desproporção de fluxo, quando existe a DAC, leva a HT e, em alguns casos, pode desencadear uma real isquemia miocárdica. Acredita-se que a possível isquemia miocárdica desencadeada pela ação do dipiridamol não seja em consequência do aumento da demanda de oxigênio e sim do "mecanismo de roubo"<sup>4</sup>. Esta conclusão é baseada nos estudos que mostram que o duplo-produto (FC x PAS) aumenta discretamente após a infusão de dipiridamol comparado com o grande aumento ao exercício<sup>29</sup>. Neste estudo não se observou correlação entre a isquemia miocárdica e o duplo-produto durante a infusão de dipiridamol.

O EFD não deve ser sobreposto ao estresse físico, uma vez que nos fornece pouca ou nenhuma informação significativa quando as alterações ECG, hemodinâmicas e clínicas, que são de fundamental importância para o diagnóstico e prognóstico da DAC, e muitas vezes de grande valia na interpretação de possíveis alterações da perfusão miocárdica observadas pela CPM. Entretanto, este estudo permite concluir que o EFD, método não invasivo, com poucos efeitos colaterais e de baixa morbidade, deve ser uma opção para os pacientes nos quais existe alguma limitação ou contra-indicação em realizar o estresse físico. A sensibilidade e a especificidade de ambos os estresses, associados a CPM, são comparáveis e consideradas muito satisfatórias.

## Referências

1. Leppo JA - Dipyradomole-Thallium imaging: The lazy man's stress test. *J Nucl Med*, 1989; 30: 281-7.
2. Taillefer R, Lette J, Phaneuf DC, Léveillé J, Leunire F, Essiambre R - Thallium-201 myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation: comparison of oral intravenous administration of dipyradomole. *J Am Coll Cardiol*, 1986; 8: 76-83.
3. Eagle KA, Boucher CA - Nonexercise stress thallium imaging using

- dipyradomole coronary vasodilation *Am J Noninvas Cardiol*, 1990; 4: 1-7.
4. Gould KL - Pharmacologic intervention as an alternative to exercise stress. *Seminars in Nuclear Medicine*, 1987; 2: 121-30.
5. Wilde P, Walker P, Watt I, Rees JR, Davies ER - Thallium myocardial imaging: recent experience using a coronary vasodilator. *Clin Radiol*, 1982; 33: 43-50.
6. Brown BG, Josephson MA, Petersen RB et al - Intravenous dipyradomole with isometric handgrip for near maximal acute increase in coronary flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1981; 48: 1077-84.
7. Josephson MA, Brown BG, Hecht HS, Hopkins J, Pierce CD, Petersen RB - Noninvasive detection and localization of coronary stenoses in patients: comparison of resting dipyradomole and exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am Heart J*, 1982;103: 1008-18.
8. Goldman and Gilman's - *The Pharmacological Basis of Theetics*. 6ª ed. New York, Mac Millam Publishing Co, 1975.
9. Gould KL, Schelbert HR Phelps ME, Hoffman EJ - Non invasive assessment of coronary stenosis with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. *Am J Cardiol*, 1979; 43.
10. Verani MS, Mahmarian JJ - Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. *Am J Cardiol*, 1991; 67: 12D-17D.
11. Beer SG, Heo J, Iskandria AS - Dipyradomole thallium imaging. *Am J Cardiol*, 1991; 67: 18D-26D.
12. Homma S, Gilliland Y, Griney TE, Strauss HW, Boucher CA - Safety of intravenous dipyradomole for stress testing with thallium imaging. *Am J Cardiol*, 1987; 59: 152-4.
13. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J - Intravenous dipyradomole thallium imaging study group. *Circulation*, 1990; 81: 1205-9.
14. Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL - Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. III Clinical trial. *Am J Cardiol*, 1978; 42: 757-60.
15. Leppo JA, Boucher CA, Okada RD et al - Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyradomole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenosis and relationship to regional wall motion. *Circulation*, 1982; 66: 649-57.
16. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW - Dipyradomole thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1984; 310: 1014-18.
17. Boucher CA, Brewster DC, Darling C, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM - Determination of cardiac risk by dipyradomole thallium imaging before peripheral vascular surgery. *N Engl J Med*, 1985; 312: 389-94.
18. Leppo J, Plaza J, Gionet M, Tumolo J, Paraskos JA, Cutler BS - Noninvasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 9: 269-77.
19. Fitzgerald GA - Dipyradomole. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1247-57.
20. Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, Hamilton GW - Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation II Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol*, 1978; 41: 279-87.
21. Timmis AD, Lutkin JE, Fenney LJ et al - Comparison of dipyradomole and treadmill exercise for enhancing thallium-201 perfusion detects in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*, 1980; 1: 275-80.
22. Laarman GJ, Verzijlbergen JF, Ascoop CA - Ischemic ST segment changes after dipyradomole infusion. *Int J Cardiol*, 1987; 14: 381-7.
23. Jam JYT, Chaitman BR, Glaenger M et al - Safety and diagnostic accuracy of dipyradomole thallium imaging in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 1988; 11: 585-9.
24. Homma S, Callahan RJ, Ameer B et al - Usefulness of oral dipyradomole suspension for stress thallium imaging without exercise in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1986; 57: 503-8.
25. Gould KL, Sorenson SG, Albro P, Caldwell JH, Chaudhuri T, Hamilton GW -Thallium-201 myocardial imaging during coronary vasodilation induced by oral dipyradomole. *J Nucl Med*, 1986; 27: 31-6.
26. Bayliss J, Pearson M, Sutton GC - Ventricular dysrhythmias following intravenous dipyradomole during stress myocardial imaging. *Br J Radiol*, 1983; 56: 686.
27. Friedman HZ, Goldberg SF, Hauser AM, O'Neill WW - Death with dipyradomole thallium imaging. *Ann Intern Med*, 1988; 109: 990-1.
28. Eagle KA, Boucher CA - Nonexercise stress thallium imaging using dipyradomole coronary vasodilatation *Am J Noninvas Cardiol*, 1990; 4: 1-7.
29. Picano E, Lattanzi F, Distanti A, L'Abbate A - Role of myocardial oxygen consumption in dipyradomole - induced ischemia. *Am Heart J*, 1989; 118: 314-19.