

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIO SERGIO JULIO CERCI

**Valor prognóstico da cintilografia de
perfusão miocárdica em mulheres**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Claudio L. Pereira da Cunha

Curitiba

2011

DEDICATÓRIA

Ao paciente que é a verdadeira razão do nosso trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Dr. Claudio L. Pereira da Cunha, pela orientação e amizade.

Ao Dr. Carlos Cunha Pereira Neto, pelo coleguismo, habilidade na análise do banco de dados e revisão dos casos.

A todos os amigos da Quanta – Diagnóstico e Terapia os meus sinceros agradecimentos pela enorme ajuda.

À Dra. Evelinda Trindade, pelas sugestões, experiência e afeto.

À Dra. Dominique Delbeke, pelas sugestões, apoio e incentivo.

Ao amigo Dr. João Vicente Vitola pela amizade, visão na implantação do banco de dados e apoio em tudo que esteve sob o seu alcance.

E, finalmente, à minha família, pelo incentivo e apoio irrestritos, indispensáveis na execução desta tese e na minha vida. À minha esposa, Gisele Lopes, por me dar sustentação e tranquilidade para me dedicar aos estudos, aos meus filhos Rodrigo e Juliano, pois, eles me auxiliaram imensamente e sem eles não teria conseguido executar esta tarefa.

SUMÁRIO

Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Lista de abreviações	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Teste Ergométrico	4
1.2 Cintilografia de Perfusão Miocárdica	6
1.2.1 Histórico.....	7
2 OBJETIVOS.....	11
3 METODOLOGIA	12
3.1 Revisão de Literatura	12
3.2 Desenho do Estudo	13
3.3 Pacientes	13
3.4 Análise Estatística	14
4 RESULTADOS.....	17
4.1 Características clínicas e resultados da CPM-SPECT	17
4.2 Análise de sobrevida pela presença, gravidade e tipo de defeito de perfusão à CPM-SPECT.....	19
4.3 Fatores de risco convencionais, FEVE e defeitos de perfusão do miocárdio como preditores de mortalidade total	21
4.4 Poder discriminativo dos defeitos de perfusão em relação à mortalidade total	25
4.5 Defeitos de perfusão e reclassificação de categoria de risco.....	28
5 DISCUSSÃO.....	34
6 CONCLUSÃO	41
7 ANEXO	42
8 REFERÊNCIAS	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas, FEVE, SSS e SRS, mortalidade absoluta e taxa de sobrevida, estratificados pelo resultado da CPM-SPECT.....	18
Tabela 2 -	Análise univariada de mortalidade total.....	22
Tabela 3 -	HR e poder estatístico (<i>p</i>) dos Modelos multivariados de mortalidade total.....	23
Tabela 4 -	Risco de mortalidade total em 3 anos predito pelos modelos clinico, clinico + FEVE e clinico + FEVE + perfusão	30

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Curvas de mortalidade total ajustadas. **A:** De acordo com a presença ou ausência de defeito de perfusão ao CPM-SPECT. **B:** De acordo com a presença de isquemia discreta/moderada, isquemia acentuada, fibrose ou isquemia e fibrose associadas à CPM-SPECT20
- Figura 2 -** Valor do Chi-quadrado global dos modelos clínico, clínico + FEVE e clínico + FEVE + perfusão, demonstrando melhora do valor prognóstico com a adição da FEVE e perfusão miocárdica ao modelo preditivo24
- Figura 3 -** Curvas ROC dos modelos clínico (I), clínico + FEVE (II) e clínico + FEVE + perfusão (III), onde a área sob a curva demonstra melhora do poder discriminatório com a adição da FEVE e perfusão miocárdica ao modelo preditivo de mortalidade total26
- Figure 4 -** IDI com a adição da fração de FEVE (centro) ao modelo clínico (esquerda); e com a inclusão da perfusão miocárdica ao modelo clínico + FEVE (direita). Note que o risco dos indivíduos sem eventos é discretamente reduzido quando FEVE e perfusão miocárdica são adicionados ao modelo clínico, enquanto o risco em pacientes com eventos aumenta em 62,3%.....27
- Figura 5 -** Estratificação de risco dos modelos clínico, clínico + FEVE e clínico + FEVE + perfusão.....32
- Figura 6 -** Exemplos CPM-SPECT de pacientes com múltiplos fatores de risco e angina atípica classificadas como de alto risco para mortalidade (> 2%/ano) pelo modelo Clínica + FEVE. A: paciente com hipoperfusão ântero-septal (setas brancas). Depois de adicionar o resultado da CPM-SPECT no modelo, a

probabilidade de mortalidade da paciente aumentou de 2,8% para 4,5%/ano, permanecendo na faixa de maior risco de >2%/ano. A paciente foi a óbito depois de 2,1 anos de acompanhamento. B: paciente de alto risco (2,3%/ano) pelo modelo clínico, com CPM-SPECT com perfusão miocárdica normal. Depois de adicionar o resultado da CPM-SPECT no modelo, a paciente foi reclassificado como de baixo risco (0,9%/ano) e continua viva após 3,5 anos de acompanhamento33

LISTA DE ABREVIATURAS

CATE - cinecoronariografia

CPM - cintilografia de perfusão miocárdica

DAC - doença arterial coronariana

DM - diabetes mellitus

ECG - eletrocardiograma

FEVE - fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HR - Razões de risco

IAM - infarto agudo do miocárdio

IC - intervalos de confiança

IDI - índice de discriminação integrado (*integrated discrimination index*)

METs - equivalentes metabólicos

NRI - rede de melhora de classificação (*net reclassification improvement*)

PA - pressão arterial

ROC - *receiver-operator characteristics*

SPECT - tomografia computadorizada por fóton único (*single photon emission tomography*)

SRS - pontuação somada de repouso (*summed rest score*)

SSS - pontuação somada de estresse (*summed stress score*),

TE - teste ergométrico

VDF - volume diastólico final

VSF - volume sistólico final

^{99m}Tc - Tecnécio

^{201}Tl - Tálío

RESUMO

Cerci MSJ. Valor prognóstico da cintilografia de perfusão em mulheres [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2011. 68 p.

INTRODUÇÃO: A cintilografia de perfusão miocárdica com tomografia por emissão de fóton único (CPM-SPECT) é um poderoso preditor prognóstico em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. As evidências publicadas até o momento não definiram o valor prognóstico incremental da CPM-SPECT, nem seu papel na mudança da classificação de risco em mulheres de uma nação em desenvolvimento. Portanto, o objetivo da presente tese é avaliar o valor prognóstico em relação a mortalidade e a mudança na classificação de risco de mulheres com o resultado da CPM-SPECT. **MÉTODOS:** Um total de 2.225 mulheres encaminhadas para CPM-SPECT foi acompanhado por um período médio de $3,7 \pm 1,4$ anos. Os resultados da CPM-SPECT foram classificados como anormais na presença de qualquer defeito de perfusão. Estudos anormais foram ainda subclassificados como com isquemia discreta/moderada, isquemia acentuada, fibrose ou isquemia e fibrose associadas. As estimativas de risco para mortalidade foram classificadas como menor de 1% ao ano, 1% a 2% ao ano, e maior de 2% ao ano, utilizando modelos de risco proporcional de Cox. As estimativas de risco foram ajustadas em três modelos, sendo o primeiro apenas com informações clínicas, o segundo com informações clínicas e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), e o terceiro com informações clínicas, FEVE e resultado da CPM-SPECT. **RESULTADOS:** No seguimento das pacientes, ocorreram 139 óbitos. A CPM-SPECT estratificou o risco da população significativamente; pacientes com exames anormais tiveram taxas de mortalidade significativamente maiores em comparação com pacientes com exames normais, 13,1% versus 4,0%, respectivamente ($p < 0,001$). A análise de Cox demonstrou que após o ajuste para fatores de risco clínicos e FEVE, a CPM-SPECT melhorou a discriminação do risco das pacientes (índice de discriminação integrada = 0,009, $p = 0,02$), acrescentou informação prognóstica significativa (Chi-quadrado global aumentou de 87,7 para 127,1; $p < 0,0001$), e a previsão de risco melhorou (melhoria reclassificação = 0,12, $p = 0,005$). **CONCLUSÕES:** A CPM-SPECT acrescentou informação prognóstica significativa às variáveis clínicas e de FEVE e melhorou a capacidade de classificar esta população feminina brasileira em categorias de baixo e alto risco de mortalidade por qualquer causa.

ABSTRACT

Cerci MSJ. Prognostic value of perfusion scintigraphy in women [thesis]. Curitiba: "Universidade Federal do Paraná"; 2011. 68 p.

OBJECTIVES: We sought to assess the prognostic value and risk classification improvement using contemporary single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECTMPI) to predict all-cause mortality. **BACKGROUND:** Myocardial perfusion is a strong estimator of prognosis. Evidence published to date has not established the added prognostic value of SPECT-MPI nor defined an approach to detect improve classification of risk in women from a developing nation. **METHODS:** A total of 2,225 women referred for SPECT-MPI were followed by a mean period of 3.7 ± 1.4 years. SPECT-MPI results were classified as abnormal on the presence of any perfusion defect. Abnormal scans were further classified as with mild/moderate reversible, severe reversible, partial reversible, or fixed perfusion defects. Risk estimates for incident mortality were categorized as $< 1\%/year$, 1% to $2\%/year$, and $>2\%/year$ using Cox proportional hazard models. Risk-adjusted models incorporated clinical risk factors, left ventricular ejection fraction (LVEF), and perfusion variables. **RESULTS** All-cause death occurred in 139 patients. SPECT-MPI significantly risk stratified the population; patients with abnormal scans had significantly higher death rates compared with patients with normal scans, 13.1% versus 4.0%, respectively ($p < 0.001$). Cox analysis demonstrated that after adjusting for clinical risk factors and LVEF, SPECT-MPI improved the model discrimination (integrated discrimination index = 0.009; $p = 0.02$), added significant incremental prognostic information (global chi-square increased from 87.7 to 127.1; $p < 0.0001$), and improved risk prediction (net reclassification improvement = 0.12; $p = 0.005$). **CONCLUSIONS** SPECT-MPI added significant incremental prognostic information to clinical and left ventricular functional variables while enhancing the ability to classify this Brazilian female population into low- and high-risk categories of all-cause mortality.

1 INTRODUÇÃO

As estatísticas da Organização Mundial da Saúde revelam que a doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade no mundo atual, um problema preocupante tanto para os países desenvolvidos quanto para os em desenvolvimento. Em 2009 morreram 17,1 milhões de paciente por DAC e doenças correlacionadas, quase um terço do total de mortes no mundo; estima-se que até 2015 esse número aumente para 20 milhões¹. Cerca de 80% das mortes por DAC ocorrem em países em desenvolvimento. Em 2030, prevê-se que ocorra um aumento na ordem de 120-137% das mortes por DAC nos países em desenvolvimento¹.

No mundo todo, a expansão da urbanização e industrialização promoveu mudanças no estilo de vida, acelerando o risco de DAC. Tem-se observado em muitos países em desenvolvimento o rápido deslocamento da população e conseqüente aumento nas taxas de diabetes mellitus (DM) e obesidade, alcançando índices semelhantes aos dos Estados Unidos da América²⁻⁵. No Brasil, a prevalência de DM deve aumentar 30% nas próximas décadas³. A Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*) estima que até o ano de 2025, a prevalência de DM será de 15-20% na população adulta em alguns países da America Latina (por exemplo, Brasil e México) e do Oriente Médio⁵. O DM é considerado um

risco equivalente ao de DAC estabelecida. As diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de fatores de risco cardíaco recomendam objetivos semelhantes para pacientes diabéticos e aqueles com DAC conhecida⁶, já que o risco de futuro infarto agudo do miocárdio (IAM) é considerado semelhante nos dois grupos⁷.

A DAC é a principal causa de mortalidade em mulheres⁸. No entanto, há apenas meio século a DAC era vista aos olhos da comunidade científica e do público em geral como um problema essencialmente masculino. Em 1960, uma conferência da *American Heart Association* abordando mulheres e DAC teve o seguinte título: "Como posso ajudar meu marido a lidar com a doença cardíaca?" e com a introdução inicial da *American Heart Association's Prudent Diet* em um panfleto de educação pública, intitulado "O caminho para o coração de um homem"⁹. Termos como "mulheres" ou "feminino" eram virtualmente ausentes nos programas de sessões científicas das principais sociedades internacionais de cardiologia. Muito se descobriu de lá pra cá e assim há um interesse cada vez maior nos estudos de DAC em mulheres^{10,11}.

O reconhecimento da DAC como principal ameaça à saúde das mulheres prioriza os esforços para diagnóstico eficaz e tratamento adequado. Assim cresce o papel do teste ergométrico (TE) com finalidades diagnóstica, prognóstico e monitoramento da terapia, já com acurácia bem definidas^{12,13}. O *National Heart, Lung and Blood Institute* nos Estados Unidos da América patrocinou o estudo Avaliação de Síndrome Isquêmica em Mulheres (WISE)^{10,11}, com o objetivo de aperfeiçoar a avaliação dos

sintomas e testes de diagnóstico para DAC em mulheres e explorar mecanismos fisiopatológicos, sintomas e a isquemia miocárdica na ausência de estenose coronariana epicárdica. O estudo WISE investigou o espectro de sintomas de angina, estratégias de diagnóstico de estenose micro e macrovascular assim como o papel das variáveis psicossociais e dos hormônios reprodutivos na apresentação da DAC.

Apesar disso, ainda persistem diversas lacunas no conhecimento, compreensão e reconhecimento geral de DAC em mulheres. Com a muito em voga medicina baseada em evidências, a prevenção e o tratamento de DAC são guiados em grande parte pelos resultados de ensaios clínicos randomizados. No entanto, a generalização dos resultados destes estudos para homens e mulheres depende da realização de ensaios clínicos que apresentem representação suficiente de ambos os sexos. Análises demonstram destacada sub-representação das mulheres em estudos clínicos cardiovasculares¹⁴⁻¹⁷. A demonstração por muitos estudos de uma resposta específica relacionada ao sexo dos pacientes a certas terapias cardiovasculares ressalta a importância de uma representação adequada das mulheres nos ensaios clínicos^{15,18-20}.

Diversas diretrizes, estudos e editoriais recomendam a avaliação do risco pré-teste e estudos não invasivos no manejo de pacientes com DAC²¹⁻³⁴. Isso é de especial importância tendo em vista os riscos e custos da avaliação invasiva. Devido à história natural da doença, a avaliação por TE e cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) e seu valor diagnóstico e prognóstico em pacientes tem papel destacado nesse contexto.

1.1 Teste Ergométrico

Em 1908 Eithoven demonstrou um traçado de eletrocardiograma (ECG) com depressão de segmento ST em um paciente após exercício físico³⁵. Bousfield³⁶ em 1918 registrou a depressão de ST durante episódios sucessivos de angina sucessivos associando essa alteração à redução do fluxo sanguíneo. Desde então, houve um desenvolvimento progressivo da técnica do TE hoje bastante difundido. O TE tem por objetivo submeter o paciente a estresse físico programado e sob supervisão médica, com finalidade de avaliar a resposta clínica, eletrocardiográfica e hemodinâmica ao esforço. O exercício proporciona um incremento do consumo de oxigênio miocárdico e a isquemia ocorre quando a demanda de oxigênio é maior que a oferta proveniente do fluxo coronário. A isquemia pode então determinar alterações no ECG assim como dor anginosa durante o TE. Essa avaliação possibilita a detecção de isquemia miocárdica, arritmias cardíacas e distúrbios hemodinâmicos esforço-induzidos; avaliação da capacidade funcional; avaliação diagnóstica e prognóstica das doenças cardiovasculares; e avaliação dos resultados de intervenções terapêuticas^{12,13}.

O TE tem papel destacado no diagnóstico e orientação das condutas a serem adotadas no processo de prevenção primária e secundária da DAC obstrutiva^{37,38}. O valor do TE na detecção e quantificação da isquemia miocárdica, na predição de mortalidade e eventos cardíacos, tem sido bem documentado³⁹⁻⁴⁷. Os critérios prognósticos incluem: depressão de ST, tolerância ao esforço, comportamento da pressão arterial (PA) intra e pós-

esforço, desencadeamento de arritmia ventricular e angina. A depressão do segmento ST induzida pelo esforço, na ausência de outras cardiopatias e uso de medicamentos, é o sinal mais fidedigno e o melhor preditor de isquemia miocárdica no TE. A maioria dos estudos realizados demonstra sensibilidade entre 50 e 72% (média de 67%) e especificidade entre 69 e 74% (média de 71%)⁴⁸⁻⁵¹.

Balady e cols⁵² demonstraram em mais de 3.000 pacientes assintomáticos com fatores de risco para DAC, acompanhados num período superior a 18 anos, que o teste de esforço pôde auxiliar a detectar pessoas com maior risco de eventos, tanto em pacientes que apresentavam escore de Framingham de alto risco, quanto os de risco baixo. Três variáveis obtidas no TE foram importantes: a depressão de segmento ST >1mm, a capacidade de exercício expressa em equivalentes metabólicos (METs) e a incapacidade de atingir a frequência cardíaca submáxima prevista. Para cada MET acrescido ao desempenho no esforço, ocorreu uma redução de 13% no risco de eventos. Vale notar que o infradesnivelamento de segmento ST e o número de METs atingido no esforço, dois dos dados mais significativos que, isoladamente, acrescentaram informações sobre o risco ao escore de Framingham, são também aplicados para obter o Duke Escore. O estudo acima demonstrou, de forma indireta e em grande população, o risco de evento coronariano do paciente através do Duke Escore avaliado no TE de forma simples e expresso em forma numérica.

1.2 Cintilografia de Perfusão Miocárdica

A primeira imagem cintilográfica da perfusão miocárdica (CPM) foi adquirida em 1964 por Carr e cols⁵³, através da injeção endovenosa de ¹³¹Ce, que se distribui com relativa proporcionalidade no miocárdio em relação à perfusão regional. Desde então, a CPM vem se tornando uma ferramenta cada vez mais importante para avaliar a perfusão do miocárdio e a função ventricular esquerda. As aplicações clínicas da CPM são fundamentadas no diagnóstico de uma eventual obstrução coronariana e sua repercussão funcional por meio de análises qualitativas da gravidade e da extensão dos defeitos da perfusão⁵⁴.

A maioria das técnicas de diagnóstico de DAC que utilizam modalidades de estresse, seja ele físico ou farmacológico, o fazem com finalidade de promover alterações elétricas, do fluxo sanguíneo ou do funcionamento do ventrículo esquerdo ausentes em condição de repouso, e que permitam sugerir etiologia obstrutiva vascular para a anormalidade detectada. Normalmente, em condição de esforço máximo ou mesmo sob estímulo de vasodilatação (dipiridamol ou adenosina) pode-se obter respostas de aumento de fluxo da ordem de 2,7 a 3,2 vezes^{55,56}.

Um dos primeiros sinais detectados durante a cascata de isquemia é exatamente a heterogeneidade de fluxo. Isso não significa que todos os pacientes irão, necessariamente, apresentar primeiro uma heterogeneidade de fluxo para, apenas posteriormente, mostrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao ECG⁵⁷. Entretanto, as

alterações da perfusão miocárdica podem constituir um dos sinais mais sensíveis e precoces de obstrução coronariana significativa do ponto de vista funcional⁵⁸.

A ampla utilização da CPM decorre da maior sensibilidade e especificidade em relação ao TE na detecção de DAC, especialmente quando se consideram as limitações deste último em mulheres⁵⁹. Em particular, o alto valor preditivo negativo é muito útil para identificar os possíveis TE falso-positivos para a presença de isquemia, excluindo a necessidade de posterior investigação da anatomia por cinecoronariografia (CATE)⁶⁰.

1.2.1 Histórico

Nos anos 70 a CPM foi introduzida na prática clínica. Inicialmente o estudo era realizado com cloreto de Tálcio (²⁰¹Tl), cuja energia de 69 a 83 keV não é a ideal para equipamentos de cintilografia. As imagens com ²⁰¹Tl resultam em imagens com menor qualidade devido a artefatos de atenuação causadas pelos tecidos adjacentes ao coração assim como das mamas degradando assim a imagem. O exame, nesse período se resumia à obtenção de imagens planas, adquiridas de modo analógico, nas projeções anterior, oblíqua anterior esquerda e lateral esquerda. As imagens planas apresentam sensibilidade menor para a detecção de defeitos perfusionais de pequena extensão.

No fim da década de 80, com a introdução de traçadores de perfusão marcados com Tecnécio (^{99m}Tc) com meia vida de 6 horas e energia de 140 keV, houve uma melhora na qualidade das imagens pelas características físicas inerentes ao ^{99m}Tc . Os agentes ligados ao ^{99m}Tc mais utilizados são o Sestamibi e o Tetrofosmin⁶¹. Hansen e cols⁶² descreveram uma menor acurácia diagnóstica da CPM com ^{201}Tl em mulheres em relação a homens, atribuindo essa diferença em grande parte ao fato de as mulheres apresentarem menores cavidades ventriculares. Taillefer e cols⁶³ avaliaram 115 mulheres com CPM com ^{99m}Tc -Sestamibi e ^{201}Tl . A sensibilidade de ambos os métodos foi semelhante (75,0% e 71,9% respectivamente para lesões $\geq 50\%$; 84,3% e 80,4%, respectivamente para lesões $\geq 70\%$) para a detecção de DAC em mulheres, porém a especificidade foi significativamente maior com ^{99m}Tc -Sestamibi que com ^{201}Tl (85,7% e 61,9% respectivamente para lesões $\geq 50\%$, $p = 0,07$; 82,4% e 58,8% respectivamente para lesões $\geq 70\%$, $p = 0,01$) e houve ainda um aumento desta com o uso da sincronização ao ciclo cardíaco (gated).

Paralelamente, com o avanço da tecnologia digital, introduziu-se a capacidade da aquisição por tomografia computadorizada por fóton único (*single photon emission tomography* – SPECT). O estudo tomográfico da perfusão miocárdica, adquirido documenta a concentração do traçador no miocárdio em cortes de $6,4 \pm 0,4$ mm. Após a reconstrução axial, o ventrículo é reorientado e a documentação do estudo é feita em três planos: eixo curto, eixo longo vertical e eixo longo horizontal. O incremento na

resolução da imagem proporcionou uma melhora na detecção de defeitos perfusionais de pequena extensão e magnitude.

Nos anos 90 foram introduzidos programas de cálculos automáticos que proporcionaram a avaliação de dados funcionais em adição ao estudo perfusional através da aquisição sincronizada com o eletrocardiograma denominado gated-SPECT⁶⁴. A partir de então, foi possível avaliar a motilidade e espessamento das paredes do miocárdio, além de avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volumes sistólico final (VSF) e diastólico final (VDF)⁶⁵. Assim, desde o primeiro aparelho de cintilografia desenvolvido por Anger⁶⁶, houve uma melhora significativa nos equipamentos, bem como um significativo avanço nos programas computacionais utilizados.

Neste sentido, as pacientes do sexo feminino foram beneficiadas, considerando-se a redução dos artefatos de atenuação na parede anterior do ventrículo esquerdo, ocasionados por tecido mamário⁶⁷. Ainda assim, apesar das vantagens potenciais da metodologia nas mulheres, até o presente momento há um limitado número de estudos envolvendo a CPM no sexo feminino⁶⁸. O sexo não parece ser motivo de diferença estatística para os pacientes submetidos ao estudo de perfusão com finalidade de estratificação de risco pré-operatório. Na avaliação comparativa entre o esforço físico e o estresse farmacológico, a acurácia diagnóstica é semelhante em relação ao resultado das imagens, mas, em geral, com pequena inclusão de pacientes do sexo feminino nos estudos^{69,70}.

No entanto, a literatura científica mundial é escassa na avaliação do valor prognóstico da CPM em mulheres de países em desenvolvimento e em mulheres brasileiras é mais escassa ainda.

2 OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

1. Avaliar o valor prognóstico da CPM-SPECT na sobrevida global em mulheres avaliadas na Quanta – Diagnóstico Nuclear no período de 2004 a 2008
2. Comparar os fatores prognósticos clínicos estabelecidos com a CPM na determinação da sobrevida global de mulheres.

3 METODOLOGIA

3.1 Revisão de Literatura

Foi realizada uma ampla revisão de literatura de forma sistemática para investigação de DAC em mulheres, com busca de estudos clínicos de avaliação de estratégias de diagnóstico de DAC, bem como protocolos clínicos, *guidelines* e diretrizes de órgãos de classe nacional e internacional.

A busca foi realizada nas bases indexadas *MedLine-PubMed/NLM-NIH, Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (NHS EED, DARE and HTA), EuroScan databases*, e Ovid/USP mediante a estratégia incluindo os seguintes termos padronizados *{((Coronary Disease[MESH]) OR (Women[MESH])) AND ((Radionuclide Imaging[MESH]) OR (Myocardial Perfusion Imaging[MESH]))}* e os seguintes termos livres *((sensitivity) OR (specificity) OR (accuracy) OR (adverse effects) OR (complications))*. Na base bibliográfica LILACS/Bireme-OMS, a busca foi realizada mediante a tradução destes termos no DECS *{((Doença arterial Coronariana) OU (Angiografia Coronária)) E (mulheres) E ((cintilografia) OU (Imagem de Perfusão do Miocárdio))}*, bem como os seguintes termos livres *{(sensibilidade) OU (especificidade) OU (acurácia) OU (efeitos adversos) OU (complicações)}*. Os estudos clínicos randomizados ou controlados ou observacionais em humanos, incluindo cintilografia de perfusão miocárdica,

relatando número igual ou superior a 20 pacientes, da faixa etária igual ou acima de 18 anos de idade e publicados após o ano 1995, foram adquiridos em texto pleno para análise, restrito aos idiomas português e inglês.

3.2 Desenho do Estudo

Este estudo observacional, descritivo, retrospectivo incluiu as pacientes referenciadas para avaliação por CPM-SPECT na Quanta – Diagnóstico Nuclear no período de junho de 2004 a dezembro de 2008.

3.3 Pacientes

As informações clínicas foram coletadas de forma prospectiva previamente à realização dos estudos de CPM-SPECT. As seguintes informações clínicas foram analisadas: idade, sexo, índice de massa corporal, dor (típica, atípica, ausente), história cardiológica prévia (IAM, CATE, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronariana), hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, dislipidemia, tabagismo e história familiar de DAC.

Em relação à CPM-SPECT foram analisados a modalidade de estresse utilizada (TE, estresse farmacológico ou protocolo combinado de TE e farmacológico), os resultados da mesma (normal, presença de isquemia discreta/moderada, isquemia acentuada, fibrose ou isquemia e fibrose associada) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE),

pontuação somada de estresse (*summed stress score -SSS*), pontuação somada de repouso (*summed rest score -SRS*).

Todos os exames foram adquiridos em gama-câmara CardioMD (Philips, Milpitas, CA - USA) ou Vertex (ADAC, Milpitas, CA – USA).

Após a seleção de pacientes do sexo feminino, realizou-se levantamento da evolução clínica num período mínimo de dois anos em relação à mortalidade por meio de ligação telefônica (ao menos três tentativas). Quando na impossibilidade de contato direto com a paciente ou familiares foram efetuados contatos com o médico assistente.

As informações de mortalidade foram confirmadas por dados de mortalidade da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná.

3.4 Análise Estatística

Variáveis categóricas foram expressas como valor absoluto ou proporção. Variáveis contínuas como média e desvio padrão. Utilizaram-se os testes de Kruskal-Wallis e de análise de variância (ANOVA) para a comparação de variáveis entre os grupos de pacientes. O valor de p considerado estatisticamente significativo foi de 0,05.

O efeito do resultado da perfusão miocárdica, avaliada pela CPM-SPECT, na mortalidade total foi determinado através de modelo de regressão de Cox. A mortalidade total estimada de cada participante em três anos também foi calculada utilizando-se modelos de risco proporcional de

Cox. Foram criados três modelos de maneira seqüencial, na mesma ordem como seriam considerados clinicamente, na avaliação de pacientes com suspeita de DAC ou DAC confirmada. O primeiro modelo (modelo clínico) incluiu fatores de risco clínicos (idade, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia, índice de massa corporal, tabagismo, sintomas, história familiar de DAC prematura e antecedente de DAC) em um modelo passo-a-passo racional, para determinar preditores independentes de mortalidade total. O segundo modelo (modelo clínico + FEVE) adicionou FEVE, como uma variável contínua, aos preditores clínicos independentes do primeiro modelo. O terceiro modelo (modelo clínico + FEVE + perfusão) incluiu os preditores clínicos independentes, a FEVE e o resultado da perfusão miocárdica (CPM-SPECT). Razões de risco (HR) e intervalos de confiança (IC) de 95% foram calculados. O valor do Chi quadrado global de cada modelo foi descrito. Qualquer informação complementar adicionada ao modelo em cada passo foi considerada estatisticamente significativa quando a diferença no *log-likelihood* entre os modelos (ajustada à diferença nos graus de liberdade) correspondeu a $p < 0,05$. As estimativas de risco foram categorizadas em menos de 3%, entre 3% e 6% e acima de 6% de risco de mortalidade total em 3 anos, correspondendo a baixo risco (menos de 1% de eventos ao ano), risco intermediário (entre 1% a 2% de eventos ao ano) e alto risco (mais de 2% de eventos ao ano) respectivamente.

Foi avaliado ainda o poder discriminativo dos modelos (que reflete a habilidade em diferenciar indivíduos com e sem eventos) de diversas maneiras. Curvas de *receiver-operator characteristics* (Curvas ROC) foram

construídas para cada modelo. As áreas sob as curvas (AUCs) foram calculadas e comparadas utilizando o método de DeLong para curvas ROC correlacionadas. Foram estimados os valores preditivos de um modelo de sobrevida e tratamos mortalidade total como variável binária e não censurada para estimar e testar as AUCs. Também foi calculado o índice de discriminação integrado (*integrated discrimination index* - IDI) e a rede de melhora de classificação (*net reclassification improvement* - NRI) entre os modelos clínico/clínico + FEVE e entre os modelos clínico + FEVE / clínico + FEVE + CPM-SPECT seguindo a metodologia de Pencina e cols^{71,72}. Em resumo, o IDI mede a melhora na sensibilidade média do modelo com a adição de uma nova variável ao mesmo tempo em que subtrai qualquer aumento na 1 - especificidade média. O NRI mede a extensão ou proporção de indivíduos com ou sem eventos, que são corretamente reclassificados para categorias de risco clínico mais altas e mais baixas com a adição da nova variável ao modelo.

Curvas de mortalidade total em função do tempo após a realização da CPM-SPECT foram calculadas através do método de Kaplan-Meier e comparadas utilizando-se o teste de log-rank. Na tentativa de evitar a interpretação de resultados alterados pela falta de dados de pacientes sem seguimento, conduzimos uma análise de sensibilidade. Verificamos se as razões de risco e diferenças de mortalidade cumulativa da coorte final seriam estatisticamente modificadas com a adição dos resultados do CPM-SPECT dos pacientes sem seguimento. Aplicamos a taxa de eventos da coorte final (6,2%) e valores extremos de 10%, 50% e 100% de mortalidade

total na população sem seguimento. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o software Stata Statistical, Release 11 (College Station, Tx: StataCorp LP).

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e resultados da CPM-SPECT

A população estudada incluiu 2.427 mulheres. Houve perda de seguimento de 202 pacientes (8,3%), resultando em uma coorte final de 2.225 mulheres. A idade média da coorte final foi de $64,5 \pm 5,6$ anos, com uma FEVE média de $64,4 \pm 10,9\%$. Quatrocentos e cinquenta (20,2%) tinham história prévia de DAC, com IAM em 182 (8,2%). De especial interesse, 999 (44,9%) pacientes eram assintomáticas e foram encaminhadas para CPM-SPECT devido à disfunção sistólica do miocárdio (11,2%), seguimento de DAC conhecida (18,5%), investigação de DM (20,7%) e principalmente devido a TE com resultado alterado ou inconclusivo (42,7%). O método de estresse utilizado durante a CPM-SPECT foi TE em 1.626 (73,1%), estresse farmacológico em 567 (25,5%) e combinado em 32 (1,4%) pacientes. A Tabela 1 apresenta as características clínicas basais, FEVE, pontuação somada de estresse (*summed stress score* -SSS), pontuação somada de repouso (*summed rest score* -SRS), mortalidade global e percentagem de sobrevida, estratificados pelo resultado da CPM-SPECT.

Em 1.677 (75,4%) mulheres, a CPM-SPECT foi normal. Das 548 (24,6%) pacientes com perfusão anormal, 443 (80,8%) apresentavam

defeitos de perfusão completamente transitórios (isquemia), 53 (9,7%) apresentavam apenas defeitos de perfusão fixos (fibrose) e 52 (9,5%) apresentavam defeitos de perfusão parcialmente transitórios (isquemia e fibrose). Pacientes com perfusão anormal apresentaram maior idade e maior prevalência de HAS, DM e história prévia de DAC ($p < 0,001$). A FEVE foi mais alta em pacientes com perfusão normal ($p = 0,0001$).

Tabela 1 - Características clínicas, FEVE, SSS e SRS, mortalidade absoluta e taxa de sobrevida, estratificados pelo resultado da CPM-SPECT

Variável	Resultado Normal (n=1677)	Isquemia Discreta/Moderada (n=382)	Fibrose (n=53)	Isquemia Acentuada (n=61)	Isquemia e Fibrose Associada (n=52)	<i>p</i>
Idade, anos	64,1 (5,6)	65,5 (5,4)	64,6 (5,1)	66,3 (5,5)	66,0 (5,5)	0,0001
IMC, kg/m ²	27,6 (4,8)	28,4 (5,7)	27,4 (5,1)	28,5 (5,8)	27,7 (5,7)	0,31
Hipertensão	71,9%	81,3%	88,2%	86,7%	85,7%	< 0,001
Diabetes mellitus	17,5%	28,7%	25,5%	46,7%	26,8%	< 0,001
Dislipidemia	57,0%	62,6%	64,7%	66,7%	64,3%	0,12
Tabagismo	10,1%	12,1%	11,8%	5,0%	19,7%	0,08
DAC prévia	13,3%	33,4%	78,4%	28,3%	76,8%	< 0,001
Sintomas						< 0,001
Angina Típica	6,3%	11,6%	7,8%	27,6%	12,5%	
Angina Atípica	46,8%	51,8%	43,1%	38,0%	35,7%	
Assintomática	46,8%	36,6%	49,0%	34,5%	51,8%	
FEVE, %	66,7 (8,5)	60,7 (12,6)	51,0 (13,1)	50,4 (13,6)	46,0 (13,9)	0,0001
SSS	0,05 (0,4)	6,5 (2,6)	10,6 (8,1)	18,8 (6,0)	16,8 (7,8)	0,0001
SRS	0,01 (0,2)	0,02 (0,2)	10,6 (7,9)	0,01 (0,2)	8,1 (6,3)	0,0001
Mortalidade total	67	38	10	12	12	0,0001
Taxa de sobrevida	96,0%	89,8%	81,1%	80,3%	78,8%	0,0001

Dados apresentados como médias (DP), porcentagem de pacientes ou números absolutos (mortalidade total).

IMC: índice de massa corpórea; SSS: pontuação somada de estresse (*summed stress score*); SRS: pontuação somada de repouso (*summed rest score*); FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.2 Análise de sobrevida pela presença, gravidade e tipo de defeito de perfusão à CPM-SPECT

Durante o período de seguimento médio de 3,7 (\pm 1,4) anos, houve 139 óbitos, com uma frequência de eventos de 6,2%. A sobrevida global foi de 96,0% em indivíduos sem defeito de perfusão e de 86,9% em indivíduos com defeito de perfusão ($p < 0,001$) (Figura 1A). A razão de risco de mortalidade não ajustada (HR) foi 4,53 (IC 95%: 3,25 to 6,32, $p < 0,001$). Após ajuste para idade, fatores de risco clínicos de DAC e FEVE, o modelo multivariado demonstrou que a presença de qualquer defeito de perfusão (SSS \geq 4) era um preditor independente de mortalidade (HR: 3,02, IC 95%: 2,06 to 4,44, $p < 0,001$).

Pacientes com resultados de CPM-SPECT anormais foram ainda subclassificados em grupos baseados no tipo e extensão dos defeitos de perfusão. Os índices de sobrevida foram de 89,8%, 81,1%, 80,3%, 78,8% e para os subgrupos com isquemia discreta/moderada, fibrose, isquemia acentuada, e isquemia com fibrose associada, respectivamente (Tabela 1). As categorias de defeitos de perfusão por CPM-SPECT acima, corresponderam a HRs ajustados de 2,52, 4,42, 6,01 e 5,29, ($p < 0,001$).

A Figura 1B apresenta a análise de Kaplan-Meier das 2.225 mulheres em função dos subgrupos de resultados do CPM-SPECT, ajustados para fatores de risco clínicos (história prévia de DAC, tabagismo e idade) e FEVE, com mortalidade total como desfecho único durante o período de seguimento.

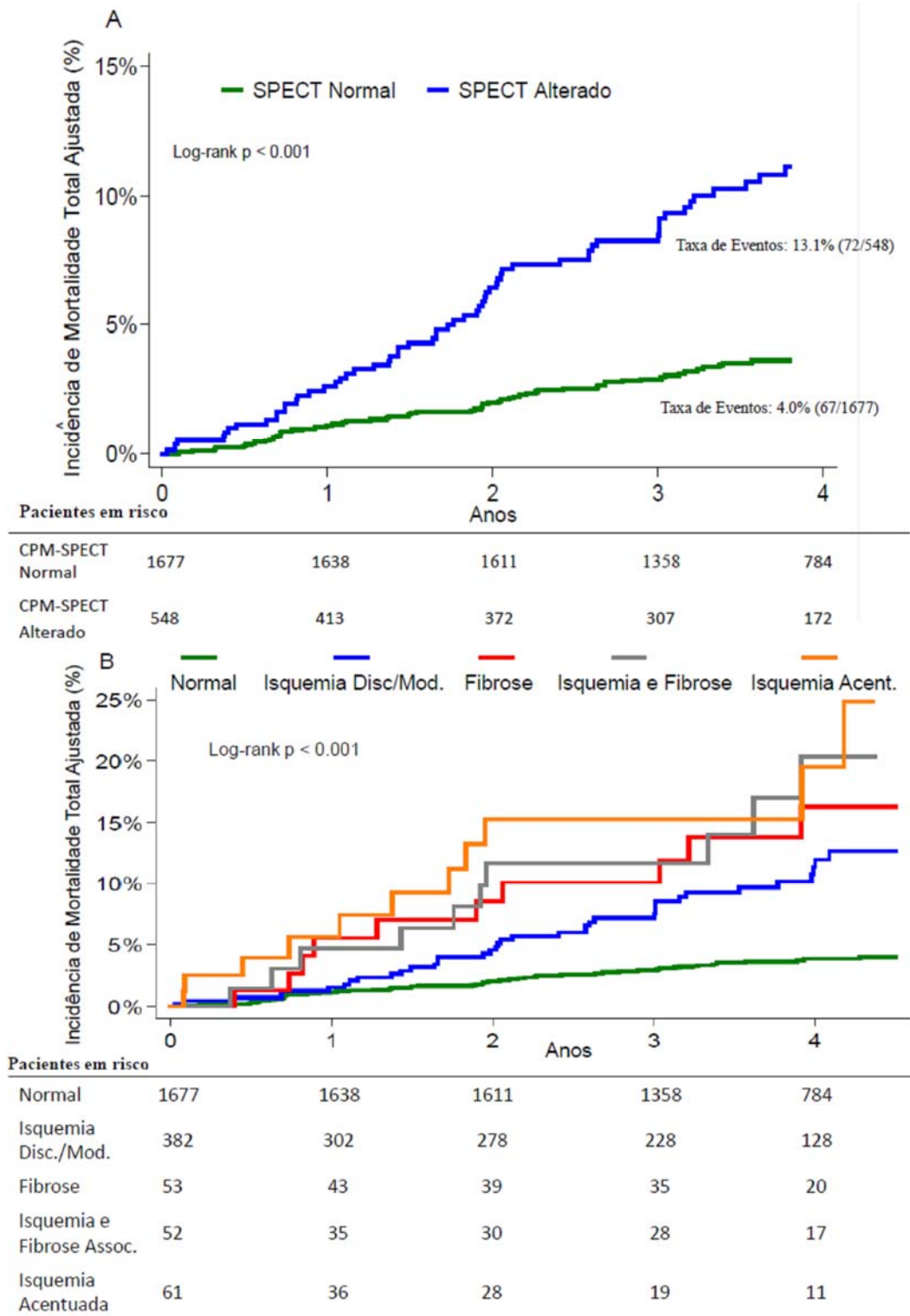


Figura 1 - Curvas de mortalidade total ajustadas. **A:** De acordo com a presença ou ausência de defeito de perfusão ao CPM-SPECT. **B:** De acordo com a presença de isquemia discreta/moderada, isquemia acentuada, fibrose ou isquemia e fibrose associadas à CPM-SPECT

4.3 Fatores de risco convencionais, FEVE e defeitos de perfusão do miocárdio como preditores de mortalidade total

A análise univariada de risco de Cox demonstrou que história prévia de DAC com um HR 1,65 (IC 95%: 1,14-2,40, $p = 0,008$) e idade com um HR de 1,06 (IC 95%: 1,03-1,10, $p < 0,001$) foram as únicas variáveis clínicas preditoras de mortalidade. A FEVE e a presença de qualquer defeito de perfusão foram altamente preditivas de mortalidade, com HRs de 0,95 (IC 95%: 0,94-0,96, $p < 0,001$) e 4,53 (IC 95%: 3,25-6,32, $p < 0,001$), respectivamente (Tabela 2). No modelo multivariado clínico, idade, tabagismo e história prévia de DAC foram preditores de mortalidade total (Tabela 3). Assim como em uma avaliação clínica de rotina, depois de se considerar os fatores de risco clínicos, a adição da FEVE melhorou significativamente o valor prognóstico do segundo modelo (modelo clínico + FEVE). O Chi-quadrado global, como um índice de valor prognóstico, aumentou de 27,4 para 87,7 ($p < 0,001$). Ao se adicionar a variável de perfusão miocárdica ao modelo já contendo variáveis clínicas e FEVE (modelo clínico + FEVE + perfusão), houve nova melhora no valor prognóstico, já que o Chi-quadrado global aumentou de 87,7 para 127,1 ($p < 0,001$) (Figura 2).

Tabela 2 - Análise univariada de mortalidade total

Variável	HR Univariado	<i>p</i>
Idade	1,06 (1,03-1,10)	<0,001
IMC	0,99 (0,96-1,03)	0,81
Hipertensão	1,37 (0,91-2,07)	0,13
Diabetes	1,46 (0,99-2,14)	0,054
Hiperlipidemia	0,81 (0,58-1,13)	0,22
Tabagismo	1,56 (0,99-2,46)	0,056
História Familiar	1,14 (0,77-1,70)	0,51
DAC prévia	1,65 (1,14-2,40)	0,008
Sintomas ^{&}	1,0	
Angina Típica	1,11 (0,60-2,06)	0,74
Angina Atípica	0,96 (0,68-1,37)	0,83
FEVE	0,95 (0,94-0,96)	<0,001
CPM-SPECT Alterado	4,53 (3,25-6,32)	<0,001
Resultado da CPM-SPECT [#]	1,0	
Isquemia Discreta/Moderada	3,27 (2,19 - 4,87)	< 0,001
Isquemia Acentuada	10,20 (5,51 - 18,90)	< 0,001
Fibrose	6,07 (3,12 - 11,80)	< 0,001
Isquemia e Fibrose Associada	8,71 (4,71 - 16,10)	< 0,001

Dados apresentados como Razão de Risco com intervalos de confiança de 95%.

Abreviações: IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronária; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, CPM-SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica - single photon emission computed tomography

[&] Usando pacientes assintomáticas como referência

[#] Usando resultado normal como referência

Tabela 3 - HR e poder estatístico (p) dos Modelos multivariados de mortalidade total

Variável	Modelo Clínico		Modelo Clínico + FEVE		Modelo Clínico + FEVE + CPM	
	HR	p	HR	p	HR	p
Idade	1,07 (1,03-1,10)	<0,001	1,07 (1,03-1,10)	<0,001	1,06 (1,03-1,10)	<0,001
Tabagismo	1,74 (1,10-2,75)	0,02	1,47 (0,93-2,33)	0,1	1,57 (0,99-2,50)	0,055
DAC prévia	1,55 (1,06-2,25)	0,02	1,21 (0,83-1,78)	0,3	0,78 (0,51-1,20)	0,27
FEVE	–	–	0,95 (0,94-0,96)	<0,001	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Resultado do CPM-SPECT *					1,0	
Isquemia Discreta/Moderada	–	–	–	–	2,52 (1,64 - 3,85)	<0,001
Isquemia Acentuada	–	–	–	–	6,01 (3,08 - 11,71)	<0,001
Fibrose	–	–	–	–	4,42 (2,07 - 9,44)	<0,001
Isquemia e Fibrose Associada	–	–	–	–	5,29 (2,53 - 11,03)	<0,001
Chi-quadrado Global	27,4		87,7	<0,001 [†]	127,1	<0,001 [‡]

Dados apresentados como Razão de Risco com intervalo de confiança de 95%

CPM-SPECT: cintilografia de perfusão miocárdica - single photon emission computed tomography

* Usando resultado normal como referência.

[†] Valor de P para a diferença entre os Modelos Clínico e Clínico + FEVE.

[‡] Valor de P para a diferença entre os Modelos Clínico + FEVE e Clínico + FEVE + Perfusão.

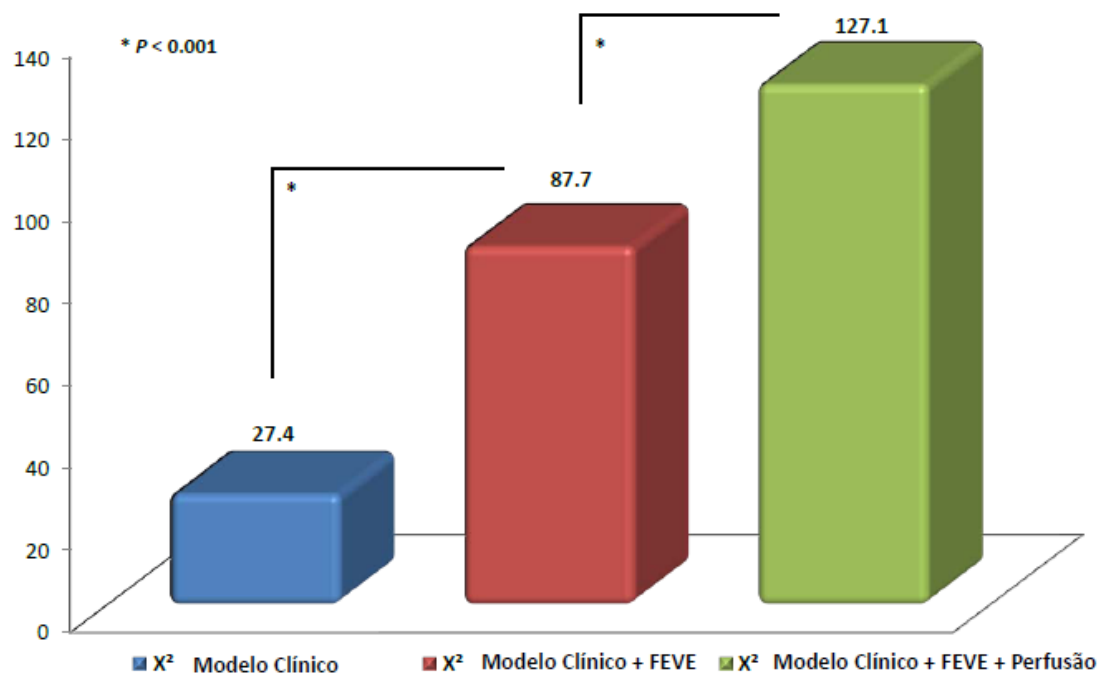
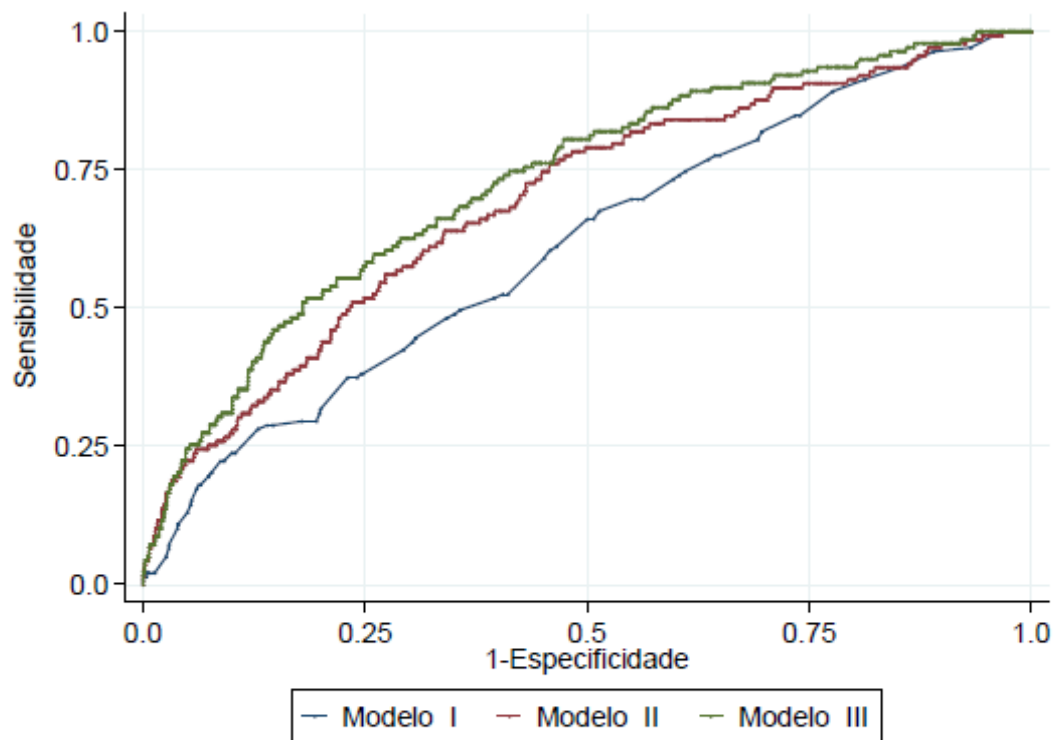


Figura 2 - Valor do Chi-quadrado global dos modelos clínico, clínico + FEVE e clínico + FEVE + perfusão, demonstrando melhora do valor prognóstico com a adição da FEVE e perfusão miocárdica ao modelo preditivo

4.4 Poder discriminativo dos defeitos de perfusão em relação à mortalidade total

As avaliações de poder discriminativo demonstraram uma melhora significativa com a inclusão da FEVE e do resultado do CPM-SPECT ao modelo preditivo. Nesta coorte, a área sob a curva ROC para predição de mortalidade total foi 0,61 (IC 95%: 0,56 – 0,66) utilizando-se o modelo clínico e aumentou para 0,69 (IC 95%: 0,65 – 0,74) com a adição da FEVE ($p = 0,0004$). Quando incluímos o resultado da CPM-SPECT ao modelo clínico + FEVE, a AUC aumentou ainda mais, para 0,73 (IC 95%: 0,68 – 0,77, $p = 0,02$) (Figura 3).

O IDI foi 0,031 ($p < 0,001$) quando a FEVE foi adicionada ao modelo clínico (IDI relativo de 3,7), e 0,009 ($p = 0,02$) quando o resultado do CPM-SPECT foi incluído no modelo clínico + FEVE (IDI relativo de 0,24) (Figura 4).



Modelos	AUC (\pm S.E.)	Intervalo de Confiança de 95%	P
Modelo I (Clínico)	0.61 (0.02)	0.56 – 0.66	
Modelo II (Clínico + FEVE)	0.69 (0.02)	0.65 – 0.74	0.0004
Modelo III (Clínico + FEVE + Perfusão)	0.73 (0.02)	0.68 – 0.77	0.02

Figura 3 - Curvas ROC dos modelos clínico (I), clínico + FEVE (II) e clínico + FEVE + perfusão (III), onde a área sob a curva demonstra melhora do poder discriminatório com a adição da FEVE e perfusão miocárdica ao modelo preditivo de mortalidade total

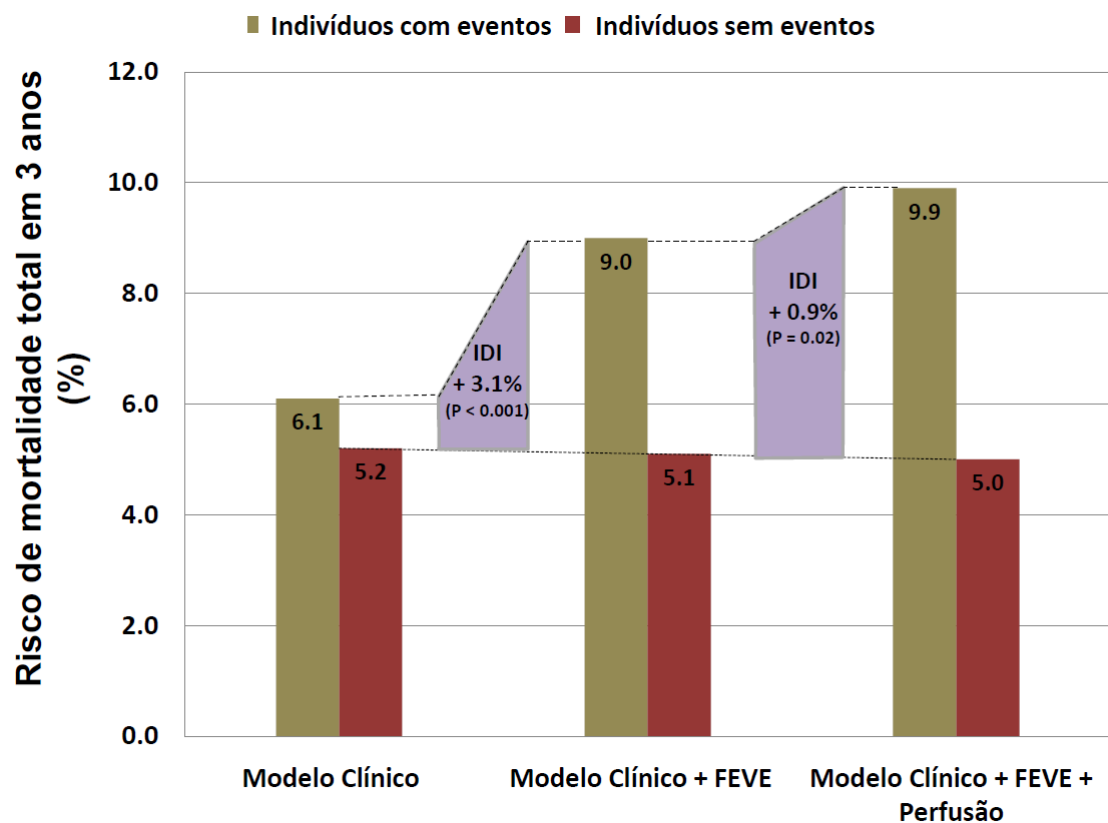


Figure 4 - IDI com a adição da fração de FEVE (centro) ao modelo clínico (esquerda); e com a inclusão da perfusão miocárdica ao modelo clínico + FEVE (direita). Note que o risco dos indivíduos sem eventos é discretamente reduzido quando FEVE e perfusão miocárdica são adicionados ao modelo clínico, enquanto o risco em pacientes com eventos aumenta em 62,3%

4.5 Defeitos de perfusão e reclassificação de categoria de risco

A tabulação cruzada das estimativas de risco de mortalidade derivadas dos modelos, assim como a mortalidade avaliada pelo método de Kaplan-Meier em 3 anos, são apresentadas na Tabela 4. A adição da FEVE ao modelo preditivo clínico reclassificou 45% da amostra, sendo que na maioria das vezes, indivíduos que sobreviveram foram reclassificados a uma categoria de mais baixo risco (33.9%), com um NRI de 0,26 (IC 95%: 0,14 – 0,37, $p < 0,001$). A adição dos dados de perfusão miocárdica ao modelo preditivo já incluindo fatores de risco clínicos e FEVE reclassificou 28% da amostra, sendo que na maioria das vezes, indivíduos que sobreviveram foram reclassificados a uma categoria de mais baixo risco (17%). Em apenas 1% da coorte, indivíduos que tiveram o evento durante o seguimento foram reclassificados a uma categoria de maior risco. O NRI para eventos foi 0,03 e o NRI para não-evento foi 0,09, atingindo um NRI global de 0,12 (IC 95%: 0,04 – 0,21, $p = 0,005$) (Tabela 4).

A capacidade de estratificação de risco dos modelos está ilustrada na Figura 4. A coluna à direita demonstra que ao incluir a perfusão do miocárdio ao modelo clínico + FEVE, 61% da população estudada foi classificada como baixo ou alto risco, enquanto apenas 46% e 53% da população foram classificadas nos mesmos extremos de risco pelos modelos clínico e clínico+FEVE respectivamente. Com a adição do resultado da CPM-SPECT ao modelo, mais 8,5% de indivíduos que sobreviveram foram reclassificados

como baixo risco (coluna direita) e mais 3,6% dos indivíduos que tiveram eventos foram reclassificados como alto risco (coluna central) quando comparados ao modelo incluindo fatores de risco clínicos e FEVE.

Exemplos de imagens de CPM-SPECT normais e anormais de dois pacientes com múltiplos fatores de risco e angina atípica classificados como alto risco de mortalidade total (> 2% ao ano) pelo modelo clínico + FEVE, mas com desfechos distintos durante o seguimento, são ilustrados na Figura 5. Após a inclusão do resultado da perfusão ao modelo, o risco de morte do paciente com isquemia ântero-septal (Figura 5A) aumentou de 2,8% para 4,5% ao ano, permanecendo na faixa de alto risco. A paciente faleceu após 2,1 anos de seguimento. Por outro lado, a paciente sem defeito de perfusão (Figura 6B) foi corretamente reclassificada de alto (2,3% ao ano) para baixo risco (0,9% ao ano). A paciente sobreviveu após 3,5 anos de seguimento.

Tabela 4 - Risco de mortalidade total em 3 anos predito pelos modelos clinico, clinico + FEVE e clinico + FEVE + perfusão

Risco em 3 anos no modelo Clinico	Risco em 3 anos no modelo Clinico + FEVE*				Reclassificados a maior risco	Reclassificados a menor risco
	<3%	3 - <6%	≥6%	Geral		
<3%						
No. de participantes	198	67	7	272		
No. com eventos	4	4	0	8	4 (50%)	NA
No. sem eventos	194	63	7	264	70 (26,5%)	NA
Kaplan-Meier (IC 95%)	1,5 (0,5 - 4,7)	1,6 (0,2 - 10,9)	0	1,5 (0,6 - 4,0)		
3 - <6%						
No. de participantes	419	640	142	1,201		
No. com eventos	11	29	26	66	26 (39,4%)	11 (16,7%)
No. sem eventos	408	611	116	1,135	116 (10,2%)	408 (35,9%)
Kaplan-Meier (IC 95%)	2,2 (1,2 - 4,2)	3,5 (2,3 - 5,4)	14,2 (9,2 - 21,7)	4,2 (3,2 - 5,6)		
≥6%						
No. de participantes	28	339	385	752		
No. com eventos	0	21	44	65	NA	21 (32,3%)
No. sem eventos	28	318	341	687	NA	346 (50,4%)
Kaplan-Meier (IC 95%)	0	3,8 (2,2 - 6,6)	10,4 (7,6 - 14,2)	6,9 (5,3 - 9,2)		
Geral						
No. de participantes	645	1,046	534	2,225		
No. com eventos	15	54	70	139	30 (21,6%)	32 (23%)
No. sem eventos	630	992	464	2,086	186 (8,9%)	754 (36,2%)
Kaplan-Meier (IC 95%)	1,9 (1,1 - 3,3)	3,5 (2,5 - 4,8)	11,1 (8,6 - 14,2)	4,8 (3,9 - 5,8)		

continua

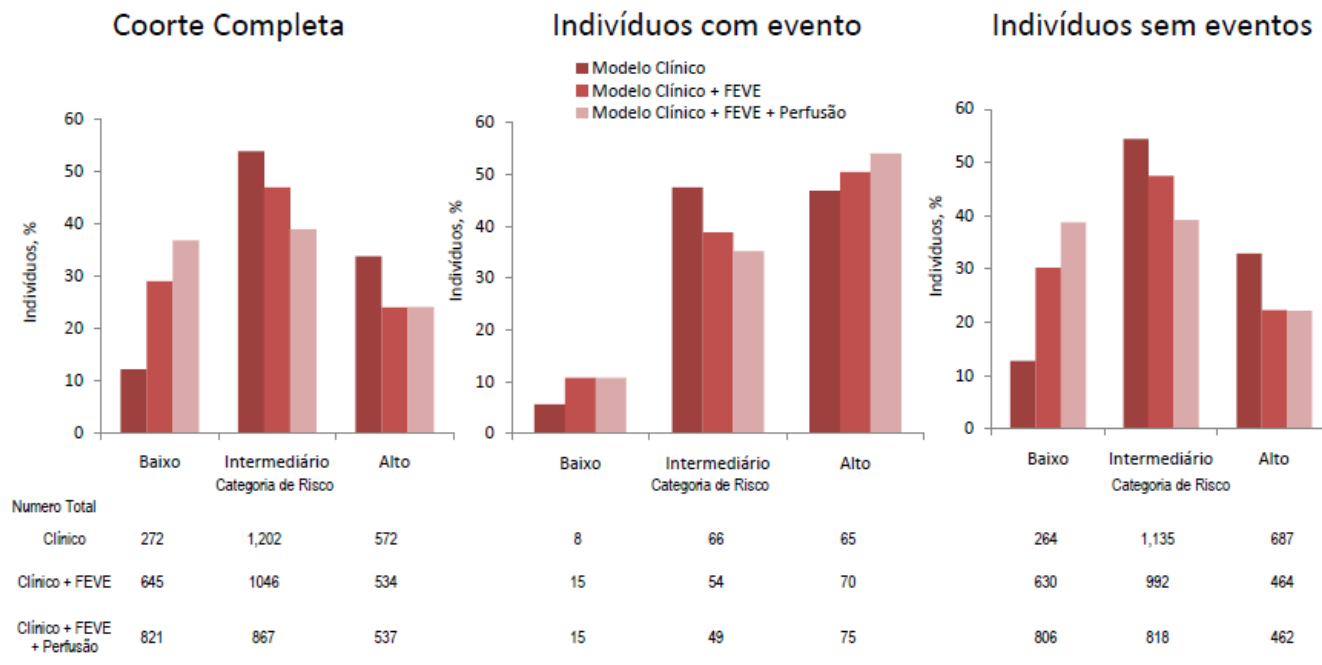
Tabela 4 - Risco de mortalidade total em 3 anos predito pelos modelos clinico, clinico + FEVE e clinico + FEVE + perfusão (conclusão)

Risco em 3 anos no modelo Clinico + FEVE	Risco em 3 anos no modelo Clinico + FEVE + Perfusao [†]					
	<3%	3 - <6%	≥6%	Geral	Reclassificados a maior risco	Reclassificados a menor risco
<3%						
No. de participantes	585	57	3	645		
No. com eventos	11	4	0	15	4 (26,7 %)	NA
No. sem eventos	574	53	3	630	57 (8,6 %)	NA
Kaplan-Meier (IC 95%)	1,6 (0,8 - 3,0)	6,1 (2,0 - 17,9)	0	1,9 (1,1 - 3,3)		
3 - <6%						
No. de participantes	236	646	164	1,046		
No. com eventos	4	34	16	54	16 (29,6 %)	4 (7,4 %)
No. sem eventos	232	612	148	992	148 (14,9 %)	232 (23,4 %)
Kaplan-Meier (IC 95%)	1,7 (0,6 - 4,6)	3,4 (2,3 - 5,2)	6,9 (3,7 - 12,9)	3,5 (2,5 - 4,9)		
≥6%						
No. de participantes	0	164	370	534		
No. com eventos	0	11	59	70	NA	11 (27,5 %)
No. sem eventos	0	153	311	464	NA	153 (28,6 %)
Kaplan-Meier (IC 95%)	NA	5,0 (2,5 - 9,8)	14,5 (11,0 - 18,9)	11,3 (8,7 - 14,5)		
Geral						
No. de participantes	821	867	537	2,225		
No. com eventos	15	49	75	139	20 (14,4)	15 (10,8)
No. sem eventos	806	818	462	2,086	205 (9,8%)	385 (18,5)
Kaplan-Meier (IC 95%)	1,6 (0,9 - 2,8)	3,9 (2,8 - 5,5)	12,1 (9,4 - 15,6)	4,8 (3,9 - 5,8)		

Abreviações: FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC, intervalo de confiança; NA, não se aplica.

* O net reclassification improvement e 0,26 (IC 95%: 0,14 – 0,37, P < 0,001).

† O net reclassification improvement e 0.12 (IC 95%: 0.04 – 0.21, P = 0.005).



Abreviações: FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Figura 5 - Estratificação de risco dos modelos clínico, clínico + FEVE e clínico + FEVE + perfusão. FEVE: fração de ejeção do ventriculo esquerdo.

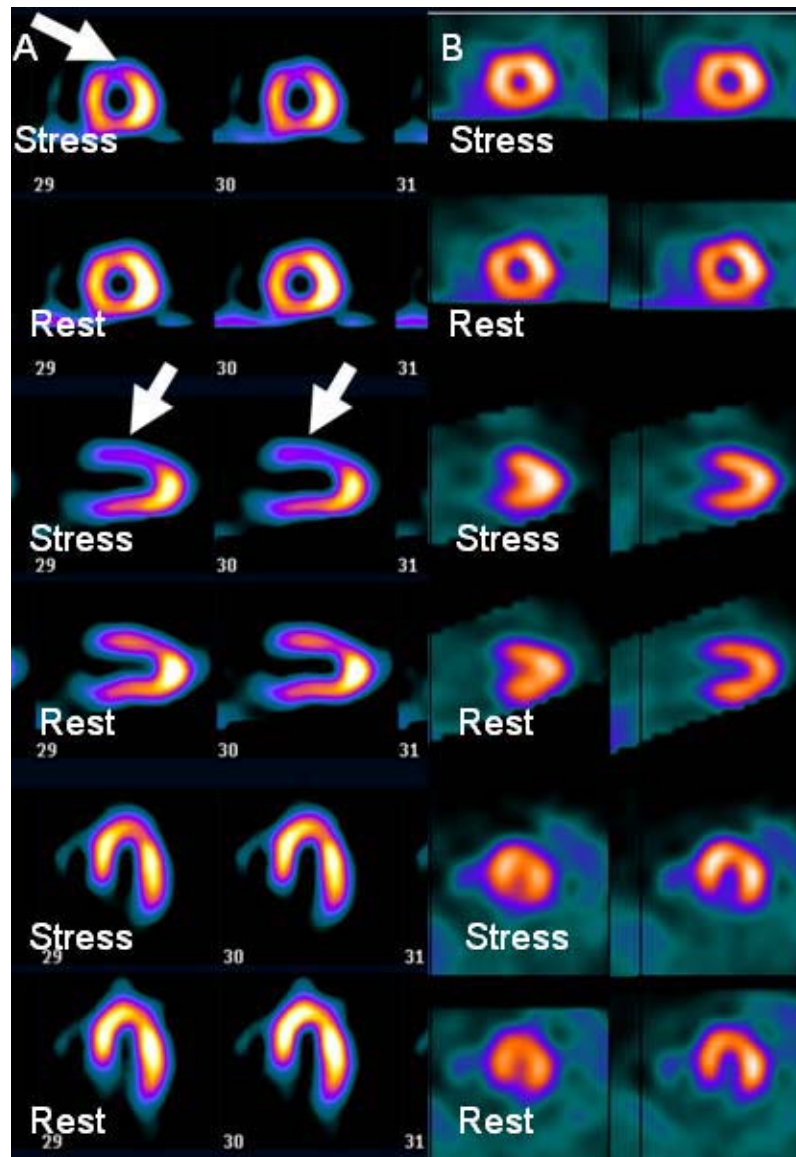


Figura 6 - Exemplos CPM-SPECT de pacientes com múltiplos fatores de risco e angina atípica classificadas como de alto risco para mortalidade ($> 2\%/ano$) pelo modelo Clínica + FEVE. A: paciente com hipoperfusão ântero-septal (setas brancas). Depois de adicionar o resultado da CPM-SPECT no modelo, a probabilidade de mortalidade da paciente aumentou de $2,8\%$ para $4,5\%/ano$, permanecendo na faixa de maior risco de $>2\%/ano$. A paciente foi a óbito depois de 2,1 anos de acompanhamento. B: paciente de alto risco ($2,3\%/ano$) pelo modelo clínico, com CPM-SPECT com perfusão miocárdica normal. Depois de adicionar o resultado da CPM-SPECT no modelo, a paciente foi reclassificado como de baixo risco ($0,9\%/ano$) e continua viva após 3,5 anos de acompanhamento

5 DISCUSSÃO

O diagnóstico de DAC em mulheres é fundamental, pois cerca de 40% de todos os eventos coronarianos no sexo feminino evoluem para óbito⁷³⁻⁷⁵. Além disso, cerca de 70% das mortes súbitas de etiologia coronariana em mulheres ocorrem em pacientes previamente assintomáticas^{76,77}. Por outro lado, apenas 50% das pacientes com sintomas sugestivos de angina apresentavam lesão obstrutiva significativa ao CATE^{78,79}. Esses dados ilustram o fato de que, na população feminina, o diagnóstico de DAC representa um grande desafio.

Esta foi a maior coorte de mulheres avaliadas por CPM-SPECT e acompanhadas clinicamente em um país em desenvolvimento, que seja de nosso conhecimento. É também um dos primeiros estudos a utilizar uma abordagem clinicamente racional para avaliação da melhora na reclassificação de risco com o uso de perfusão miocárdica em relação aos dados clínicos e de função do ventrículo esquerdo (FEVE) em uma população com DAC conhecida ou suspeita⁸⁰. Nosso estudo revela que a partir dos dados clínicos avaliados nesta coorte, apenas a idade e história prévia de DAC conhecida estão significativamente relacionados com a mortalidade global. Além disso, a presença de defeito de perfusão

miocárdica detectada pela CPM-SPECT é incremental aos fatores de risco clínicos e FEVE na previsão de todas as causas de mortalidade.

Mais de 80% das mortes cardiovasculares ocorrem em países em desenvolvimento e continua sendo a principal causa de morte em homens adultos e mulheres em muitos desses países⁸¹. Até recentemente, a DAC era considerada uma doença do sexo masculino por clínicos e pelo público em geral. Mesmo na prática contemporânea, os médicos freqüentemente subestimam a DAC nas mulheres. Desde a década de 90, diversos estudos demonstraram diferenças na investigação e tratamento de DAC em pacientes do sexo feminino⁸². Durante muitos anos houve certa leniência na investigação de DAC nas mulheres por uma suposta menor incidência destes eventos, assim como pelo fato de os sintomas serem com freqüência atípicos no sexo feminino^{83,84}. Como exemplo, Lerner e cols⁸⁵ em um inquérito de base populacional, utilizando os dados do estudo de Framingham, avaliaram os padrões de DAC relacionados ao sexo por um período de 26 anos. Entre os pacientes com idade entre 35 e 84 anos, os homens apresentam cerca de duas vezes o total de incidência de morbidade e mortalidade das mulheres. A diferença do sexo na morbidade tende a diminuir durante os últimos anos da faixa etária, principalmente por causa do crescimento da morbidade feminina após os 45 anos. No entanto a mortalidade dos eventos coronarianos em mulheres excede a taxa de mortalidade em homens (32% vs 27% respectivamente), achados confirmados em outros estudos^{86,87}. Interessante salientar que, na maioria dos estudos epidemiológicos, apesar de homens e mulheres apresentarem

os mesmos fatores de risco para DAC, os fatores tabagismo, obesidade e principalmente DM são considerados de efeito maior no sexo feminino do que no masculino^{88,89}.

Das modalidades de imagem, a CPM-SPECT é o teste de imagem de estresse mais comumente realizado nos Estados Unidos e dos 7,8 milhões de pacientes submetidos à CPM em 2002, cerca de 40% foram mulheres⁹⁰. Com os novos paradigmas da nossa era, a CPM-SPECT pode ser utilizada para embasar a decisão em relação à intervenção em pacientes com DAC ou o tratamento clínico. A implicação prognóstica de diferentes tipos e gravidade dos defeitos de perfusão devem ser completamente definidas anteriormente a esta tomada de decisão em pacientes do sexo feminino⁹¹⁻⁹³. Independentemente de uma investigação mais aprofundada ter sido realizada ou das medidas terapêuticas adotadas às quais estas pacientes tenham sido submetidas, nossos resultados mostram que as mulheres com CPM-SPECT apresentando resultados anormais tiveram uma incidência 3,02 vezes maior de morte durante o período de acompanhamento, quando comparadas com mulheres com resultados normais, inclusive quando ajustado para as variáveis clínicas e de FEVE.

A CPM-SPECT em uma série de estudos clínicos com mais de 15.000 mulheres em países desenvolvidos tem sido reiteradamente demonstrada como um forte fator prognóstico em relação à morte cardíaca, IAM ou a necessidade de revascularização coronária⁹⁴. A CPM-SPECT estratifica o risco e adiciona valor prognóstico incremental às variáveis clínicas e capacidade de exercício em mulheres⁹⁵⁻¹⁰⁵. Os dados de perfusão

miocárdica em mais de 7.500 mulheres com DAC revelam uma baixa taxa de eventos anual (0,6%) naquelas com um estudo normal¹⁰⁶. A pior sobrevida para mulheres com isquemia multiarterial ou anormalidades moderada a acentuada de perfusão, resultam em uma mortalidade anual de 5% para mulheres¹⁰⁷. Elhendy e cols¹⁰⁸ avaliaram a CPM-SPECT no prognóstico de sobrevida global em 503 mulheres com doença arterial coronária conhecida ou suspeita. A taxa de mortalidade anual foi de 1,4% em pacientes com perfusão normal e 4% com perfusão anormal ($p < 0,01$) durante um acompanhamento médio de 3,5 anos. Comparativamente, os nossos resultados em um período de acompanhamento de 3,7 anos mostram uma mortalidade por todas as causas anualizada de 0,9% em pacientes com valores normais CPM-SPECT e 7,8% em pacientes com defeito de perfusão transitório acentuado (isquemia). Comparativamente nossos resultados indicam uma taxa de mortalidade anual ligeiramente menor em pacientes com perfusão miocárdica normal, porém uma taxa bastante mais elevada em pacientes com isquemia acentuada.

Ao avaliar a extensão e a gravidade do tamanho do defeito e seu grau de isquemia, a CPM-SPECT pode fornecer uma estratificação de risco contínua, ao invés de simplesmente um resultado binário (positivo vs negativo)^{109,110}. As taxas de sobrevida foram 96,0%, 89,8%, 81,1%, 80,3% e 78,8% para pacientes com estudos normais, com isquemia discreta/moderada, com fibrose, com isquemia acentuada e com isquemia e fibrose associadas, respectivamente (Tabela 1).

A incorporação da CPM-SPECT apresenta um prognóstico de mortalidade geral mais refinado do que os fatores de risco clínicos e de FEVE combinados. Uma medida importante de um teste de diagnóstico é o número de pacientes identificados como de risco maior e menor e, conseqüentemente, tornando-se elegíveis ou não para receber terapia mais intensa e geralmente mais cara. Quase 7,5% do total da coorte foi reclassificada como de alto risco e 10,6% como de baixo risco com o resultado da CPM-SPECT adicionado aos dados clínicos e FEVE. De forma importante, 54% dos eventos (75/139) ocorreram em indivíduos classificados como de alto risco e 73% (1624/2086) dos pacientes classificados como de risco baixo ou intermediário pelo modelo, incluindo perfusão miocárdica estavam vivos no final do acompanhamento. A verificação da contribuição relativa de reclassificação correta para o evento ou não-evento também revela importantes pontos fortes e fracos de CPM-SPECT. Ao adicionar dados de perfusão do miocárdio para o modelo clínico + FEVE, o NRI para eventos foi de 0,03, enquanto que o NRI para não-eventos foi de 0,09. Ou seja, estes resultados sugerem que a CPM-SPECT pode identificar melhor as pacientes que não irão a óbito, do que as pacientes que irão. Outra avaliação métrica de um teste de diagnóstico é se os indivíduos podem ser separados em categorias de risco mais relevantes clinicamente. Quando a informação da perfusão miocárdica com CPM-SPECT é adicionada ao modelo final, quase 16% do grupo de risco intermediário foram reclassificados como de alto risco, enquanto 22,6% foram reclassificados para baixo risco, onde as estratégias de tratamento podem ser mais bem

definidas (Figura 3). As comparações diretas com os estudos avaliando o NRI com diferentes métodos de imagem devem ser feitas com cautela, pois o número de categorias e estratificação de risco utilizados, a definição do resultado primário, a população estudada e tempo de acompanhamento, que muitas vezes diferem entre os estudos.

Compreender a dose de radiação de protocolos de imagem cardíaca é o primeiro passo para implementação de uma estratégia de seleção de teste que minimiza o risco de exposição aos pacientes, proporcionando informações de diagnóstico ideal. A dose efetiva para pacientes varia muito entre os estudos de imagem cardíaca padrão. O protocolo padrão utilizado neste estudo de estresse e repouso com ^{99m}Tc -sestamibi apresenta uma dose efetiva em torno de 10 mSv, enquanto estudos com dois isótopos (^{201}Tl e ^{99m}Tc) apresenta dose efetiva de 20 mSv, enquanto estudos com ^{13}N -amonia apresenta dose efetiva de 2 mSv¹¹¹⁻¹¹³. Desta forma a seleção dos protocolos para pacientes deve ser contextualizada no princípio ALARA (a menor dose sempre que possível), no entanto, devido a limitações de custo, os agentes de menor dose nem sempre estão disponíveis.

Não foi possível realizar o acompanhamento de aproximadamente 8,3% da população inicial, número dentro de uma faixa aceitável para este grande grupo. É importante ressaltar que a análise de sensibilidade com diferentes taxas de evento para esta população (variando de 6,2% até 100% de evento) foram realizadas e demonstraram que a inclusão destes resultados não afetaria os resultados finais do estudo.

Este estudo tem algumas outras limitações. Os resultados são baseados em uma população de mulheres entre 55 a 75 anos encaminhadas para CPM-SPECT (com protocolo de estresse não uniforme) em uma grande área urbana que pode ter doença mais grave do que uma população não referenciada. Idealmente, o resultado da CPM-SPECT deveria ser definido por duas interpretações cegas, ajustado por discrepâncias. Ao invés disso, utilizamos um consenso final de dois leitores experientes que pode ter influenciado os resultados finais por algum deles. A comparação direta com um grupo de pacientes recrutados em um país desenvolvido em um momento similar não pode ser feita pela inexistência destes dados. Além disso, o estudo não foi desenhado para avaliar estratégias de tratamento, incluindo tratamento clínico, a intervenção coronária percutânea ou revascularização do miocárdio, e nenhuma consideração pode ser feita a esse respeito. No entanto, a realização de angioplastia ou cirurgia de revascularização coronariana (não interpretadas como desfecho no estudo) podem ter alterado a mortalidade total da população.

6 CONCLUSÃO

A avaliação com CPM-SPECT acrescentou informação prognóstica significativa incremental às variáveis clínicas e de função ventricular esquerda. A presença de isquemia acentuada foi o pior fator prognóstico em relação à mortalidade total. As informações de perfusão miocárdica pela CPM-SPECT também aumentam substancialmente a capacidade de classificar esta população de mulheres brasileiras com DAC conhecida ou suspeita em categorias de baixo e alto risco para mortalidade de todas as causas. Como mais de 80% das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem em países em desenvolvimento, a CPM-SPECT pode desempenhar um papel ainda mais importante na estratificação do risco das mulheres destes países.

Artigo publicado: J Am Coll Cardiol Img 2011;4:880-8.

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING
© 2011 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER INC.

VOL. 4, NO. 8, 2011
ISSN 1936-8786/\$36.00
DOI:10.1016/j.jcmg.2011.06.009

Myocardial Perfusion Imaging Is a Strong Predictor of Death in Women

Mario Sergio Julio Cerci, MD, MPH,*† Juliano Julio Cerci, MD, PhD,†
Rodrigo Julio Cerci, MD,†§ Carlos Cunha Pereira Neto, MD,†
Evelinda Trindade, MD, PhD,‡ Dominique Delbeke, MD, PhD,||
Claudio L. Pereira da Cunha, MD, PhD,* João Vicente Vitola, MD, PhD†
Curitiba and São Paulo, Brazil; Baltimore, Maryland; and Nashville, Tennessee

OBJECTIVES We sought to assess the prognostic value and risk classification improvement using contemporary single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT-MPI) to predict all-cause mortality.

BACKGROUND Myocardial perfusion is a strong estimator of prognosis. Evidence published to date has not established the added prognostic value of SPECT-MPI nor defined an approach to detect improve classification of risk in women from a developing nation.

METHODS A total of 2,225 women referred for SPECT-MPI were followed by a mean period of 3.7 ± 1.4 years. SPECT-MPI results were classified as abnormal on the presence of any perfusion defect. Abnormal scans were further classified as with mild/moderate reversible, severe reversible, partial reversible, or fixed perfusion defects. Risk estimates for incident mortality were categorized as <1%/year, 1% to 2%/year, and >2%/year using Cox proportional hazard models. Risk-adjusted models incorporated clinical risk factors, left ventricular ejection fraction (LVEF), and perfusion variables.

RESULTS All-cause death occurred in 139 patients. SPECT-MPI significantly risk stratified the population; patients with abnormal scans had significantly higher death rates compared with patients with normal scans, 13.1% versus 4.0%, respectively ($p < 0.001$). Cox analysis demonstrated that after adjusting for clinical risk factors and LVEF, SPECT-MPI improved the model discrimination (integrated discrimination index = 0.009; $p = 0.02$), added significant incremental prognostic information (global chi-square increased from 87.7 to 127.1; $p < 0.0001$), and improved risk prediction (net reclassification improvement = 0.12; $p = 0.005$).

CONCLUSIONS SPECT-MPI added significant incremental prognostic information to clinical and left ventricular functional variables while enhancing the ability to classify this Brazilian female population into low- and high-risk categories of all-cause mortality. (J Am Coll Cardiol Img 2011;4:880–8) © 2011 by the American College of Cardiology Foundation

From the *Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil; †Centro Diagnóstico Nuclear, Curitiba, Brazil; ‡Avaliação de Tecnologia/Diretoria Executiva, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; §Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; and the ||Department of Radiology and Radiological Sciences, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee. All authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received April 28, 2011; revised manuscript received June 20, 2011, accepted June 21, 2011.

Please note that "sex" was retained per JCMG style guidelines

Interest and emphasis on research concerning women and heart disease has grown substantially with increasing recognition of the importance of heart disease related to the female sex (1). However, a concerning gap in the knowledge, understanding, and general awareness of ischemic heart disease (IHD) in women still remains. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of IHD rely largely on the results of randomized clinical trials where women are usually underrepresented (2-4).

See page 889

The ability of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT-MPI) to evaluate myocardial perfusion and left ventricular ejection fraction (LVEF) is well documented (5,6). Previous studies have determined the incremental prognostic value of myocardial perfusion and LVEF data to predict adverse outcomes in several subgroups, using different stress methods and radionuclide tracers (7-11). Most studies that evaluated the prognostic value of SPECT-MPI in women collected data before the year 2000 (12-14). In the following years, important changes in IHD treatment were introduced in clinical practice (15,16).

The spectrum of IHD varies across different ethnic populations and environments. Statistics from the World Health Organization reveal that IHD is the leading cause of death worldwide for adult women. Brazil, like other developing countries, has a highly variable racial, variable ethnical, and socioeconomically diverse population with a projected 40% increase in IHD mortality in young-to-middle-aged individuals (17). This study assessed the contemporary prognostic value of SPECT-MPI in women of a developing nation, with all-cause mortality as the main adverse outcome. We also evaluated the extent to which adding myocardial perfusion to a model based on traditional risk factors and LVEF correctly reclassified subjects in terms of risk of future all-cause mortality events.

METHODS

Study population. The study cohort comprised 2,427 consecutive female patients between 55 and 75 years of age who underwent SPECT-MPI between March 2004 and October 2007 at Quanta Diagnostico Nuclear, Curitiba, Brazil. Reasons for

SPECT-MPI referral included chest pain evaluation, systolic dysfunction investigation, surveillance of known IHD, diabetes mellitus workup, pre-operative workup, and evaluation due to abnormal or inconclusive treadmill test. Clinical data were collected prospectively at study entrance. The only pre-specified exclusion criteria were gender and age, since males and older individuals have distinct IHD risk patterns and were out of the scope of the present investigation. The study was approved by the institutional review board, and all participants gave written informed consent.

Imaging acquisition protocol. All participants were submitted to stress (exercise or pharmacological protocols) and rest studies after intravenous injection of 20 to 25 mCi of ^{99m}Tc -sestamibi, based on patient weight. Conventional image protocol acquisition using standard energy windows for ^{99m}Tc in dual-head gamma cameras with a low-energy all-purpose collimator was performed. No attenuation or scatter correction was used. Images started 30 to 60 min after injection in the resting state and 15 to 30 min after injection at peak stress. An electrocardiography-gated SPECT acquisition was also performed.

Image Interpretation. Semiquantitative visual interpretation of SPECT-MPI was performed by consensus of 2 experienced, board-certified observers using short-axis and vertical long-axis slices, divided into 17 standard segments for each patient (18). Each segment was scored based on the tracer uptake as: 0, normal; 1, mildly reduced; 2, moderately reduced; 3, severely reduced; and 4, absent tracer uptake in rest and stress images. A summed rest score (SRS) and summed stress score (SSS) were obtained by adding the scores of the 17 segments of the rest and stress images, respectively. The summed difference score (SDS) was determined by subtracting the SRS from the SSS. Studies were classified as normal (SSS <4) or abnormal (SSS \geq 4). Abnormal studies were further classified as having mild-to-moderate complete reversible perfusion defects (SSS = 4 to 12 and SRS <4), severe complete reversible perfusion defects (SSS \geq 13 and SRS <4), partial reversible perfusion defects (SSS \geq 4, SRS >4, and SDS \geq 2), or only fixed perfusion defects (SSS \geq 4 and SDS <2). The gated images were processed by quantified gated SPECT software (QGS, Cedars-Sinai, Los Angeles, California) to obtain post-stress LVEF.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

- CI = confidence interval
- HR = hazard ratio
- IDX = integrated discrimination index
- IHD = ischemic heart disease
- LVEF = left ventricular ejection fraction
- NRI = net reclassification improvement
- SDS = summed difference score
- SPECT-MPI = single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging
- SRS = summed rest score
- SSS = summed stress score

Clinical data and patient follow-up. Clinical data including age, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, body mass index, smoking status, symptoms, family history of premature IHD, and prior history of known IHD (prior myocardial infarction, revascularization, or IHD confirmed by coronary angiography) were collected prospectively at study entrance, before the SPECT-MPI study.

Follow-up was performed by blinded scripted telephone interviews. A minimum of 3 telephone contact attempts to patients and family members were made. If interview attempts failed, referring physicians were contacted, and the last office visit after the SPECT-MPI study was used as the censoring date.

The only outcome was all-cause mortality, which was confirmed by death certificate in government records in all cases. Subjects submitted to coronary revascularization after the SPECT-MPI were censored at the time of the procedure. Subjects not confirmed to be deceased by death certificate and without any follow-up information were considered lost to follow-up.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using Stata Statistical Software, release 11 (StataCorp, College Station, Texas). Comparisons between patient groups were performed using Kruskal-Wallis, chi-square, and ANOVA tests. Cumulative mortality rate curves were calculated using the Kaplan-Meier method and compared by log-rank test. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

The effect of the myocardial perfusion result by SPECT-MPI on mortality and the 3-year estimated incident mortality risk were determined using Cox regression models. Three models were created in the order in which they would actually be considered in clinical practice: 1) clinical model; 2) clinical + LVEF model, adding LVEF; and 3) clinical + LVEF + perfusion model, including SPECT-MPI results. The risk estimates were categorized as <3%, 3% to 6%, and >6% risk of mortality in 3 years, corresponding to low, intermediate, and high risk (<1%, 1% to 2%, >2% event rate per year).

Discrimination was assessed comparing the areas under the receiver-operator characteristics curves of each model using the DeLong method for correlated curves (19). We also calculated the integrated discrimination index (IDI) and the net reclassification improvement (NRI) between models following the methodology of Pencina et al. (20,21).

In an attempt to project potential misleading results due to the loss of follow-up patients missing data, we conducted a sensitivity analysis using a multiple imputation for missing data approach (22,23).

RESULTS

Clinical characteristics and SPECT-MPI results. The study population included 2,427 women. Follow-up information was not available for 202 individuals (8.3%), leaving a final study cohort of 2,225 participants. The final cohort mean population age was 64.5 ± 5.6 years, with a mean LVEF of $64.4 \pm 10.9\%$. Four hundred and fifty (20.2%) had past history of known IHD, with prior myocardial infarction in 182 (8.2%). The stress testing method was treadmill exercise in 1,626 (73.1%) and pharmacological in 599 (26.9%) patients. Interestingly, 999 (44.9%) participants were asymptomatic and were referred for SPECT-MPI due to surveillance of known IHD (18.5%), diabetes mellitus workup (20.7%), and largely due to abnormal or inconclusive treadmill test (42.7%). Table 1 shows the baseline clinical characteristics stratified by the SPECT-MPI result.

From the 548 (24.6%) subjects with abnormal scans, 443 (80.8%) had complete reversible perfusion defects, 53 (9.7%) had only fixed perfusion defects, and 52 (9.5%) had partial reversible perfusion defects.

Survival analysis by the presence, severity, and type of perfusion defects on SPECT-MPI. During the mean follow-up period of 3.7 ± 1.4 years, there were 139 deaths with an event rate of 6.2%. Overall survival was 96.0% and 86.9% among the cohort when grouped according to the absence or presence of perfusion defects, respectively ($p < 0.001$) (Fig. 1A). The unadjusted hazard ratio (HR) for mortality was 4.53 (95% confidence interval [CI]: 3.25 to 6.32). After adjustment for clinical IHD risk factors and LVEF, the multivariable model showed that the presence of any perfusion defect (SSS ≥ 4) was an independent predictor of mortality (HR: 3.02, 95% CI: 2.06 to 4.44).

Considering subgroups with abnormal SPECT-MPI results stratified by the type and extent of perfusion defects, survival rates and adjusted HRs are presented in Tables 1 and 2. Adjusted survival analysis curves are shown in Figure 1B.

Conventional risk factors, LVEF, and myocardial perfusion defect as predictors of all-cause mortality. Univariate analysis demonstrated that known IHD

Table 1. Clinical Characteristics, LVEF, SSS, and SRS, Absolute Mortality Incidence, and Survival Rate Stratified by the SPECT-MPI Results

Variable	Normal (N = 1,677)	Mild/Moderate Reversible Defect (N = 382)	Fixed Defect (N = 53)	Severe Reversible Defect (N = 61)	Partial Reversible Defect (N = 52)	p Value
Age, yrs	64.1 (5.6)	65.5 (5.4)	64.6 (5.1)	66.3 (5.5)	66.0 (5.5)	0.0001
BMI, kg/m ²	27.6 (4.8)	28.4 (5.7)	27.4 (5.1)	28.5 (5.8)	27.7 (5.7)	0.31
Hypertension	71.9%	81.3%	88.2%	86.7%	85.7%	<0.001
Diabetes mellitus	17.5%	28.7%	25.5%	46.7%	26.8%	<0.001
Hyperlipidemia	57.0%	62.6%	64.7%	66.7%	64.3%	0.12
Smoking	10.1%	12.1%	11.8%	5.0%	19.7%	0.08
Known IHD	13.3%	33.4%	78.4%	28.3%	76.8%	<0.001
Symptoms						<0.001
Typical Angina	6.3%	11.6%	7.8%	27.6%	12.5%	
Atypical Angina	46.8%	51.8%	43.1%	38.0%	35.7%	
Asymptomatic	46.8%	36.6%	49.0%	34.5%	51.8%	
LVEF, %	66.7 (8.5)	60.7 (12.6)	51.0 (13.1)	50.4 (13.6)	46.0 (13.9)	0.0001
SSS	0.05 (0.4)	6.5 (2.6)	10.6 (8.1)	18.8 (6.0)	16.8 (7.8)	0.0001
SRS	0.01 (0.2)	0.02 (0.2)	10.6 (7.9)	0.01 (0.2)	8.1 (6.3)	0.0001
All-cause mortality	67	38	10	12	12	0.0001
Survival rate	96.0%	89.8%	81.1%	80.3%	78.8%	0.0001

Values are presented as means (SD), %, or N.
BMI = body mass index; IHD = ischemic heart disease; LVEF = left ventricular ejection fraction; SPECT = single-photon emission computed tomography; SSS = summed stress score; SRS = summed rest score.

(HR: 1.65, 95% CI: 1.14 to 2.40) and older age (HR: 1.06, 95% CI: 1.03 to 1.10) were the only significant clinical variables for the prediction of death. Lower LVEF and presence of any perfusion defect were also highly predictive of death, with HRs of 0.95 (95% CI: 0.94 to 0.96) and 4.53 (95% CI: 3.25 to 6.32), respectively. In multivariate analysis (Table 2), only older age remained a clinical predictor of all-cause mortality after inclusion of LVEF and SPECT-MPI results to the model. According to a realistic clinical approach, adding LVEF and SPECT-MPI results to the clinical model resulted in significant incremental prognostic information, measured by the improvement in the global chi-square (Table 2).

Perfusion defects and all-cause mortality discrimination. Measures of discrimination showed a significant improvement with the inclusion of LVEF and SPECT-MPI results to the prediction model. In our cohort of patients, the areas under the receiver-operator characteristic curves for the prediction of all-cause death significantly increased with addition of both variables (Table 2).

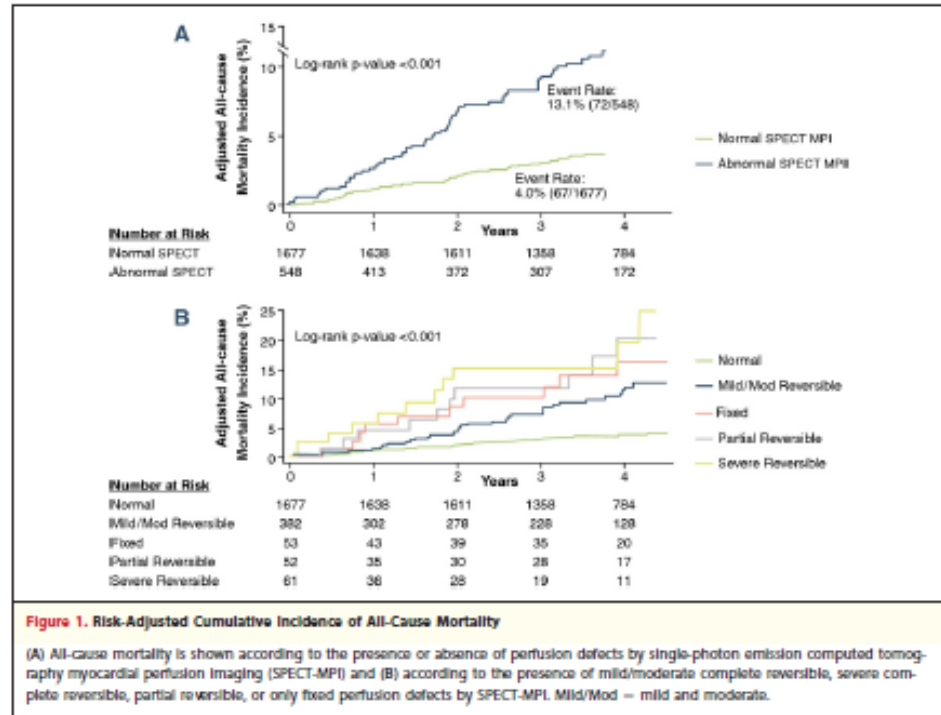
Also, the IDI was 0.031 ($p < 0.001$) when LVEF was added to the clinical model (relative IDI of 3.7), and 0.009 ($p = 0.02$) when SPECT-MPI results were added to the clinical + LVEF model (relative IDI of 0.24).

Perfusion defects and risk category reclassification. The addition of LVEF to the clinical predictive model reclassified 45% of the sample, mostly due to

downward reclassification (33.9%) of individuals that were subsequently free of mortality during follow-up, achieving an NRI of 0.26 (95% CI: 0.14 to 0.37, $p < 0.001$). The further addition of SPECT-MPI results reclassified 28% of the sample, also mostly due to downward reclassification (17%) of individuals that were subsequently outcome free. Upward reclassification of patients that subsequently had a fatal event was achieved in only 1% of the cohort. The NRI for event was 0.03 and the NRI for non-event was 0.09, achieving an NRI of 0.12 (95% CI: 0.04 to 0.21, $p = 0.005$). Cross-tabulations of the 3-year estimated risk and Kaplan-Meier event rates for the last 2 models are shown in Table 3.

The risk stratification capacity of the models is shown in Figure 2. The left panel shows that including myocardial perfusion to the model with clinical factors and LVEF places 61% of the overall population into either the highest or lowest risk categories, compared with 46% in the clinical model and 53% in the clinical + LVEF model. With the addition of the SPECT-MPI results, an additional 8.5% of those who did not experience events were reclassified as low risk (Fig. 2, right panel) and an additional 3.6% of those who experience events were reclassified as high-risk (Fig. 2, center panel) when compared with the model including clinical risk factors and LVEF.

Examples of normal and abnormal SPECT-MPI images from 2 patients with multiple risk factors



and atypical angina classified as high risk for all-cause mortality (>2%/year) by the model with clinical factors and LVEF, but with distinct outcomes during the follow-up are presented in Figure 3.

Sensitivity analysis. Although the clinical and SPECT-MPI variables were similar between the included and lost to follow-up populations, the

LVEF was slightly but significantly higher in the followed cohort ($64.4 \pm 10.9\%$ vs. $61.2 \pm 13.4\%$; $p < 0.001$), and a sensitivity analysis was conducted. Applying mortality rates of 6.2%, 10%, 50%, and 100% on the lost to follow-up population, the multivariate HRs variation for abnormal SPECT, mild/moderate complete reversible perfusion defects, severe complete reversible perfusion

Table 2. Multivariate Models of All-Cause Mortality

Variable	Clinical	p Value	Clinical + LVEF	p Value	Clinical + LVEF + Perfusion	p Value
Age	1.07 (1.03–1.10)	<0.001	1.07 (1.03–1.10)	<0.001	1.06 (1.03–1.10)	<0.001
Smoking	1.74 (1.10–2.75)	0.02	1.47 (0.93–2.33)	0.1	1.57 (0.99–2.50)	0.055
Known IHD	1.55 (1.06–2.25)	0.02	1.21 (0.83–1.78)	0.3	0.78 (0.51–1.20)	0.27
LVEF	—	—	0.95 (0.94–0.96)	<0.001	0.97 (0.96–0.98)	<0.001
SPECT-MPI result Normal	—	—	—	—	1.0	—
Mild/moderate reversible defects	—	—	—	—	2.52 (1.64–3.85)	<0.001
Fixed defects	—	—	—	—	4.42 (2.07–9.44)	<0.001
Partial reversible defects	—	—	—	—	5.29 (2.53–11.03)	<0.001
Severe reversible defects	—	—	—	—	6.01 (3.08–11.71)	<0.001
Global chi-square	27.4	—	87.7	<0.001*	127.1	<0.001†
Area under the ROC curve (95% CI)	0.61 (0.56–0.66)	—	0.69 (0.65–0.74)	—	0.73 (0.68–0.77)	0.02‡

Values are presented as hazard ratios with 95% confidence intervals (CI). *p value for the difference between clinical and clinical + LVEF models; †p value for the difference between clinical + LVEF and clinical + LVEF + perfusion models. ‡Abbreviations as in Table 1.

Table 3. Three-Year Risk of All-Cause Mortality Predicted by the Clinical + LVEF and Clinical + LVEF + Perfusion Models

3-Year Risk In Clinical + LVEF Model	3-Year Risk In Clinical + LVEF + Perfusion Model*					
	<3%	3%-6%	>6%	Overall	Reclassified Higher Risk	Reclassified Lower Risk
<3%						
Participants	585	67	7	272		
With events	11	4	0	8	4 (50%)	NA
Without events	574	63	7	264	70 (26.5%)	NA
Kaplan-Meier 3-yr risk (95% CI)	1.6 (0.8-3.0)	1.6 (0.2-10.9)	0	1.5 (0.6-4.0)		
3%-6%						
Participants	236	640	142	1,201		
With events	4	29	26	66	26 (39.4%)	11 (16.7%)
Without events	232	611	116	1,135	116 (10.2%)	408 (35.9%)
Kaplan-Meier 3-yr risk (95% CI)	1.7 (0.6-4.6)	3.5 (2.3-5.4)	14.2 (9.2-21.7)	4.2 (3.2-5.6)		
>6%						
Participants	0	339	385	752		
With events	0	21	44	65	NA	21 (32.3%)
Without events	0	318	341	687	NA	346 (50.4%)
Kaplan-Meier 3-yr risk (95% CI)	NA	3.8 (2.2-6.6)	10.4 (7.6-14.2)	6.9 (5.3-9.2)		
Overall						
Participants	821	1,046	534	2,225		
With events	15	54	70	139	30 (21.6%)	32 (23%)
Without events	806	992	464	2,086	186 (8.9%)	754 (36.2%)
Kaplan-Meier 3-yr risk (95% CI)	1.6 (0.9-2.8)	3.5 (2.5-4.8)	11.1 (8.6-14.2)	4.8 (3.9-5.8)		

*The net reclassification improvement is 0.12 (95% CI: 0.04 to 0.21, p = 0.005).
CI = confidence interval; LVEF = left ventricular ejection fraction; NA = not applicable.

defects, only fixed perfusion defects, and partial reversible perfusion defects were 2.96 to 3.01, 2.55 to 2.84, 4.84 to 5.33, 3.10 to 4.46, and 4.16 to 5.13,

respectively. Even in the worst scenario tested, the log-rank test comparing the cumulative mortality curves had a p < 0.001.

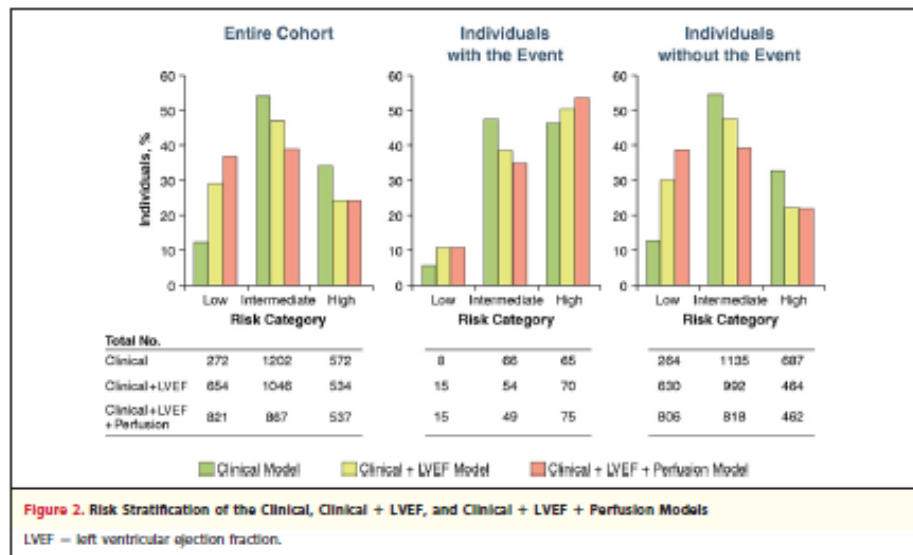
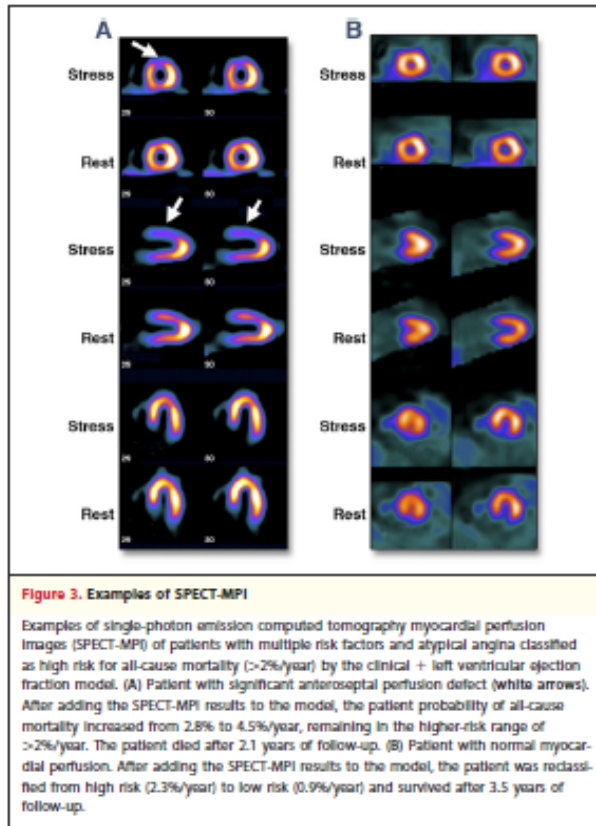


Figure 2. Risk Stratification of the Clinical, Clinical + LVEF, and Clinical + LVEF + Perfusion Models
LVEF = left ventricular ejection fraction.



DISCUSSION

Over 80% of cardiovascular deaths occur in low- and middle-income countries and occur almost equally in men and women (17). Although women with IHD have more adverse outcomes as compared with men (24), physicians still often underestimate their IHD prevalence, and studies have reported a gender bias in the management of IHD, even in contemporary practice (2,3). With the new paradigms where MPI may be used to guide IHD patient decision making regarding target intervention or clinical treatment, the prognostic implication of different types and severity of perfusion defects must be completely defined in the previously underrepresented female population (25,26).

Our results show that women with abnormal SPECT-MPI results had a 3.02 times higher incidence of all-cause death during the follow-up period, when compared with women with normal

results. Additionally, by assessing the extent and severity of defect size and its degree of reversibility, SPECT-MPI provided a continuum of risk stratification (12,14).

In developed nations, SPECT-MPI has been shown to have a powerful predictive value regarding cardiac death, myocardial infarct, or the need of coronary revascularization in a multitude of clinical studies with more than 15,000 women (27) and has also been shown to risk stratify and add incremental prognostic value to clinical and exercise variables (28). Elhendy et al. (29) evaluated SPECT-MPI for predicting all-cause mortality in 503 women with known or suspected coronary IHD. The annual mortality rate was 1.4% with normal and 4% with abnormal perfusion ($p < 0.01$) during a median follow-up of 3.5 years. Comparatively, our results show an annualized mortality rate of 0.94% in patients with normal SPECT-MPI and 7.2% in patients with severe complete reversible perfusion defects during a similar follow-up period, indicating a slightly lower death rate in patients with normal myocardial perfusion, but a higher rate in patients with severe defects.

Finally, the presence of myocardial perfusion defect was incremental and led to a more refined estimation of mortality risk. An important strength of a diagnostic test is the number of patients identified as having higher and lower risk and, consequently, becoming eligible or not to receive different therapy (usually more intensive and expensive). Almost 7.5% of the total cohort was reclassified as high risk and 10.6% as low risk with the SPECT-MPI results. Importantly, 54% of the events (75 of 139) occurred in individuals classified as high risk, and 73% (1,624 of 2,086) of the patients classified as low or intermediate risk by the final model were alive at the last follow-up. Inspection of relative contribution of correct reclassification for event or non-event also reveals important strengths and weakness of SPECT-MPI. When adding myocardial perfusion data to the model, the NRI for events was 0.03, whereas the NRI for non-events was 0.09, suggesting that SPECT-MPI may identify more individuals who do not experience events than individuals who do. Another metric of a test's utility is the ability to separate individuals into more clinically relevant risk categories. When myocardial perfusion was added to the final model, almost 16% of the intermediate-risk group were reclassified as high risk, whereas 22.6% were reclassified as low risk,

where treatment strategies may be better defined (Fig. 2).

Radiation dose of cardiac imaging is always a concern, and therefore, the ALARA ("As Low As Reasonably Achievable") principle should be applied. Our standard myocardial perfusion imaging protocol has an effective dose near 10 mSv.

Approximately 8.3% of the initial population was lost to follow-up. Sensitivity analysis concluded that inclusion of data from this missing group would not have affected the overall study results.

This study has some other limitations. Results are based on a female population between 55 and 75 years old referred to cardiac SPECT-MPI who may have more severe disease than a nonreferral population. A final consensus of 2 readers was used as the final SPECT-MPI result instead of blinded interpretations. Also, the study was not designed to evaluate management strategies, and no conclusions can be made in this regard.

However, the performance of angioplasty or surgical coronary revascularization may have altered the total mortality of the population, despite censoring at the time of the procedure when the information was available.

CONCLUSIONS

SPECT-MPI added significant incremental prognostic information to clinical and left ventricular functional variables. Myocardial perfusion data also substantially enhances the ability to classify this Brazilian female population with known or suspected IHD into low- and high-risk categories of all-cause mortality.

Reprint requests and correspondence: Dr. Mario Sergio Julio Cerci, Quanta Diagnóstico Nuclear, Rua Almirante Tamandaré, 1000, Curitiba (PR), CEP 80045-170, Brazil. E-mail: cerci@hospitalcoracao.com.br.

REFERENCES

- Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: S4-20.
- Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286:708-13.
- Melloni C, Berger JS, Wang TY, et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:135-42.
- Mosca L, Banks CL, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115:1481-501.
- Cerqueira MD, Harp GD, Ritchie JL. Evaluation of myocardial perfusion and function by single photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 1987;17:200-13.
- Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36:2138-47.
- Sharif T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100:1035-42.
- 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.
- Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:109-16.
- Shaw L, Chaitman BR, Hilton TC, et al. Prognostic value of dipyridamole thallium-201 imaging in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 1390-8.
- Piccini JP, Starr AZ, Horton JR, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary disease and left ventricular ejection fraction >35%. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 206-14.
- Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1125-33.
- 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.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 34-44.
- Smith SC Jr., Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-9.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002;346: 1773-80.
- World Health Organization. Cardiovascular diseases: World Heart Day 2011. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Accessed July 2, 2011.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology

- of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.
19. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-45.
 20. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., D'Agostino RB Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72, discussion 207-12.
 21. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
 22. Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ* 2009;338:b2393.
 23. Brinkhof MW, Spycher BD, Yiannoutsos C, et al. Adjusting mortality for loss to follow-up: analysis of five ART programmes in sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2010;5:e14149.
 24. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-215.
 25. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
 26. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
 27. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-96.
 28. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
 29. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Poldermans D. Prediction of all-cause mortality in women with known or suspected coronary artery disease by stress technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2004;93:450-2.

Key Words: mortality ■ net reclassification improvement ■ prognosis ■ SPECT-MPI ■ women.

8 REFERÊNCIAS

1. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ Acessado em 11 de março de 2011.
2. <http://www.who.int/infobase/reportviewer.aspx?unicode=682&rptcode=BCP&dm=2>. Acessado em 11 de março de 2011.
3. <http://www.diabetes.org.br/english/>. Acessado em 11 de março de 2011.
4. <http://www.diabetesindia.com/diabetes/index.htm>. Acessado em 11 de março de 2011.
5. <http://www.eatlas.idf.org/media/>. Acessado em 11 de março de 2011.
6. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998; 339: 229-234.

8. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern SM, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wilson M, Hong Y, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008; 117: e25-e146.
9. Wenger NK. The Female Heart Is Vulnerable to Cardiovascular Disease. Emerging Prevention Evidence for Women Must Inform Emerging Prevention Strategies for Women. *Circulation*. 2010;3:118-119.
10. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Wessel TR, Arant CB, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G, WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study, I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (3 Suppl): S4-S20.
11. Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G, WISE Investigators. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study, II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (3 Suppl): S21-S29.

12. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee On Exercise Testing). American College of Cardiology Web site. 2002. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm. Acessado em 11 de março de 2010.
13. Fletcher G, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001; 104: 1694-1740.
14. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001; 286: 708-713.
15. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1682-1688.
16. Harris DJ, Douglas PS. Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *N Engl J Med*. 2000; 343: 475-480.
17. Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, et al. Representation of Women in Randomized Clinical Trials of Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation*. 2010;3:135-142.

18. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA*. 2004; 291: 2243-2252.
19. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Thérooux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002; 359: 189-198.
20. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 295: 306-313.
21. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008;300:1765-73.
22. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107(23):2900-2907.
23. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ; et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117(10):1283-1291.

24. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr; et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006;113(7):e166-e286.
25. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS; et al, Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):661-669.
26. Diamond GA, Kaul S. The Disconnect Between Practice Guidelines and Clinical Practice—Stressed Out. *JAMA*. 2008;300(15):1817-1819.
27. Diretrizes de Doença Coronariana Crônica - Angina Estável. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83(Supl II).
28. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, et al. American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group. American Society of Nuclear Cardiology. American Heart Association. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1587-605.(Erratum in 2005;46:2148-50).

29. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81.
30. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med*. 2005;35:62-72.
31. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. American College of Cardiology. American Heart Association. American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1318-33.
32. Reyes E, Underwood SR. Myocardial perfusion scintigraphy: An important step between clinical assessment and coronary angiography in patients with stable chest pain. *Eur Heart J*. 2006;27:3-4.
33. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-68.

-
34. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, et al. ACC-National Cardiovascular Data Registry. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current “stent era” of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol.* 2003;92:389-94.
 35. Einthoven W - Weiteres über das Elektrokardiogramm. *Pflügers Arch ges Physiol.* 1908;122: 517-84.
 36. Bousfield G: Angina Pectoris: changes in eletrocardiogram during paroxysm. *Lancet* 1918;2:457.
 37. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs. *Circulation* 2000; 102: 1069-73.
 38. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. American College Cardiology/American Heart Association. Guidelines for exercise testing. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 260-315.
 39. Selwyn AP, Fox K, Eves M, Oakley D, Dargie HJ, Shillingford JP - Myocardial ischemia in patients with frequent angina pectoris. *Br Med J* 1988; 2: 1594-12.
 40. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro P, de Landsheere CM, Horlock P, Selwyn PA - Transient ST - segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol.* 1984; 54: 2295-200.

41. Gordon DJ, Elelund LG, Karon JM et al. Predictive value of exercise test for mortality in North American men: The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *Circulation* 1986; 72: 252-61.
42. Mulcahy D, Keegan J, Cunningham D et al - Circadian variations of total ischaemic burden and its alterations with antianginal agents. *Lancet* 1988; ii: 7110-9.
43. Sharma B, Francis G, Hodges M, Asinger R. Demonstration of exercise-induced ischemia without angina in patients who recover from out-of-hospital ventricular fibrillation. *Am J Cardiol.* 1981; 47: 445.
44. Kannel WB - Common electrocardiographic markers for subsequent clinical coronary events. *Circulation* 1984; 75(suppl ii): 25-7.
45. Hess OM, Schneider J, Nonogi H et al - Myocardial structure in patients with exercise induced ischemia. *Circulation* 1988; 77: 967-77.
46. Elamin MS, Boyle R, Kardash MM et al - Accurate detection of coronary heart disease by new exercise test. *Br Heart J* 1982; 48: 311-20.
47. Detrano R, Froelicher VF - Exercise testing: uses and limitations considering recent studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 173-204.
48. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise eletrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32: 173-206.

-
49. 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.
 50. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 270-7.
 51. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975; 51: 363-9.
 52. Balady GK, Larson MG, Vasan RS, et al. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation*. 2004;110:1920-5.
 53. Langer A, Freeman MR, Josse RG, Steiner G, Armstrong PW. Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1991;67:1073-8.
 54. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
 55. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
 56. Leppo JA. Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test. *J Nucl Med* 1989;30:281-7.

-
57. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollan MJ, Hernandez M, Peral V, et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart* 1998;80:370-6.
 58. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.
 59. Daou D, Delahaye N, Vilain D, Lebtahi R, Faraggi M, Le GD. Identification of extensive coronary artery disease: incremental value of exercise TI-201 SPECT to clinical and stress test variables. *J Nucl Cardiol* 2002;9:161-8.
 60. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2003;10:95-101.
 61. Sporn V, Balino N, Holman L, et al. Simultaneous measurement of ventricular function and myocardial perfusion using technetium-99m isonitriles. *Clin Nucl Med*. 1988;13:77-81.
 62. Uren NG, Camici PG, Melin JA, et al. Effect of aging on myocardial perfusion reserve. *J Nucl Med*. 1995;36:2032-2036.
 63. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, et al. Comparative diagnostic accuracy of TI-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:69-77.

-
64. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, Van Train KF, Berman DS. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 1995 Nov;36(11):2138-47. PubMed PMID: 7472611.
 65. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, Berman DS. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: major tool of modern nuclear imaging. *J Nucl Cardiol.* 2006;13(2):261-79.
 66. Anger HO. Use of a gamma-ray pinhole camera for in vivo studies. *Nature.* 1952.2;170:200-1.
 67. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.
 68. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;120:559-66.
 69. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.

-
70. Borges-Neto S, Mahmarian JJ, Jain A, Roberts R, Verani MS. Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:962-9.
 71. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72; discussion 207-12.
 72. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 2011;30:11-21.
 73. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association Scientific Statement. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2004;24:e29-50.
 74. Shaw LJ, Heller GV, Travin MI, Lauer M, Marwick T, Hachamovitch R, et al. Cost analysis of diagnostic testing for coronary artery disease in women with stable chest pain. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Study Group. *J Nucl Cardiol* 1999;6:559-69.
 75. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1994;120:559-66.

-
76. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1311-5.
 77. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
 78. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205-12.
 79. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-4.
 80. Shaw LJ, Wilson PW, Hachamovitch R, Hendel RC, Borges-Neto S, Berman DS. Improved near-term coronary artery disease risk classification with gated stress myocardial perfusion SPECT. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1139-48.
 81. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Acessado em 04 de julho de 2011.
 82. Fisher LD, Kennedy JW, Chaitman BR, Ryan TJ, McCabe C, Weiner D, et al. Diagnostic quantification of CASS (coronary artery surgery study) clinical and exercise test results in determining presence and extent of coronary artery disease. A multivariate approach. *Circulation* 1981;63:987-1000.
 83. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-61.

-
84. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Genet Specif Med* 2002;5:27-37.
 85. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;111:383-90.
 86. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2003;10:95-101.
 87. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, et al. Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-4.
 88. Mieres JH, Shaw LJ, Hendel RC, Miller DD, Bonow RO, Berman DS, et al. American Society of Nuclear Cardiology consensus statement: Task Force on Women and Coronary Artery Disease – the role of myocardial perfusion imaging in the clinical evaluation of coronary artery disease in women. *J Nucl Cardiol* 2003;10:95-101.
 89. Pan WH, Cedres LB, Liu K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 1986;123:504-16.
 90. Nuclear Medicine Census Market Summary Report. In. Des Plaines, IL: IMV Medical Information Division; 2003.

-
91. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
 92. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11.
 93. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
 94. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-96.
 95. Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD, Chaitman BR, Miller DD. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. *Circulation* 1994;89:615-22.

-
96. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100:1035-42.
 97. Machecourt J, Longere P, Fagret D, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1096-106.
 98. Heller GV, Herman SD, Travin MI, Baron JI, Santos-Ocampo C, McClellan JR. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1202-8.
 99. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1125-33.
 100. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:34-44.
 101. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.

102. Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999;6:252-6.
103. Groutars RG, Verzijlbergen JF, Muller AJ, et al. Prognostic value and quality of life in patients with normal rest thallium-201/stress technetium 99m-tetrofosmin dual-isotope myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol* 2000;7:333-41.
104. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Miller DD. Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. *Am J Cardiol* 1994;73:647-52.
105. Kamal AM, Fattah AA, Pancholy S, et al. Prognostic value of adenosine single-photon emission computed tomographic thallium imaging in medically treated patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1994;1:254-61.
106. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-85.
107. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1125-33.

-
108. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Poldermans D. Prediction of all-cause mortality in women with known or suspected coronary artery disease by stress technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 2004;93:450-2.
 109. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1125-33.
 110. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:34-44.
 111. Stabin MG. Radiopharmaceuticals for nuclear cardiology: radiation dosimetry, uncertainties, and risk. *J Nucl Med* 2008;49:1555-63.
 112. Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation* 2007;116:1290-305.
 113. Mahmarian JJ. Stress only myocardial perfusion imaging: Is it time for a change? *J Nucl Cardiol* 2010;17:529-35.