

Avaliação Não-invasiva de Isquemia e Viabilidade Miocárdica após Infarto Agudo do Miocárdio

Gilmar Reis, Carolyn Louise Donovan, Marcia Melo Barbosa, Wilson Mathias Jr, William F. Armstrong

Belo Horizonte (MG), São Paulo (SP), Ann Arbor (EUA)

Até recentemente, a ausência de contratilidade observada em segmentos miocárdicos de pacientes portadores de doença coronariana eram interpretadas como necrose, traduzindo então tecido não viável, irreversível. Na década de 70 e início dos anos 80, estudos experimentais e observações a partir de dados clínicos permitiram notar que segmentos miocárdicos acinéticos em repouso poderiam apresentar atividade contrátil se submetidos a alguma forma de estresse, físico ou farmacológico¹⁻³. O conceito de viabilidade miocárdica foi posteriormente desenvolvido, sendo agora claramente demonstrado que a disfunção ventricular resultante de isquemia coronariana persistente não está necessariamente associada com necrose miocárdica.

O termo miocárdio hibernante foi utilizado inicialmente por Rahimtoola e col⁴ para descrever a disfunção ventricular resultante de longo período de isquemia a qual é passível de recuperação funcional após cirurgia de revascularização miocárdica. É geralmente observado em regiões onde o fluxo coronariano está severamente reduzido, insuficiente para manter a contratilidade, mas suficiente para manter um baixo nível de metabolismo celular, prevenindo assim a necrose⁴⁻⁶. A falta de um modelo experimental apropriado tem dificultado muito os estudos nessa área. No entanto, observações clínicas têm dado suporte à existência do miocárdio hibernante: a cirurgia de revascularização miocárdica pode levar a melhora significativa da função cardíaca global e segmentar⁷⁻¹², independente da presença de sintomas como angina, dispnéia ou insuficiência cardíaca^{13,14}. A capacidade de identificar viabilidade miocárdica em pacientes com disfunção ventricular de etiologia isquêmica pode ser fundamental para discernir aqueles que se beneficiarão do tratamento cirúrgico^{4,5,15,16}.

Miocárdio atordoado ou adormecido (*stunning myocardium*) foi descrito inicialmente por Braunwald em 1982¹⁷. Basicamente, refere-se a disfunção miocárdica transitória secundária a um período variável de oclusão coronariana aguda seguido de restauração do fluxo sanguíneo, por exemplo, após trombólise coronariana. Apesar do fluxo sanguíneo ter sido recuperado, a

Quadro I - Diferenças básicas entre miocárdio atordoado e hibernante.		
	Atordoado	Hibernante
Função de repouso	Deprimida	Deprimida
Fluxo	Normal ou aumentado	Reduzido
Anatomia coronária	Variável	Grave estenose
Significado clínico	Prognóstico	Terapêutico
Duração	Horas a dias	Dias a meses
Recuperação	Espontânea	Após revascularização

contratilidade permanece severamente afetada por um período variável de tempo (horas a dias), o qual é dependente da duração do episódio isquêmico (quadro I). Clinicamente, o miocárdio atordoado é observado em pacientes submetidos a terapêutica trombolítica na fase aguda do infarto. O mecanismo tem sido focado por inúmeros pesquisadores e aparentemente parece ser multifatorial, com destaque para o excesso de cálcio intracelular e a lesão por radicais livres provocada pela restauração do fluxo coronariano¹⁸.

Importância da identificação de miocárdio viável

Evidências sugerem que pacientes com fração de ejeção (FE) severamente deprimida e doença coronariana multivascular podem apresentar aumento significativo da sobrevida se submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica. Resultados dos estudos randomizados e não randomizados, comparando a mortalidade entre pacientes tratados clínicamente e cirurgicamente, demonstraram que o aumento na sobrevida no grupo submetido a cirurgia era maior quando a FE estava deprimida em repouso¹⁹⁻²⁵. Apesar destes resultados encorajadores, muitos cirurgiões ainda são relutantes em operar pacientes com FE inferior a 25% ou os assintomáticos em disfunção ventricular. Advoga-se que a demonstração efetiva da existência de miocárdio viável poderia resultar em uma redução adicional da mortalidade cirúrgica, ao selecionar um subgrupo onde a causa básica responsável pela disfunção miocárdica seria a presença de miocárdio viável, em hibernação.

Outro subgrupo de igual importância são os pacientes submetidos a terapia trombolítica. É interessante ressaltar que, principalmente após a trombólise, segmentos acinéticos não necessariamente refletem necrose, podendo conter percentagem significativa de miocárdio viável^{1,3,8,19,24}. A presença de miocárdio viável em segmentos relacionados

a área infartada pode levar também à uma abordagem mais agressiva, visando revascularizar os territórios comprometidos.

Miocárdio atordoado é uma condição comum após infarto agudo do miocárdio (IAM). Até 80% dos segmentos afetados podem apresentar aumento da contratilidade se submetidos a alguma forma de estresse, identificando acuradamente miocárdio isquêmico sob risco e miocárdio passível de recuperação funcional após restauração do fluxo sanguíneo. Como novos eventos isquêmicos podem ocorrer precocemente, a identificação de miocárdio sob risco é importante para selecionar pacientes que podem se beneficiar de uma abordagem precoce mais agressiva, visando revascularizar os segmentos isquêmicos. O mesmo se pode dizer a respeito do miocárdio hibernante. A sua identificação em portadores de doença coronariana multivascular e disfunção miocárdica poderá direcionar o tratamento para algum procedimento de revascularização miocárdica.

Exercício isométrico e isotônico, infusão de inotrópicos²⁶ e marcapasso atrial²⁷ foram inicialmente utilizados para provocar aumento da contratilidade e induzir isquemia coronariana. Destas, o estresse farmacológico tem sido atualmente o mais utilizado.

Avaliação de viabilidade miocárdica

A utilização somente de dados clínicos para avaliação de viabilidade miocárdica tem mostrado ser insuficiente. Dados obtidos através do eletrocardiograma (ECG) de superfície e história clínica não se correlacionam bem com a presença ou extensão de miocárdio viável. A presença de ondas Q no ECG não implica necessariamente em necrose, assim como a sua ausência em áreas relacionadas com segmentos acinéticos não significa presença de miocárdio viável. Segmentos acinéticos associados a ondas Q no ECG de superfície podem recuperar função contrátil após revascularização²⁸⁻³⁰. Avaliação da atividade metabólica através da tomografia de emissão de pósitrons (PET-Scan) tem evidenciado atividade glicolítica persistente na maioria dos pacientes com infartos e ondas Q no ECG^{31,32}, podendo chegar até a 80% dos casos de IAM³³. Dados subjetivos, como presença de angina de peito em pacientes com disfunção miocárdica, podem indicar presença de miocárdio viável³⁴. Porém, a sua ausência não exclui a presença de viabilidade.

A cintilografia com tálio-201 é uma propedêutica de extremo valor para diagnóstico de isquemia coronariana. Tem sido utilizada por anos na avaliação de portadores de angina estável e como informação prognóstica de pacientes após IAM, e, recentemente, tem sido sugerida como método eficaz para a identificação de viabilidade miocárdica³⁵⁻³⁸. A experiência acumulada na última década com captação de imagens na fase de redistribuição tem claramente demonstrado que a ausência de captação regional

do radiofármaco em segmentos miocárdicos não está necessariamente correlacionada à presença de necrose^{37,38}. Através da tomografia de emissão de pósitrons, vários autores têm mostrado que 38-58% dos defeitos persistentes na imagem de redistribuição do tálio-201 são viáveis, apresentando atividade glicolítica e captação de F-18 desoxiglicose^{39,40}. Estratégias têm sido empregadas para aumentar a acurácia, tais como injeção em repouso, reinjeção após término do exercício e reinjeção combinada com redistribuição após 24h⁴¹⁻⁴³. Estas modificações aumentaram a acurácia, porém às custas do uso de dose adicional de tálio-201 e de tempo adicional de imagem, o que limita em muito a aplicabilidade do método em larga escala.

Sestamibi (99m-technécio-metoxi-isobutil-isonitrila) é um composto lipofílico com alta afinidade miocárdica, apresentando características tanto de agente perfusional como de marcador metabólico. Estudos iniciais têm demonstrado que o sestamibi não é um bom agente para identificar viabilidade miocárdica⁴⁴. Em experimentos animais, observou-se que o sestamibi subestima o fluxo sanguíneo na presença de alto fluxo coronário⁴⁰. Falha de captação miocárdica do sestamibi pode significar tanto uma redução no fluxo sanguíneo quanto perda de viabilidade. Se ambas condições ocorrerem simultaneamente, sestamibi pode subestimar a extensão de miocárdio viável. Estudos farmacocinéticos sugerem que a reinjeção de tálio-201 associado a imagem de redistribuição tardia (24h) podem ser mais eficientes do que o sestamibi para diferenciar miocárdio necrótico de viável. Sestamibi pode superestimar área de infarto, mostrando como tecido necrótico até 25% dos segmentos sabidamente normais. Além do mais, sestamibi tem menor sensibilidade e especificidade do que tálio-201 para detectar recuperação pós-operatória da contratilidade^{40,45}.

Através da demonstração de atividade glicolítica persistente pelo PET-Scan pode-se identificar viabilidade miocárdica em segmentos acinéticos ou severamente disfuncionais. A demonstração de atividade glicolítica é sem dúvida a melhor evidência de viabilidade residual em segmentos infartados, sendo considerado exame "padrão-ouro" para detecção de viabilidade miocárdica. Dentre os vários agentes empregados para estudo de viabilidade, o 18-fluorine-flúor-2-desoxiglicose (18-FDG, um análogo da glicose) é considerado o melhor radiotraçador disponível. Novas estratégias incluem identificação de metabolismo intermediário através do uso de ácidos graxos C-11, aminoácidos C-11 e acetato C-11⁴⁵⁻⁴⁸. Em algumas situações o acetato C-11 tem apresentado maior acurácia do que o 18-FDG para prever recuperação funcional do miocárdio atordoado⁴⁹. A principal limitação da tomografia de emissão de pósitrons é o seu custo. Apesar de apresentar elevada acurácia, o exame é aparentemente afetado por falso-positivos⁵⁰ e falso-negativos^{51,52} assim como pela falta de uniformidade interlaboratorial para definição de viabilidade. Apesar disso, o PET-Scan

é considerado na atualidade o método padrão para avaliação de viabilidade miocárdica.

Ecocardiografia é uma técnica diagnóstica acessível e disponível à beira do leito. É exame seguro, não envolve administração de agentes radioativos, apresenta custo menor do que outras técnicas propeleíticas, sem perda em sensibilidade, especificidade e acurácia para avaliação e diagnóstico de coronariopatia. Apresenta duração média de 30 a 40min após a qual o paciente é liberado. O equipamento usado pode ser transportado à conveniência do paciente, seja na sala de emergência, no centro de tratamento intensivo, no per-operatório de cirurgias de grande porte ou cirurgia cardíaca. O desenvolvimento de modernas técnicas de definição endocárdica, digitalização, revisão de imagens armazenadas e comparação simultânea das mesmas, associado com a análise da função e contratilidade segmentar durante intervenções farmacológicas tem colocado a ecocardiografia como uma técnica em potencial para avaliação de viabilidade miocárdica.

A Ecocardiografia de estresse com dobutamina (ESD) é uma técnica relativamente nova, de comprovado valor diagnóstico na doença coronariana e no prognóstico de portadores de coronariopatia. Por ser uma técnica sujeita à avaliação humana, treinamento e experiência são fundamentais para uma correta interpretação das imagens obtidas. Apesar destas limitações, a reprodutibilidade na interpretação da ESD por observadores diferentes é excelente⁵³.

Bases farmacológicas para uso da dobutamina como agente provocador de estresse miocárdico

Dobutamina é uma catecolamina sintética descoberta em 1975 por Tuttle e Mills⁵⁴, a partir de modificações na porção aminoácida da dopamina e aprovada para uso clínico nos Estados Unidos pelo FDA em 1978. Ao todo foram sintetizados 16 derivados, sendo a dobutamina o que apresenta menor capacidade arritmogênica e pressórica, combinado com potente ação inotrópica. Seus efeitos são mediados principalmente por estimulação direta dos receptores β_1 cardíacos. Os receptores β_2 e α são também estimulados, mas em pequena escala, sendo responsáveis em parte pela resposta cronotrópica e elevação pressórica observados durante a infusão. A nível vascular há um ligeiro predomínio da estimulação dos receptores α , justificando assim discreta elevação pressórica algumas vezes observada. Em animais submetidos a infusão de isoproterenol por longo período, suficiente para abolir a resposta inotrópica β -mediada, a dobutamina foi capaz de aumentar inotropismo via ativação de receptores α ⁵⁵. Estudos iniciais demonstraram que a infusão intracoronária de dobutamina a 10 μ g/kg/min causa aumento na pressão de perfusão (109%), fluxo

coronário (125%), frequência cardíaca (122%), contratilidade cardíaca (129%) e consumo miocárdio de oxigênio (142%) se comparado aos valores antes da infusão. Efeitos semelhantes foram observados com infusão intravenosa^{55,56}. Com o uso de doses elevadas a dobutamina pode elevar a resposta inotrópica em até 300%⁵⁴.

A resposta da vasculatura coronariana à infusão de dobutamina apresenta comportamento variado, dependendo ou não da presença de doença aterosclerótica. Pacientes sem doença coronariana geralmente apresentam vasodilatação, enquanto que pacientes com coronariopatia apresentam resposta variável, dependendo da dose e grau de obstrução⁵⁷. Doses tão baixas quanto 5 μ g/kg/min podem ser suficientes para aumentar a produção de lactato pela célula miocárdica isquêmica. Diante dessa perspectiva, Fung e col⁵⁸ demonstraram que dobutamina é agente eficaz para provocar isquemia e disfunção miocárdica, sugerindo então a sua utilização como estresse farmacológico nos testes de avaliação funcional do miocárdio.

Com a descoberta da possibilidade de indução de isquemia miocárdica com dobutamina, vários estudos demonstraram a utilidade do fármaco na avaliação funcional da reserva coronariana em pacientes com suspeita de doença coronariana obstrutiva^{59,60}.

Dos inotrópicos disponíveis, a dobutamina tem sido o mais seguro para uso em pacientes com disfunção miocárdica secundária às mais variadas causas, inclusive em pacientes na fase aguda do infarto. A sua utilização como indutor de estresse miocárdico não tem alterado esse perfil⁶¹. Os efeitos adversos são geralmente controlados com a redução da velocidade ou interrupção da infusão.

Técnica – A dobutamina é administrada em infusão contínua, geralmente iniciando-se a partir de 5 ou 10 μ g/kg/min, aumentando-se progressivamente até 40 ou 50 μ g/kg/min em intervalos de 3 a 5min. Caso queira somente a análise de viabilidade, interrompe-se a infusão geralmente em 20 μ g/kg/min. Tem sido observado que os diversos protocolos existentes são seguros para o paciente, mesmo se realizado tão precoce quanto no 4º dia pós-IAM não complicado^{56,61}. Nos casos em que não se consegue uma elevação adequada da frequência cardíaca (o que não é raro em pacientes em uso de β -bloqueador) um número crescente de instituições tem administrado atropina na dose inicial de 0,25mg podendo atingir 1mg^{62,63}. A frequência cardíaca e o ritmo são monitorados continuamente e dados vitais são colhidos periodicamente ao final de cada etapa de infusão. Os critérios de interrupção do teste variam de uma instituição para outra, refletindo a falta de unanimidade existente, mas é consenso interromper o exame se identificado alterações segmentares de contratilidade durante a infusão, surgimento de dor precordial acompanhada de alterações no ECG, independente de alterações segmentares, sintomas gerais incapacitantes, dentre outras.

Imagens para análise de contratilidade são obtidas antes do início da infusão e ao final de cada estágio. Com

Tabela I - Acurácia da ecocardiografia de stress com dobutamina

Autor	Ano	Pacientes	Limiar% Estenose coronária	Sensibilidade	Especificidade	Acurácia
Sawada	1991	103	50	85%	86%	85%
Previtali	1991	35	70	68%	100%	74%
Cohen	1991	70	70	86%	95%	89%
Martin	1992	40	50	76%	60%	70%
Mazeika	1992	50	70	78%	93%	82%
Segar	1992	85	50	95%	82%	92%
Marcovitz	1992	141	50	96%	66%	89%
Total	-	524	-	87,8%	80,6%	85,8%

o desenvolvimento da aquisição digital as imagens são armazenadas em disquete para análise posterior, em computador. Geralmente são armazenadas as imagens basal, durante infusão de 5 e/ou 10µg/kg/min, no pico (geralmente 40 ou 50µg/kg/min) e 5 a 7min após descontinuação da infusão. Os programas mais recentes permitem a “troca” de imagens, facilitando a comparação de segmentos “lado a lado”, aumentando a sensibilidade e especificidade do exame.

A interpretação do teste exige firme conhecimento dos princípios da ecocardiografia, com ênfase para análise de contratilidade. Requer comparação das imagens durante a mesma etapa da infusão assim como comparação de segmentos iguais durante aumentos progressivos da dose de dobutamina. As alterações encontradas são comparadas através de sistema de *score* de pontos e comparadas durante cada etapa da infusão. Pode-se também comparar volumes ventriculares, fração de ejeção, débito cardíaco, índice cardíaco, função diastólica, etc.

Estudos experimentais com ESD demonstraram que o miocárdio atordado retém considerável reserva contrátil e pode apresentar aumento significativo da contratilidade em resposta à estimulação inotrópica, detectável através da ecocardiografia^{64,66}.

Isquemia na região relacionada ao infarto é definida como: agravamento da resposta contrátil em segmentos adjacentes, correspondendo ao mesmo território relacionado ao vaso acometido; melhora na contratilidade em baixa dose seguido de deterioração da mesma em altas doses, em um mesmo segmento.

De uma maneira geral, ESD apresenta excelente sensibilidade, especificidade e acurácia para detecção de isquemia em portadores de doença coronariana (tab. I). Quando realizado após infarto os resultados podem ainda ser melhores, atingindo sensibilidade próxima a 83%, especificidade superior a 86%, valor preditivo positivo de 91% e acurácia global de 84%⁶⁷.

Avaliação de isquemia e miocárdio viável após infarto pela ecocardiografia

Com a comprovação da elevada acurácia da ESD em identificar isquemia miocárdica, logo questionou-se a

possibilidade da identificação de viabilidade miocárdica após o infarto. O 1º trabalho a esse respeito foi desenvolvido por Pierard e col⁶⁸, estudando 17 pacientes na fase aguda do infarto que tinham recebido terapia trombolítica. Foram excluídos infartos de localização diferente da região ântero-septal. A ESD e o PET-Scan foram realizados na 1ª semana após o evento. Todos os pacientes com segmentos viáveis no PET-Scan apresentaram aumento significativo no espessamento sistólico regional durante baixa dose de infusão de dobutamina. Por outro lado, pacientes que não demonstraram melhora com dobutamina não apresentaram recuperação funcional no seguimento. O mesmo resultado foi obtido com PET-Scan. Outros estudos descreveram a reprodutibilidade e acurácia da ESD para identificar viabilidade tanto após infarto quanto em doença coronariana crônica^{56,69-72}.

Barilla e col avaliaram 21 pacientes após infarto de parede anterior, observando viabilidade em segmentos não contráteis⁶⁹. Dez pacientes foram submetidos a angioplastia transluminal percutânea, 3 foram submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica e 8 a tratamento clínico. Todos os que apresentaram melhora da contratilidade durante infusão de baixa dose de dobutamina obtiveram aumento considerável na função cardíaca após revascularização. Ferrari e col compararam cintilografia com tálcio-201 e a ESD para avaliação de viabilidade miocárdica em pacientes com suspeita de miocárdio hibernante⁷⁰. Eles observaram que a recuperação da contração de segmentos acinéticos com dobutamina estava intimamente associada com a melhora da contração observada logo após a cirurgia de revascularização miocárdica, conforme demonstrado pela ecocardiografia intra-operatória (sensibilidade 93%, especificidade 78%). Na experiência dos autores, tálcio-201 tem a mesma sensibilidade, porém apresentando baixa especificidade (44%), se comparado com dobutamina.

Alfieri e col compararam as imagens de redistribuição do tálcio-201 (injeção em repouso) com a ESD em 14 pacientes com suspeita de apresentarem miocárdio hibernante⁷¹. A melhora da contratilidade observada nos segmentos acinéticos durante ESD apresentou correlação nítida com a recuperação contrátil no pós-operatório (PO) imediato (sensibilidade 91,3%, especificidade 78,1%). Tálcio-201 apresentou alta sensibilidade (93%) porém às custas de uma baixa especificidade (43,7%), mostrando que o mesmo identifica viabilidade em segmentos não necessariamente associados com recuperação da função no PO. Cigarroa e col avaliaram 49 pacientes com doença multivascular e disfunção ventricular, através da ESD⁷². Ecocardiograma de repouso foram obtidos um mês após revascularização miocárdica (angioplastia ou cirurgia). Dos 25 pacientes revascularizados, 11 demonstraram melhora da contratilidade com ESD e 14 não. Dos 11 pacientes com miocárdio viável através da ESD, 9 apresentaram espessamento sistólico no PO. Dos 14 pacientes sem reserva contrátil pela ESD, 12 não melhoraram contra-

tilidade no PO. Smart e col estudaram pacientes infartados após terapia trombolítica, procurando por evidências de miocárdio atordado⁵⁶. A ESD foi realizada em 63 pacientes na 1ª semana após evento. Ecocardiograma de seguimento foram realizados após 4 semanas em 81% dos pacientes. O aumento da contratilidade em segmentos severamente hipocontráteis ou acinéticos, induzida pela ESD, foi muito sensível e específico para detectar disfunção reversível (90% e 86% respectivamente).

Baer e col⁷³ também avaliaram a acurácia da ESD para detecção de viabilidade miocárdica em 40 pacientes no pós-infarto miocárdico. Tomando-se como *gold standard* o PET-Scan, os autores observaram uma concordância superior a 90% entre as duas técnicas para diagnóstico de viabilidade e valor preditivo negativo da estresse ecocardiografia de 97%. Elsässer e col⁷⁴ compararam a capacidade da ESD e do tálzio-201 *spect scan* em prever a recuperação funcional no PO de revascularização miocárdica. Para as 132 áreas de perfusão de vasos coronários subepicárdicos, a SED mostrou 96% de sensibilidade, contra 84% do *spect scan*, para previsão de recuperação funcional no PO.

Concluindo, ESD tem demonstrado ser uma técnica promissora para avaliação de portadores de doença coronariana. É segura, bem tolerada, facilmente realizável à beira do leito, pode ser repetida, se necessário, e de menor custo quando comparado a técnicas de imagem por radionuclídeos. Quando comparada a diversos métodos diagnósticos para avaliação de isquemia coronária, demonstra pelo menos a mesma sensibilidade, especificidade e acurácia na detecção de miocárdio viável. Recentemente ESD tem sido comparada à tomografia de emissão de pósitrons, apresentando excelente concordância.

Atenção tem sido dirigida para a possibilidade da ESD identificar corretamente a presença de miocárdio hibernante e de distinção entre necrose e miocárdio atordado, sob isquemia. Miocárdio necrótico aparece como área acinética sem alteração do estado contrátil durante o teste. Miocárdio atordado apresenta melhora da contratilidade em baixa dose de dobutamina. A persistência de espessamento endocárdico em áreas relacionadas ao infarto durante o pico de infusão sugere que a artéria culpada não apresenta estenose residual importante ou que a circulação colateral é suficiente para suprir a demanda de oxigênio. Melhora da contratilidade em baixa dose seguida de piora da mesma durante pico de infusão indica presença de miocárdio viável e isquêmico, por obstrução coronária residual significativa. A indução de isquemia em segmentos distantes ou não relacionados com a artéria culpada sugere doença multivascular.

Presentemente, a monitorização contínua do espessamento endocárdico regional durante o stress farmacológico com dobutamina tem demonstrado ser um bom método para o diagnóstico diferencial entre miocárdio atordado sob sofrimento (portanto viável) e de tecido necrótico após IAM, assim como para demonstrar a existência de tecido viável em segmentos submetidos a

redução crônica e severa do fluxo sanguíneo devido a presença de doença coronariana aterosclerótica.

Referências

1. Rozanski A, Berman D, Gray R et al - Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by post-exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1982; 307: 212-6.
2. Horn HR, Teichholtz LE, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R - Augmentation of left ventricular contraction in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: The epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974; 49: 1063-71.
3. Dyke SH, Cohn PF, Gorlin R, Sonnenblick EH - Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extrasystolic potentiation. *Circulation* 1974; 50: 694-9.
4. Rahimtoola SH - The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21.
5. Braunwald E, Rutherford JD - Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating" myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1467-70.
6. Bashour TT, Mason DT - Myocardial hibernation and "embalment". *Am Heart J* 1990; 119: 706-8.
7. Rees G, Bristow JD, Kremkau KLE et al - Influence of aortocoronary bypass on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1972; 286: 1117-22.
8. Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW, Sustaita H, Marcus H, Matloff J - Depression of left ventricular function due to acute myocardial ischemia and its reversal after coronary safenous vein bypass. *N Engl J Med* 1972; 286: 1117-22.
9. Brundage BH, Massie BM, Botvinick EH - Improved ventricular function after successful surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 902-8.
10. Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA et al - Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1123-34.
11. Rankin JS, Newman GE, Muhlbaier LH, Behar VS, Fedor JM, Sabiston DC Jr - The effects of coronary revascularization on left ventricular function in ischemic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 818-32.
12. Van den Berg EK Jr, Popma JJ, Dehmer GJ et al - Reversible segmental left ventricular dysfunction after coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81: 1210-6.
13. Pigott JD, Kouchoucos NT, Oberman A, Cutter GR - Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1036-45.
14. Shanes JG, Kondos GT, Levitsky S, Pavel D, Subramanian R, Brundage BH - Coronary artery obstruction: a potentially reversible cause of dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985; 110: 173-81.
15. Cohn LH, Collins JJ, Cohn PF - Use of augmented ejection fraction to select patients with left ventricular dysfunction for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72: 835-9.
16. Rutherford JD, Braunwald E - Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E. ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, WB Saunders 1992: 1329-34.
17. Braunwald E, Kloner RA - The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
18. Bolli R - Mechanisms of myocardial stunning. *Circulation* 1990; 82: 723-38.
19. Coles JG, DelCampo C, Ahmed SN et al - Improved long-term survival following myocardial revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 846-50.
20. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P et al - Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68: 785-95.
21. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group: Eleven year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for instable angina. *N Engl J Med* 1984; 311: 1333-9.
22. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T - A randomized trial of coronary artery bypass surgery: Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1665-71.
23. Kaiser GC, Davis KB, Fisher LD et al - Survival following coronary artery bypass grafting in patients with severe angina pectoris (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 513-24.
24. Vigilante GJ, Weintraub WS, Klein LW et al - Improved survival with coronary bypass surgery in patients with three vessel disease and abnormal left ventricular function. Matched case-control study in patients with potentially operable disease. *Am J Med* 1987; 82: 697-702.
25. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS et al - Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82: 1629-46.
26. Pasternac A, Gorlin R, Sonnenblick EH Haft JI, Kemp GH - Abnormalities of

- ventricular motion induced by atrial pacing in coronary artery disease. *Circulation* 1972; 45: 1195-205.
27. Mercier JC, Lando U, Kanmatsuse K et al - Divergent effects of inotropic stimulation on the ischemic and severely depressed reperfused myocardium. *Circulation* 1982; 66: 397-400.
 28. Rozanski A, Berman DS, Gray R et al - Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible myocardial asynergy. *Circulation* 1981; 64: 936-44.
 29. Iskandrian AS, Hakki A, Kane SA et al - Rest and distribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1312-6.
 30. Tillisch J, Brunken R, Marshall R et al - Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
 31. Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M et al - Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: Evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986; 73: 951-63.
 32. Fudo T, Kambara H, Hashimoto T et al - F-18 desoxyglucose and stress N-13 ammonia positron emission tomography in anterior wall healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1191-97.
 33. Fragasso G, Margonato A, Chierchia SL - Assessment of viability after myocardial infarction *Int J Cardiac Imag* 1993; 9(suppl): 3-10.
 34. Ba'Albaki HA, Hurst JW - The recognition and treatment of ischemic cardiomyopathy. In - *The Heart*. 7th ed. New York, Mc Graw-Hill
 35. Brudinger T, Pohost G, Bischoff P - Thallium-201 integral blood concentration over 2 hours explains persistent defects in patients with no evidence of MI by ECG. *Circulation* 1987; 76 (suppl IV): 64.
 36. Dilsizian V, Rocco T, Freedman N, Leon M, Bonow RO - Enhanced detection of ischemic but viable myocardium reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-6.
 37. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL - Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83: 26-37.
 38. Bonow RO, Dilsizian V - Thallium-201 for the assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 230-7.
 39. Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert HR - Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 557-67.
 40. Parodi O, Marzullo P, Sambuceti G, Neglia D, Gimelli A, Giorgetti A - Non-invasive assessment of residual viability in post-myocardial infarction patients: Role of nuclear techniques. *Int J Cardiac Imag* 1993; 9(suppl): 19-29.
 41. Rocco TP, Dilsizian V, McKusick KA, Fishman AJ, Boucher CA, Strauss HW - Comparison of thallium redistribution with rest "re-injection" imaging for the detection of viable myocardium. *Am J Cardiol* 1990; 66: 158-63.
 42. Dilsizian V, Bonow RO - Differential uptake and apparent thallium-201 washout after thallium reinjection. Options regarding early redistribution imaging before reinjection or late redistribution imaging after reinjection. *Circulation* 1992; 85: 1032-8.
 43. Kiat H, Friedman JD, Wang FP et al - Frequency of late reversibility in stress-redistribution thallium-201 SPECT using an early reinjection period. *Am Heart J* 1991; 122: 613-9.
 44. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B et al - Value of rest thallium-201/sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993; 71: 166-72.
 45. Lerch RA, Ambros HD, Bergmann SR, Welch MJ, Ter-Pogossian MM, Sobel BE - Localization of viable, ischemic myocardium by positron emission tomography with 11C-palmitate. *Circulation* 1981; 64: 689-99.
 46. Henze E, Schelbert HR, Barrio JR et al - Evaluation of myocardial metabolism with N-13 and C-11-labeled amino-acids and positron computed tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 671-81.
 47. Walsh MN, Geltman EM, Brown MA, Henes CG et al - Noninvasive estimation of regional oxygen consumption by positron emission tomography with Carbon-11 acetate in patients with myocardial infarction. *J Nucl Med* 1989; 30: 1798-808.
 48. Conversano A, Geltman EM, Sampathkumarau KS et al - Prediction of functional recovery after revascularization is more accurate when performed with PET and C-11 acetate than with F-18-fluorodeoxyglucose. *Eur Heart J* 1992; 13: 239.
 49. Cuocolo A, Pace L, Riccardelli B, Chiarello B, Trimaco B, Salvatore M - Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: Comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrite. *J Nucl Med* 1992; 33: 505-15.
 50. Schwaiger M, Brunken RC, Grover-McKay M et al - Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 800-8.
 51. Tillisch JH, Brunken RC, Marshall RC et al - Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron emission tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
 52. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K et al - Positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989; 64: 860-5.
 53. Picano E, Lantazzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A - Stress echocardiography and the human factor: The importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 666-9.
 54. Tuttle RR, Mills J - Dobutamine: Development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975; 36: 185-96.
 55. Sakarashi M, Tomomatsu E, Takeo S et al - Effect of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974; 53: 1265-73.
 56. Smart SC, Sawada S, Ryan T et al - Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 405-15.
 57. Meyer SL, Curry GC, Donsky MS, Twieg DB, Parkey RW, Willerson JT - Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1976; 38: 103-8.
 58. Fung AY, Gallagher KP, Buda AJ - The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987; 76: 943-51.
 59. Berthe C, Piérard LA, Hiernaux M et al - Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1167-72.
 60. Manning D, Cripps T, Leech G et al - The dobutamine stress test as an alternative to exercise testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 521-6.
 61. Mertes H, Sawada SG, Ryan T et al - Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation* 1993; 88: 15-19.
 62. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR - Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70: 41-6.
 63. Picano E, Mathias W, Pingitori A, Bigi R, Previtali M - On the behalf of the Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet* 1994; 344: 1190-2.
 64. Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, Henschke CI, Sandor T, Kloner RA - Response of reperfusion-salvaged myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984; 107: 13-9.
 65. Bolli R, Zhu WX, Myers ML, Hartley CJ, Roberts R - Beta-adrenergic stimulation reverses postischemic myocardial dysfunction without producing subsequent functional deterioration. *Am J Cardiol* 1985; 56: 964-8.
 66. Becker LC, Levine JH, DiPaula AF, Aversano T - Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 580-9.
 67. Pierard LA, Bellekens M, Lecoq E et al - Dobutamine echocardiography for early detection of jeopardized myocardium in patients with myocardial infarction undergoing quantitative angiography. *Circulation* 1992; 86(suppl I): I-47.
 68. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE - Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1021-31.
 69. Barilla F, Gheorghide M, Alam M, Khaja F, Goldstein S - Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. *Am Heart J* 1991; 122: 1522-31.
 70. Ferrari R, La Canna G, Giubbini R, Alfieri O, Visioli O - Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: Identification and clinical importance. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 287-93.
 71. Alfieri O, La Canna G, Giubbini R, Pardini A, Zogno M, Fucci C - Recovery of myocardial function. The ultimate target of coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 325-30.
 72. Cigarroa CG, DeFillipi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA - Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization.
 73. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ et al - Assessment of viable myocardium by low-dose dobutamine-transesophageal-echocardiography and comparison to FDG-positron emission tomography. *Eur Heart J* 1994; 15(suppl): 331.
 74. Elsässer A, Müller KD, Strasser R, Gagel C, Schlepfer J, Klövekorn WP - Assessment of viability: is it possible to predict the post-operative improvement of left ventricular function after bypass surgery? *Eur Heart J* 1994; 15(suppl): 331 (1745).