

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS  
CARDIOVASCULARES

RELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE 201-TÁLIO EM REPOUSO-  
REDISTRIBUIÇÃO E A RESPOSTA CONTRÁTIL À DOBUTAMINA:  
IMPLICAÇÕES SOBRE VIABILIDADE EM PACIENTES COM  
DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA E DISFUNÇÃO VENTRICULAR

**MARCELO RAVA DE CAMPOS**

**PROFESSOR ORIENTADOR: DR MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES**

PORTO ALEGRE – RS  
2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS  
CARDIOVASCULARES

RELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE 201-TÁLIO EM REPOUSO-  
REDISTRIBUIÇÃO E A RESPOSTA CONTRÁTIL À DOBUTAMINA:  
IMPLICAÇÕES SOBRE VIABILIDADE EM PACIENTES COM  
DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA E DISFUNÇÃO VENTRICULAR

**MARCELO RAVA DE CAMPOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-  
Graduação em Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares como requisito parcial para  
a obtenção do título de Mestre em  
Cardiologia.

**PROFESSOR ORIENTADOR: DR MARCO ANTONIO RODRIGUES TORRES**

PORTO ALEGRE – RS  
2001

*Aos meus pais, Jurandir e Maria Helena,  
pelo amor, dedicação, exemplo e estímulo à  
incessante busca pelo saber e  
aperfeiçoamento, calcados na humildade,  
honestidade e solidariedade.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Marco Antonio Rodrigues Torres, pelo incentivo constante, dedicação incansável e orientação excepcional, aliados ao exemplo profissional, pessoal e familiar, que transcenderam seu papel de orientador, meu eterno agradecimento e a certeza de uma amizade sólida e frutífera.

Ao Professor Doutor Alcides José Zago, pelo exemplo de profissionalismo, oportunidades e ensinamentos recebidos, além do âmbito da Medicina, confiança e amizade, meus sinceros agradecimentos.

Ao Professor Doutor Waldomiro Carlos Manfoi, que nos tempos acadêmicos incentivou-me pelos campos da pesquisa médica, sendo responsável pela minha iniciação científica, além do exemplo de dedicação aos alunos, o meu profundo agradecimento e reconhecimento.

Ao Doutor José Casco Raudales, pelos ensinamentos e orientações, juntamente com a profunda amizade desenvolvida, muito obrigado.

As enfermeiras, técnicas de enfermagem, secretárias e auxiliares gerais do Serviço de Cardiologia e Hemodinâmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela agradável acolhida e afetuoso relacionamento ao longo destes vários anos de trabalho em conjunto, muito obrigado.

Ao Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na pessoa da Doutora Nadine Clausell, atual coordenadora, pela oportunidade e condições para o desenvolvimento deste trabalho, muito obrigado.

Ao Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, na pessoa do Doutor Jorge Pinto Ribeiro, atual Chefe do Serviço, pela possibilidade de realizar minha formação neste centro de excelência, muito obrigado.

Aos colegas, os quais não citarei nominalmente para não cometer a injustiça de ausentar algum nome, muito obrigado.

Aos amigos e familiares, que sempre incentivaram-me com apoio, compreensão e carinho, muito obrigado.

C198e **Campos, Marcelo Rava de**

*Relação entre a Captação de 201-Tálio em Repouso-Redistribuição e a Resposta Contrátil à Dobutamina: Implicações Sobre Viabilidade em Pacientes com Doença Coronária Crônica e Disfunção Ventricular / Marcelo Rava de Campos; orient. Marco A. R. Torres. Porto Alegre: UFRGS, 2001.*

58f.: gráf. tab.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

1. ECOCARDIOGRAFIA. 2. REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA. 3. DOBUTAMINA. 4. CORAÇÃO/efeitos de drogas. 5. CINTILOGRAFIA. 6. TÁLIO/uso diagnóstico. 7. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE EMISSÃO DE FOTON ÚNICO. 8. ESTUDO COMPARATIVO. 9. HUMANO. I. Torres, Marco A. R. II. Título.

C.D.D. 616.1207543

C D U 616 127-073 97(043 3)

## SUMÁRIO

Dedicatória	p. iii
Agradecimentos	p. iv
1. Introdução	p. 1
1.1. Dados técnicos e história do presente trabalho	p. 3
2. Revisão bibliográfica	p. 5
2.1. A aterosclerose coronária no mundo e no Brasil	p. 5
2.2. Manifestações clínicas	p. 6
2.3. As novas síndromes isquêmicas miocárdicas	p. 8
2.4. O miocárdio isquêmico: uma “família de diferentes tipos”	p. 8
2.5. Viabilidade miocárdica	p. 9
2.6. Viabilidade miocárdica e remodelamento ventricular	p. 11
2.7. Detecção da viabilidade miocárdica	p. 12
2.7.1. Detecção da viabilidade miocárdica pela ecocardiografia	p. 14
2.7.2. Detecção da viabilidade miocárdica pela cintilografia miocárdica	p. 15
Artigo	p. 18
Versão do artigo em inglês	p. 35
Referências	p. 49

## 1. INTRODUÇÃO

O miocárdio viável diferencia-se do não-viável por diversas alterações histológicas e fisiopatológicas, porém, a característica que mais se destaca é seu potencial de ser reversível, o que influi substancialmente no potencial dos indivíduos com doença arterial coronariana.

A reversão da disfunção do miocárdio isquêmico pode ocorrer espontaneamente, sendo, neste caso, tempo-dependente, como ocorre no caso do *atordoamento*, presente nas zonas limítrofes à necrose miocárdica transmural, ou como no exemplo de uma oclusão coronariana seguida de reperfusão. Há muitas situações clínicas e cirúrgicas para este contexto, o qual é extremamente prevalente.

A reversão da disfunção pode também ocorrer somente com a revascularização coronária, como no caso da *hibernação* miocárdica. Em tal situação, o processo é crônico e está associado às condições em que o fluxo coronário encontra-se muito reduzido.

O fenômeno experimental e clínico do *atordoamento* é agudo, ocorrendo como consequência da reperfusão, ao passo que a *hibernação* é um fenômeno clínico crônico, o qual só é adequadamente manejado através da revascularização. Quando ambas as modalidades de apresentação do miocárdio viável são identificadas, torna-se necessária uma monitorização, e o tratamento é oferecido com base em diversos parâmetros clínicos e angiográficos.

Em muitas situações práticas, contudo, o que se identifica é uma combinação de miocárdio normal e miocárdio necrótico, com a coexistência de ambos em mesmo tempo e espaço. Esta *família* de diferentes tipos tem peculiaridades de cada um dos seus componentes: tal como nas famílias do mundo real, no coração os segmentos se

inter-relacionam continuamente, não apenas entre si, mas também dentro das espessuras dos segmentos individuais. E, mais ainda, não apenas no domínio do espaço, como também no do tempo, estes se sobrepõem, e esta dinâmica tão especial faz com que segmentos anormais possam se comportar como mais disfuncionais ou menos disfuncionais, na dependência do agravamento das suas respectivas provisões de nutrientes originários da circulação coronária.

A distinção definitiva entre o que é viável e o que é não-viável somente pode ser feita pela efetiva comparação de exames no período pré-revascularização com estudos da função ventricular regional e global no período pós-revascularização.

Atualmente há várias possibilidades de exames adequados para se identificar o miocárdio viável. Novos testes têm surgido e, sem um questionamento científico dos seus verdadeiros papéis, a sociedade continuará pagando caro por resultados subótimos, diante dos novos tempos de escassez e de custos médicos em espiral progressiva. São tão amplas as opções que é importante pesquisar os diversos testes e os protocolos possíveis para oferecer o melhor exame aos pacientes.

O desenvolvimento de protocolos alternativos mais simples – e principalmente mais acessíveis – nas rotinas dos laboratórios brasileiros de cardiologia de imagem serviria para estender os benefícios da avaliação da viabilidade a uma população maior de pacientes no transcurso do e, particularmente, no período pós-infarto do miocárdio (IAM), tendo em vista que nem todos os pacientes têm acesso a todas as técnicas.

Este estudo visa testar a acurácia do *eco-stress* dobutamina (DbE) e cintilografia perfusional tomográfica em repouso-redistribuição com 201-Tálio (201-Tl) na pesquisa da viabilidade residual, em um grupo de indivíduos que sofreu IAM transmural, comparando-os com a recuperação da função contrátil segundo a análise



de um outro ecocardiograma, interpretado de maneira independente por outro observador que não participou dos exames, sendo esta a metodologia eleita como o padrão-ouro para fins do estudo.

### **1.1. Dados técnicos e história do presente trabalho**

Investigou-se um grupo de pacientes nesta universidade como parte de um estudo multicêntrico (o "Progetto VIDA"), do qual esta instituição fez parte oficialmente, estando este projeto registrado no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (Projeto aprovado nas Comissões Científica e de Pesquisa e Ética em Saúde do GPPG-HCPA em 10.12.1996, com o número 96254). Sob a Coordenação geral do *Consiglio Nazionale delle Ricerche*, Itália, e outros centros participantes, tal estudo coletou um número de casos, e seus resultados estão sendo publicados. Segundo sua proposta, o objetivo é avaliar e comparar a acurácia diagnóstica do eco-stress-dipiridamol, eco-stress-dobutamina e da associação de ambas as drogas, bem como sua acurácia em prever a recuperação funcional após a revascularização. Os resultados foram todos analisados nas instituições participantes e reanalisados independentemente no Centro coordenador.

Alguns pacientes desta coorte foram encaminhados por seus médicos e realizaram exames de perfusão nuclear por 201-Tl. Embora tais exames não estivessem programados, seus dados também foram coletados, tendo sido suas imagens armazenadas em disco óptico. O motivo destes exames terem sido solicitados pode-se dever ao fato de que muitos médicos que acompanharam estes pacientes trabalham também nesta área de imagens, nos centros onde tal população foi acompanhada, ou ainda por estarem mais familiarizados com estas técnicas no seu dia-a-dia. Outra possibilidade plausível é a de que estes pacientes seriam casos mais graves, em que o diagnóstico positivo de viabilidade certamente iria mudar o rumo da

conduta médica. Ao final da colheita e da análise dos dados, o Centro coordenador deste projeto deparou-se com o fato de que, embora não fosse tal o objetivo do mesmo – como acontece no caso de outros estudos em que um *surrogate end point* é atingido –, este foi um dado adicional a ser analisado. Dispunha-se, então, de quarenta e um pacientes que adicionalmente haviam participado de um estudo com 201-Tl e tinham feito um novo ecocardiograma no período do pós-operatório. Foram estes os indivíduos admitidos na presente análise complementar, que fazemos como parte deste projeto, e que gerou este trabalho de dissertação.

Todos os indivíduos desta série são portadores de disfunção ventricular grave, previamente acometidos de infarto agudo do miocárdio (IAM) de padrão transmural, com angiografia contrastada no período de até duas semanas da revascularização. Foram confirmados, em todos os casos, achados de várias lesões obstrutivas severas e difusas. Adicionalmente, todos eram portadores de anormalidades contráteis segmentares, em situação basal em repouso, tendo também sido submetidos aos eco-stress dobutamina, dipiridamol e combinado. É importante ressaltar, ainda, que todos vinham sendo tratados clinicamente com medicações estandardizadas para cardiopatia isquêmica e ICC. Baseados nos diversos exames citados, esta população foi revascularizada cirurgicamente, e tal decisão foi tomada independentemente pelos médicos.

A critério de tais profissionais, os pacientes sobreviventes à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) foram encaminhados a fim de repetir o ecocardiograma em repouso no período de até  $35 \pm 9$  dias após a cirurgia. Alguns cardiologistas julgaram, além disto, necessário repetir um novo DbE após a revascularização, mas tal exame não foi analisado separadamente no presente estudo.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. A aterosclerose coronária no mundo e no Brasil

Nos países ocidentais, as doenças do sistema cardiovascular, bem como as que acometem o sistema nervoso central, ocupam o segundo/terceiro lugar em termos de padrões de mortalidade, prevalência e incidência, caracterizando-se geralmente por uma forte associação com idade, sexo e raça. Doenças cardíacas são a causa mais comum de morte no Brasil, seguidas pelos acidentes vasculares encefálicos.<sup>1</sup>

Há muitas similaridades entre o processo de tais doenças: ambas aumentam suas prevalências com o envelhecimento, mas nenhuma é considerada uma consequência normal deste fator. Idade mais avançada, aumento do nível sérico da lipoproteína de baixa densidade (LDL), tabagismo, hipertensão e diabetes melito estão associados de maneira específica a estas doenças.<sup>2,3</sup>

Na verdade há outro elo comum entre ambas – doenças do sistema cardiovascular e doenças vasculares do sistema nervoso central ou ainda vasculares encefálicas –, a saber: sua magnitude de ocorrência, suas diferentes e multifacetadas manifestações clínicas e seu denominador comum, pois freqüentemente são as artérias desses sistemas alvos preferenciais do processo aterosclerótico.

A aterosclerose é um processo crônico, progressivo, disseminado por vários sistemas e órgãos dos seres humanos, a qual tem como principal característica uma resposta inflamatória, fibrosa e proliferativa que acomete as paredes arteriais dos vasos de médio e grande calibre.

Nos Estados Unidos e em países que já vivem a fase pós-industrial, mas também naqueles em desenvolvimento, a doença arterial coronária representava algo em torno de 30% do total das mortes na primeira metade da década de 1990.<sup>4,5</sup> É

grande sua importância clínica, pois além de incidir em número elevado na população, manifesta-se na fase mais produtiva da vida.

Cerca de um terço dos indivíduos que são acometidos por infarto do miocárdio têm uma evolução fatal, se considerarmos todas as fases da doença. Aproximadamente 50% destes óbitos, entretanto, ocorrem na primeira hora, atribuídos a arritmias ventriculares, com destaque para a fibrilação ventricular.<sup>6</sup>

O restante dos óbitos deve-se a intercorrências diversas e mais tardias, relacionadas às complicações estruturais, principalmente por disfunção ventricular esquerda global, pela dissinergia de vários dos seus segmentos.

## **2.2. Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da aterosclerose coronária incluem um amplo espectro, variando desde a ausência de sintomas até a morte súbita (quase sempre causada por arritmias, como a fibrilação ventricular), incluindo isquemia miocárdica silenciosa, dor precordial atípica, angina estável, angina instável, IAM e insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

A sintomatologia da aterosclerose coronária crônica, quando observada, em geral se caracteriza pela isquemia miocárdica. A dor anginosa típica da isquemia é diferente na dependência de certos aspectos, como por exemplo, a faixa etária dos indivíduos, a existência do diabetes mérito ou o fato de o paciente ter sofrido transplante cardíaco. Em todos estes contextos a ausência de dor é explicável pela ocorrência da denervação do miocárdio. Influem, ainda, no contexto as complicações evolutivas da disfunção ventricular, com insuficiência cardíaca e conseqüente limitação da capacidade física. Nos idosos a presença de sintomas atribuíveis à aterosclerose coronária, como a dor torácica, por exemplo, pode estar ausente em até 30% dos casos.<sup>7</sup>

São freqüentes os infartos agudos do miocárdio assintomáticos, pouco sintomáticos e com dor atípica, principalmente no grupo dos idosos e na população com diabetes mérito. As causas das alterações do quadro doloroso estão relacionadas às mudanças proprioceptivas por alterações no sistema nervoso central e periférico.

Quando o quadro doloroso não é evidente, podem predominar sintomas conseqüentes à estimulação adrenérgica, como palidez, sudorese fria, náuseas e vômitos, dispnéia e taquicardia reflexa. No pós-operatório de pacientes graves, mais idosos geralmente, com freqüência o diagnóstico de um infarto do miocárdio só é estabelecido ao se avaliarem exames de rotina como o eletrocardiograma ou a dosagem seriada dos marcadores biológicos. Não é, portanto, absolutamente infreqüente – também nas situações de menos urgência – a manifestação atípica do quadro isquêmico miocárdico, a qual denominamos “equivalente anginoso”.

A cardiopatia isquêmica é, pois, o denominador comum da aterosclerose coronária grave e de longa duração, podendo ser classificada em diversas síndromes clínicas, as quais exigem diferentes condutas e oferecem prognósticos diversos. Dentre estas se incluem: ausência de sintomas, isquemia silenciosa, angina estável e instável (repouso, progressiva ou pós-infarto), infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita.<sup>4, 8</sup>

É importante salientar que uma história prévia e inequívoca de infarto do miocárdio pode estar absolutamente ausente e, ainda assim, predominarem manifestações de insuficiência cardíaca, por disfunção ventricular esquerda atribuível a um espectro amplo.

Em resumo, é a alteração persistente (permanente ou intermitente) do fluxo coronário a situação fisiopatológica que criará uma condição de possibilidade indispensável para o aparecimento de uma das novas síndromes isquêmicas.

### **2.3. As novas síndromes isquêmicas miocárdicas**

Os pacientes acometidos de infarto do miocárdio, em particular, apresentam complicações, bem como uma evolução dependente do tamanho do dano muscular sofrido pelos ventrículos, tendo em vista já ter sido bem demonstrado que seu grau de disfunção vincula-se diretamente ao prognóstico, e que a recuperação funcional desta câmara se dará à custa da habilidade do miocárdio de se manter vivo (por exemplo, às custas de uma circulação colateral mais exuberante), de as paredes ventriculares sofrerem maior ou menor remodelamento e de um correto diagnóstico ser rapidamente feito, oferecendo-se ao paciente a chance de uma adequada reperfusão.

Pelos dados estabelecidos na literatura, sabe-se que o fenômeno de preservar-se vivo é absolutamente tempo-dependente, fato que gerou – no presente contexto – o aforisma de que “tempo é músculo”.

Está bem definido, também, que após aproximadamente vinte minutos ocorrerá sempre algum grau de necrose, e que após 24 horas do início do quadro clínico de dor a reperfusão coronariana por agentes trombolíticos ou mecânicos será incapaz de restabelecer a normalidade funcional completa da zona miocárdica dentro do território correspondente ao suprimento arterial ausente ou muito diminuído.<sup>9</sup>

Felizmente muito tem sido investigado e adequadamente publicado conforme pode se constatar na extensa literatura hoje disponível sobre o fenômeno da viabilidade miocárdica.

### **2.4. O miocárdio isquêmico: uma “família de diferentes tipos”**

Em uma área de infarto do miocárdio podem coexistir ao mesmo tempo miocárdio normal, necrótico, *hibernante* e *atordado*,<sup>10</sup> definindo-se como *atordado* aquele que sofreu um processo isquêmico agudo, tendo porém ficado com disfunção

contrátil mesmo após a restauração do fluxo, e como *hibernante* aquele que estaria sob um processo isquêmico crônico – suprido por um ramo arterial, com redução fixa e mantida da sua luz e do fluxo coronário –, desenvolvendo um estado de redução da função contrátil de cunho adaptativo (uma adaptação “para baixo”, ou seja, para um estado de eficiência reduzida), mantendo a habilidade de retornar à sua função normal após uma revascularização miocárdica bem sucedida.

## **2.5. Viabilidade miocárdica**

Em Cardiologia, conceituamos a viabilidade como o fenômeno de disfunção reversível que pode ser observado em pacientes com cardiopatia isquêmica, compreendendo o miocárdio *hibernante* ou o *atordoadado*, ou ainda uma associação de ambos.

Devido à incorporação à prática clínica dos conhecimentos experimentais de que, no miocárdio submetido à isquemia aguda por redução da oferta – o qual sofreu reperfusão após intervalos de tempo variáveis – encontra-se a totalidade do espectro (desde o normal até o necrótico), a pesquisa da viabilidade miocárdica pós-infarto tem despertado um grande interesse na comunidade médica.

Atualmente sua importância transcende o entendimento do fenômeno da automanutenção de áreas com chances de serem funcionalmente reabilitadas, permitindo-se a sua aplicabilidade a um grande contingente de indivíduos. O que mudou no contexto clínico relaciona-se aos nítidos progressos na sua identificação, pelos melhores resultados dos métodos de diagnóstico por imagens. E – como um corolário da melhora diagnóstica da viabilidade residual – uma janela terapêutica se abriu, com a revascularização cirúrgica e as intervenções por cateteres, com a

finalidade específica de buscar o restabelecimento do fluxo coronário comprometido, resgatando as populações de segmentos em disfunção.

Grandes estudos têm correlacionado a mortalidade pós-infarto com o grau de disfunção ventricular, avaliado pela estimativa da fração de ejeção ventricular esquerda global.<sup>11, 12</sup> (Figura 1)

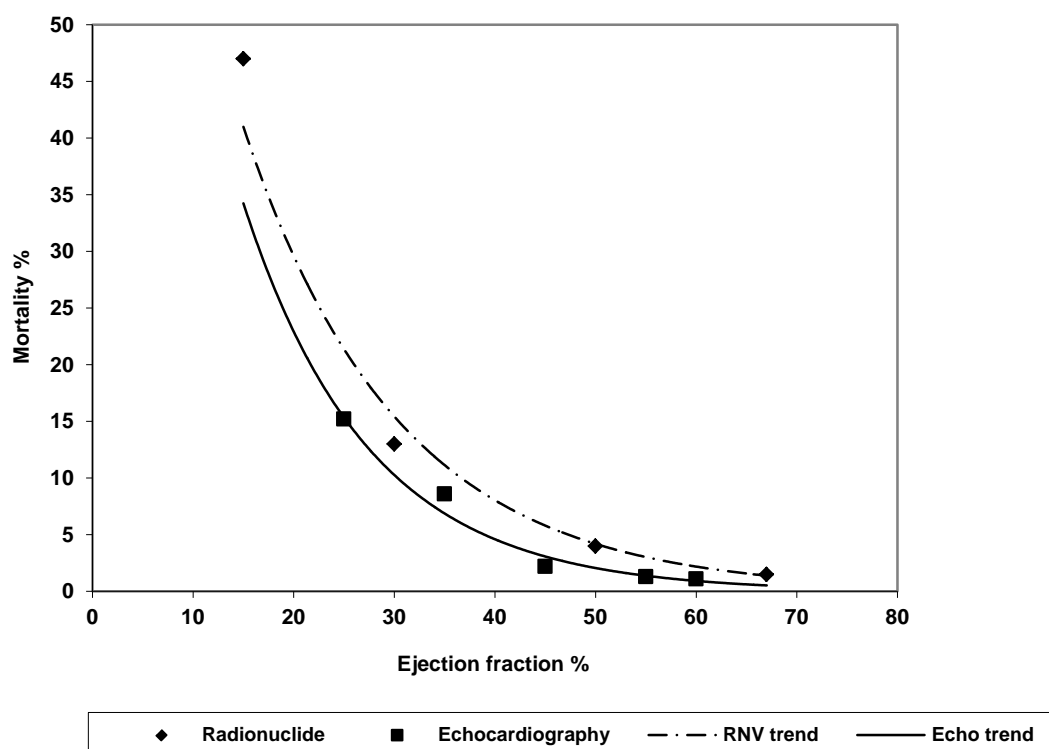


Figura 1: Fração de ejeção calculada por Radioventriculografia isotópica em repouso e Eco-2D apresentadas como uma função da mortalidade em 1 ano (RVISO) e 6 meses (Eco 2-D). Observa-se uma estreita correlação entre as duas curvas, o que permite estabelecer diferença no seguimento entre as duas coortes. [Adaptado a partir de MPRG (1983) e Volpi et al. (1993) e realizado no Cardiac Imaging Research Group da UQ em 2001 com autorização para uso na presente dissertação].

A existência de viabilidade residual homozonal e de isquemia heterozonal no pós-infarto do miocárdio irá estratificar os subgrupos, e terão um prognóstico reconhecidamente adverso aqueles pacientes com disfunção ventricular esquerda



grave e doença multi-arterial coronária, quando estes forem manejados de forma conservadora e tratados apenas com a prescrição de fármacos.<sup>13</sup>

A identificação da viabilidade “crítica” irá separar dois subgrupos de pacientes: aqueles com quantidade importante de miocárdio viável, com risco relativamente baixo de morte, factíveis para revascularização coronária; e aqueles de alto risco, sem uma quantidade significativa de tecido viável, nos quais a revascularização não deveria implicar melhora da função ventricular.<sup>4, 10, 14</sup>

Se, com frequência, as complicações e a má evolução dependem do tamanho e do grau de agressão, além do dano miocárdico sofrido, também a sua recuperação funcional pode diminuir a mortalidade pelos desfechos adversos.<sup>15</sup>

## **2.6. Viabilidade miocárdica e remodelamento ventricular**

Outro aspecto que tem merecido crescente atenção e cuja importância deve ser destacada é o remodelamento ventricular.

O remodelamento patológico ocorre com uma variedade de processos, resultando na perda da geometria normal e no aumento dos volumes ventriculares.<sup>16</sup> Tal remodelamento difere totalmente do que ocorre em termos do processo fisiológico, à medida que o coração cresce até o tamanho da vida adulta.<sup>17</sup> Após o IAM, o remodelamento é inicialmente adaptativo, resultando na manutenção da fração de ejeção, apesar da perda de tecido contrátil.<sup>18</sup> A preservação da fração de ejeção se dá a expensas dos volumes ventriculares aumentados. Considerando-se que os volumes ventriculares são importantes para predizer o prognóstico,<sup>19</sup> pode-se produzir um impacto prognóstico positivo se houver maneiras de se limitar o remodelamento VE.

O miocárdio viável difere do não-viável histologicamente; o viável apresenta

menos fibrose, mais cardiomiócitos e reservas adicionais de glicogênio, comparativamente ao tecido que não se recupera após uma revascularização adequada.<sup>20</sup>

Há trabalhos que indicam que o miocárdio viável tem menos tecido fibrótico que o não-viável. Este tópico foi estudado e recentemente publicado a partir da observação de que existe uma forte correlação negativa entre o número de segmentos viáveis e o tempo de desaceleração do fluxo transmitral na via de entrada do VE, em relação à falta de recuperação da função sistólica VE após CRM.<sup>21</sup>

A revascularização do miocárdio viável associa-se à melhora da função regional,<sup>22</sup> melhora na fração de ejeção,<sup>23-25</sup> conferindo uma maior sobrevivência aos pacientes que tenham demonstrada a presença do miocárdio viável.<sup>26</sup>

Além disto, as suspeitas levantadas há alguns anos<sup>27</sup> começam a se caracterizar como evidências em trabalhos atualmente ainda em andamento.<sup>28</sup> É possível que dentro de alguns anos se tenha uma base de evidências suficientemente sólida para se afirmar que, revascularizando-se os segmentos do VE que exibem viabilidade pós-IAM, estar-se-ia prevenindo um maior remodelamento e, assim, propiciando um prognóstico mais favorável à população submetida à revascularização.

## **2.7. Detecção da viabilidade miocárdica**

Os exames de imagens invasivos demonstraram que um segmento viável freqüentemente é perfundido por uma artéria coronária com estenose grave.<sup>29</sup>

Também os estudos envolvendo os mecanismos do remodelamento VE pós-IAM apontaram para a mudança da arquitetura ventricular e a hipertrofia dos cardiomiócitos, a fim de melhor distribuir o *stress* aumentado da parede, o qual ocorre

como uma consequência da isquemia miocárdica, marcadamente relacionada ao incremento do *stress*.<sup>30,31</sup>

A presença de uma artéria coronária patente relacionada ao IAM limita o remodelamento ventricular na fase aguda, impedindo a expansão do infarto e limitando a dilatação VE.<sup>32-34</sup> A restauração do fluxo anterógrado (cirurgicamente ou por intervenção por cateter) nas artérias relacionadas ao(s) IAM já foi demonstrada proporcionar melhora no prognóstico tardio,<sup>35-37</sup> e a patência arterial é um fator de predição independente da mortalidade e da morbidade cardiovascular, bem como da redução da fração de ejeção.<sup>38</sup>

Tais técnicas, entretanto, falharam, uma vez que não acrescentavam informações a respeito da viabilidade residual, ao passo que logo ficou demonstrado que o inverso freqüentemente não ocorria. Isto se deve ao fato de que as técnicas não-invasivas de imagem eram superiores, por permitirem a obtenção de informações não apenas anatômicas, mas funcionais. Estas limitações propiciaram o desenvolvimento dos métodos de imagem não-invasivos para sua detecção em segmentos com disfunção isquêmica pós-IAM.

Com algumas modificações, as técnicas nucleares e ecocardiográficas foram adaptadas para este fim, após terem sido consolidadas na detecção da isquemia transitória. A cintilografia miocárdica com radionuclídeos<sup>10, 39</sup> e o *eco-stress* farmacológico<sup>10</sup> estão oferecendo resultados encorajadores na identificação dos segmentos viáveis.

Novos métodos diagnósticos desta condição têm surgido, como a ressonância magnética, que avalia a perfusão e a função contrátil, por variações no modo de sua execução.<sup>40</sup> Muitos exames estão, no entanto, já consolidados, entre os quais se

destacam as cintilografias e o ecocardiograma sob o efeito de fármacos estressores, como a dobutamina.

### **2.7.1. Detecção da viabilidade miocárdica pela ecocardiografia**

O ecocardiograma em repouso identifica um subgrupo de indivíduos de risco variável (com função ventricular variando de normal a apenas moderadamente comprometida) e um subgrupo menor, de risco mais elevado, com grave disfunção ventricular esquerda, no qual o mais relevante é a detecção da viabilidade miocárdica.<sup>41</sup> (ver Figura 1).

A ecocardiografia oferece as informações em casos selecionados, pois o afinamento com espessura da parede do ventrículo esquerdo inferior a seis milímetros, mesmo que não esteja associado à discinesia, em condições de repouso, está obviamente associado à necrose,<sup>41, 42</sup> ao passo que – no espectro oposto da dissinergia regional – uma leve hipocinesia estará quase sempre associada a algum grau de miocárdio viável.

O ecocardiograma pode também detectar a viabilidade miocárdica de um modo razoavelmente acurado, mesmo nos segmentos mais desafiadores, acinéticos ou gravemente hipocinéticos, com espessuras parietais normais.<sup>43, 44</sup>

Para a identificação da viabilidade crítica, a medicina nuclear ocupa um papel preponderante e é, juntamente com o *eco-stress*, uma das técnicas de primeira escolha.

Em muitos centros médicos, a entidade clínica do miocárdio viável não é, todavia, adequadamente investigada, e certamente muitos membros destas comunidades menores nunca irão dispor de um serviço habilitado a se desempenhar adequadamente com as cintilografias miocárdicas.

Também o *eco-stress* farmacológico, explorando o princípio fisiopatológico pelo qual o tecido viável retém uma reserva contrátil residual – que pode ser desencadeada por um estímulo apropriado – foi analisado e demonstrou-se igualmente útil e adequado,<sup>10</sup> passando a ser largamente utilizado até atingir o *status* de um exame consolidado neste contexto.<sup>45</sup>

Já fora estabelecido – na era pré-ecocardiográfica – que disfunção mecânica segmentar ocorre como um marcador de isquemia, o que se aprendeu com a rádio-ventriculografia isotópica. Esta técnica para determinação da disfunção mecânica baseia-se num detector longe do ideal, tendo caído em desuso, não sem antes mostrar claramente as vantagens do novo marcador: enquanto o miocárdio normal exibia espessamento sistólico e movimento endocárdico em direção ao centro da cavidade, tal dinâmica normal estaria ausente na dissinergia.

A alteração da dinâmica contrátil regional – se estudada através do ecocardiograma – poderá se expressar na seguinte graduação: de 1+ a 4+. 1+ significando segmentos normocinéticos: com espessamento sistólico e motilidade preservadas e normais; 2+ determinando segmentos hipocinéticos: com espessamento sistólico e motilidade presentes, mas reduzidas em relação aos normais; 3+ caracterizando segmentos acinéticos: que não exibem motilidade e espessamento sistólico; e 4+ definindo segmentos discinéticos: aqueles com movimentação paradoxal centrífuga e, possivelmente, com afilamento.<sup>46</sup>

### **2.7.2. Detecção da viabilidade miocárdica pela cintilografia miocárdica**

No caso das técnicas de imagem nucleares, a evolução da tecnologia de computação e a habilitação dos laboratórios para adquirir e processar imagens nucleares tomográficas, com alta resolução e em múltiplos planos do ventrículo,

permitiram uma crescente aplicabilidade para a pesquisa da viabilidade miocárdica, com o uso de um número crescente de isótopos, sob diferentes condições, como em repouso, durante exercício e simultaneamente à infusão de fármacos diversos.

Há vários métodos cintilográficos para se estudar o fenômeno da viabilidade residual, tais como a tomografia por emissão de pósitrons, que explora o metabolismo intermediário e é considerada o padrão-ouro dentre todos os testes existentes nesse campo. Podem ser utilizados como isótopos radioativos o 18-Flúor, o acetato com o 11-Carbono, o 82-Rubídio e o composto 18-Fluorodesoxiglicose. Com esta última modalidade avalia-se o metabolismo celular, sendo que o fluxo coronário pode ser quantificado pela amônia marcada com 13-Nitrogênio.<sup>47, 48</sup>

Embora seja muito elucidativo o conjunto de dados adquiridos por este exame, considerado o “ideal”, o mesmo ainda enfrenta dois limitadores praticamente intransponíveis: o alto custo operacional (os isótopos devem ser gerados em ciclotron na própria área física do laboratório) e poucos centros capacitados ao redor do mundo (até o momento há somente três aparelhos no Brasil).

Há também a SPECT-cintilografia, ou cintilografia tomográfica, em que SPECT é a sigla em inglês para *Single Photon Emission Computed Tomography*.<sup>47, 49</sup> Utilizam-se, por exemplo, os análogos de potássio (como o 201-Tálio – ou 201-Tl), que visa determinar a integridade do sarcolema.

Em síntese, o inegável avanço na área do diagnóstico por imagens ainda não trouxe respostas para todas as dúvidas em termos de quando e como indicá-los. Faz-se necessária uma melhor observação dos mesmos. Conseqüentemente, questiona-se seu verdadeiro papel no pós-infarto do miocárdio, otimizando os achados das suas

sensibilidades, especificidades e acurácias com os melhores usos das rotinas dos laboratórios, buscando a melhoria na relação custo-benefício.

O artigo a seguir é resultante de trabalhos concebidos como uma linha de pesquisa sobre "Viabilidade Miocárdica" desta Instituição. Muito recentemente foi solicitada que esta linha seja inscrita como uma das atividades de um grupo desta instituição (UFRGS) – o "Grupo de Pesquisa em Imagens Cardíacas" no Conselho Nacional de Pesquisa, no País (CNPq).

RELAÇÃO ENTRE A CAPTAÇÃO DE 201-TÁLIO EM REPOUSO-REDISTRIBUIÇÃO E A RESPOSTA CONTRÁTIL À DOBUTAMINA: IMPLICAÇÕES SOBRE VIABILIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA CORONÁRIA CRÔNICA E DISFUNÇÃO VENTRICULAR

Marcelo Rava de Campos, MD, Marco R. Torres, MD, PhD, FACC

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Endereço para correspondência:** Prof M Torres

Universidade Federal do RGS – Departamento de Medicina Interna,

Hospital das Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS 90035-006

Tel +55-51-3316-8287

E-Mail: torres@vant.com.br

**Palavras-chave:** *Eco-stress* Dobutamina, Cintilografia com 201-Tálio;

Revascularização e viabilidade miocárdica.



## RESUMO

**Embasamento e métodos.** Crescente demanda por melhor acurácia e menores gastos com imagens cardíacas despertaram muito interesse na capacidade de o *eco-stress* dobutamina (DbE) detectar viabilidade. Infusão contínua [baixa (5-10), até alta dose (40µg/kg/min)-3'/cada] é bem aceita como um teste confiável. Protocolos de 201-Tálio-reposo-redistribuição (201-Tl) SPECT também são regularmente usados, caracterizando defeitos fixos, parcialmente reversíveis, ou irreversíveis, dada a redistribuição que sofrem. Contudo, ainda há discordâncias: nem todos os segmentos (seg) viáveis ao 201-Tl recuperam-se com a revascularização cirúrgica (RC). **Objetivo.** Este estudo foi feito para testar o DbE e o 201-Tl, comparando-os com a recuperação funcional após RC. Quarenta pacientes com IAM prévios (onda-Q), dissinergia em repouso, má função global, doença arterial coronária (DAC) e lesões significantes relacionadas (>50%) se submeteram, em dias diferentes, ao DbE e 201-Tl. **Resultados.** Após RC não-complicada, o ecocardiograma (Eco 2-D) foi repetido (média: 35±9 dias), usado como padrão-ouro, mostrando sensibilidade = 54%, especificidade = 88%, e acurácia = 80.5%. Resultados de 201-Tl revelaram sensibilidade = 70%, especificidade = 67%, e acurácia = 68%. Confrontando-se resultados (8 artigos sobre DbE), a acurácia global média foi 84% (variando de 73-91%, 529 seg/644 PT) vs. 80.5% (369 seg/40 pts). Para 201-Tl (8 novos artigos, vários protocolos), a acurácia global média foi 76.1% (variando de 61-71%, 689 seg/146 pts) vs. 68% (369 seg/40 pts). Foi constatada diferença significativa entre os 2 métodos: para a sensibilidade do DbE e 201-Tl (54% vs. 70%, p<0.01), entre ambas as especificidades (88 vs. 67%, p<0.001) e acurácias (80.5% vs. 68%, p<0.001), respectivamente. **Conclusão.** DbE é um teste mais específico para detectar viabilidade, superior ao 201-Tl, provavelmente por sua habilidade de questionar a função de todas as camadas miocárdicas.

## INTRODUÇÃO

Muitos estudos visaram identificar a viabilidade residual pós-infarto do miocárdio, porque é relevante otimizar o tratamento em pacientes de risco mais elevado, oferecendo-lhes a oportunidade de serem submetidos à revascularização miocárdica.<sup>1</sup> Como a revascularização do miocárdio viável está associada à melhora da função segmentar,<sup>22</sup> a melhora na fração de ejeção (FE)<sup>23-25</sup> confere uma vantagem em termos de sobrevivência aos pacientes com miocárdio viável.<sup>26</sup>

A crescente demanda por melhores resultados diagnósticos e menores gastos com imagens cardíacas gerou crescente interesse na racionalização do tempo e do espaço nos laboratórios. A duração do exame é um fator-chave na determinação da aplicabilidade e custo-efetividade de um procedimento. O protocolo de cintilografias

com <sup>201</sup>Tálio (<sup>201</sup>Th) em repouso-redistribuição tem sido largamente utilizado para caracterizar os defeitos em fixos, parcialmente reversíveis ou irreversíveis, devido à sua capacidade de sofrer redistribuição.<sup>4, 49</sup> Consistindo em uma injeção isolada seguida por uma imagem adquirida quatro horas mais tarde, atualmente o <sup>201</sup>Tl é a metodologia mais adotada para a identificação da viabilidade, garantindo alta sensibilidade e especificidade, sendo superior aos protocolos que utilizam Technethium-99m (<sup>99m</sup>Tc) Sestamibi SPECT, o qual sofre pouca ou nenhuma redistribuição.<sup>4, 50</sup> A experiência na literatura reporta alta exequibilidade, boa aplicabilidade e boa tolerância com o eco-*stress* dobutamina neste contexto. As vantagens práticas de tais protocolos são óbvias: o tempo de aquisição das imagens é muito menor, não é necessária a repetição do exame no dia seguinte (como ocorre com os protocolos de reinjeção) e não há manuseio do material radioativo. Este exame é relativamente econômico em termos de tempo, e seu custo é consideravelmente menor.<sup>51</sup>

Este estudo foi, portanto, projetado para avaliar a sensibilidade, especificidade e acurácia dos segmentos do ventrículo esquerdo (VE) definidos como dissinérgicos ao eco bidimensional (Eco 2-D), em pacientes que sofreram infartos transmuralis (pós-IAM). Estes indivíduos tinham doença arterial coronariana crônica (DAC) à angiografia e foram submetidos a dois exames comparados entre si, a saber: o eco-*stress* dobutamina com uma cintilografia com <sup>201</sup>Th, comparados com o padrão-ouro da recuperação funcional avaliado por um ecocardiograma repetido no período pós-operatório de uma revascularização miocárdica.

## MÉTODOS

**População estudada.** Quarenta pacientes protocolados para um projeto multicêntrico, 29 homens e 11 mulheres, idade média de 54,4 anos (32 – 80 anos), portadores de

DAC, disfunção VE (definida como uma função gravemente deprimida) e alterações da cinética parietal em repouso e que fizeram um *eco-stress* dobutamina. Além disto, para otimizar o processo de tomada de decisão clínica, todos estes indivíduos foram submetidos a uma cintilografia com 201-Tl em repouso-redistribuição (4 horas). Diante de resultados de uma função VE anormal em repouso, resposta contrátil ao *eco-stress* dobutamina e uma cintilografia com 201-Tl não-sugestiva de necrose miocárdica, o conjunto, por ser favorável, ajudou a fundamentar a indicação de sua revascularização cirúrgica. Todos os indivíduos haviam feito vários *eco-stress* dobutamina que foram reproduzíveis e, portanto, estavam familiarizados com os procedimentos utilizados. Aqueles que tinham lesões orovalvares e cardiomiopatia primária foram excluídos. A todos estes pacientes vinham sendo ministradas medicações estandardizadas para as suas doenças cardíacas, e todos foram operados. A decisão de submetê-los a uma revascularização coube aos médicos que os tratavam e eram independentes a este estudo. Os pacientes foram reencaminhados para a repetição de um ecocardiograma em repouso (Eco 2-D) após um período de em média  $35\pm 9$  dias. O comitê ético institucional de cada centro participante aprovou os estudos, e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento pós-informação.

### **Protocolo do Estudo**

***Eco-stress dobutamina.*** Foi adotado o protocolo standard de *eco-stress* dobutamina, que envolve infusão de doses progressivamente crescentes de 5 até  $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$ , com co-administração de atropina (até o total de 2mg i/v) se a frequência submáxima (85% da frequência cardíaca máxima estimada) não fosse atingida. Os pacientes eram monitorizados de acordo com o protocolo standard, e também foram usados os critérios de interrupção do teste já definidos, incluindo a conclusão do teste, desenvolvimento de angina severa ou outros sintomas intoleráveis, desenvolvimento

de hipertensão (sistólica > 230 mmHg), hipotensão sintomática, arritmia com características de risco para o paciente ou isquemia extensa. O eco 2-D foi obtido em condições basais, com dose baixa e após o pico do *stress* farmacológico. As imagens foram obtidas na posição de decúbito lateral esquerdo, antes e durante o teste, usando-se um sistema comercialmente disponível (Vingmed System FiVe, General Electric – Vingmed, Milwaukee (WI) ou ATL HDI 5000, Philips – ATL, Seattle (WA). As imagens foram obtidas usando-se um transdutor de 3.5 MHz, numa profundidade de dezesseis centímetros e três cortes apicais (4-câmaras, 2-câmaras e eixo longitudinal).

***Interpretação do Eco-stress dobutamina.*** As imagens obtidas em repouso, baixa dose de dobutamina e pré-pico do *stress* foram comparadas usando-se um formato *quad screen*. Fez-se uma leitura semi-quantitativa, usando-se o modelo de segmentação do VE da Sociedade Americana de Ecocardiografia.<sup>52</sup> A função contrátil segmentar foi classificada em 1 + (normal), 2 + hipocinético, 3 + acinético e 4 + discinético. A isquemia foi identificada por aparecimento ou piora de anormalidades da cinética parietal com o *stress*. Os segmentos com hipocinesia severa em condição basal ou acinesia foram identificados como necróticos, à exceção daqueles que exibiram melhora da função com a baixa dose da dobutamina, condição na qual foram considerados viáveis. Os segmentos com dissinergia em condição basal que aumentaram o seu grau de espessamento sistólico com a baixa dose de dobutamina foram classificados como viáveis, independentemente de eles se tornarem isquêmicos com altas doses ou não (resposta bifásica).

***Cintilografia tomográfica em repouso-redistribuição com 201-Tálio.*** Foram realizadas cintilografias tomográficas (SPECT) em repouso e redistribuição (4 horas após a infusão) em todos os pacientes, como descrito previamente,<sup>53</sup> usando-se rotinas próprias dos laboratórios envolvidos, as quais encontram-se amplamente

publicadas.<sup>54, 55</sup> As imagens de perfusão com 201-Tl foram obtidas após a administração intravenosa de 3mCi de 201-Tl, em dia diferente do DbE, antes da revascularização. Ao contrário do que se observou em outros estudos, neste o exame em questão não foi repetido no período do pós-operatório.<sup>54</sup> Foi usada uma gama-câmera rotacional com um amplo campo, alta resolução e orifícios dos colimadores em paralelo. Foram obtidos trinta e dois *quadros* utilizando-se um arco de 180°, iniciando-se na posição oblíqua posterior esquerda a 45° até a oblíqua anterior esquerda a 45°. As imagens foram reconstruídas usando-se um algoritmo padronizado e um filtro de Butterworth com uma delimitação da frequência de 0.50 do número de Nyquist (ordem de 5). As imagens tomográficas foram então reorientadas nos eixos padronizados curto, horizontal longitudinal e vertical longitudinal para interpretação e quantificação da captação do 201-Tl.

***Interpretação das cintilografias por 201-Tl.*** As imagens foram analisadas quantitativamente por cardiologistas especializados nesta técnica, sem conhecimento nenhum dos outros dados. Após terem sido gerados os mapas polares tridimensionais da radioatividade miocárdica,<sup>54</sup> foi usado um modelo de segmentação de 16-segmentos, comparável ao dos exames ecocardiográficos. A atividade miocárdica do 201-Tl no miocárdio em cada segmento foi determinada usando-se uma região de interesse do tamanho de 40 x 40 pixels. A captação do 201-Tl em cada segmento foi comparada usando-se como padrão os segmentos com as captações mais intensas. Uma captação máxima de 60% em repouso ou redistribuição foi considerada diagnóstica de viabilidade.<sup>54</sup>

***Angiografia coronária.*** Foi realizada em múltiplas incidências, usando as técnicas padronizadas. Todos os estudos foram analisados por um investigador que ignorava os resultados dos demais exames. A quantificação das lesões estenóticas coronárias foi

determinada por meio dos programas dos equipamentos, e todas as imagens foram digitalizadas em CD, o que permitiu serem calculados os percentuais das obstruções nas luzes das artérias coronárias. Sempre que a estenose foi igual ou superior a 50% do diâmetro em pelo menos um grande ramo epicárdico, foi considerada como uma lesão severa do ponto de vista anatômico.

**Análise estatística.** Toda a análise estatística foi feita usando-se um programa comercialmente disponível (SPSS versão 10.05). Os dados foram avaliados de forma dicotômica por segmentos. Foram constituídas as tabelas de contingência para se compararem os resultados da leitura semi-quantitativa das cinéticas parietais com as cintilografias tomográficas com 201-Tl em relação à cinética nos exames ecocardiográficos no período pós-operatório, considerado o padrão ouro. Foram calculadas as propriedades diagnósticas: a sensibilidade, especificidade e acurácia. Calculou-se o intervalo de confiança a partir de teste “Z”, considerando-se um  $p \alpha = 0,05$ , segundo o método descrito.<sup>56</sup>

## **RESULTADOS**

### **Características dos pacientes**

Foram estudados 40 pacientes, os quais faziam parte de um estudo multicêntrico projetado para pesquisar a viabilidade pós-IAM (ondas-Q). Após o cateterismo cardíaco com a angiografia coronária e após a realização do eco-stress e da cintilografia com 201-Th, todos os pacientes deste grupo foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM). Em apenas um paciente, que não foi incluído no presente estudo, os vasos foram considerados inadequados para a cirurgia. A maior parte da população protocolada neste estudo multicêntrico não fez uma cintilografia com 201-Tl antes da CRM. Neste presente artigo foram analisados os dados relativos apenas aos indivíduos que fizeram a cintilografia pré-operatória e que, além de terem

sido revascularizados, foram os sobreviventes da cirurgia. Estavam, ainda, assintomáticos e concordaram em repetir o Eco 2-D. Não foram analisados os exames de pacientes que tiveram eventos clínicos após a CRM. Nem todos os pacientes operados estão incluídos nesta lista que constituiu o grupo investigado por métodos de imagem.

### **Dissinergia segmentar e estudos ecocardiográficos em condição basal**

Dos 640 segmentos miocárdicos disponíveis para análise nesta população, 271 foram considerados normais após adequadamente analisados em vários cortes e vistas. Todos os 369 segmentos que exibiram ao ecocardiograma algum grau de dissinergia foram adequadamente analisados tanto no pré como no pós-operatório. Do grupo total de segmentos revascularizados, dezoito tinham contratilidade normal no eco basal, mas não foram incluídos no grupo de segmentos submetidos à análise pelos métodos de imagem. Nos demais (o total de dissinérgicos, ou seja, 369 segmentos), 31 apresentavam hipocinesia leve, 102 hipocinesia severa, 214 acinesia, e 22 discinesia. Os segmentos revascularizados melhoraram a cinética (passando de 3+ para 2+, ou de 2+ para 1+), e nenhum segmento piorou a sua contratilidade. Nenhum segmento exibiu melhora de dois ou mais graus em qualquer dos subgrupos. O índice de pontuação da cinética ventricular no período pré-revascularização era de  $2,86 \pm 0,4$  e no período pós-cirurgia foi de  $2,31 \pm 0,5$ , para todo o grupo de segmentos dissinérgicos.

### **Ecocardiografia basal no pré-operatório: segmentos dissinérgicos vs. DbE**

Foram analisados pelo ecocardiograma basal 640 segmentos miocárdicos, 369 com dissinergia. O critério usado para definir disfunção contrátil já foi definido.<sup>52</sup> Os resultados são apresentados à Tabela 1:

Tabela 1: Ecocardiografia em repouso: resultados da análise semi-quantitativa.

<b>Cinética (Eco)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Normocinético	271	42,4
Hipocinético	133	20.8
Acinético	214	33.4
Discinético	22	3.4%
<b>TOTAL</b>	<b>640</b>	<b>100</b>

Os segmentos dissinérgicos dos casos clínicos foram estudados em dias diferentes através do DbE e do 201-Tl. Apenas os pacientes em quem todos os segmentos foram adequadamente visualizados participaram neste estudo.

**Eco-stress dobutamina e recuperação funcional.** Levando-se em consideração o total de 369 segmentos dissinérgicos, o DbE identificou como viáveis 83 segmentos, sendo os 286 remanescentes negativos. O 201-Tl identificou como viáveis 175, e os 194 remanescentes foram negativos. Os achados para o DbE no pré-operatório, comparados ao 2-DE no *follow-up*, são expressos na Tabela 2:

**Tabela 2: Análise dos segmentos dissinérgicos no eco basal: DbE vs. DbE-FU**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE –</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DbE +</b>	45	38	83
<b>DbE –</b>	34	252	286
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>290</b>	<b>369</b>

**201-Tálio SPECT repouso-redistribuição e recuperação funcional.** A análise do poder diagnóstico do 201-Tálio, definida com uma captação de 60% máxima em prever a recuperação funcional, é demonstrada abaixo, na Tabela 3

**Tabela 3: Análise dos segmentos dissinérgicos no eco basal: 201-Tl vs. 2-DE**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE –</b>	<b>TOTAL</b>
<b>201-Tl +</b>	123	52	175
<b>201-Tl –</b>	64	130	194
<b>TOTAL</b>	<b>187</b>	<b>182</b>	<b>369</b>



Estes resultados demonstram para o DbE uma sensibilidade global de 56%, especificidade de 86% e acurácia de 80.5%. Para o 201-Tl, demonstra-se uma sensibilidade global de 66%, especificidade de 71% e acurácia de 68%. Foi constatada uma diferença estatisticamente significativa com relação aos achados de especificidade e acurácia do DbE e do 201-Tl para a detecção da viabilidade, quando comparado ao 2-DE ( $P < 0.001$ ), e também para os achados da sensibilidade de ambos os métodos ( $P < 0.01$ ).

Em relação ao grau de disfunção segmentar basal, a sensibilidade, especificidade e acurácia do DbE em prever a recuperação funcional no pós-operatório foi 75,3% (IC= 67,6% – 82,4%;  $p < 0,05$ ), 86,5% (IC= 80,1% - 91,9%;  $p < 0,05$ ) e 79,6%, respectivamente, para os segmentos hipocinéticos. Para os segmentos acinéticos foi 57,6% (IC= 50,4% - 63,6%;  $p < 0,05$ ), 94,5% (IC= 90,8% - 97,2%;  $p < 0,05$ ) e 76,6%, respectivamente. Analisando-se a sensibilidade, especificidade e acurácia do 201-Tl para prever a recuperação funcional no período do *follow-up*, constataram-se valores de 91,7% (IC= 87,4% - 96,6%;  $p < 0,05$ ), 25% (IC= 17,6% - 32,4%;  $p < 0,05$ ) e 67%, respectivamente, para os segmentos hipocinéticos, e 90,6% (IC= 87,2% - 94,8%;  $p < 0,05$ ), 26,2% (IC= 20,1% - 31,9%;  $p < 0,05$ ) e 58,4%, respectivamente, para os segmentos acinéticos.

**Tabela 4: Análise dos Segmentos Hipocinéticos no eco basal: DbE vs. 2-DE**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE -</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DbE +</b>	61	7	68
<b>DbE -</b>	20	45	65
<b>TOTAL</b>	81	52	133

**Tabela 5: Análise dos Segmentos Hipocinéticos no eco basal: 201-Th vs. 2-DE**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE -</b>	<b>TOTAL</b>
<b>201-Th +</b>	78	36	114
<b>201-Th -</b>	7	12	19
<b>TOTAL</b>	85	48	133

**Tabela 6: Análise dos segmentos Acinéticos no eco basal: DbE vs. 2-DE**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE -</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DbE +</b>	60	6	66
<b>DbE -</b>	44	104	148
<b>TOTAL</b>	104	110	214

**Tabela 7: Análise dos Segmentos Acinéticos no eco basal: 201 Th vs. 2-DE**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE -</b>	<b>TOTAL</b>
<b>201-Th +</b>	97	79	176
<b>201-Th -</b>	10	28	38
<b>TOTAL</b>	107	107	214

## DISCUSSÃO

Nos pacientes com doença isquêmica crônica do coração e função ventricular esquerda global reduzida, uma significativa proporção dos segmentos miocárdicos que se demonstram preservados à captação do 201-Tl exibem uma resposta inotrópica em repouso bem como com uma combinação de agentes farmacológicos, no período pós-operatório de *follow-up*.<sup>51</sup> Quando a recuperação funcional após a revascularização miocárdica coroada de êxito é considerado o padrão-ouro, o 201-Tl tem uma maior sensibilidade em relação ao eco-*stress* dobutamina ou àquele com dipiridamol, ou a ambos. Esta diferença de sensibilidade se deve a muitas razões, principalmente ao fato de o 201-Tl ser capaz de interrogar adequadamente os miócitos dispersos no subepicárdio.<sup>57</sup> A especificidade de todas as modalidades de eco-*stress* farmacológico é significativamente melhor que a do 201-Tálio.

### **Bases fisiopatológicas e diagnóstico da viabilidade: a “cascata da viabilidade”**

Tanto a cintilografia com o 201-Tálio quanto o eco-*stress* farmacológico são capazes de identificar o miocárdio viável, mas os mecanismos subjacentes a este processo são completamente diferentes. A positividade do Tálio demonstra que o miocárdio está

captando o radionuclídeo porque, como este é um processo ativo, o sarcolema está preservado.<sup>57</sup> Já o eco-stress avalia a propriedade inotrópica do músculo cardíaco, em resposta a um estímulo inotrópico ou de natureza direta, atuando diretamente no miocárdio através da estimulação  $\beta$ -1 adrenérgica com a dobutamina, ou primariamente nas arteríolas coronárias através da estimulação do receptor A<sub>2</sub>-adenosina com dipiridamol.<sup>53</sup> Tais funções celulares tão diversas não estão sempre e simultaneamente – nem mesmo igualmente – presentes no miocárdio viável, estando hierarquicamente ordenadas de acordo com o que salienta Sicari<sup>75</sup> ser uma seqüência que caracteriza a “cascata da viabilidade”, aqui expressa como uma correspondente à cascata isquêmica, ou textualmente segundo tal autor, “... a qual pode ser considerada conceitualmente no mesmo sentido de ocorrência da bem conhecida cascata isquêmica – pela qual a heterogeneidade do fluxo regional consistentemente precede a disfunção regional da parede durante isquemia transitória.”<sup>75</sup> Adicionalmente, Sicari<sup>75</sup> detalha ainda mais a explicação que atualmente parece melhor justificar os achados do presente trabalho: “Em graus mais avançados de lesão, o acúmulo de glicogênio intracelular e a redução das unidades miofibrilares, oferecem um substrato morfológico para a reduzida ou ausente resposta inotrópica a baixa dose de infusão de dobutamina. Isto provavelmente corresponde aos graus mais avançados de lesão celular, onde apenas as funções celulares estritamente essenciais a sobrevivência da célula – como a integridade da membrana – estão preservadas.”

### **Comparação com estudos prévios**

**Pierard et al**<sup>59</sup> foram os primeiros a usar o eco-stress dobutamina no período precoce após o infarto do miocárdio. A seguir, muitos estudos foram conduzidos, e em publicações no Brasil **Torres et al**<sup>10</sup> e **Pilger Filho et al**<sup>4</sup> documentaram a capacidade que tem o eco-stress dobutamina e a cintilografia com Tálzio em

reconhecerem o miocárdio viável nos pacientes com disfunção ventricular esquerda e doença isquêmica crônica cardíaca. Segundo aponta uma revisão de **Torres et al.**,<sup>45</sup> há poucos estudos feitos para avaliar a sensibilidade, especificidade, e acurácia do DbE e sua capacidade de predizer a reversibilidade da disfunção isquêmica após revascularização nos pacientes com doença coronariana avançada.<sup>53, 61-72</sup>

Quando os resultados na atual investigação são confrontados com a literatura, em termos de sensibilidade, especificidade e acurácia, os dados coletados por oito publicações diferentes, agrupadas acumuladamente em uma revisão publicada,<sup>73</sup> mostram que a sensibilidade variou na faixa de 74-91%, a especificidade 73-95% e a acurácia 73-88% (644 segmentos/235 pacientes). Isto demonstra que os resultados neste estudo presente estão dentro da faixa publicada, em termos destes parâmetros questionados.

O valor relativo da captação do 201-Tálio e da resposta contrátil à dobutamina como um teste para predizer a viabilidade foram indagados em um número muito mais reduzido de estudos,<sup>53</sup> e foram utilizados protocolos às vezes muito diversos, segundo apontaram **Torres et al.**,<sup>10</sup> e tal questão foi o objeto de uma meta-análise de **Bax et al.**<sup>73</sup> Na meta-análise dos referidos autores o Tálio mostrou uma alta sensibilidade (90%, em comparação com 70.2% observados na presente publicação) e uma especificidade muito limitada (47%, em comparação aos 67% encontrados na presente publicação). **Bax et al.**<sup>73</sup> também salientam que a mais alta concordância entre DbE e cintilografia com 201-Tl em repouso-redistribuição, é atingida quando além da reversibilidade também a gravidade do defeito foi considerado como um indicador da viabilidade, e uma taxa de concordância de 94% pode ser atingida usando-se um protocolo de reinjeção tardia. Confrontaram-se os presentes achados com os resultados do 201-Tl em termos de acurácia. Segundo valores publicados em uma

revisão que coletou resultados de oito diferentes publicações,<sup>74</sup> onde vários protocolos de 201-Tl foram usados, a acurácia global foi de 66.1% (variando de 61-71%, 689 segmentos/146 pacientes) vs. 63% (369 segmentos/40 pacientes), no presente trabalho. Isto mostra que também para a cintilografia com este protocolo de 201-Tl os presentes achados estão na faixa que poderia ser esperada.

Os achados deste artigo estão consistentes com os publicados, embora alguns aspectos sejam únicos em relação ao desenho do presente estudo: (1) foram usados equipamentos diferentes, tanto para a obtenção das imagens do DbE como com o 201-Tl; (2) a combinação de *eco-stress* dobutamina em protocolo de dose alta e co-administração de atropina (sempre que indicado) com o 201-Tl no pré-operatório em relação a um ecocardiograma em repouso no período pós-operatório, bem como o *follow-up* de uma população consecutiva; (3) a ecocardiografia com imagens não-harmônicas foi usada neste estudo (considerando-se que, quando da obtenção das imagens, nem todos os centros estavam capacitados para oferecer esta modalidade); e (4) duas análises em separado foram feitas para a maior parte das imagens coletadas.

Tal como os achados publicados por Sicari et al,<sup>75</sup> nos quais a autora salienta textualmente: “... com um padrão ouro “horizontal” de viabilidade representado pela captação de Tálzio e um padrão ouro “longitudinal” representado pela recuperação funcional após a revascularização por todas as técnicas de captação de Tálzio foram significativamente maiores e especificamente menor, comparativamente, em relação à ecocardiografia com dobutamina”, merece aqui destacar o comentário feito mais superficialmente acima, de que é possível que, após a publicação dos resultados finais deste projeto, possa-se concluir que a adição de dois agentes farmacológicos (a dobutamina e o dipiridamol) aumentará a sensibilidade, sem haver uma perda da especificidade, ao se usar a metodologia ecocardiográfica. Na verdade os resultados

preliminares já foram divulgados. Como é relatado no estudo sobre dados parciais deste projeto, de Sicari et al,<sup>75</sup> a adição de um agente farmacológico aumentaria a sensibilidade sem perda da especificidade usando a metodologia ecocardiográfica.<sup>76</sup>

**Limitações do presente estudo.** Uma limitação do presente estudo é que o intervalo de tempo (média de 4 semanas, ou  $35\pm 9$  dias) entre a revascularização cirúrgica e o *follow-up* ecocardiográfico pode ter sido pequeno: uma recuperação adicional potencialmente poderia ser detectável também após um período maior de tempo. Outra limitação relaciona-se ao fato de que os pacientes do presente estudo de casos tinham os ventrículos muito comprometidos, com elevadas proporções de dissinergias. Isto pode ter atuado desfavoravelmente quanto ao 201-Tl ou, mais provavelmente, pode ter favorecido o papel da ecocardiografia, considerando-se que já foi adequadamente demonstrado que, diante de acinesia e afilamento, estes segmentos estarão quase que certamente necróticos.<sup>41</sup>

Resumindo, foi visto que, se um segmento não demonstra uma captação de Tálcio aceitável, geralmente não exibirá uma resposta inotrópica no período pós-operatório precoce. Por outro lado, a presença de captação do Tálcio nem sempre estará associada com o recrutamento de uma reserva contrátil após a revascularização. Quando a recuperação funcional é considerada o padrão-ouro, o Tálcio tem uma sensibilidade superior à dobutamina sozinha, mas uma menor especificidade que o *eco-stress* farmacológico com baixa dose de dobutamina.

### **Implicações clínicas**

Diferentes testes mostram diferentes achados, mas, ao contrário da utilização dos mesmos agentes estressores (dobutamina isoladamente sendo o mais usado,

embora seja menos específico que o dipiridamol), os estudos clínicos mostram achados diferentes.

Tem-se buscado explicar mais detalhadamente os mecanismos envolvidos nos resultados deste tipo de investigação e clarificar as diferenças observadas (como no atual estudo onde o Tálío apresentou a maior sensibilidade e a menor especificidade). Pode ser que para explicar este fenômeno devamos levar em consideração o que dizem textualmente **Baumgartner et al**<sup>56</sup> – “... o conceito de que uma mistura variada de cicatriz e miócitos viáveis num dado segmento é o principal mecanismo. Mesmo o assim chamado infarto do miocárdio transmural raramente destrói todos os miócitos na região do miocárdio. Virtualmente, sempre alguns miócitos estão poupados, principalmente na região subepicárdica.” Baumgartner, 1998”. Alternativamente, pode ser que **Kaul**<sup>26</sup> tenha razão quando afirma que: “pode existir mais viabilidade miocárdica do que os olhos encontram.”

Como a dobutamina recruta a função miocárdica em todas as camadas do miocárdio revascularizado ou não, mas os mecanismos contráteis que são os responsáveis pelo espessamento sistólico advêm predominantemente das fibras subendocárdicas, é possível que nem toda a “viabilidade” detectada pelas imagens com Tálío se responsabilize pela efetiva recuperação funcional.

É desejável, bem como é possível, que futuramente as explicações transponham o domínio de meras especulações para o das bem comprovadas verdades científicas. De acordo com o que publicou **Udelson**<sup>76</sup> em recente editorial - “autores... demonstraram que a realização de um estudo clínico randomizado prospectivo comparando modalidades de testes no sentido rigoroso de seu impacto na tomada de decisão clínica e desfechos é factível”.

O presente estudo, sendo apenas uma parte do projeto maior, baseia-se no fato de que igualmente importante é a recuperação funcional, tendo em vista ser este, no momento, o único desfecho fisiologicamente importante. O impacto prognóstico deverá ser estabelecido com os dados analisados ao final do “Progetto VIDA.”

Quando a recuperação funcional é o desfecho que se quer prever, a ecocardiografia com dobutamina é mais equiparável que a cintilografia com <sup>201</sup>Tálio em pacientes com cardiopatia isquêmica e a função ventricular esquerda muito deprimida.



RELATION BETWEEN REST-REDISTRIBUTION THALLIUM UPTAKE AND  
CONTRACTILE RESPONSE TO DOBUTAMINE: IMPLICATIONS REGARDING POST-  
OPERATIVE VIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY-ARTERY DISEASE  
AND LEFT-VENTRICULAR DYSFUNCTION

Marcelo Rava de Campos, MD<sup>1</sup>, Marco R. Torres MD, PhD, FACC<sup>2</sup>

Federal University of Rio Grande do Sul

**Address for correspondence:** Prof M Torres

Federal University of Rio Grande do Sul – Department of Medicine,

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Porto Alegre, RS 90035-006

Tel +55-51-3316-8287

E-Mail: torres@vant.com.br

**Brief title:** Dobutamine stress echocardiography; Thallium scintigraphy;

Revascularization and myocardial viability.

---

<sup>1</sup> Post-Graduate Master degree student at Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brazil.

<sup>2</sup> Associate Professor of Department of Medicine – Section of Cardiology. Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brazil. Visiting Professor of Federal University of Rio Grande do Sul, at University of Queensland, Australia (2001).

**ABSTRACT**

**Background and Methods.** Increasing demand for better accuracy and fewer expenses in cardiac imaging generated much interest on dobutamine stress echocardiography (DbE) for viability detection. Continuous drug infusion [low (5-10), up to high-doses (40 $\mu$ g/kg/Min)-3'/step], and 201-Thallium-rest-redistribution (201-Th) SPECT has been utilised, characterising defects as fixed, partially reversible, or irreversible, due to its ability to suffer redistribution. Disagreements exist due to patients (pts) undergoing a 201-Th study that not all-viable segments (seg) do recover after surgical revascularization (CABG). **Objectives.** This study was designed to test DbE and 201-Th, comparing it against functional recovery. **Results.** Forty pts with previous Q-wave MI, rest-echo dyssynergia, poor global function, >50% coronary artery disease (CAD) related lesions, underwent on a different day both DbE and 201-Th. After CABG, comparison with rest-echo (mean 35 $\pm$ 9days), used as gold standard, showed sensitivity = 54%, specificity = 88%, and accuracy = 80.5%. 201-Th results, revealed sensitivity = 70.2%, specificity = 67%, and accuracy = 68%. A significant difference was observed between sensitivity (54% vs. 67%, p<0.01), specificity (88 vs. 67%, p<0.001), and accuracy (80.5% vs. 68%, p<0.001), for both DbE and 201-Th, respectively. Confronting results with a pool of data (8 publications), overall mean accuracy of DbE was 84% (range 73-91%, 529 seg/644 pts) vs. 80.5% (369 seg/40 pts); For 201-Th (8 other publications, various imaging protocols), overall mean accuracy was 76.1% (range 61-71%, 689 seg/146 pts) vs. 68% (369 seg/40 pts), it was confirmed the findings are in the expected range. **Conclusions.** In summary, DbE is a more specific test to detect viability, superior to 201-Th rest-redistribution perfusion, due probably to its ability to question thoroughly all compromised myocardial layers.

**Index Terms.** Myocardial viability; dobutamine stress echo; 201-Th scintigraphy.

## INTRODUCTION

Extensive studies have aimed in identifying residual post-myocardial infarction viability, because it is relevant to optimising treatment in higher-risk patients, offering them the opportunity to be submitted to revascularization procedures.<sup>1</sup> Since revascularisation of viable myocardium is associated with improved regional function<sup>22</sup> improvements in ejection fraction (EF),<sup>23-25</sup> confers a survival advantage in patients with viable myocardium.<sup>26</sup>

Increasing demand for better accuracy and less expense in cardiac imaging testing generated interest in laboratory time and space saves. Length of the examination is a key factor for determining feasibility and cost-effectiveness of the procedure.

The protocol of 201-thallium-rest-redistribution perfusion scan (201-Th) has been largely utilised to characterise defects in fixed, partially reversible or reversible, due to its ability to suffer redistribution.<sup>4, 49</sup> Consisting of an isolated injection followed by a rest image acquired 4 hours after 201-Th, currently is the mostly adopted methodology for viability identification, guaranteeing high sensitivity and specificity, being superior to the protocols using technethium-99m (99m-Tc) Sestamibi SPECT, that suffers little or no-redistribution.<sup>4, 50</sup>

Experience in the literature report high feasibility, good accuracy, and well tolerance with dobutamine stress echo in this setting. The practical advantages of such protocols are obvious: they are associated with a shorter imaging time, no need for a repeated examination on another day, neither handling of radioactive material. This saves test time and the cost is considerably less.<sup>51</sup>

We therefore aimed in evaluating sensitivity, specificity, and accuracy of basally dissynergic left ventricular (LV) segments defined by two-dimensional

echocardiography (2-DE) on post myocardial Q-wave infarction (post-MI) patients. These subjects have known coronary artery disease (CAD) and 2-DE was compared with a 201-Th perfusion scan using as the gold standard criteria the recovery of function on a repeated post-operative rest echocardiographic study.

## **METHODS**

**Study population.** We studied 40 patients from a multicentric project with ischaemic heart disease, left ventricular dysfunction (defined as a severely depressed function) and resting wall motion abnormalities that underwent dobutamine stress echocardiography. In addition, in order to optimise clinical decision making, all subjects in this group were submitted to rest-redistribution (4-hours) 201-Tl myocardial perfusion scans. The results of documented abnormal rest left ventricular contractility, dobutamine stress echo contractility responses, and a redistribution 201-Tl scan within normal limits (not suggestive of scar), helped support the indication or their surgical revascularization. All subjects had previously performed several reproducible dobutamine and 201-Th perfusion scans. All them were well familiar with this procedure. Patients with significant valvular lesions and primary cardiomyopathy were excluded. All them were treated with standard medical therapy, and were submitted to surgical revascularization. The decision to revascularise was made by the treating physician independent of this study. Patients were referred for repeat resting echocardiogram after an average of  $34\pm 9$  days. The hospital institutional ethical review board of each centre involved approved the studies, and all patients gave written informed consent.

### **Study Protocol**

***Dobutamine stress echocardiography.*** A standard dobutamine stress protocol was used, involving infusion of incremental doses from 5 to  $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{Min}$  with atropine (to total of 2mg i/v) if 85% peak heart rate was not attained at peak dobutamine dose.

Patients were monitored in accordance with the standard protocol and standard end-points were used, including conclusion of the protocol, development of severe angina or other intolerable symptoms, development of hypertension (SBP > 230), symptomatic hypotension, serious arrhythmia, or extensive ischaemia.

Standard 2-D echo was obtained at baseline, low dose dobutamine, and after peak stress. Patients were imaged in the left lateral decubitus position before and during the test, using a commercially available system (Vingmed System FiVe, General Electric – Vingmed, Milwaukee, WI, or ATL HDI 5000, Seattle, WA). Images were obtained using a 3.5 MHz transducer, at a depth of 16cm in the parasternal and 3 standard apical views (four chambers, long axis, and two chambers).

***Interpretation of stress echocardiography.*** Images depicting rest, low dose dobutamine, pre-peak stresses and peak stress were compared using a quad screen display. Wall motion was scored using the 16-segment model of the American Society of Echocardiography.<sup>52</sup> Regional myocardial performance was scored as normal (1), hypokinetic, (2) and akinetic, or (3) dyskinetic. Ischaemia was identified by new or worsening wall motion abnormalities with stress. Segments with severe resting hypokinesis or akinesis were identified as scar, except when regional function improved with low-dose dobutamine, in which case they were identified as viable. Segments with resting wall motion abnormalities that augmented with low dose dobutamine were classified as viable irrespective of whether they became ischaemic at high dose or not (biphasic response).

***Thallium-201 SPECT rest-redistribution tomography.*** Rest and then 4-h redistribution Thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) was performed in all patients as previously described.<sup>53</sup> 201-Tl SPECT scans were acquired after the intravenous administration of 3 mCi of Tl-201, on the same day as

DE, before revascularization differing from previous studies only because was not repeated at late follow-up.<sup>54</sup> 201-Tl SPECT was performed using methods previously reported from the involved laboratories.<sup>55</sup> A large field-of-view rotating gamma camera with a high resolution, parallel-hole collimator was used. Thirty-two frames were acquired over a 180° arc (45° left posterior oblique to 45° right anterior oblique view). The images were reconstructed using a filtered backprojection algorithm using a Butterworth filter with a cut-off frequency of 0.50 Nyquist and an order of 5. Reconstructed tomograms were then reoriented in the standard short, horizontal long and vertical long axes for interpretation and quantitation of 201-Tl uptake.

***Interpretation of 201-Thallium.*** Images were analysed quantitatively by experienced nuclear cardiologists who had no knowledge of all the other data. Computerised two-dimensional polar maps of the three-dimensional myocardial radioactivity were generated.<sup>54</sup> A 16-segment model comparable to that of echocardiography was used. The myocardial Tl-201 activity in each segment was determined using a region of interest of 40 × 40 pixels in size. Thallium-201 uptake in each segment was normalised to the segment with the highest uptake. A maximal Tl-201 uptake 60% at rest or redistribution was considered indicative of myocardial viability.<sup>54</sup>

***Coronary angiography.*** Coronary angiography was performed in multiple views using standard techniques. All angiograms were analysed by an investigator who had no knowledge of all the other data. The severity of coronary stenosis was determined by calipers and expressed as percent lumen diameter reduction. Significant coronary artery disease was defined as 50% diameter stenosis of at least one major epicardial artery.

**Statistical analysis.** All statistical analysis was undertaken using commercial statistical software (SPSS version 10.05). Continuous data is presented as mean and standard deviation while categorical data as frequency. Comparison of mean between subgroups was achieved using the independent t-test. Data was evaluated also by segments in a dichotomous format. Contingency tables were constituted to compare both dobutamine stress echo semiquantitative wall motions scoring results with 201-Tl SPECT and functional recovery after revascularization. Diagnostic properties as sensitivity, specificity and accuracy were deducted. The statistical significance was set at  $p < 0.05$ , after calculating the intervals using "Z" test.<sup>56</sup>

## **RESULTS**

### **Characteristics of patients**

Forty patients were enrolled in the study. They are part of a multicentre study designed to search for post-AMI (Q-wave) viability. After having cardiac catheterisation, DbE and Tl-201 scintigraphy all patients in this group were submitted to coronary artery bypass graft (CABG). Most of the cohort of the multicentre study did not undergo a 201-Tl scintigraphy before CABG and it these patients were not considered to participate on this study, as well as the patients that did not survive to the CABG. In one extra patient, that did not enter the analysis, the vessels were considered unsuitable for revascularization. Only the images in which all the myocardial segments were suitable for visualisation entered this group. There were no clinical events noted after CABG, and all patients were asymptomatic at follow-up.

### **Changes in rest left ventricular function**

Of 640 myocardial segments, 271 were adequately visualised and considered normal on rest echocardiograms. All remaining 369 abnormal segments were both adequately visualised before and on the post-revascularization exams. There were 37

segments in the revascularised territory, 8 of that had normal wall motion at baseline, 31 mild hypokinesia, 102 severe hypokinesia, 214 akinesia and 22 dyskinesia. In the revascularised segments, 193 improved at least by one grade and no segments showed worsening. No segment had improving of two or more grades in either group.

### **Pre-Operative Rest Echocardiography: dissynergic segments vs. DbE**

We analysed by rest echo a total of 640 myocardial segments, 369 exhibited dyssynergy. The criteria used to define contractile dysfunction were previously referred,<sup>52</sup> and results are shown on Table 1:

Table 1: Rest echocardiography: results of semiquantitative reading.

<b>Kinetics (Echo)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Normokinetic	271	42,4
Hypokinetic	133	20.8
Akinetic	214	33.4
Dyskinetic	22	3.4%
<b>TOTAL</b>	<b>640</b>	<b>100</b>

The rest dissynergic segments were studied in different days by DbE and 201-Th. As pointed out before only the patients in whom all segments were suitable for imaging entered this study.

***Dobutamine stress echocardiography and recovery of function.*** Of a total of 369 dissynergic rest segments, DbE identified as viable a total of 134 and remaining 235 as negative. 201-Th identified as viable 175 and the remaining 194 as negative. Findings for pre-operative DbE are expressed in the Table 2 below.

***Table 2: Analysis of the dissynergic segments at rest echo: DbE vs. 2-DE***

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE –</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DbE +</b>	45	38	134
<b>DbE –</b>	34	252	235
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>290</b>	<b>369</b>



**201-Thallium SPECT rest-redistribution and recovery of function.** Prediction of recovery of function using a maximal Tl-201 uptake of 60% is shown below. Findings for pre-operative 201-Th are expressed at Table 3 below.

**Table 3: Analysis of the dissynergic segments at rest echo: 201-Th vs. 2-DE**

	<b>2-DE +</b>	<b>2-DE –</b>	<b>TOTAL</b>
<b>201-Th +</b>	123	52	175
<b>201-Th –</b>	64	130	194
<b>TOTAL</b>	187	182	369

These results showed for DbE an overall sensitivity of 54%, a specificity of 88% and an accuracy of 80.5%. For 201-Th it was found an overall sensitivity of 70.2%, a specificity of 67% and an accuracy of 68%. There is a statistically significant difference for all these findings: for specificity, and accuracy of DbE and 201-Th in detecting viability as compared to 2-DE ( $P < 0.001$ ) and also between sensitivity ( $P < 0.01$ ).

In relation to the degree of rest segmental dysfunction the sensitivity, specificity and accuracy of DbE in predicting post-operative functional recovery was 65%, 85.3%, and 79.6%, respectively, for hypokinetic segments, and 46.5%, 88.3%, and 81.7%, respectively, for akinetic segments. In relation to the degree of rest segmental dysfunction the sensitivity, specificity and accuracy of 201-Th in predicting post-operative functional recovery was 80.2%, 56%, and 70%, respectively, hypokinetic segments, and it was 65.3%, 67.2%, and 66%, respectively, for akinetic segments.

## **DISCUSSION**

In patients with chronic coronary artery disease and reduced left ventricular function, a significant proportion of segments with preserved 201-Th uptake exhibit

an inotropic response only to combination of pharmacologic stress agents, with no contractile improvement in single stress echocardiography in the early post-operative period.<sup>51</sup> When functional recovery after successful revascularization is considered as the diagnostic gold standard 201-Th has a higher sensitivity than stress echocardiography either dobutamine, or dipyridamole, or both; this sensitivity gap is due to many reasons, but mainly to characteristics of thallium being able to interrogate more adequately the subepicardial spared viable myocytes by 201-Th.<sup>76</sup>

The specificity of all forms of pharmacologic stress echo is significantly better than 201-Th.

### **Pathophysiologic basis of myocardial viability recognition: the "viability cascade"**

Thallium and low-dose pharmacologic stress echo are all capable in identifying viable myocardium, but the underlying mechanisms of this recognition are different. Thallium demonstrates the ability of the myocardium to take up a cation by an active process that takes place at the level of the sarcolemma.<sup>57</sup> Stress echo assesses the ability of the cardiac muscle to increase its contraction in response to an inotropic stimulus, acting either directly on the myocardium through  $\beta$ -1 adrenergic stimulation with dobutamine, or primarily on the coronary arterioles through A<sub>2</sub>-adenosine receptor stimulation with dipyridamole.<sup>53</sup> These different cellular functions are not all simultaneously and equally present in viable myocardium, but are hierarchically ranked according to a sequence outlining a "viability cascade," which can be considered conceptually in the same way it occurs with the well-known "ischaemic cascade" – by which regional flow heterogeneity consistently precedes the regional wall dysfunction during transient ischaemia.<sup>58</sup> In more advanced levels of damage, intracellular glycogen accumulation and myofibrillar units drop out, offering

a morphologic substrate to the reduced or absent inotropic response to low-dose dobutamine infusion. This is likely to correspond to a more advanced form of cellular damage, by which only cellular functions strictly essential to cell survival – such as membrane integrity – are preserved.<sup>59</sup>

### **Comparison with previous studies**

After the pioneering study of **Pierard et al**<sup>59</sup> in patients evaluated early after an acute myocardial infarction, several studies have documented the usefulness of dobutamine echocardiography for the recognition of viable myocardium in patients with left ventricular dysfunction and chronic coronary artery disease.<sup>10,53,61-72</sup> Other studies had analysed sensitivity, specificity, and accuracy of DbE for prediction of reversible dysfunction following revascularization in patients with CAD. Confronting our results in terms of sensitivity, specificity, and accuracy with accumulated data (from 8 different publications),<sup>73</sup> the range of sensitivity was 74-91%, specificity 73-95%, and accuracy 73-88% (644 seg/235 pts). This shows that present results are in the range of sensitivity, specificity, and accuracy, comparable to this pooled data.

The relative value 201-Th uptake and contractile response to dobutamine in predicting functional recovery after revascularization has been assessed in a few studies,<sup>53</sup> and with different protocols,<sup>10</sup> and has been the object of a recent meta-analysis by **Bax et al**.<sup>73</sup> In this meta-analysis, thallium showed a high sensitivity (90%, comparable to the 70.2% that we observed in the present study) and a limited specificity (47%, comparable to the 67% that we observed in the present study). **Bax et al**<sup>73</sup> also point out to highest concordance rate between DbE and rest-redistribution perfusion scans, when besides the reversibility also the severity of the defect was considered as an indicator of viability, the concordance rate increases to 94%, when using a late reinjection protocol. Confronting our 201-Th results in terms of predictive

accuracy for functional improvement with a pool of data (from 8 different publications)<sup>75</sup> in where various 201-Th imaging protocols were used, the overall accuracy (%) was 76.1% (range 61-71%, 689 seg/146 pts) vs. 63% (369 seg/40 pts). This shows that present results are in the expected range.

The findings of this study are fully consistent with these previous reports, although some features are unique to the present study design: (1) different equipments has been used for both DbE and 201-Th imaging; (2) combined rest and stress (dobutamine) echocardiography in a direct fashion with thallium in the pre-operative with rest echocardiography in the post-operative in all patients that are being followed up, and a report on survival rates will we available at the end of study; (3) non-harmonic echocardiography was used (since at the time data was collected not all centres were able to offer this echo modality), and (4) 2 separate analyses were performed. As well as in a publication by Sicari et al,<sup>75</sup> with a "horizontal" gold standard of viability represented by thallium uptake and a "longitudinal" gold standard represented by functional recovery after revascularization for all techniques, sensitivity for thallium uptake was significantly higher and specificity comparatively lower in relation to dobutamine echocardiography. As stressed in this study, the addition of another stressor agent would increase the sensitivity without loose of specificity using echo methodology.

***Limitations of the present study.*** A limitation of our present results may be due to the time lag (average of 4 weeks) between revascularization and echocardiographic follow-up: a recovery is potentially detectable also after a longer period. Another limitation is that our patients have very damaged ventricles with much dyssynergy and a very depressed global function. It has been already shown that when there is

severe akinesis and also thinning this works favouring the echocardiography in terms of both sensitivity and specificity.<sup>41</sup>

In summary, it has been found that if a segment has no thallium uptake, it usually has no inotropic response, whereas the presence of thallium uptake may be associated with contractile response. When functional recovery is considered the gold standard, thallium has a superior sensitivity than dobutamine alone, but a lower specificity than low-dose pharmacologic stress echo.

### **Clinical implications**

Different tests have different features but, as well as, also utilising same stresses, clinical studies may have different features, dobutamine being the most used and also more specific. Thallium scintigraphy is again confirmed as less specific in predicting functional recovery.

There have been tentative explanations to clarify the observed differences (as in this study), for the higher sensitivity and lesser specificity of thallium. Either choosing to explain present findings by quoting **Baumgartner et al**<sup>56</sup> – "the concept that the varying mixture of scar and viable myocytes in a given segment is the main mechanism. Even so-called transmural myocardial infarctions rarely destroy all of the myocytes in a region of the myocardium. Virtually always some myocytes are spared, mostly in the subepicardial region", or choosing with the quotation that follows, based on the already referred article by **Kaul**, that says that there is "more myocardial viability than meets the eye,"<sup>26</sup> it is equally true that functional recovery is a physiologically important end-point with demonstrated prognostic impact.

As dobutamine echocardiography recruits post operative myocardial function in all the revascularised myocardial layers, but the contractile mechanisms that are responsible for systolic thickening comes predominantly from the subendocardial

fibbers, it may well be possible that not all viability detected by thallium imaging will be translated in an effective functional recovery after revascularisation. It is predictable that in the future the explanations will transpose the domain of mere speculations to well proved scientific truth.

Finally, according with what says **Udelson**<sup>76</sup> in his recent editorial article “authors ... demonstrated that carrying out a prospective randomised clinical trial comparing testing modalities in a rigorous way for their impact on clinical decision making and outcomes is feasible”. This should ideally be what cardiologists should stick with in their practice when dealing with myocardial viability detection.

When the prediction of functional recovery is the diagnostic end point, dobutamine echocardiography is more efficient than thallium in patients with a severely depressed left ventricular dysfunction.

## REFERÊNCIAS

1. Chor D, da Fonseca MJ, de Andrade CR, Waisman W, Lotufo PA. Doenças cardiovasculares: Panorama da mortalidade no Brasil. *In: Minayo MC (org). Os muito Brasis. Saúde e população na década de 80.* São Paulo – Rio de Janeiro: Hucitec/Abrasco, 1995. p.57-86.
2. Lazzaretti RS. *Estenose Carotídea Hemodinamicamente Significativa e Assintomática em Indivíduos com Obstrução Coronária Grave: Prevalência e Fatores de Risco.* [Dissertação], Porto Alegre:UFRGS;1996.
3. Velho FJP. *Associação entre efeito de contraste espontâneo na aorta torácica e eventos isquêmicos encefálicos recentes: um estudo através da ecocardiografia transesofágica.* [Tese], Porto Alegre:UFRGS;1999.
4. Pilger Filho. *Estudo comparativo da viabilidade miocárdica em áreas dissinérgicas ao ecocardiograma basal: cintilografia tomográfica com Tecnécio<sup>99m</sup>-mibi sob baixa dose de dobutamina e Tálcio<sup>201</sup> em repouso-redistribuição.* [Dissertação], Porto Alegre:UFRGS;2000.
5. Chor D, da Fonseca MJ, de Andrade CR. Doenças cardiovasculares: comentários sobre a mortalidade precoce no Brasil. *Arq Bras Cardiol* 1995;64:15-9.
6. Antman E, Braunwald E. Acute myocardial infarction. *In: Braunwald. Heart Disease – A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 1997.p.1184-288.
7. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968;18:538-42.
8. Picano E. *Avaliação ecocardiográfica da viabilidade miocárdica.* *In: Picano E. Graziosi P. (Tradução para a língua Portuguesa). Ecocardiografia de Estresse.* Rio de Janeiro: Revinter; 1999. p.129-47.

9. Ito BR, Libraty DH, Engler RL. Effect of transient coronary occlusion on coronary blood flow auto regulation, vasodilator reserve and response to adenosine in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:858-67
10. Torres MAR. *Viabilidade miocárdica residual pós-infarto do miocárdio: busca e resgate pelo eco-stress e pela adenossinergia*. [Tese], Porto Alegre: UFRGS;1995.
11. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. On behalf of the *ad hoc* Working Group. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 data base. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the GISSI-2 database. *Circulation* 1994; 88:416-29.
12. Picano E, Mathias W, Pingitore A, Bigi R, Previtali M, on behalf of the EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) study. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet* 1994;344:1190-2.
13. Picano E. *Ecocardiografia da Stress*. Springer-Verlag, Milano: 1994.p.131, 36-38.
14. Picano E, Torres MAR, Varga A. Stress Echocardiography, Myocardial Viability and Residual Ischemia. *International Symposium on Cardiological Intensive Care '95* – Venice Lido, May 16-19, 1995.
15. Lee KS, Marwick TH, Sebastian AC, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90:2687-94.



16. Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P et al. Influence of infarct-zone viability on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:3353-9.
17. Aakhus S, Maehle J, Bjoernstad K. A new method for echocardiographic computerized three-dimensional reconstruction of left ventricular endocardial surface: in vitro accuracy and clinical repeatability of volumes. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:571-81.
18. Cigarroa CG, deFilippi 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. *Circulation* 1993;88:430-6.
19. Depre C, Vanoverschelde JL, Melin JA et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995;268:H1265-H1275.
20. Augenstein KF, McVeigh ER, Young AA. Magnetic resonance imaging and ventricle mechanics. *Philos T Roy Soc A*. 2001;359:1263-75.
21. Yong YQ, Nagueh SF, Shimoni S, et al. Deceleration time in ischemic cardiomyopathy - Relation to echocardiographic and scintigraphic indices of myocardial viability and functional recovery after revascularization. *Circulation* 2001;103:1232-37.
22. Barilla F, Gheorghiade 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.

23. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-20.
24. Vandenberg EK, Popma JJ, Dehmer GJ, et al. Reversible segmental left-ventricular dysfunction after coronary angioplasty. *Circulation* 1990;81:1210-6.
25. Pagano D, Lewis ME, Townend JN, et al.. Coronary revascularisation for postischaemic heart failure: how myocardial viability affects survival HEART 1999;82: 684-8.
26. Kaul S. There may be more to myocardial viability than meets the eye! *Circulation* 1995;**92**:2790-3.
27. Kim CB, Braunwald E. Potential Benefits Of Late Reperfusion Of Infarcted Myocardium - The Open Artery Hypothesis *Circulation*. 1993;88:2426-36.
28. Khoury V, Spicer D, Lim R, et al. Revascularization reduces remodelling in patients with viable myocardium after infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:389A-389A.
29. Marzullo P, Parodi O, Picano E, et al. Imaging of myocardial viability: a head-to-head comparison among nuclear, echocardiographic, and angiographic techniques. *Am J Cardiac Imaging* 1993;71:143-51.
30. Sutton MGS, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction - Pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000;101:2981-8.
31. Mann DI, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart - breaking the tie that binds. *Circulation* 1998;98:1699-1702.
32. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* 1987;75:299-306.

33. Lavie CJ, Okeefe JH, Chesebro JH, Clements IP, Gibbons RJ. Prevention of late ventricular dilatation after acute myocardial-infarction by successful thrombolytic reperfusion. *Am J Cardiol* 1990;66:31-6.
34. Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, Smith SC, Gersh BJ, Wun CC, Moye L, Rouleau JL, Rutherford JD, Pfeffer MA, Braunwald E. Effect of Infarct Artery Patency on Prognosis After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1995;92:1101-9.
35. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, Boerwinkle E, Hobbs HH, Hillis LD. Relation of plasma lipoprotein(A) to infarct artery patency in survivors of myocardial-infarction. *Circulation* 1993;88:935-40.
36. Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM, Howalker WL, Healy RW, Shubrooks SJ, Muller JE. Patent infarct-related artery is associated with reduced long-term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia and an ejection fraction <50%. *Circulation* 1996;93:1496-1501.
37. White HD, Cross DB, Elliott JM, et al. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary-artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:61-7.
38. Parodi O. Non invasive assessment of residual viability in pos-myocardial infarction patients: role of nuclear techniques. *Rev Port Cardiol* 1993;12:1055-63.
39. Baer FM, Deutsch HJ, Theissen P, Sechtem U. Stress echocardiography versus magnetic resonance imaging. *In: Picano E. Stress Echocardiography. 3<sup>rd</sup> Edition.* Berlin: Springer, 1997.p.282-5.
40. 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.

41. Cwaig JM, Cwaig E, Nagueh SF, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to redistribution Tl-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:152-61.
42. Sakamaki T, Corday E, Meerbaum S, Torres MAR, Fishbein MC, Y-Rit J, Aosaki N. Relation between myocardial injury and postextrasystolic potentiation of regional function measured by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:52-62.
43. Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, Becker LC, Bulkley BH, Garrison JG, Hutchins GM, Kallman CA, Weisfeldt ML. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981;63:739-50.
44. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862-79.
45. Torres MAR, Torres BAR. Viabilidade Pós-Infarto do Miocárdio. *In: Mesquita ET. Semiologia Cardiovascular. 1ª Edição. Rio de Janeiro:Atheneu: no prelo*
46. Iskandrian AS, Heo J et al. Myocardial viability: methods of assessment and clinical relevance. *Am Heart J* 1996;132:1226-35.
47. Nohara R, Kambara H, et al. Stress scintigraphy using single photon emission computer tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984;53:1250-4.

48. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part 2. American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Card* 1999;6:G47-84.
49. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.
50. Picano E, Ostojic M, Varga A, Sicari R, Djordjevic-Dikic A, Nedeljkovic I and Torres M, Combined low dose dipyridamole-dobutamine stress echocardiography to identify myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1422-8.
51. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: Schiller NB, Shah PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-67.
52. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B. Value of rest thallium-201/technetium-99m sestamibi and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993;71:166-72.
53. Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, *et al.*, Identification of hibernating myocardium: comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest-redistribution thallium-201 tomography and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**:985-93.
54. Marzullo P, Parodi O, Picano E, et al. Imaging of myocardial viability: a head-to-head comparison among nuclear, echocardiographic, and angiographic techniques. *Am J Cardiac Imaging* 1993;71:143-51.
55. Diamond G. Limited assurance. *Am J Cardiol* 1989;63:99-100.

56. Baumgartner H, Porenta G, Lau YK, Wutte M, Klaar U, Mehrabi M, Siegel RJ, Czernin J, Laufer G, Sochor H, Schelbert H, Fishbein MC, Maurer G. Assessment of Myocardial Viability by Dobutamine Echocardiography, Positron Emission Tomography and Thallium-201 SPECT. Correlation With Histopathology in Explanted Hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1701-8.
57. Heyndricks CR, Baic H, Nelkins P, Leusen Fishbein MC and Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion. *Am J Physiol* 1978;234:H653-H660.
58. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel R, Katsiyiannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995;91:990-8.
59. 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.
60. Arnese MR, Cornel JH, Salustri A, Maat APWM, Elhendy A, Rejis AEM, Ten Cate F, Keane D, Balk AHMM, Roelandt JRTC, Fioretti PM Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201-Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1995;91:2748-52.
61. Kostopoulos KG, Kranidis AI, Bouki KP, Antonellis JP, Kappos KG, Rodogianni FE, Zamanis NJ, Tavernarakis AG, Lolias CT, Anthonopoulos LP. Detection of myocardial viability in the prediction of improvement in left ventricular function after successful coronary revascularization by using the dobutamine stress

- echocardiography and quantitative SPECT rest-redistribution-reinjection 201-Tl imaging after dipyridamole. *Angiology* 1996;**47**:1039-46.
62. Haque T, Furukawa T, Takahashi M, Kinoshita M. Identification of hibernating myocardium by dobutamine stress echocardiography: comparison with thallium-201 reinjection imaging. *Am Heart J* 1995;**130**:553-63.
63. Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, Gerber BL, De Kock M, Dion R, Wijns W, Melin JA. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:432-42.
64. Charney R, Schwinger ME, Chun J, Cohen MV, Nanna M, Menegus MA, Wexler J, Fransco HS, Greenberg MA. Dobutamine echocardiography and resting-redistribution thallium-201 scintigraphy predicts recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization. *Am Heart J* 1994;**128**:864-9.
65. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiariello M. Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: rest hour-24-hour 201 Tl tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996;**94**:2712-9.
66. Qureshi U, Nagueh SF, Afridi I, Vaduganathan P, Blaustein A, Verani MS, Winters WL, Zoghi WA. Dobutamine echocardiography and quantitative rest-redistribution 201-Tl uptake and comparative prediction of recovery of function. *Circulation* 1997;**95**:626-35.

67. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
68. Senior R, Glenville B, Basu S, B.S. Sridhara BS, E. Anagnostou E, R. Stanbridge R, S.J. Edmondson SJ, C.E. Handler CE, E.B. Raftery EB, and A. Lahiri A. Dobutamine echocardiography and thallium-201 imaging predict functional improvement after revascularization in severe ischemic left ventricular dysfunction. *Br Heart J* 1995;74:358-64.
69. Perrone-Filardi P, Pace P, Prastaro M, Piscione F, Betocchi S, Squame F, Vezzuto P, Soricelli A, Indolfi C, Salvatore M. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:2556-65.
70. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:617-26.
71. De Filippi CR, Willett DWL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2863-8.



72. Vanoverschelde JJ, Pasquet A, Melin JA. Echocardiographic Techniques for Assessment of Myocardial Viability. *In: Marwick TH. Cardiac Testing & Imaging. New York: Churchill Livingstone, 1996. p. 475-90.*
73. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.
74. Franken PR, De Geeter FW. Optimal SPECT Technique for Assessing Myocardial Viability. *In: Marwick TH. Cardiac Testing & Imaging. New York: Churchill Livingstone, 1996. P.385-415.*
75. Sicari R, Varga A, Picano E, Borges AC, Gimelli A, Marzullo P. Comparison and combination of dipyridamole and dobutamine during echocardiography with thallium scintigraphy to improve viability detection. *Am J Card* 1999;83:6-10.
76. Udelson JE. Testing our tests: surrogate end points versus driving patient management and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:89-92.