

Implicações Práticas da Pesquisa de Viabilidade Miocárdica

Practical Implications of Myocardial Viability Studies

Wilter dos Santos Ker,¹ Thais Helena Peixoto Nunes,¹ Marcelo Souto Nacif,² Claudio Tinoco Mesquita¹

Setor de Medicina Nuclear - Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil¹

Serviço de Radiologia - Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ - Brasil²

Resumo

Diversos métodos não invasivos, como novos exames de imagem, vem sendo aprimorados, a fim de somar esforços com os atuais em estimar o prognóstico de pacientes pós-injúria miocárdica. Este prognóstico é proporcional à viabilidade miocárdica, a qual tem sua avaliação reservada para pacientes portadores de doença arterial coronariana e insuficiência ventricular esquerda. Enquanto a viabilidade miocárdica se mostra como a capacidade de recuperação funcional do músculo com disfunção por redução de oxigênio fornecido por artérias coronárias obstruídas, a hibernação consiste na própria recuperação funcional após intervenções.

Este artigo propõe uma revisão sobre as bases fisiopatológicas do processo de viabilidade, métodos diagnósticos disponíveis, prognóstico e perspectivas para o futuro acerca dessa condição. Realizou-se pesquisa de busca bibliográfica informatizada em bases eletrônicas de dados, como PubMed, Lilacs, Cochrane e Scielo, onde foram selecionados os estudos de acordo com critérios pré-determinados.

Os estudos demonstram a capacidade de várias técnicas de imagem de identificar tecido viável em regiões disfuncionais do ventrículo esquerdo em decorrência de lesões em artérias coronárias. Estas técnicas podem identificar pacientes com potencial benefício da revascularização miocárdica e orientar o tratamento mais adequado.

Introdução

A avaliação de viabilidade miocárdica por métodos não invasivos de imagem, fomenta atualmente diversas pesquisas, na busca pelos padrões de exames mais promissores e detentores de alta sensibilidade. Os resultados revelam a importância de uma avaliação correta dessa condição, indispensável para estratificação de risco e seleção de pacientes aptos à revascularização miocárdica. Por conta de a função cardíaca não ser uma variável dicotômica, alguns de seus aspectos medidos por meio de uma imagem podem não ser mensuráveis por

outro método de avaliação. Quando observados isoladamente, parâmetros como fração de ejeção, tamanho de cicatriz, da isquemia e da remodelação, além da duração da disfunção são úteis na orientação da estratégia terapêutica.^{1,2}

Um estudo piloto,³ porém, trabalhou uma abordagem multimodal de viabilidade, o que demonstrou maior valor dessas variáveis quando analisadas em combinação, pois permitem caracterização mais fidedigna da função do miocárdio. Por falta de maiores estudos, exames de imagem baseados em avaliação multimodal ainda não são recomendados. Cabe ressaltar que, mesmo a presença de miocárdio viável em grande área cardíaca sendo fator importante na decisão da revascularização, essa deve ser baseada na clínica apresentada pelo paciente, na evidência de isquemia, anatomia coronária e na função global e regional do ventrículo esquerdo (VE).⁴

A detecção da viabilidade miocárdica é um desafio frequente e de expressiva importância clínica, pois pode ser necessária em pacientes com o uso de terapia trombolítica pós-infarto, além de auxiliar certos cirurgiões e cardiologistas no estabelecimento de melhor conduta terapêutica entre estratégia intervencionista, angioplastia ou uso de revascularização miocárdica.⁵ Esta avaliação vem a ser especialmente importante nos casos em que a revascularização miocárdica é considerada, haja vista as elevadas taxas de mortalidade e morbidade perioperatórias desses pacientes.⁶

Técnicas com base na Medicina Nuclear possuem grande sensibilidade na investigação de viabilidade, enquanto as técnicas responsáveis por avaliar reserva contrátil apresentam maior especificidade na avaliação. Alguns métodos de imagem, como tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET), cintilografia miocárdica, ecocardiograma com dobutamina e ressonância magnética cardíaca (RMC) têm seus resultados exaustivamente pesquisados, na tentativa de reconhecimento do melhor método para investigação miocárdica.⁷

Fisiopatologia

A viabilidade miocárdica refere-se aos cardiomiócitos vivos após injúria miocárdica, de acordo com função microscópica celular, metabólica e contrátil. O miocárdio é dito viável quando apresenta disfunção ventricular sem necrose tecidual, o que garante sua capacidade de recuperação funcional após a normalização do suprimento vascular. Dentro desse contexto, “miocárdio atordoado” e o “miocárdio hibernante” são subdivisões que, apesar de apresentarem características diferentes, a hibernação pode ser uma adaptação aos repetitivos episódios do chamado “miocárdio atordoado”, segundo Chareonthaitawee et al.⁸ (Figura 1).

Palavras-chave

Sobrevivência de Tecidos; Diagnóstico por Imagem; Revascularização Miocárdica / cirurgia; Miocárdio Atordoado / fisiopatologia.

Correspondência: Wilter dos Santos Ker •

Rua Aroazes, 180, Apt 903. CEP 22775-060, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: wiltersker@hotmail.com

Artigo recebido em 22/08/2017, revisado em 16/11/2017, aceito em 12/12/2017

DOI: 10.5935/abc.20180051

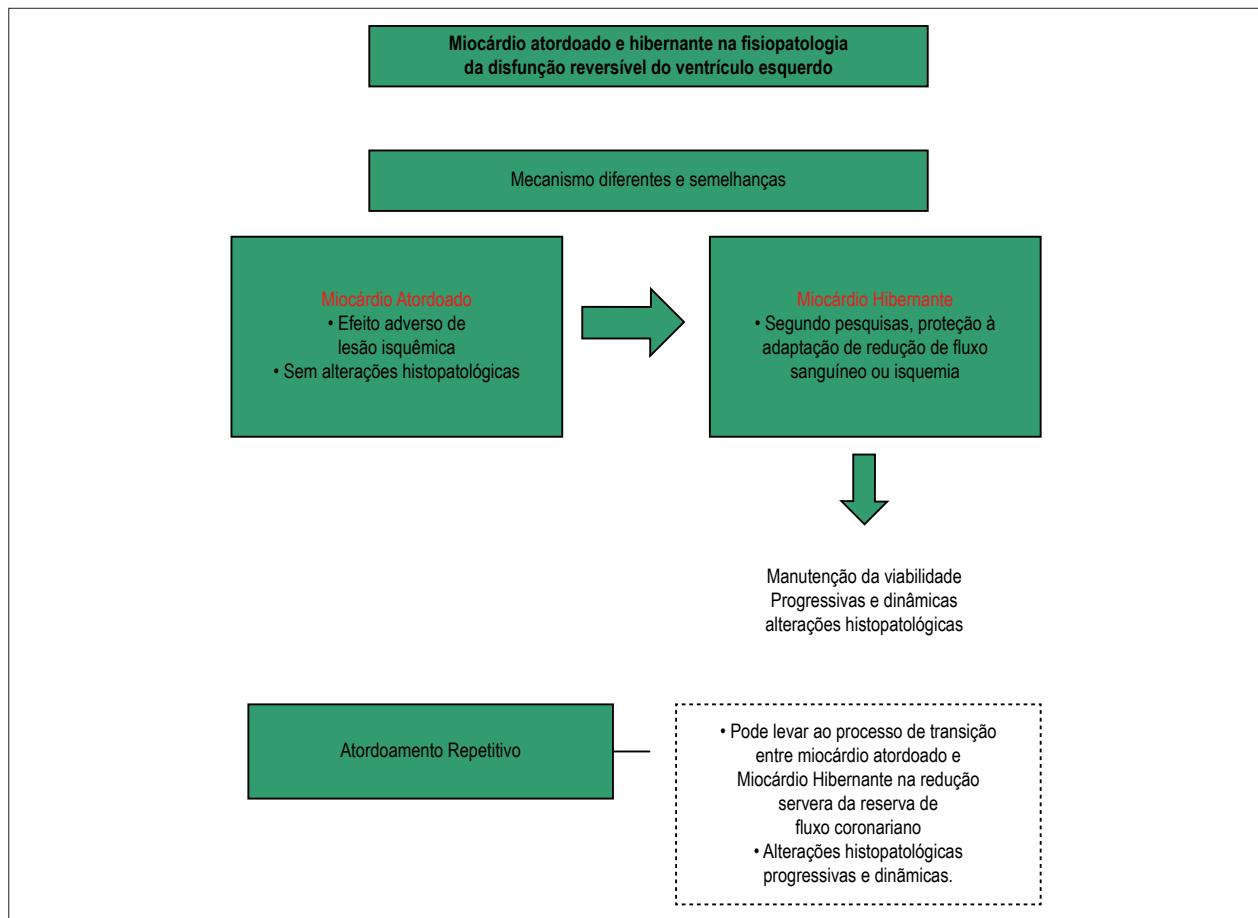


Figura 1 – Características principais da fisiopatologia do miocárdio atordoado e hibernante [baseado em Chareonthaitawee et al.⁹]

O “miocárdio atordoado” recebe esta denominação, pois resulta de rápido episódio de oclusão coronária grave, com posterior restauração do fluxo sanguíneo coronário. A abrupta diminuição do fluxo causa disfunção contrátil, que persiste, mesmo após este ser restaurado. Há, geralmente, mínima necrose, mas a função ventricular pode permanecer prejudicada por tempo prolongado, o que pode variar de horas a semanas. Um grupo de pesquisadores,⁹ avaliando a função ventricular em pacientes com coronariopatia, demonstraram que episódios repetitivos de isquemia podem levar a um atordoamento cumulativo, que contribui para o desenvolvimento da disfunção ventricular esquerda crônica pós-isquêmica. Um fator relevante é que graus semelhantes de disfunção ventricular esquerda em pacientes distintos podem estar associados a diferenças significativas da proporção de viabilidade miocárdica. Além disso, a viabilidade não está relacionada com a espessura de parede miocárdica, haja vista que afinamento de parede ventricular não significa ausência de viabilidade miocárdica.¹⁰

“Miocárdio hibernante” tem sido definido como regiões com grave disfunção sistólica com evidência de hipoperfusão em repouso;³ representa um miocárdio com celularidade preservada, porém com fluxo sanguíneo reduzido, o que leva à função ventricular deprimida,

mesmo em repouso.¹¹ O postulado inicial sobre miocárdio hibernante caracterizava-o como adaptação à hipoperfusão crônica, porém não tão significativo a ponto de provocar infarto do miocárdio¹² e foi apoiado por estudos de áreas miocárdicas disfuncionais e com reduzido fluxo sanguíneo, que foram analisadas por RMC e técnicas de imagem PET.^{13,14} A patogênese do miocárdio hibernante, contudo, ainda não foi elucidada e é motivo de estudos; acredita-se, entretanto, estar condicionada a uma possível redução da regulação funcional por comprometimento mitocondrial, a fim de proteger a célula muscular cardíaca do fenômeno isquêmico.^{11,15} Sabe-se, porém, que a hibernação carrega consigo alterações celulares e extracelulares, que podem estar ligadas ao tempo de reversibilidade do processo,¹² que pode variar de dias até 14 meses.^{16,17}

Implicações clínicas

A avaliação de viabilidade pode contribuir de modo significativo na identificação dos pacientes nos quais o procedimento de revascularização pode levar à benefício, em especial melhora da função ventricular e da sobrevivência. Para demonstrar a utilidade clínica da demonstração de viabilidade, uma metanálise foi feita com 24 estudos que avaliavam diferentes técnicas de detecção de viabilidade nos

portadores de doença arterial coronariana (DAC) crônica e disfunção miocárdica. A taxa de mortalidade anual no grupo com viabilidade miocárdica e em tratamento medicamentoso foi de 16%, contrastando com a taxa de mortalidade anual de 3,2% do grupo submetido à revascularização.^{18,19}

Nos pacientes portadores de DAC, a disfunção ventricular esquerda pode ser causada por uma combinação de áreas de miocárdio viáveis e áreas de fibrose. A avaliação do músculo cardíaco com métodos de imagem oferece a possibilidade de identificar a localização, a quantidade de viabilidade presente no miocárdio disfuncional e a exequibilidade de revascularização anatômica, o que é essencial no planejamento terapêutico desses pacientes.¹¹

Esta revisão propõe-se a abordar as bases fisiopatológicas do processo de viabilidade, métodos diagnósticos disponíveis, prognóstico e perspectivas de desenvolvimento dessa condição. Realizou-se pesquisa de busca bibliográfica informatizada nas bases eletrônicas de dados: PubMed, Lilacs, Cochrane e Scielo, em que foram selecionados os estudos de acordo com critérios pré-determinados.

Métodos

Para satisfazer o objetivo do estudo e atingir o resultado proposto, foi realizada uma revisão descritiva da literatura científica com os estudos que avaliaram a acurácia diagnóstica dos mais diversos exames de imagem para mensuração de viabilidade miocárdica. Foram incluídos tanto demonstrando superioridade singular de determinado método de visualização por alguns, quanto comparando efetividade de métodos de imagem entre si, a partir da análise de outros autores.

Crítérios de inclusão

Tipos de estudo: Foram incluídos como artigos de revisão, os estudos que objetivaram mostrar a efetividade de exames de imagem em mensurar a viabilidade miocárdica pós-isquemia miocárdica.

População: os estudos selecionados envolvem pacientes cardiopatas, com história de infarto do miocárdio.

Crítérios de exclusão:

Foram excluídos estudos sem a descrição clara dos protocolos empregados para realização dos métodos diagnósticos avaliados, estudos sem a descrição da análise estatística empregada e estudos que não obedeciam aos critérios supracitados.

Busca na base de dados:

Foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas para busca da literatura:

- PubMed/MEDLINE: Base de dados norte-americana que representa uma das maiores na área de saúde, com referências às revistas científicas sem limitação de data.

Foram utilizados os seguintes descritores para a busca no portal Pubmed: Myocardial viability; PET; CT; SPECT; Resonance Magnetic myocardial; Echocardiography.

- LILACS: Base de dados que integra o Sistema BIREME e envolve diversas revistas científicas, teses e livros.

Para a busca na base LILACS, foram utilizados os termos: Viabilidade do Miocárdio E estudos de viabilidade.

- COCHRANE: Base de dados com foco principal em revisões sistemáticas.

Na base COCHRANE, foram utilizados os termos "Myocardial viability".

Métodos diagnósticos

Avaliação de Viabilidade Miocárdica com Ecocardiograma com Dobutamina

A utilização da ecocardiografia de estresse com Dobutamina para a detecção de viabilidade miocárdica é um método eficaz nas fases aguda e crônica da DAC,²⁰ e seguro, com baixa incidência de eventos significativos²¹ (em torno de 0,5%).^{21,22} Este método apresenta valores favoráveis de sensibilidade (entre 77% e 89%) e de especificidade (entre 68% e 93%) não só na fase pós-infarto do miocárdio,^{23,24} como também na fase crônica da DAC, 82% e 92%, respectivamente, conforme demonstrado por Marzullo e cols.²⁵

Avaliação da Viabilidade Miocárdica com a cintilografia com Sestamibi-^{99m}Tc e potencialização com nitratos

Na avaliação da viabilidade miocárdica de rotina, uma técnica amplamente disponível é a cintilografia com Sestamibi-^{99m}Tc utilizando nitratos para potencialização da perfusão. Os nitratos permitem melhorar o padrão do fluxo nos vasos estenosados e colaterais, responsáveis pela irrigação de áreas hipoperfundidas, o que aumenta o potencial de detecção de tecido viável, em especial com o Sestamibi-^{99m}Tc.¹¹ Esse potencial de detecção é garantido graças ao fato de absorção e retenção de sestamibi serem dependentes de perfusão, integridade de membrana celular e potencial de membrana (função mitocondrial), sendo esses, portanto, os marcadores de tecido viável.²⁵⁻²⁷ Schinkel AF et al.,²⁸ constataram que, após o uso de nitratos, a imagem com Sestamibi-^{99m}Tc tem uma sensibilidade de 81% e especificidade de 69% para presença de viabilidade, resultado que se mostra inferior à avaliação pelo PET-FDG-^{18F}.²⁸ Na Figura 1, ilustramos um caso onde o defeito perfusional em repouso, atribuído inicialmente à área de infarto, apresentou normalização após a abertura da oclusão coronária na artéria descendente anterior, demonstrando miocárdio viável. Estes achados demonstram a limitação prática da interpretação das imagens com Sestamibi-^{99m}Tc para detecção de fibrose miocárdica e viabilidade.

Na maioria dos estudos sobre Sestamibi-^{99m}Tc adicionado à nitrato, são obtidos dois padrões de imagens: imagem de repouso e imagem nitrato-aumentada. A reversibilidade da lesão (por preenchimento) é considerada como indicativo de viabilidade. Sciagra et al.,²⁹ estudaram 105 pacientes com DAC crônica e disfunção ventricular esquerda submetidos à imagem por sestamibi com nitrato, demonstrando que o preditor mais importante de prognóstico foi o número de áreas disfuncionais não revascularizadas com miocárdio viável, obtidas por imagens usando Sestamibi-^{99m}Tc.^{28,29} (Figura 2).

Avaliação da viabilidade miocárdica com Tálío²⁰¹

O Tálío²⁰¹, tem algumas limitações para o seu uso de rotina, pois tem maior meia-vida física, possui relativa baixa energia dos fótons e baixo fluxo de fótons, gerando imagens de menor taxa de contagens, o que pode acarretar mais artefatos de atenuação e, conseqüentemente, imagens de qualidade sub-ótima.⁴

Entretanto, o Tálío²⁰¹ tem a vantagem de apresentar um transporte ativo para interior da célula miocárdica, o que aumenta a sua acurácia para detecção do miocárdio viável. Para tanto, dois protocolos são mais frequentemente empregados: estresse-redistribuição-reinjeção e o repouso-redistribuição. Enquanto o primeiro foca em dados sobre isquemia induzida pelo esforço e viabilidade, o segundo se restringe a informações restritas à viabilidade²⁶ (Figura 3).

A cintilografia de perfusão por Tálío²⁰¹ pode mostrar diferentes defeitos de perfusão, que variam numa faixa de totalmente reversíveis à irreversíveis. Essa classificação varia de acordo com o grau de melhora na atividade das imagens tardias.⁷

Os critérios de especificidade e sensibilidade do método foram analisados por Schinkel et al.,²⁸ a partir de metanálise que apresentou sensibilidade de 87% e especificidade de 54% na predição de recuperação pós-revascularização. Alguns estudos sugerem que a melhora da função sistólica não é obrigatória para acarretar benefício clínico, sendo observado melhor prognóstico, apesar de não se encontrar melhora da fração de ejeção de alguns pacientes.^{4,11,26,28}

Avaliação da Viabilidade Miocárdica com FDG-¹⁸F PET

O FDG-¹⁸F PET é considerado o padrão-ouro dentre as diversas modalidades de imagem disponíveis.^{30,31} A fluordesoxiglicose (FDG) é utilizada para avaliar o metabolismo de glicose cardíaco, por ser um análogo deste carboidrato. Dessa forma, a captação do marcador nos miócitos é similar à utilização de glicose.⁴

Em estados de jejum alimentar, o miocárdio utiliza de modo preferencial ácidos graxos livres como fonte de energia, enquanto no período pós-prandial, recorre à glicose (com níveis maiores de insulina circulantes).⁵ Como o metabolismo

dos ácidos graxos livres é dependente de oxigênio, na vigência de isquemia miocárdica, há preferência por consumo de glicose (via glicolítica), sendo este consumo a marca do miocárdio viável.^{5,32-35}

O PET com FDG-¹⁸F tem sensibilidade e especificidade médias de 92% e 63%, respectivamente, quando avaliam a probabilidade de melhoria funcional do músculo pós-revascularização. Grande parte dos estudos utilizam dados comparativos de perfusão e da captação de FDG-¹⁸F, sendo as áreas hipoperfundidas que apresentam metabolismo de glicose preservado as áreas de miocárdio viável.^{26,28,32-34} (Figura 4).

A melhora global do VE também pode ser verificada pelo FDG-¹⁸F. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) tem uma melhora média de 37% para 47% em pacientes com viabilidade miocárdica detectada pelo PET com FDG-¹⁸F após revascularização. Naqueles que não possuíam essa condição, a FEVE permaneceu praticamente inalterada (39% x 40%).^{31,34-39}

Avaliação da Viabilidade Miocárdica com tomografia computadorizada (TC)

A TC é a técnica mais recente e amplamente utilizada para realização de angiografia coronariana. Atualmente, há três técnicas diferentes de TC cardíaca: angiografia coronariana, com contraste iodado e a não contrastada. Todas apresentam capacidade de fornecer informações sobre viabilidade miocárdica.⁴⁰⁻⁴²

A angiografia coronariana por TC apresenta elevado valor preditivo negativo (>95%) na exclusão de DAC epicárdica, desenvolvendo papel crescente na avaliação de pacientes com dor torácica. Pode ainda fornecer informações importantes na avaliação de pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, na suspeita de cardiopatia congênita ou de anomalia coronariana.⁴²

A TC com realce tardio utiliza princípio similar à ressonância magnética (RM) com gadolínio para estudo de imagem de cicatriz miocárdica. O contraste iodado da TC acaba por aumentar as unidades de Hounsfield nos tecidos que apresentem contraste, graças à atenuação dos raios X

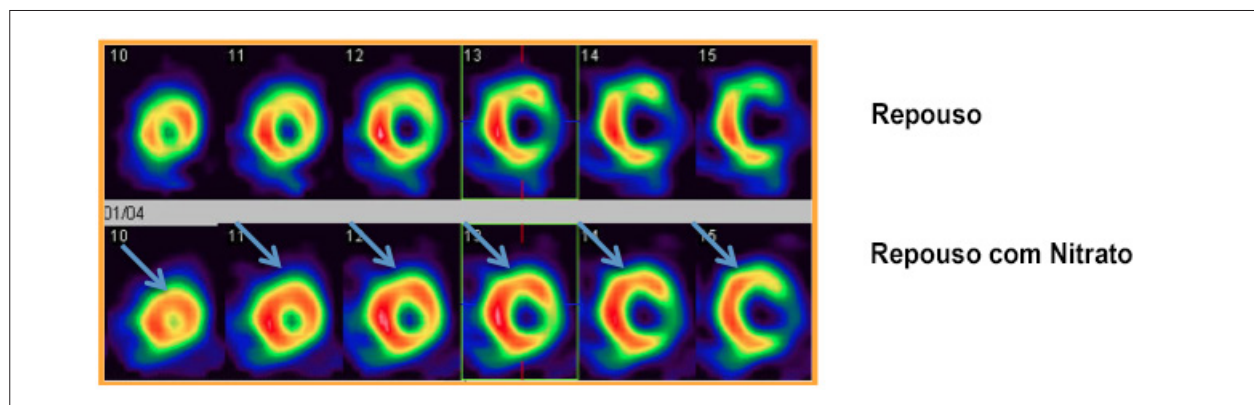


Figura 2 – Cintilografia de Perfusão Miocárdica com Sestamibi-^{99m}Tc etapa repouso nas imagens da linha superior e Sestamibi-^{99m}Tc etapa repouso com nitrato nas imagens da linha inferior, mostrando melhora do padrão perfusional nos segmentos anterior (apical, médio e basal) e ântero-lateral (médio e basal)

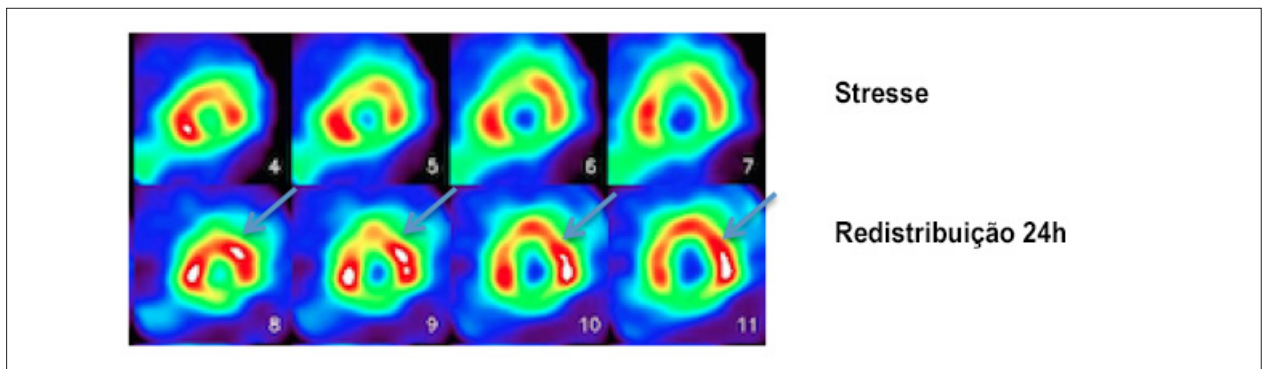


Figura 3 – Cintilografia de Perfusão Miocárdica para pesquisa de Viabilidade do Miocárdio com $T\acute{a}lio^{201}$, etapa stresse na linha superior e etapa de redistribuição 24 horas após a injeção do radiotraçador $T\acute{a}lio^{201}$ nas imagens da linha inferior, revelando melhora da perfusão nos segmentos anterior (apical, médio e basal) e ântero-lateral (médio e basal), infero-lateral (médio e basal).

desse método de imagem. Assim, o músculo cardíaco pode ser visualizado na fase arterial precoce sugerindo obstrução de natureza macro ou microvascular. Ao ser observado com 5 a 10 minutos após injeção de contraste iodado com aumento do realce, a obstrução é sugestiva de infarto, pelo acúmulo de contraste extracelular.^{41,42}

Por último, a TC não contrastada pode revelar aneurismas calcificados do ventrículo esquerdo, por obter imagens semelhantes às obtidas durante as varreduras de correção de atenuação ou escore de cálcio.^{41,42}

Algumas vantagens que a TC cardíaca traz são a possibilidade de realização em conjunto com a TC coronariana, necessitando somente de acréscimo de alguns minutos ao protocolo da angiografia; alta resolução espacial, sendo de grande valor na avaliação de pequenos infartos; resolução praticamente isotrópica e reconstrução 3D fidedigna de dados, pela pequena espessura de cortes; possibilidade de realização do exame em pacientes portadores de marca-passos e outros dispositivos metálicos. Como desvantagens, entretanto, pode-se citar a necessidade de maior carga radioativa para aquisição de imagens adicionais após imagem coronariana, e capacidade de localização do infarto e transmuralidade pior quando comparada à RMC.⁴³

Avaliação da viabilidade miocárdica com RM

A RM é um método de grande eficiência para pesquisa de viabilidade miocárdica²⁶ e vem desempenhando importante papel na prática clínica, sendo considerado por muitos também como padrão-ouro da avaliação da função ventricular esquerda. A RM permite avaliar a disfunção ventricular esquerda por doença isquêmica crônica, por meio da avaliação de reserva contrátil com dobutamina de baixa dose e, mais importantemente, a presença de fibrose pela avaliação do realce tardio por gadolínio. Em sua meta-análise, Romero et al.,⁴⁴ concluem que RM com dobutamina em baixa dose apresenta elevada sensibilidade e especificidade (81% e 91%, respectivamente), enquanto RM com realce tardio por gadolínio possui 95% de sensibilidade e 51% de especificidade, e alta precisão na determinação

de parâmetros, como fração de ejeção, volume e massa do VE, movimento da parede regional e espessamento do miocárdio.^{45,46} A espessura da parede do VE ao final da diástole é importante para o afastamento de viabilidade.

A mais notável característica da RM é a alta resolução espacial. Por isso, ganha destaque no diagnóstico de áreas isquêmicas que não conseguem ser detectadas por outros métodos, graças à qualidade de imagem superior. A RM também pode ser particularmente útil na avaliação de fluxo sanguíneo do miocárdio em repouso nas regiões hibernantes de uma coronária estenosada e na melhoria da contratilidade miocárdica local após revascularização coronariana.^{13,47}

O uso do gadolínio como meio de contraste na RM possibilita a detecção de efeitos de perfusão, obstrução microvascular e a diferenciação entre necrose transmural e necrose subendocárdica.⁴⁸ O gadolínio tem baixo risco de nefrotoxicidade, exceto nos portadores de insuficiência renal terminal, em que pode haver o risco de toxicidade sistêmica. Os agentes gadolínio-quelados distribuem-se no espaço extracelular, não penetram em células com membranas intactas, porém podem se acumular nos miócitos com ruptura de membrana (por infarto agudo do miocárdio, por exemplo) e em áreas de fibrose¹⁰ (Figura 5).

A probabilidade de recuperação da função após a revascularização é proporcional à natureza transmural do infarto agudo do miocárdio. Um indicador muito importante sobre melhoria da função miocárdica é a quantidade de realce tardio observado na RM, pois há redução progressiva da melhora na função à medida que ocorre o aumento da origem transmural do tecido cicatricial. Kim et al.,⁴⁶ avaliaram a capacidade do realce tardio miocárdico avaliado pela RM prever a recuperação funcional após revascularização miocárdica. Cerca de 80% dos segmentos com < 25% de fibrose transmural apresentaram recuperação funcional após revascularização, enquanto que somente 10% dos segmentos com transmuralidade > 50% recuperaram após revascularização. Selvanayagam et al.,⁴⁷ mostram a RM por realce tardio como um poderoso preditor de viabilidade pós revascularização, sugerindo importância para este método diagnóstico na avaliação clínica de viabilidade.

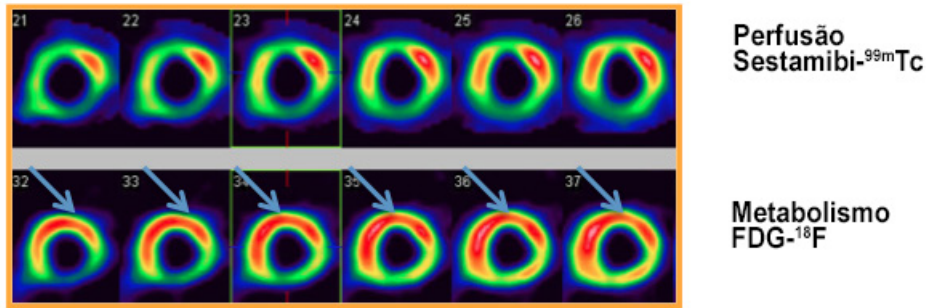


Figura 4 – Cintilografia de perfusão do miocárdio com Sestamibi-^{99m}Tc na linha superior e PET FDG-¹⁸F para pesquisa de viabilidade miocárdica na linha inferior, revelando melhora da perfusão/metabolismo nos segmentos anterior (apical, médio e basal), septo-apical, ântero-spetal (médio e basal) e infero-septal (médio e basal), padrão “mismatch”.

A espessura da parede do VE pode trazer informações importantes sobre a presença de viabilidade. Estudo de Schinkel et al.,²⁶ apontou que espessura menor que 5 mm ao final da diástole está associada a uma menor probabilidade de não recuperação da função após revascularização.

Como consequência destas análises, pode-se prever que segmentos com espessura de parede inferior à 5,5 mm na fase final da diástole nunca mostram recuperação funcional após cirurgia. Além disso, os segmentos com 5,5 mm de espessura nem sempre mostram melhora na sua função após a revascularização, ficando dependentes da possível relação com a presença de infarto de característica não transmural. Esses segmentos contêm tecido cicatricial em camada subendocárdica, com viabilidade residual no epicárdio. Dessa forma, um afinamento significativo da parede indica tecido cicatricial, com pouca probabilidade de recuperação pós revascularização; entretanto, evidências sugerem que a recuperação pode ocorrer, mas deve ser excluído tecido cicatricial na RM.¹⁰

Gerber et al.,⁴⁹ demonstraram que a RM cardíaca foi de grande importância na diferenciação entre o grupo com miocardiopatia isquêmica e disfunção grave de VE que se beneficiaria da revascularização miocárdica. A RM cardíaca pode, definitivamente, ser realizada em toda miocardiopatia isquêmica com disfunção do VE para caracterização de viabilidade miocárdica.⁵⁰ As grandes limitações dessa técnica, entretanto, são o elevado custo, a dificuldade em realizar o exame em pacientes com dispositivos implantados e a disponibilidade limitada.¹⁰

PET-RM

Uma nova técnica – PET-RM começa a ser estudada, porém ainda com disponibilidade limitada. O método tem a vantagem de reunir a elevada resolução espacial da RM com a sensibilidade do PET, sem excesso de radiação ionizante. Ao contrário de PET-CT, entretanto, o sinergismo da combinação de PET e MR ainda precisa ser avaliado.

Comparando-se espessura de parede do VE no final da diástole na RM com o uso da glicose pelo FDG-¹⁸F PET, demonstrou-se que as regiões com espessura de parede inferior à 5,5 mm no final da diástole sofreram redução da utilização da glicose, enquanto as regiões com espessura de 5,5 mm não

consumiram o carboidrato.⁵¹ Apesar de ainda serem temas de estudo, as aplicações cardíacas do PET-RM incluem a localização específica das lesões, e podem orientar a intervenção terapêutica.⁵² Dados preliminares apontam para a possibilidade do PET-RM de mensuração da resposta inflamatória após infarto do miocárdio e da neoangiogênese.^{52,53} A RM pode auxiliar na avaliação da extensão da cicatriz, enquanto o PET caracteriza o subepicárdio e estima a probabilidade de recuperação funcional das áreas que não são portadoras de cicatrizes.⁵¹

Comparação entre as diversas técnicas:

Para fins práticos, as técnicas de pesquisa de viabilidade mais adequadas são aquelas em que o clínico ou a instituição tem maior experiência. A ecocardiografia com dobutamina apresenta, de modo geral, elevado valor preditivo positivo, mostrando-se, portanto, mais específica, enquanto as técnicas de Medicina Nuclear são mais sensíveis ao diagnóstico, com um significativo valor preditivo negativo, como pode ser visto no estudo de Panza et al.,⁵⁴ que avaliou, comparativamente, a ecocardiografia com cintilografia miocárdica por Tálzio²⁰¹. Sadeghian et al.,⁵⁵ avaliaram segmentos acinéticos viáveis por Sestamibi-^{99m}Tc, em repouso, e viram que estes são mais frequentes do que o número de segmentos com resposta contrátil à dobutamina. Dessa forma, tem sido proposto que a ecocardiografia, pela sua maior disponibilidade, poderia ser o primeiro exame na pesquisa de viabilidade e, como segunda linha de investigação, poderia-se optar por método nuclear, a fim de rastrear pacientes com viabilidade adicional.⁵⁶

O uso de Sestamibi-^{99m}Tc tem sido utilizado com alternativa ao Tálzio²⁰¹, pela melhor qualidade de imagem associada e menor exposição à radiação com o primeiro. Em casos em que as imagens com Sestamibi-^{99m}Tc não sejam conclusivas, ou em que haja possibilidade clínica de maior extensão de viabilidade, o uso do Tálzio²⁰¹ é indicado por sua maior taxa de detecção, em especial em regiões de grave hipoperfusão.²⁵

Um excelente método de avaliação de miocárdio hibernante é o FDG-¹⁸F PET, pela sensibilidade superior na detecção do miocárdio disfuncional, mas viável. Uma meta-análise³⁵ demonstrou uma sensibilidade de 93% para essa técnica,³⁵ Apresenta, entretanto, menor especificidade de 58%.⁵⁷⁻⁵⁹

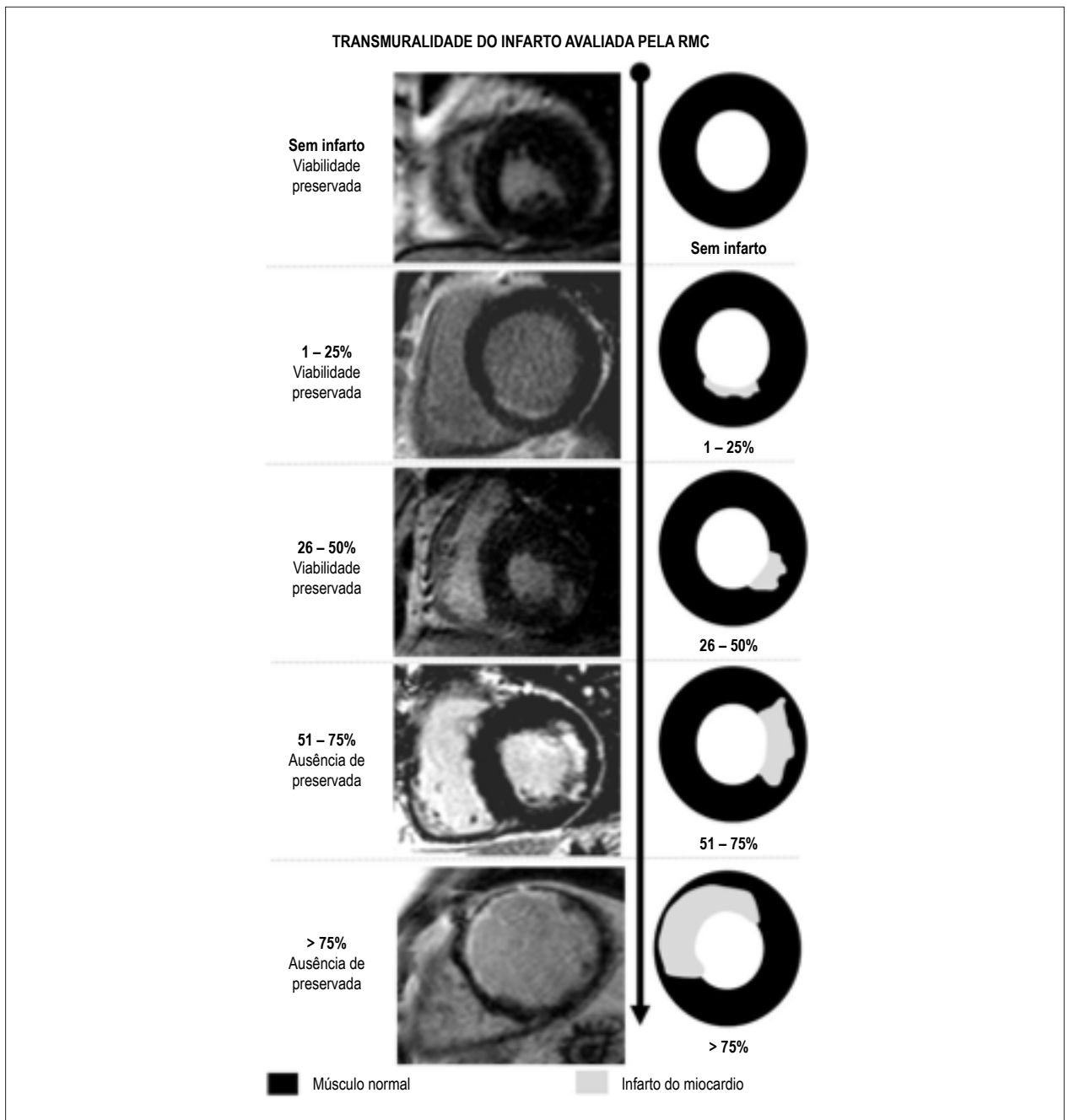


Figura 5 – Padrões da transmurabilidade do infarto na presença e na ausência de viabilidade revelados pela ressonância magnética cardíaca (RMC).

Em relação à RM e técnicas de medicina nuclear, a comparação da RM com contraste, ecocardiograma com dobutamina e Tálzio²⁰¹ repouso-redistribuição, obteve concordância de 83% e 75%, respectivamente.⁶⁰ Klein et al.,⁵¹ comparando RM com contraste e o FDG-¹⁸F PET, demonstraram boa concordância entre as duas técnicas, de modo que, nos pacientes com DAC e FEVE muito reduzida, a técnica de RM pode identificar áreas de fibrose com resultados muito próximos aos obtidos por PET, a partir da comparação de fluxo e metabolismo de glicose. A RM oferece, ainda, outros

parâmetros de viabilidade tecidual, como espessura da parede, reserva contrátil e realce tardio.⁵⁹⁻⁶²

Comparativamente com a TC, a RM apresenta ainda, maior resolução de contraste para tecidos moles, sem a necessidade de exposição à radiação. Os pacientes que não podem ser abordados por RM por conta de marca-passos, cardioversores implantáveis ou válvulas cardíacas mecânicas podem encontrar na TC uma opção. Nesses casos, o PET também é uma boa alternativa.⁴¹ A Tabela 1 resume o comparativo sobre os métodos de avaliação de viabilidade miocárdica.

Tabela 1 – Comparação entre os métodos na avaliação da viabilidade

	Dose de radiação	Redistribuição do contraste/traçador	Tempo de protocolo	Fases de contraste*	Sensibilidade	Especificidade
Ecocardiograma com Dobutamina	n/a	n/a	30 min	n/a	77-89%	68-93%
Sestamibi- ^{99m} Tc SPECT	Moderada	Não ocorre	90 a 120 min	Duas injeções	81%	69%
Tálio ²⁰¹ SPECT	Alta	Ocorre	3h com imagens adicionais em 24h se necessário	Uma injeção	87%	54%
FDG- ¹⁸ F PET	Moderada	Não ocorre	1h	Uma injeção	92%	63%
AngioTC coronária / realce tardio	Moderada	Não ocorre	25 minutos	Duas injeções	n/a	n/a
Ressonância Magnética Cardíaca	n/a	Não ocorre	35 minutos	Duas injeções	92-95%	51-89%

*n/a: não aplicado; ED: estresse induzido por Dobutamina; Gad - Realce Tardio por Gadolínio. *As fases de contraste estão relacionadas à melhor avaliação quando se faz o protocolo com injeção de contraste apenas na fase de estresse ou nas duas fases, estresse e repouso. SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; FDG-¹⁸F: fluorodesoxiglucose; PET: tomografia por emissão de pósitrons*

Prognóstico:

Os estudos observacionais sugerem que a presença de miocárdio viável está diretamente relacionada à evolução favorável da função ventricular esquerda e a um bom prognóstico após revascularização. Os pacientes que parecem se beneficiarem mais da revascularização cirúrgica são aqueles portadores de sintomas isquêmicos e disfunção ventricular esquerda grave. Dessa forma, deve ser levado em consideração um significativo risco perioperatório contra uma melhora na mortalidade tardia.⁶²⁻⁶⁶

Comparação com estudos randomizados de viabilidade mioárdica

Atualmente, há poucas evidências sobre estudos randomizados abordando o tema, com resultados conflitantes.

Estudo stich

Estudo multicêntrico, randomizado, no qual 1212 pacientes foram incluídos, sendo que 601 foram submetidos à avaliação de viabilidade miocárdica. Os exames de imagem adotados foram ecocardiografia com dobutamina (130 pacientes) ou SPECT (321 pacientes), ou ainda, ambos os métodos (150 pacientes).⁶⁷ No estudo de viabilidade miocárdica do STICH, 298 participantes foram aleatoriamente escolhidos para receber tratamento conservador e revascularização cirúrgica e 303 pacientes receberam tratamento farmacológico isoladamente. A mediana do tempo de acompanhamento foi de 56 meses (mínimo 12 meses-máximo 100 meses).⁶⁷ Como resultado, não foi encontrado benefício estatisticamente significativo sobre mortalidade com a intervenção cirúrgica, nem a avaliação de viabilidade miocárdica mostrou benefício importante em relação à intervenção cirúrgica, o que leva a crer que a avaliação de miocárdio viável não diferencia os pacientes que se beneficiariam da revascularização, comparando com os adeptos à terapia médica isolada.⁶⁷

O estudo STICH, mesmo com suas limitações e vieses, representa, até então, a maior análise sobre a influência

da viabilidade miocárdica sobre os desfechos clínicos dos pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica, além de ser pioneiro na avaliação do resultado diferencial entre revascularização e terapia médica farmacológica.⁶⁷

Estudo PARR-2

Estudo desenhado para avaliar a eficácia do FDG-¹⁸F PET em relação à pacientes com disfunção de VE, a partir da estratificação de risco e da identificação daqueles que mais se beneficiariam com a revascularização miocárdica. Foram incluídos 430 pacientes com FEVE < 35% e DAC, separados em dois grupos: tratamento padrão (n = 212) e tratamento assistido por PET-FDG (n = 218).⁶⁸

No primeiro ano, o estudo PAAR-2 não demonstrou diferença significativa entre os grupos quanto aos desfechos primários, como morte por causa cardíaca, infarto agudo do miocárdio ou hospitalização por causa cardíaca (30% vs. 36% p = 0.15). No grupo em que se utilizou o PET, no entanto, houve posteriormente redução significativa no desfecho primário, ao longo do período de acompanhamento (Razão de Risco 0,62, IC 95% 0,42 a 0,93; p = 0,019).⁶⁸

Perspectivas

A viabilidade miocárdica ainda é um tema de importância clínica e motivos de estudos clínicos e de ciência translacional. A base fisiopatológica da disfunção isquêmica do VE parece estar correlacionada com os eventos de atordoamento miocárdico, hibernação ou necrose miocárdica. Os métodos de imagem para avaliação de tecido muscular cardíaco viável tem características operacionais próprias e que devem ser adequadas ao paciente e suas características individuais. A detecção de viabilidade miocárdica pode ser um importante preditor da resposta à revascularização, da determinação de prognóstico em longo prazo e auxiliar, desta forma, a tomada de decisão sobre a conduta médica.

FDG-¹⁸F PET e RMC são as modalidades consideradas de eleição para a detecção de viabilidade em virtude de

suas elevadas taxas de sensibilidade e especificidade, sendo a ecocardiografia e a cintilografia miocárdica métodos aceitáveis pela sua ampla disponibilidade e acessibilidade. Com relação ao impacto na conduta médica, não existem estudos definitivos que demonstrem benefício da pesquisa de viabilidade miocárdica na mudança do prognóstico dos pacientes, o que ressalta a necessidade e a oportunidade de maiores pesquisas na área, pois o tema é de grande relevância.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Obtenção de dados, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ker WS, Nunes THP, Nacif MS, Mesquita CT; Obtenção de financiamento: Ker WS, Nacif MS, Mesquita CT

Referências

1. Anavekar NS, Chareonthaitawee P, Narula J, Gersh BJ. Revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. is the assessment of viability still viable? *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(24):2874-87.
2. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, Jaber WA, Brunken RC, Cerqueira MD, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: Inducible ischemia versus hibernating myocardium. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(3):363-72.
3. Narula J, Dawson MS, Singh BK, Amanullah A, Acio ER, Chaudhry FA, et al. Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1913-9.
4. Zaret BL, Beller GA. *Clinical Nuclear Cardiology: state of the heart and future directions.* 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2006 p. 31-4, 495-555.
5. Ragosta M, Beller GA. The noninvasive assessment of myocardial viability. *Clin Cardiol.* 1993;16(7):531-8.
6. Solar M, Zizka J, Klzo L, Tintera J, Vizda J, Ceral J. Contrast-enhanced magnetic resonance and thallium scintigraphy in the detection of myocardial viability: a prospective comparative study. *Int Heart J.* 2006;47(4):521-32.
7. Fernandes H, Sousa A, Campos J, Patrício J, Oliveira A, Vieira T, et al. [Myocardial viability assessment]. *Acta Med Port.* 2011 Dec;24 Suppl 4:989-94.
8. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: the role of viability testing. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):567-74.
9. Barnes E, Dutka DP, Khan M, Camici PG, Hall RJ. Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282(5):H1603-8.
10. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation.* 2008;117(1):103-14.
11. Demirkol MO. Myocardial viability testing in patients with severe left ventricular dysfunction by SPECT and PET. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008 Nov;8 Suppl 2:60-70.
12. Lim SP, Mc Ardle BA, Beanlands RS, Hessien RC. Myocardial viability: it is still alive. *Semin Nucl Med.* 2014;44(5):358-74.
13. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng AS, Petersen SE, et al. Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium: a magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. *Circulation.* 2005;112(21):3289-96.
14. Conversano A, Walsh JF, Geltman EM, Perez JE, Bergmann SR, Gropler RJ. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. *Am Heart J.* 1996;131(3):440-50.
15. Canty JM Jr, Fallavollita JA. Hibernating myocardium. *J Nucl Med.* 2005;12(1):104-19.
16. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depré C, Flameng W, et al. Chronic myocardial hibernation in humans: from bedside to bench. *Circulation.* 1997;95(7):1961-71.
17. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, et al. Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation.* 2001;104(12 Suppl 1):I314-8.
18. Arai AE. Myocardial infarction and viability with an emphasis on imaging delayed enhancement. In: Kwong RY. (ed.). *Cardiovascular magnetic resonance imaging.* Totowa (NJ): Humana Press Inc; 2008. p. 351-75.
19. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2002;39(7):1151-8.
20. 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(5):1021-3.
21. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet.* 1994;344(8931):1190-2.
22. Cortigiani L, Bigi R, Cigli G, Coletta C, Mariotti E, Dodi C, et al. Prognostic implications of intraventricular conduction defects in patients undergoing stress echocardiography for suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 2003;115(1):12-8.
23. Salustri A, Elhendy A, Garyfallidis P, Ciavatti M, Cornel JH, ten Cate FJ, et al. Prediction of improvement of ventricular function after acute myocardial infarction using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1994;74(9):853-6.
24. Elhendy A, Trocino G, Salustri A, Cornel JH, Roelandt JR, Boersma E, et al. Low-dose dobutamine echocardiography and rest-redistribution thallium-201 tomography in the assessment of spontaneous recovery of left ventricular function after recent myocardial infarction. *Am Heart J.* 1996;131(6):1088-96.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Wilter dos Santos Ker pela Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Artigo de Revisão

25. Marzullo P, Parodi O, Reisenhofer B, Sambuceti G, Picano E, Distanti A, et al. Value of rest – thallium-201/technetium-99 sestamibi and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol.* 1993;71(2):166-72.
26. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 2007;48(7):1135-46.
27. Giogetti A, Marzullo P, Sambuceti G, Di Quirico S, Kusch A, Landi P, et al; Baseline/postnitrate Tc-99m tetrofosmin mismatch for the assessment of myocardial viability in patients with severe left ventricular dysfunction: comparison with baseline Tc-99m tetrofosmin scintigraphy/FDG PET imaging. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(12):142-51.
28. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32(7):375-410.
29. Sciagra R, Pellegrini M, Pupi A, Bolognese L, Bisi G, Carnovale V, et al. Prognostic implications of Tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):739-45.
30. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med.* 1986;314(14):884-8.
31. Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, Di Carli M. Role of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med.* 1994;35(4):707-15.
32. Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E, et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose, and N-13 ammonia. *Circulation.* 1983;67(4):766-78.
33. Goldstein R, Mullani N, Wong W, Hartz RK, Hicks CH, Fuentes F, et al. Positron imaging of myocardial infarction with rubidium-82. *J Nucl Med.* 1986;27(12):1824-9.
34. Gould K, Goldstein R, Mullani N, Kirkeeide RL, Wong WH, Tewson TJ, et al. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VIII. Clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using generator-produced rubidium-82. *J Am Cardiol.* 1986;7(4):775-89.
35. Goldstein RA. Rubidium-82 kinetics after coronary occlusion: temporal relation net myocardial accumulation and viability in open-chested dogs. *J Nucl Med.* 1986;27(9):1456-61.
36. Stankewicz MA, Mansour CS, Eisner RL, Churchwell KB, Williams BR, Sigman SR, et al. Myocardial viability assessment by PET: 82Rb defect washout does not predict the results of metabolic-perfusion mismatch. *J Nucl Med.* 2005;46(10):1602-9.
37. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(10):1052-8.
38. Knesaurek K, Machac J, Krynycki BR, Almeida OD. Comparison of 2-dimensional and 3-dimensional 82Rb myocardial perfusion PET imaging. *J Nucl Med.* 2003;44(8):1350-6.
39. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. 13N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation.* 1989;80(5):1328-37.
40. Van den Hoff J, Burchert W, Borner AR, Fricke H, Kuhnel G, Meyer GJ, et al. [1-(11)C] acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET. *J Nucl Med.* 2001;42(8):1174-82.
41. Partington SL, Kwong RY, Dorbala S. Multimodality imaging in the assessment of myocardial viability. *Heart Fail Rev.* 2011;16(4):381-95.
42. Achenbach S. Cardiac CT: state of the art for the detection of coronary arterial stenosis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2007;1(1):3-20.
43. Brodoefel H, Klumpp B, Reimann A, Fenchel M, Heuschmid M, Miller S, et al. Sixty-four-MSCT in the characterization of porcine acute and subacute myocardial infarction: determination of transmural extent in comparison to magnetic resonance imaging and histopathology. *Eur J Radiol.* 2007;62(2):235-46.
44. Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(5):494-508.
45. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT. Variables predictive of survival in patients with coronary disease: selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation.* 1979;59(3):421-30.
46. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343(20):1445-53.
47. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation.* 2004;110(12):1535-41.
48. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology.* 2001;218(1):215-23.
49. Gerber BL, Rousseau MF, Ahn SA, le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Phlips T, et al. Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(9):825-35.
50. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia, Colegio Brasileiro de Radiologia. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
51. Klein C, Nekolla SC, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation.* 2002;105(2):162-7.
52. Pohle K, Notni J, Bussemer J, Kessler H, Schwaiger M, Beer AJ. 68Ga-NODAGA-RGD is a suitable substitute for 18F-Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process. *Nucl Med Biol.* 2012;39(6):777-84.
53. Higuchi T, Nekolla SC, Jankauskas A, Weber AW, Huisman MC, Reder S, et al. Characterization of normal and infarcted rat myocardium using a combination of small-animal PET and clinical MRI. *J Nucl Med.* 2007;48(2):288-94.
54. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyannis 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(4):990-8.
55. Sadeghian H, Majd-Ardakani J, Lotfi-Tokaldany M, Jahangiri C, Fathollahi MS. Comparison between dobutamine stress echocardiography and myocardial perfusion scan to detect viable myocardium in patients with coronary artery disease and low ejection fraction. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(1):45-51.
56. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart.* 1998;79(3):281-8.
57. Barrington SF, Chambers J, Hallett WA, O'Doherty MJ, Roxburgh JC, Nunan TO. Comparison of sestamibi, thallium, echocardiography and PET for the detection of hibernating myocardium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31(3):355-61.
58. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med.* 1999;50:75-86.

59. Beller GA, Ragosta M. Extent of myocardial viability in regions of left ventricular dysfunction by rest-redistribution thallium-201 imaging: a powerful predictor of outcome.; *J Nucl Cardiol*. 1998;5(4):445-8.
60. Ramani K, Judd RM, Holly TA, Parrish TB, Rigolin VH, Parker MA, et al. Contrast magnetic resonance imaging in the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease and left ventricular dysfunction.; *Circulation*. 1998;98(24):2687-94.
61. Lee VS, Resnick D, Tiu SS, Sanger JJ, Nazzaro CA, Israel GM, et al. MR imaging evaluation of myocardial viability in the set of equivocal SPECT results with 99m Tc-sestamibi. *Radiology*. 2004;230(1):191-7.
62. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785-95.
63. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy.; *N Engl J Med*. 2016;374(16):1511-20.
64. Shah B.N.; Khattar R.S.; Senior R.; The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era.; *Eur Heart J* 2013;34:1323–36
65. Desideri A.; Cortigiani L.; Christen A.L.; et al.; The extent of perfusion-F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography mismatch determines mortality in medically treated patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction.; *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1264–9.
66. Van Loon, R.B.; Veen G.; Baur L. HB; Kamp O.; Bronzwaer J. GF; Twisk J. W. R.; Verheugt F. WA; Van Rossum, A. C.; Improved clinical outcome after invasive management of patients with recent myocardial infarction and proven myocardial viability: primary results of a randomized controlled trial (MIAMI-trial); *Trials* 2012, 13:1
67. Peter Carson P.; Wertheimer J.; Alan Miller A.; O'Connor C. M.; Ileana L. Pina I. L.; Selzman C.; Sueta C.; She L.; Greene D.; Lee K. L.; Jones R. H.; Velazquez E. J.; for the STICH Investigators; The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure); *JACC: Heart Failure*, Vol. 1, No. 5, 2013.
68. Beanlands R.S.B.; Nichol G.; Huszti E.; et al.; PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2).; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–12.

