

Angele Azevedo Alves

**Valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e adenosina associada à perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou confirmada.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof Dr Wilson Mathias Júnior

São Paulo

2010

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Alves, Angele Azevedo

Valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e adenosina associada à perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou confirmada / Angele Azevedo Alves. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Wilson Mathias Junior.

Descritores: 1. Doença das coronárias 2.Ecocardiografia sob estresse 3. Perfusão 4. Dobutamina 5. Prognóstico

USP/FM/DBD-318/10

*DEDICATÓRIA*

*Ao Senhor Jesus Cristo, meu Deus, meu Salvador, minha força.*

*À minha mãe Dulcinéa Abreu Azevedo Marques.*

*Ao meu esposo Ricardo José Costa Mattoso.*

*Aos meus irmãos Túlio César Azevedo Alves, Tito Lívio Azevedo Alves, Cibele Vanessa Azevedo Alves de Souza e Joede Siloni Azevedo Alves.*

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior** (Diretor do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), pela confiança e incentivo e por compartilhar seus conhecimentos, experiência e entusiasmo com sabedoria e amizade, despertando em mim o interesse para a pesquisa científica.

AGRADECIMENTOS

*Agradeço ...*

À **Dra Ingrid Kowatsch**, pela ajuda na execução desta tese e, principalmente, pela amizade e companheirismo durante todo o caminho da pós-graduação.

À **Prof Dra Jeane Mike Tsutsui**, pela ajuda na elaboração desta tese e pelo exemplo de disciplina e dedicação à pesquisa científica.

À **Dra Vitória Yezinia de La Cruz** pela amizade e colaboração na coleta de dados.

Às auxiliares de enfermagem, **Claudete H. S. Rocha**, **Elaine Cristina Rodrigues**, **Ivaneide O. N. Farias** pela responsabilidade e empenho na realização dos exames ecocardiográficos e pela amizade.

Ao **Prof. Dr. Luiz Antônio Machado César** (Diretor da Unidade de Cardiopatia Coronária Crônica do Instituto do Coração – Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), pela seleção dos pacientes que participaram desta tese.

Ao **Prof. Dr. Eulógio Emílio Martinez Filho** (Diretor da Unidade de Hemodinâmica do Instituto do Coração – Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) e ao Dr. Henrique B. Ribeiro, pela análise e quantificação das lesões coronarianas.

À **Telma Cristina Bastos de Souza** pelo grande apoio nos diversos momentos desta tese.

Aos **médicos assistentes, pós-graduandos e estagiários** do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração - Hospital das clínicas



da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), pelo incentivo e amizade diários.

Á **Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros G. de Oliveira**, pelo suporte e compreensão durante toda a pós-graduação.

A todos os **pacientes** que participaram deste estudo pelo altruísmo e disposição para o desenvolvimento da ciência.

Ao **Funcor** e á **FAPESP**, pelo apoio financeiro.

## SUMÁRIO

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

*Summary*

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 Ecocardiografia com contrastes miocárdicos .....	5
1.2 Acurácia e valor prognóstico da análise qualitativa da ecocardiografia com contraste miocárdico para detecção de doença arterial coronariana .....	7
1.3 Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão em tempo real .....	10
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	19
<b>3 MÉTODOS</b> .....	21
3.1 Pacientes .....	22
3.2 Critérios de inclusão .....	22
3.3 Critérios de exclusão .....	23
3.4 Desenho do estudo .....	24
3.5 Protocolo de estudo .....	24
3.5.1 Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real .....	24
3.5.2 Estresse pela adenosina .....	26
3.5.3 Estresse pela dobutamina .....	28
3.5.4 Aquisição e Análise das Imagens .....	31
3.5.5 Análise eletrocardiográfica durante a ecocardiografia sob estresse .....	31
3.5.6 Determinação qualitativa da motilidade e perfusão miocárdicos .....	32

3.5.7 Determinação quantitativa da perfusão miocárdica .....	35
3.5.8 Angiografia coronariana .....	38
3.6 Eventos durante o acompanhamento .....	39
3.7 Análise estatística .....	40
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>42</b>
4.1 Resultados da EPMTR pela adenosina e pela butamina .....	47
4.1.1 Dados hemodinâmicos .....	48
4.1.2 Análise da contração segmentar miocárdica e perfusão qualitativa sob estresse .....	49
4.1.2.1 Estresse pela adenosina .....	49
4.1.3 Análise quantitativa da perfusão miocárdica pela EPMTR sob estresse pela adenosina e pela dobutamina .....	57
4.1.4 Análise quantitativa territorial da perfusão miocárdica pela EPMTR sob estresse .....	60
4.1.4.1 Estresse pela adenosina .....	60
4.1.4.1 Estresse pela dobutamina .....	69
4.1.5 Análise multivariada das variáveis CSM, perfusão qualitativa, reserva $\beta$ e reserva $A_{\eta}\times\beta$ como preditoras de eventos .....	78
4.1.5.1 Estresse pela adenosina .....	78
4.1.5.2 Estresse pela dobutamina .....	80
4.1.6 Valor da EPMTR para predição de eventos .....	81
4.1.6.1 Estresse pela adenosina .....	81
4.1.6.2 Estresse pela dobutamina .....	83
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>87</b>
5.1 Limitações do estudo .....	94
5.2 Aplicações clínicas .....	95
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	<b>96</b>
<b>7 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>98</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	Artéria descendente anterior
CD	Artéria coronária direita
CSM	Contração segmentar miocárdica
CX	Artéria circunflexa
DAC	Doença arterial coronariana
EPMTR	Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FSM	Fluxo sanguíneo miocárdico
IAM	Infarto agudo miocárdio
IC	Intervalo de confiança
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PESDA	Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose and Albumin
PI	Prevista para idade
PQL	perfusão miocárdica qualitativa
PM	Perfusão miocárdica
RFM	Reserva de fluxo miocárdico
RR	Risco relativo
TC	Território coronariano
vel	velocidade
vol	volume

## LISTA DE SÍMBOLOS

bpm	batimentos por minuto
cm/s	centímetro por segundo
kg	quilograma
kHz	quilohertz
mg	miligrama
mg/dL	miligramas por decilitro
MHz	megahertz
mL	mililitro
mL/kg	mililitros por quilograma
ml/min	mililitros por minuto
mm Hg	milímetros de mercúrio
mV	milivolt
μm	micrometro
μg/kg/min	microgramas por quilograma por minuto
s	segundo
β	beta
%	porcento
=	igual
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≥	maior ou igual a

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Ilustração do modelo de avaliação da perfusão miocárdica proposto por Wei et al. <sup>(48)</sup>. Com infusão contínua de contraste, ocorre saturação do miocárdio pelas microbolhas (quadro E). A aplicação de pulsos ultrassônicos de alta energia (flash) permite a destruição das microbolhas no miocárdio (quadro A) e o subsequente reenchimento (quadros B a E). (S = região de interesse considerada; W = espessura do campo ultrassônico; d = distância percorrida pelas microbolhas; t = tempo; T = tempo onde houve saturação das microbolhas no campo ultrassônico)..... 11
- Figura 2** Demonstração do reenchimento miocárdico por microbolhas nos batimentos posteriores a um *flash* e método de cálculo do fluxo miocárdico regional por ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real. (RI = região de interesse; vol = volume; vel = velocidade) ..... 13
- Figura 3** Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR), sob estresse pela adenosina. As imagens nos planos apical quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) eram adquiridas no estado basal e durante a infusão de adenosina, com monitorização da frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, eletrocardiograma e oximetria de pulso ..... 27
- Figura 4** Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) sob estresse pela dobutamina. As imagens nos planos apicais quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C)

	eram adquiridas no estado basal e no pico do estresse pela dobutamina quando se atingia no mínimo 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade (FCMP) ou na presença de sinais ecocardiográficos de isquemia .....	29
<b>Figura 5</b>	Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras, segundo as recomendações do <i>Joint Committee on American Heart Association</i> <sup>(35)</sup> . (ADA = artéria coronária descendente anterior; CD = artéria coronária direita; CX = artéria coronária circunflexa) .....	33
<b>Figura 6</b>	Imagem do plano apical de quatro câmaras, obtido em ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real, que mostra a colocação de regiões de interesse (RI) nos diferentes segmentos miocárdicos .....	36
<b>Figura 7</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela adenosina. (p = significância estatística) .....	52
<b>Figura 8</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela adenosina. (p = significância estatística) .....	53
<b>Figura 9</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela dobutamina. (p =	



	significância estatística) .....	56
<b>Figura 10</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela dobutamina. (p = significância estatística) .....	57
<b>Figura 11</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva $\beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $\beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $\beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística) .....	63
<b>Figura 12</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva $\beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $\beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $\beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística) .....	64
<b>Figura 13</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva $A_n \times \beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $A_n \times \beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $A_n \times \beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística) .....	68
<b>Figura 14</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva $A_n \times \beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $A_n \times \beta$ anormal em 1 território coronariano e	

	reserva $A_n \times \beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística) .....	69
<b>Figura 15</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva $\beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $\beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $\beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. (p = significância estatística)	73
<b>Figura 16</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva $\beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $\beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $\beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. (p = significância estatística)	74
<b>Figura 17</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva $A_n \times \beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $A_n \times \beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $A_n \times \beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. (p = significância estatística) .....	76
<b>Figura 18</b>	Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva $A_n \times \beta$ normal em todos os territórios coronarianos, reserva $A_n \times \beta$ anormal em 1 território coronariano e reserva $A_n \times \beta$ anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. (p = significância estatística) .....	78
<b>Figura 19</b>	Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas por ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela	

	adenosina para predição de Eventos Totais (utilizados os parâmetros quantitativos reserva $\beta$ e reserva $A_n \times \beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística) .....	82
<b>Figura 20</b>	Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina para predição de Eventos Maiores (utilizados os parâmetros quantitativos reserva $\beta$ e reserva $A_n \times \beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística) .....	83
<b>Figura 21</b>	Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela dobutamina para predição de Eventos Totais (utilizados os parâmetros quantitativos reserva $\beta$ e reserva $A_n \times \beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística) .....	84
<b>Figura 22</b>	Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela dobutamina para predição de Eventos Maiores (utilizando o parâmetro quantitativo reserva $\beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística) .....	85
<b>Figura 23</b>	Imagens em plano apical de quatro câmaras obtidas durante EPMTR em repouso (A), mostrando contração e perfusão miocárdica normais, sob estresse pela adenosina (B), mostrando discreta hipocinesia e defeito de perfusão miocárdica na região apical (setas) e pela dobutamina (C), mostrando importante defeito de perfusão associado a discinesia da região apical	

(setas). (D) Curvas de quantificação miocárdica no estado basal e sob estresse pela adenosina e pela dobutamina. AP4C = apical quatro câmaras;  $R\beta$  = reserva  $\beta$  .....

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Agente estressor utilizado nos 237 pacientes submetidos à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e/ou dobutamina.....	44
<b>Tabela 2</b>	Agente de contraste usado nos 237 pacientes submetidos à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e/ou dobutamina .....	44
<b>Tabela 3</b>	Características clínicas dos 237 pacientes submetidos à ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e/ou dobutamina .....	45
<b>Tabela 4</b>	Distribuição das variáveis analisadas no estudo entre os grupos adenosina e dobutamina .....	46
<b>Tabela 5</b>	Dados hemodinâmicos (média e desvio padrão) dos pacientes submetidos à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e dobutamina.....	48
<b>Tabela 6</b>	Efeitos adversos observados durante a ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e dobutamina .....	49
<b>Tabela 7</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com CSM normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina .....	50
<b>Tabela 8</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com PQL normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina .....	51
<b>Tabela 9</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com CSM normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina .....	54

<b>Tabela 10</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com PQL normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina .....	55
<b>Tabela 11</b>	Resumo dos valores de corte das variáveis quantitativas obtidos pela EPMTR pela adenosina e dobutamina com suas respectivas sensibilidade e especificidade (Previsão de Eventos Totais) em cada território coronariano .....	58
<b>Tabela 12</b>	Resumo dos valores de corte das variáveis quantitativas obtidos pela EPMTR pela adenosina e dobutamina com suas respectivas sensibilidade e especificidade (Previsão de Eventos Maiores) em cada território coronariano .....	58
<b>Tabela 13</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com reserva $\beta$ normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina .....	62
<b>Tabela 14</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com reserva $A_n \times \beta$ normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina .....	67
<b>Tabela 15</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com reserva $\beta$ normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina .....	72
<b>Tabela 16</b>	Comparação entre os grupos de pacientes com reserva $A_n \times \beta$ normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina .....	76
<b>Tabela 17</b>	Preditores ecocardiográficos de Eventos Totais pela análise multivariada durante EPMTR sob estresse pela adenosina .....	79
<b>Tabela 18</b>	Preditores ecocardiográficos de Eventos Maiores pela análise multivariada durante EPMTR sob estresse pela adenosina .....	80
<b>Tabela 19</b>	Preditores ecocardiográficos de Eventos Totais pela	

	análise multivariada durante EPMTR sob estresse pela dobutamina .....	80
<b>Tabela 20</b>	Preditores de Eventos Maiores por análise multivariada durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina .....	81

RESUMO



Alves AA. Valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e adenosina associada à perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou confirmada. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 140 pág

A ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) permite análise simultânea da contração segmentar miocárdica e análise qualitativa da perfusão miocárdica (PQL), além da quantificação da reserva de fluxo sanguíneo do miocárdio (FSM). A EPMTR quantitativa tem demonstrado melhorar a acurácia na detecção de doença arterial coronariana (DAC), todavia, seu valor prognóstico é desconhecido. Os objetivos deste estudo foram determinar o valor prognóstico das alterações transitórias da CSM e do FSM regional em pacientes com DAC suspeita ou confirmada e identificar dentre os parâmetros analisados qual o melhor preditor de eventos cardíacos. Estudamos 227 pacientes que se submeteram ECMTR sob estresse pela adenosina e 168 pela dobutamina, com sistema de baixo índice mecânico após infusão intravenosa de agente de contraste ecocardiográfico. A reserva de velocidade de reenchimento ( $\beta$ ) e um índice de fluxo sanguíneo do miocárdio ( $Anx\beta$ ) foram obtidos a partir da EPMTR quantitativa utilizando-se software Q-Lab. Reserva  $\beta$  e reserva do FSM ( $Ax\beta$ ) foram determinadas como a razão entre os valores obtidos durante o estresse pela adenosina/dobutamina e o repouso. Eventos foram determinados como morte cardíaca, infarto do miocárdio não-fatal, angina instável (eventos maiores) e revascularização do miocárdio percutânea ou cirúrgica (eventos menores). Durante uma média de acompanhamento de 32 meses - adenosina e 34 meses - dobutamina (5 dias - 6,9 anos), 46 eventos ocorreram no grupo adenosina (2 mortes, 6 infartos do miocárdio não-fatais e 11 angina instável) e 38 eventos no grupo dobutamina (3 mortes, 3 infartos do miocárdio não-fatais e 11 angina instável). Pela curva Receiver Operator Characteristics (ROC). os valores de corte da reserva  $\beta$  utilizados foram de 2,1 e 2,45 e da reserva de FSM foram de 2,26 e 2,78, para adenosina e dobutamina, respectivamente. A CSM e a PQL foram preditores independentes de eventos totais, pela EPMTR sob estresse pela

adenosina (RR,2,8; IC95%; p=0,003 e RR,4,3; IC95%; p<0,001, respectivamente), mas não para eventos maiores. Todavia, foram preditores independentes de eventos totais (RR,3,3; IC95%; p=0,002 e RR,6,7; IC95%; p<0,001, respectivamente) e maiores (RR,3,3; IC95%; p=0,024 e RR,3,7; IC95%; p=0,018, respectivamente) para EPMTR sob estresse pela dobutamina. Os parâmetros quantitativos, reserva  $\beta$  e reserva  $Ax\beta$  adicionaram valor prognóstico sobre as demais variáveis durante EPMTR pela adenosina para eventos totais (RR,16,5; IC95%, p<0,001 e RR,7,9; IC95%; p<0,001, respectivamente), sendo os únicos preditores de eventos maiores neste grupo (RR,8,7; IC95%; p=0,005 e RR,5,9; IC95%; p=0,023) quando anormais em 2 ou mais territórios coronarianos. Estes parâmetros adicionaram valor prognóstico sobre as demais variáveis durante EPMTR pela dobutamina (RR,23,7; IC95%; p<0,001 e RR,16; IC95%; p<0,001, respectivamente), todavia, somente a reserva  $\beta$ , mas não a  $Ax\beta$ , foi preditor de eventos maiores neste grupo (RR,21; IC95%; p=0,003) quando anormal em 2 ou mais territórios coronarianos. Concluímos que os parâmetros quantitativos do fluxo sanguíneo miocárdio obtidos pela EPMTR sob estresse pela adenosina e dobutamina fornecem informação prognóstica independente e adicional sobre a análise da CSM e análise qualitativa da perfusão miocárdica em pacientes com suspeita de DAC. Os parâmetros quantitativos, em particular a reserva  $\beta$  pode prever pacientes com ainda pior prognóstico (os pacientes com reservas anormais em dois ou mais territórios coronarianos).

**Palavras-chave:** doença arterial coronariana, ecocardiografia sob estresse; perfusão; prognóstico.

SUMMARY

*Alves, A. A. Prognostic Value of dobutamine and adenosine stress echocardiography associated with Real Time Myocardial Perfusion in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. [Tesis] "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 140 p.*

Real-time myocardial contrast echocardiography (RTMCE) permits simultaneous analysis of wall motion (WM) and qualitative myocardial perfusion (QMP) beyond quantification of myocardial blood flow reserve (MBFR). Although quantitative RTMCE has been demonstrated to improve the accuracy for detecting coronary artery disease (CAD), its prognostic value is unknown. We sought to determine the prognostic value of transient changes in myocardial WM, QMP and myocardial blood flow during adenosine and dobutamine stress RTMCE in patients with known or suspected CAD and to identify among the parameters, the best predictor of outcome. We studied 227 patients who underwent adenosine stress RTMCE and 168 patients who underwent dobutamine stress RTMCE with low-mechanical index pulse sequence schemes following intravenous infusion of contrast agent. The replenishment velocity reserve ( $\beta$ ) and an index of myocardial blood flow ( $A_n \times \beta$ ) were derived from quantitative RTMCE using Q-Lab software.  $\beta$  reserve and MBFR reserve was determined as the ratio of values obtained during adenosine/dobutamine and baseline. The study end points were primary outcomes which included: cardiac death, myocardial infarction and unstable angina; and secondary outcomes: which included coronary bypass or angioplasty. During a median follow-up of 32 months - adenosine and 34 months-dobutamine (5 days-6,9years), 46 events occurred -adenosine (2 death, 6 nonfatal myocardial infarctions and 11 unstable angina) and 38 events occurred-dobutamine (3 death, 3 nonfatal myocardial infarctions and 11 unstable angina). By receiver operator characteristics curve, the cut-off value of  $\beta$  were 2.1 and 2.45 and of MBRF were 2.26 and 2.78, for adenosine and dobutamine respectively. WM and QMP analysis were independent predictors of total events by adenosine stress RTMCE (RR,2.8,95%,p=0.003 and RR4.3,95%,p<0.001, respectively) but not for primary events. However, were independent predictors of total events

(RR,3.3,95%, p=0.002 and RR6.7,95%, p<.001, respectively) and primary events (RR3.3,95%, p=0.024 and RR3.7,95%, p=0.018, respectively) for dobutamine stress RTMCE. Quantitative parameters, both  $\beta$  and  $Ax\beta$  reserves added even more prognostic value over other variables during adenosine stress RTMCE for total events (RR,16.5,95%, p<0.001 and RR7.9, 95%, p<0.001, respectively), and these parameters were the only predictors of primary events in this group (RR,8.7,95%,p=0.005 and RR5.9,95%, p=0.023) when this parameters were abnormal in two or more coronary territories. These parameters added even more prognostic value over other variables during dobutamine stress RTMCE (RR,23.7,95%, p<0.001 and RR,16,95%,p<0.001, respectively), however, only  $\beta$  reserve but not  $Ax\beta$  reserve was good and independent predictor of primary events in this group (RR,21,95%,p=0.003) when this parameter was abnormal in two or more coronary territories . In conclusion, the quantitative parameters obtained from adenosine and dobutamine stress Real Time Myocardial Contrast Echocardiography have independent and additional prognostic information over wall motion analysis and qualitative myocardial perfusion in patients with suspected or known coronary artery disease. And, the quantitative analysis of myocardial perfusion, in particular with the B parameter, identifies a subgroup with greater risk for cardiovascular events (those patients with abnormal reserves in two or more coronary territories).

**Keywords:** coronary artery disease; stress echocardiography; perfusion; prognosis

# 1 INTRODUÇÃO

---

## 1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) apresenta incidência crescente e permanece uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, a despeito da diminuição da mortalidade hospitalar do infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos anos. Pessoas que sobrevivem à fase aguda de um IAM têm uma chance de morbidade e mortalidade 1,5 a 15 vezes maior do que a população geral. Nos Estados Unidos a DAC foi responsável por um em cada cinco óbitos, em 2005, e por um custo anual direto e indireto de 142,4 bilhões de dólares, em 2006, e continua a aumentar <sup>(1,2)</sup>.

No Brasil, as doenças do aparelho circulatório são a primeira causa de morte desde 1980, e a doença cerebrovascular e a doença isquêmica do coração são seus principais componentes. Além da mortalidade, a DAC resulta em alto índice de morbidade por insuficiência cardíaca, ocasionando um número significativo de internações hospitalares e longas filas para transplante cardíaco <sup>(3)</sup>. Agrava-se a isso o fato de que no período de 1995 a 2003 houve aumento de 45,7% no número de internações hospitalares por infarto do miocárdio no Brasil <sup>(a)</sup>.

Por causa do seu impacto social, a avaliação precoce da DAC tem despertado grande interesse ao longo do tempo, a fim de identificar, não somente um subgrupo de indivíduos de alto risco, nos quais intervenções adicionais são necessárias, mas também selecionar um subgrupo de baixo

---

<sup>a</sup> De 35.069 para 51.087 internações, SIH, DATASUS - [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)

risco, no qual procedimentos adicionais e intensivos durante o seguimento médico são dispensáveis.

Em pacientes com DAC estável, alguns dados clínicos relacionados ao grau da angina, história de hipertensão arterial sistêmica ou infarto do miocárdio prévio, podem identificar subgrupos com maior ou menor risco de morte. Portadores de diabete melito apresentam risco de eventos cardiovasculares futuros equivalentes aqueles de pessoas que sobreviveram a um infarto do miocárdio prévio <sup>(4,5)</sup>.

A angiografia coronariana tem sido utilizada, por vários anos, como preditor de prognóstico em pacientes com DAC, uma vez que a detecção de doença triarterial ou do tronco de coronária esquerda identifica subgrupos com mortalidade em 5 anos de 15% e 43%, respectivamente <sup>(6)</sup>. Entretanto, a razão pela qual o grau de acometimento aterosclerótico das artérias coronárias, observado na angiografia, resulta em pior prognóstico está relacionada à extensão da isquemia miocárdica que provoca. Assim, vários estudos demonstraram que, em pacientes com DAC crônica, a detecção de isquemia miocárdica por métodos não invasivos de imagem apresenta boa capacidade de predizer risco de eventos cardiovasculares <sup>(5; 7-13)</sup>. Embora os testes de estresse não definam o grau de estenose coronariana, eles refletem a importância fisiológica de uma determinada obstrução ao fluxo sanguíneo por causa da redução da reserva de fluxo coronariano <sup>(14; 15)</sup>.

A ecocardiografia sob estresse é um método de imagem não invasivo, estabelecido por meio de inúmeros estudos publicados por nosso



e outros grupos para avaliação de pacientes com DAC suspeita ou conhecida. Este método se baseia na detecção de redução transitória do espessamento sistólico miocárdico do ventrículo esquerdo, induzida pelo desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio, que ocorre na presença de obstrução coronariana significativa. Dessa forma, fornece informações diagnósticas e prognósticas, distinguindo grupos com diferentes riscos para eventos cardíacos futuros, que foram validados em diferentes populações de pacientes<sup>(10-13, 16-21)</sup>. A indução de isquemia pode ser provocada por esforço físico ou por utilização de estressores farmacológicos (estimulantes adrenérgicos ou vasodilatadores). Estudos de meta-análise têm demonstrado que as informações diagnósticas e prognósticas da ecocardiografia sob estresse são comparáveis àquelas fornecidas em exames de cintilografia miocárdica<sup>(22, 23, 24)</sup>.

Apesar desses estudos terem demonstrado boa acurácia diagnóstica e prognóstica, todavia os mesmos também têm demonstrado, de forma consistente, que a ecocardiografia sob estresse pode subestimar a extensão da DAC e apresenta menor sensibilidade para pacientes com doença uniarterial<sup>(25, 26)</sup>. Para a demonstração do significado funcional da estenose na hemodinâmica coronariana, torna-se essencial a avaliação da reserva de fluxo coronariano. Assim, as regiões supridas por vasos com estenoses significativas demonstram uma reserva de fluxo coronariano reduzida, o que resulta em defeitos de perfusão reversíveis durante o estresse por causa do efeito de roubo de fluxo.

Desse modo, é alentador o aparecimento de técnicas novas. Nesta

direção, o uso de contrastes ecocardiográficos (microbolhas) durante a ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico melhora a acurácia diagnóstica e prognóstica desses testes, pois aumenta a visibilidade da borda endocárdica, diminuindo o número de exames falsos positivos e negativos, como também permite a análise da perfusão miocárdica <sup>(27-33)</sup>.

### **1.1 Ecocardiografia com contrastes miocárdicos**

A ecocardiografia com contraste baseia-se na injeção intravascular de agentes de contrastes para aumentar a reflexão dos sinais ultrassônicos. Os agentes atualmente utilizados como contrastes ecocardiográficos são constituídos por microbolhas encapsuladas contendo perfluorocarbonos, medindo cerca de um a quatro micrometros de diâmetro. As microbolhas aumentam o sinal acústico refletido no meio que as contém por apresentarem a característica de expandir-se e retrair-se de forma não uniforme na presença do ultrassom, gerando sinais que contêm frequências múltiplas da frequência original (harmônicas).

Os agentes de contraste de segunda geração utilizados atualmente possuem estabilidade suficiente para, quando injetados por via intravenosa, atravessarem a barreira pulmonar e contrastarem as cavidades cardíacas esquerdas e a circulação coronariana, permitindo um excelente delineamento de bordas endocárdicas e mapeando toda a microcirculação miocárdica.

Vários estudos demonstraram que as microbolhas melhoram a definição de bordas endocárdicas, aumentando a visibilidade de alterações da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo e diminuindo a variabilidade interobservador durante a ecocardiografia sob estresse <sup>(27-29, 33)</sup>. Mathias et al., em 1999, estudaram 68 pacientes que foram submetidos à ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina associada ao uso de contraste ecocardiográfico. Do total, 23 (34%) pacientes apresentavam janela acústica inadequada (menos de 12 segmentos miocárdicos visibilizados) sem o uso de contraste. Após o uso de contraste, nenhum paciente apresentou janela acústica inadequada. <sup>(28)</sup>

A aplicação de contraste ecocardiográfico é recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia durante a ecocardiografia sob estresse, quando mais de dois dos sete segmentos em um plano apical não são adequadamente visibilizados nas imagens de repouso. <sup>(34,35)</sup>

Uma das principais aplicações atuais dos agentes de contraste, entretanto, ocorre na avaliação da perfusão miocárdica.

A utilização das microbolhas para estudo da perfusão miocárdica foi inicialmente prejudicada porque a alta energia ultrassônica (índice mecânico >1,0) requerida para a geração de imagens contrastadas causava destruição dessas microbolhas, tornando necessário o uso de imagem intermitente (Imagem Harmônica Intermitente). Esta imagem permitia a visibilização da perfusão miocárdica, porém, com imagens sincronizadas ao eletrocardiograma e adquiridas de forma intermitente, com perda da informação simultânea sobre a motilidade ventricular.

O recente desenvolvimento de novas modalidades de imagens como a imagem em pulso invertido ou em pulso modulado, que utilizam energia acústica baixa, diminuiu significativamente a destruição das microbolhas. Assim, a denominada ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) - que utiliza baixa energia ultrassônica, ou seja, índice mecânico em torno de 0,1 e frequência de quadros baixa, ao redor de 25 quadros por segundo - possui alta sensibilidade para a detecção das microbolhas no miocárdio. A EPMTR permite a observação da perfusão miocárdica e da contração segmentar de forma simultânea e em tempo real. Adicionalmente, por meio de programas computacionais específicos, permite a quantificação de vários parâmetros do fluxo microvascular.

## **1.2 Acurácia e valor prognóstico da análise qualitativa da ecocardiografia com contraste miocárdico para detecção de doença arterial coronariana**

A exequibilidade e acurácia da análise qualitativa da perfusão miocárdica por ecocardiografia sob estresse com contraste tem sido demonstrada, incluindo valor incremental para detecção de DAC angiograficamente significativa comparada à análise da motilidade parietal <sup>(30, 32,36-40)</sup>. Kaul et al. <sup>(36)</sup> foram os primeiros a demonstrar uma concordância excelente (90 a 92%, *kappa* = 0,88 a 0,99) entre a localização e o tipo de defeito de perfusão detectado por SPECT e por ecocardiografia com contraste miocárdico, utilizando imagem harmônica intermitente.

Posteriormente, Porter et al. <sup>(37)</sup> avaliaram quarenta pacientes submetidos à EPMTR sob estresse por dobutamina e demonstraram uma concordância global entre a perfusão miocárdica e a angiografia quantitativa de 83% dos territórios ( $kappa = 0,65$ ), enquanto que a concordância entre as alterações da motilidade segmentar e a angiografia quantitativa foi de 72%.

A acurácia diagnóstica da ecocardiografia com contraste ao utilizar modalidades diferentes de agentes estressores também tem sido descrita. Heinle et al. <sup>(38)</sup> estudaram 123 pacientes com DAC, suspeita ou conhecida, por meio de ecocardiografia com contraste miocárdico e estresse pela adenosina e compararam os resultados com aqueles obtidos pela cintilografia miocárdica. A concordância global entre as duas técnicas foi de 81% para a detecção de perfusão normal, 81% para a detecção de defeitos de perfusão no território da ADA, 76% para o território da CD, e 72% para o território da CX <sup>(38)</sup>. Em outro estudo, o valor da ecocardiografia com contraste sob estresse pelo dipiridamol para a detecção de DAC foi avaliado em 55 pacientes com probabilidade intermediária de doença. Nele, a sensibilidade para detectar DAC, por território coronariano e por paciente, da ecocardiografia com contraste miocárdico ao usar imagem harmônica intermitente foi significativamente maior que a do SPECT (86% *versus* 43%;  $p < 0,01$ ) e (83% *versus* 49%;  $p < 0,05$ ), respectivamente, enquanto as especificidades foram semelhantes. De modo interessante, os autores descreveram que a ecocardiografia com contraste miocárdico foi bem mais sensível que o SPECT quando a gravidade da estenose encontrava-se entre

40 e 80%; porém, a diferença reduziu-se quando a estenose era maior que 80% <sup>(38)</sup>.

Em alguns estudos tem sido avaliado o impacto prognóstico da análise qualitativa da perfusão miocárdica por EPMTR sob estresse <sup>(41-47)</sup>. Tsutsui et al. <sup>(41)</sup> analisaram, retrospectivamente, 788 pacientes submetidos à EPMTR sob estresse pela dobutamina que foram seguidos em média por 20 meses. Os autores demonstraram que a avaliação qualitativa da perfusão miocárdica obtida por EPMTR sob estresse pela dobutamina tem valor incremental significativo sobre fatores clínicos, fração de ejeção no repouso e resposta da motilidade parietal em predizer eventos. Demonstraram também, que a taxa de eventos anual de morte cardíaca ou IAM em pacientes com respostas de motilidade parietal e perfusão miocárdica normais foi de 1,1%, enquanto em pacientes com resposta parietal normal, mas perfusão miocárdica anormal, foi de 4,9% <sup>(41)</sup>.

Tais estudos, embora tenham mostrado que a análise qualitativa da perfusão miocárdica pode ser útil para a detecção e estratificação de risco da DAC durante a EPMTR sob estresse por esforço físico, agentes inotrópicos positivos ou vasodilatadores <sup>(30, 35, 36, 40-47)</sup>, essa técnica ainda requer grande experiência do observador para a interpretação das imagens de perfusão, limitando sua ampla aplicação na prática clínica. Além disso, a avaliação qualitativa ainda não está padronizada e usar os mesmos pontos de corte para diferentes segmentos ventriculares esquerdos pode ser inapropriado. Mais recentemente, o desenvolvimento de programas computacionais tem permitido a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico

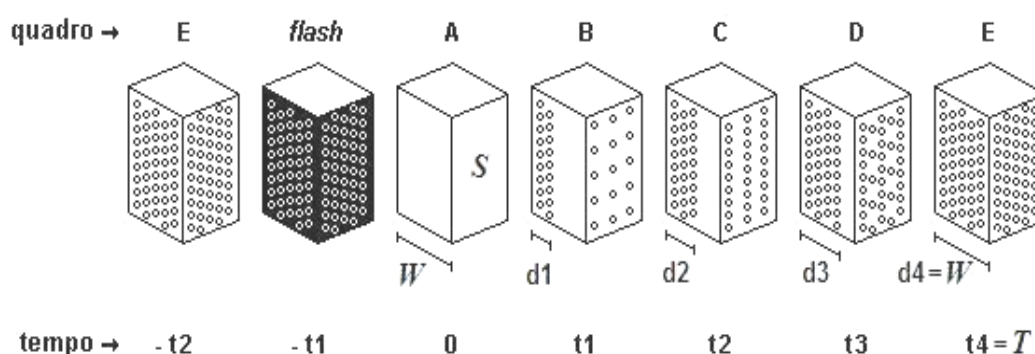
por meio da utilização da ecocardiografia com contraste miocárdico. Portanto, uma abordagem quantitativa pode fornecer resultados ainda melhores.

### **1.3 Quantificação do fluxo miocárdico por ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real**

Em 1998, Wei et al.<sup>(48)</sup> propuseram e validaram (*in vitro* e *in vivo*) um método para quantificação da perfusão miocárdica por ecocardiografia com contraste miocárdico. O método baseava-se na hipótese de que, se as microbolhas fossem administradas em infusão contínua, sua destruição dentro do miocárdio por meio de um pulso de alta energia de ultrassom, associada à mensuração da sua taxa de replechimento, proporcionaria uma medida da velocidade média das microbolhas, sendo tal medida proporcional à velocidade de fluxo miocárdico. Adicionalmente, a concentração das microbolhas no miocárdio, após ter atingido o equilíbrio de infusão de contraste, seria proporcional ao volume de sangue no miocárdio.

Como ilustrado na Figura 1, durante a infusão contínua de contraste (concentração e taxa de infusão constantes das microbolhas), é alcançada a saturação (platô) de microbolhas no miocárdio (quadro E do instante - t<sub>2</sub>). Na sequência, pode-se aplicar uma média de um a cinco pulsos de ultrassom com alta energia para destruir as microbolhas no miocárdio (denominado *flash*). Após a aplicação do *flash* as microbolhas são destruídas (quadro A). A manutenção de uma imagem de ultrassom com energia baixa para que ocorra destruição mínima das microbolhas permite a

detecção do reenchimento das microbolhas no miocárdio (quadro B), e sua concentração aumentaria nos batimentos subsequentes (quadros C e D) até que nova saturação máxima fosse atingida (quadro E do instante  $t_4$ ).



**Figura 1 -** Ilustração do modelo de avaliação da perfusão miocárdica proposto por Wei et al.<sup>(48)</sup>. Com infusão contínua de contraste, ocorre saturação do miocárdio pelas microbolhas (quadro E). A aplicação de pulsos ultrassônicos de alta energia (*flash*) permite a destruição das microbolhas no miocárdio (quadro A) e o subsequente reenchimento (quadros B a E). ( $S$  = região de interesse considerada;  $W$  = espessura do campo ultrassônico;  $d$  = distância percorrida pelas microbolhas;  $t$  = tempo;  $T$  = tempo onde houve saturação das microbolhas no campo ultrassônico).

O reenchimento das microbolhas no miocárdio em função do tempo (quadros A até E da Figura 1) pode, então, ser medido por aumento da intensidade acústica a cada quadro da sequência de imagens, o que resulta em uma curva de intensidade acústica em função do tempo de reenchimento do miocárdio por microbolhas e que pode ser matematicamente aproximada pela função abaixo<sup>(48)</sup>:

$$y = A.(1 - e^{-\beta.t})$$

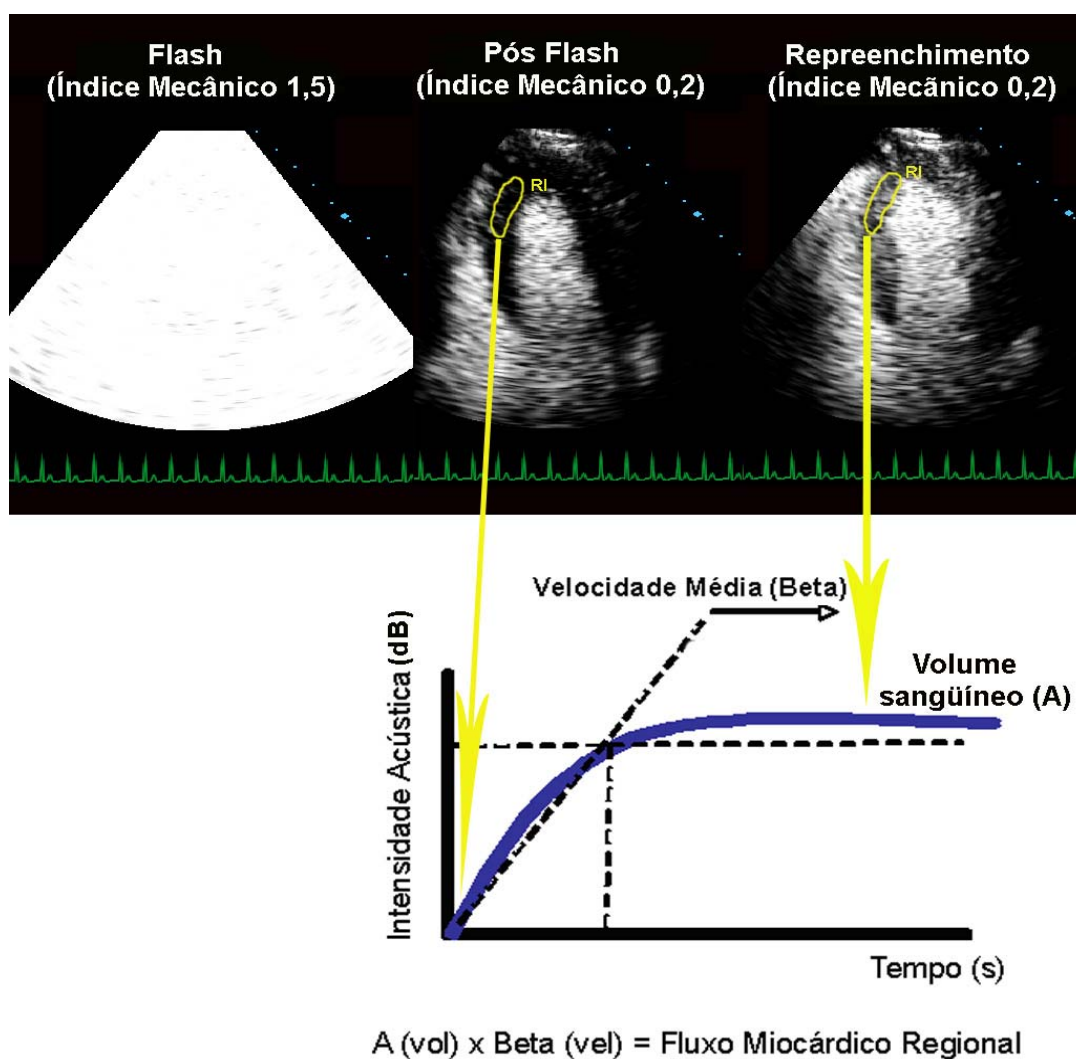
onde,



- $t$  é o instante de tempo;
- $y$  é a intensidade acústica no instante de tempo  $t$ ;
- $A$  é a intensidade acústica no platô (concentração máxima das microbolhas);
- $\beta$  é a taxa de reenchimento das microbolhas (taxa de crescimento de  $y$ ).

Assim, conforme demonstrado por Wei et al.<sup>(48)</sup>, o parâmetro  $A$  é proporcional ao volume e o parâmetro  $\beta$  à velocidade sanguínea na microcirculação miocárdica, e o produto  $A \times \beta$  é, como consequência, proporcional ao fluxo sanguíneo miocárdico.

A partir de tais princípios, foram desenvolvidos programas computacionais específicos para a quantificação do contraste miocárdico que permitiram a análise de sequências de imagens e a quantificação do fluxo miocárdico regional (Figura 2), tanto em estado de repouso, como após a indução de estresse cardiovascular, fornecendo, desse modo, a quantificação da reserva de fluxo miocárdico (RFM).



**Figura 2 -** Demonstração do repleenchimento miocárdico por microbolhas nos batimentos posteriores a um *flash* e método de cálculo do fluxo miocárdico regional por ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real. (RI = região de interesse; vol = volume; vel = velocidade).

Atualmente, existem vários estudos clínicos sobre a utilização dessa técnica para a avaliação de pacientes com DAC. Korosoglou et al. <sup>(50)</sup>, em 2004, avaliaram cinquenta pacientes por EPMTR pela adenosina e com SPECT, verificando que a análise visual da ecocardiografia teve boa concordância com o SPECT ( $kappa = 0,67$ ). A EPMTR apresentou

sensibilidade de 64%, especificidade de 97% e acurácia global de 87% para detectar defeitos de perfusão miocárdica. Quando o fluxo sanguíneo miocárdio foi analisado quantitativamente, observaram-se sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica de 80%, 78% e 79%, respectivamente, em relação ao SPECT <sup>(50)</sup>. Peltier et al. <sup>(51)</sup>, em 2004, estudaram 35 pacientes utilizando a EPMTR sob estresse pelo dipiridamol e o SPECT. Os autores demonstraram que houve um aumento menor da velocidade e do fluxo sanguíneo miocárdico nos territórios supridos por artéria coronária com estenose significativa, definida por obstrução coronariana maior que 70%. A acurácia para detecção de DAC por território foi de 87%, quando os autores utilizaram a quantificação da velocidade do fluxo sanguíneo miocárdico, e de 85%, quando utilizaram a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico. A EPMTR sob estresse pelo dipiridamol foi capaz de identificar 97% dos territórios com DAC, enquanto o SPECT foi capaz de identificar 71% deles <sup>(51)</sup>.

Outro aspecto discutido foi aquele relacionado com a escolha do melhor agente estressor quando se considera a avaliação da perfusão pela ecocardiografia com contraste miocárdico. Bin et al. <sup>(52)</sup>, ao considerarem a quantificação de fluxo miocárdico por meio da ecocardiografia com contraste e microesferas radioativas em um modelo animal, constataram que o volume sanguíneo miocárdico aumenta tanto nos leitões supridos por artérias normais como no leito suprido por artérias estenóticas, na presença de dobutamina e de dipiridamol. De modo interessante, os autores demonstraram que o aumento do volume sanguíneo miocárdico é maior com a aplicação da

dobutamina quando comparado com o dipiridamol. Concluíram, ainda, que este aumento está diretamente relacionado com o consumo miocárdico de oxigênio. Os leitos vasculares supridos por artérias estenóticas exibem um número menor de capilares ativos ou abertos em relação aos leitos supridos por artérias normais, o que poderia explicar a ocorrência de defeitos reversíveis da perfusão com dobutamina <sup>(52)</sup>. Na presença de estenose coronariana não crítica, a diminuição da resistência vascular pode levar à alteração da perfusão miocárdica, precedendo as alterações da motilidade segmentar <sup>(53)</sup>.

Em outro estudo experimental, os mesmos autores <sup>(52,53)</sup> demonstraram que a administração intracoronariana de baixas doses de dobutamina resulta em vasodilatação coronariana. Essa vasodilatação decorrente da ação da dobutamina nos receptores  $\beta_2$ , acarreta um aumento resultante da velocidade do fluxo sanguíneo miocárdico. Com o aumento da dose da dobutamina e, como consequência, aumento do consumo de oxigênio no miocárdio, observou-se um aumento do volume de sangue no no mesmo, ocasionado por um maior recrutamento de capilares.

Por outro lado, quando foi estudada a infusão intracoronariana de adenosina<sup>(54)</sup>, foi visto que ela resultou em aumento da velocidade do fluxo sanguíneo miocárdico, decorrente de seu efeito vasodilatador direto, sem alterações significativas no volume de sangue miocárdico. Porém, quando a adenosina foi administrada por via endovenosa, observou-se um aumento de 50% do volume de sangue miocárdico, por motivo do aumento do consumo miocárdico de oxigênio, e ocorrência de hipotensão sistêmica acompanhada

por taquicardia reflexa. Ao comparar ambas as drogas em leito arterial com estenose não-crítica, caracterizada por não apresentar alterações da perfusão no estado basal, demonstrou-se que o fluxo sanguíneo miocárdico não aumentou como nos territórios normais, tanto com aplicação de dobutamina quanto de adenosina. Apesar da maior diminuição da resistência vascular coronariana com aplicação de adenosina, a administração endovenosa dessa droga provocou uma diminuição da pressão de perfusão capilar por causa dos seus efeitos hemodinâmicos sistêmicos. Para manter a pressão capilar constante nessa situação, ocorre uma redução do recrutamento capilar, resultando em diminuição do volume sanguíneo capilar. Isso explica o achado de menor aumento do volume de sangue no miocárdio e que foi semelhante para a dobutamina e adenosina no leito distal à estenose <sup>(54)</sup>.

Apesar do conhecimento fisiopatológico das alterações isquêmicas miocárdicas observadas quando é administrada adenosina e dobutamina em estudos animais, permanecia indefinido qual seria o melhor agente a ser utilizado na EPMTR em humanos. Além disso, necessitava-se conhecer, em seres humanos e com os protocolos de estresse atualmente utilizados, qual o comportamento de variáveis importantes do fluxo microvascular em condições normais e patológicas.

Em um estudo realizado por nosso grupo, Kowatsch et al.<sup>(30)</sup> estudaram 54 pacientes com função sistólica ventricular esquerda preservada e DAC suspeita ou conhecida, submetidos todos a EPMTR sob estresse por adenosina e dobutamina com intervalo máximo de cinco horas

entre os exames. Foi avaliada a acurácia da análise qualitativa e dos parâmetros quantitativos da perfusão miocárdica e seu valor incremental em relação à análise eletrocardiográfica e análise da motilidade parietal para cada tipo de estressor para detecção de lesão obstrutiva maior que 50% por meio de angiografia quantitativa. Na análise, foram considerados os parâmetros quantitativos  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$  no estado de repouso e durante o pico do estresse a fim de determinar a reserva de velocidade de fluxo (reserva  $\beta$ ) e a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (reserva  $A_{n \times \beta}$ ). Foi demonstrado que ambas, a reserva de velocidade de fluxo ( $\beta$ ) e a reserva de fluxo sanguíneo miocárdico (reserva  $A_{n \times \beta}$ ) foram menores nos territórios arteriais com lesão maior que 50% do que nos territórios sem lesão significativa, durante a EPMTR sob estresse por dobutamina e adenosina. Ao construir a curva ROC, demonstrou-se que o melhor valor de corte das reservas  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$  para diferenciar territórios com e sem lesão >50%, obtidos por EPMTR com administração de dobutamina foi de 2,0 e 2,6, respectivamente, e com adenosina foi de 2,0 e 2,2 respectivamente. À partir desses valores de corte, a sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR para cada tipo de estressor foram determinadas. Foi demonstrado na EPMTR com administração de adenosina sensibilidade semelhante para as duas reservas (88%), especificidade de 72% e 41%, e acurácia global de 80% e 63%, respectivamente, para o diagnóstico de DAC. Ao utilizar a EPTMR após administração de dobutamina obteve-se uma sensibilidade de 84% e 92%, especificidade de 76% e 65%, e acurácia global de 80% e 78%, respectivamente. Foi demonstrado, ainda, não haver diferenças nos

parâmetros diagnósticos quantitativos entre a dobutamina e adenosina, considerando-se a reserva  $\beta$ . Portanto, por ser independente da baixa homogeneidade do feixe ultrassônico, o parâmetro  $\beta$  foi o melhor e mais confiável para a avaliação quantitativa da perfusão no estado da arte da ecocardiografia, com acurácias semelhantes para ambos os fármacos (80%). Mediante seu melhor desempenho diagnóstico, o parâmetro  $\beta$  foi utilizado como variável quantitativa em comparação com ECG e outras variáveis ecocardiográficas qualitativas. Quando foi comparado o valor adicional dos parâmetros obtidos por EPMTR ao aplicar dobutamina e adenosina, a avaliação da perfusão de forma quantitativa (reserva  $\beta$ ) demonstrou um valor adicional diagnóstico significativo em relação aos outros modelos diagnósticos avaliados para a detecção de DAC, incluindo análise qualitativa da perfusão miocárdica, em ambos os testes ( $\chi^2 = 38,4$  e  $\chi^2 = 59,4$ , respectivamente). Assim, a avaliação quantitativa da perfusão demonstrou um valor adicional menos dependente do observador, objetivo e quantitativo para o diagnóstico não invasivo de DAC pela EPMTR <sup>(30)</sup>.

Esses dados estão em concordância com recente estudo de metanálise que permitiu que se analisasse e demonstrasse uma boa acurácia dos parâmetros quantitativos da EPMTR sob estresse para diagnóstico de DAC, e a reserva  $\beta$  bem como a reserva  $A_r \times \beta$  mais acurados do que os parâmetros de reserva  $A$  <sup>(32)</sup>. Embora os parâmetros quantitativos obtidos por EPMTR sob estresse tenham se mostrado acurados para detecção de DAC angiograficamente significativa, seu valor como preditor de eventos cardiovasculares permanece desconhecido.

2 OBJETIVOS

---



## 2 OBJETIVOS

1. Determinar o valor prognóstico das alterações transitórias da contração segmentar miocárdica e das alterações transitórias do fluxo miocárdico regional em pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou conhecida.
2. Identificar dentre os vários parâmetros analisados, qual o melhor preditor de eventos cardíacos.

## 3 MÉTODOS

---

## **3 MÉTODOS**

### **3.1 Pacientes**

No período de março de 2003 a dezembro de 2008, estudamos 274 pacientes consecutivos de forma prospectiva. Todos os pacientes foram submetidos à EPMTR sob estresse pela adenosina e/ou pela dobutamina, em um intervalo mínimo de três horas e máximo de cinco horas entre os exames. Os pacientes foram selecionados de acordo com a indicação da equipe clínica que os acompanhava após exame de angiografia coronariana nos ambulatórios clínicos do Instituto do Coração (InCor).

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo CAPPesq (projeto número 1011/04) e apoio financeiro da FAPESP (projeto número 04/07474-9). Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **3.2 Critérios de inclusão**

Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos e que realizaram angiografia coronariana com intervalo máximo de um mês da EPMTR, os quais apresentavam função sistólica ventricular esquerda global

preservada em repouso (fração de ejeção do ventrículo esquerdo maior ou igual a 50%).

### 3.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes:

- submetidos à intervenção percutânea ou cirúrgica entre a angiografia coronariana e a EPMTR;
- angina instável;
- história de infarto do miocárdio no intervalo de tempo entre a angiografia coronariana e o estudo ecocardiográfico;
- cirurgia de revascularização miocárdica prévia;
- história de alergia a componentes do contraste ecocardiográfico;
- doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma brônquica;
- arritmia ventricular grave ou de difícil controle;
- bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau no eletrocardiograma em repouso;
- doença valvar com repercussão hemodinâmica significativa;
- hipertensão arterial sistêmica não controlada, definida por pressão arterial sistólica maior que 180mmHg e diastólica maior que 110mmHg em repouso;
- mulheres gestantes ou em período de amamentação;
- uso de xantinas ou derivados, 24 horas antes da EPMTR pela adenosina;

- casos de recusa ou incapacidade de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados clínicos incluindo fatores de risco para DAC (diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, tabagismo), história de intervenção coronariana percutânea prévias, história de infarto do miocárdio prévio, assim como o uso de medicações cardioativas foram coletados antes da realização da EPMTR, apoiados em prescrições médicas, relatos de prontuário e informações dos pacientes. Os clínicos responsáveis pelos pacientes tiveram acesso aos resultados do ecocardiograma em repouso e resultados dos estresses farmacológicos com base nos resultados somente da motilidade de parede.

### **3.4 Desenho do estudo**

Estudo prospectivo e observacional.

### **3.5 Protocolo de estudo**

#### **3.5.1 Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real**

A avaliação ecocardiográfica foi realizada com auxílio de ecocardiógrafos SONOS 5500 ou IE33 (Philips Medical Systems, Andover,

MA), equipados com transdutor de banda larga de 4-2MHz e com capacidade para a realização de imagens por meio de tecnologia denominada Energia Modulada (*Power Modulation*) para o estudo da perfusão miocárdica.

Os pacientes foram submetidos, inicialmente, a um estudo ecocardiográfico basal, com medidas lineares das estruturas cardíacas e dos fluxos valvares obtidas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia <sup>(35)</sup>. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método de *Simpson* modificado <sup>(55, 56, 57)</sup>.

Para o estudo da perfusão miocárdica, os agentes de contraste utilizados foram o PESDA (*Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose and Albumin*), preparado no laboratório do InCor, com validação prévia <sup>(58)</sup> ou o DEFINITY<sup>®</sup> (Lantheus Medical Imaging, Inc. North Billerica, MA, USA). O contraste PESDA foi preparado como mistura de 8mL de gás decafluorobutano (FluoroMed, L.P., Houston, TX, USA), 1mL de albumina humana a 20% (Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA, USA) e 12mL de soro glicosado a 5% (Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA, USA). Tal mistura era submetida à sonificação eletromecânica por 80 segundos, a uma frequência de 20kHz, com o sonificador (Heat Systems Inc, Farmingdale, NY, USA) em máxima potência, que resultou em solução estável de microbolhas com diâmetro de aproximadamente 3 $\mu$ m e concentração média de 10<sup>9</sup>microbolhas/mL.

A dose de PESDA utilizada foi de 0,1mL/kg diluído em 80mL de solução salina a 0,9%. Essa solução foi infundida de forma contínua à taxa

de 2-5mL/min por via endovenosa periférica. O contraste DEFINITY<sup>®</sup> foi administrado diluindo-se 1,5mL de DEFINITY<sup>®</sup> em 58,5mL de Soro Fisiológico a 0,9% e mantendo infusão contínua, por via endovenosa periférica.

A dose ideal de infusão dos contrastes foi ajustada de acordo com a obtenção visual de saturação adequada do contraste no miocárdio, caracterizada pela presença de sombra acústica ao nível da porção média do átrio esquerdo no plano apical de quatro câmaras.

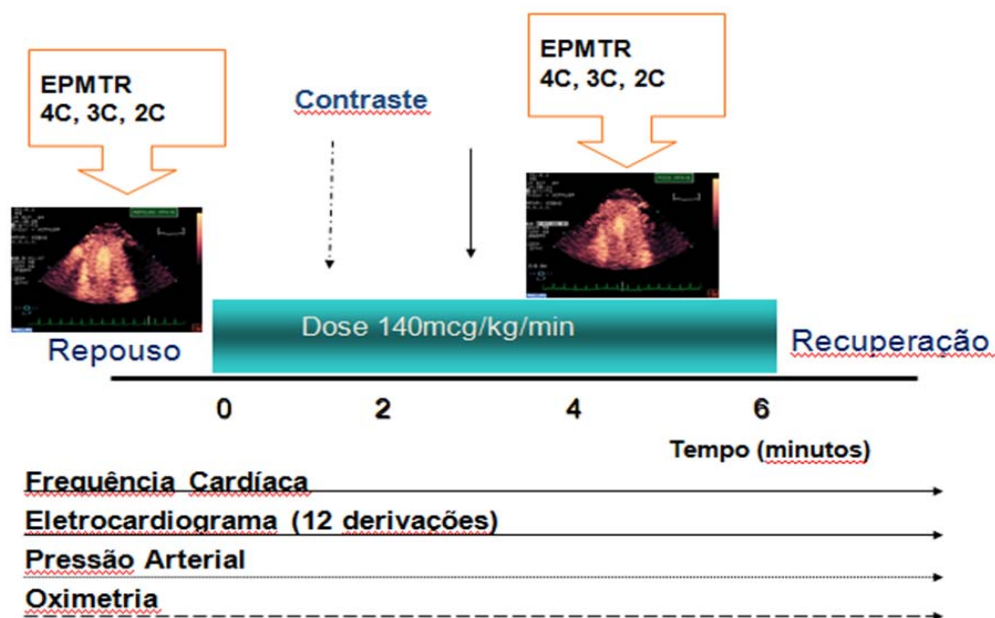
Ajustes específicos do aparelho foram, então, realizados e incluíram índice mecânico baixo (0,2) e frequência de repetição de pulsos de 25Hz. Todos os ajustes e velocidade de infusão de contraste foram otimizados no estado basal e mantidos constantes para permitir comparação válida entre as imagens obtidas em repouso e sob estresse farmacológico. Um rápido pulso ultrassônico com utilização de índice mecânico elevado (1,5), de quatro a cinco quadros (*flash*), foi manualmente disparado no pico de intensidade do contraste para destruir microbolhas dentro do miocárdio. Na sequência, foram analisadas as imagens com índice mecânico baixo (0,2) por pelo menos 15 ciclos cardíacos consecutivos para permitir o reenchimento miocárdico e, então, possibilitar os cálculos de velocidade das microbolhas na microcirculação e sua concentração máxima.

### 3.5.2 Estresse pela adenosina

Após a realização dos ajustes iniciais do aparelho e também da velocidade da infusão endovenosa do contraste PESDA ou DEFINITY<sup>®</sup>, foi

iniciada a captura das imagens padrão no estado basal, incluindo imagens nos planos apical quatro, duas e três câmaras. Em seguida, administrava-se adenosina (Adenocard<sup>®</sup>, Libbs Farmacêutica Ltda.) por via endovenosa periférica, de forma contínua e na dose de 140µg/kg/min, durante seis minutos. A infusão de adenosina foi realizada em um segundo acesso venoso periférico, diferente do acesso utilizado para infusão do contraste ecocardiográfico.

Durante a infusão de adenosina, sob infusão contínua de contraste, as imagens ecocardiográficas nos planos apical quatro, duas e três câmaras eram adquiridas novamente entre o quarto e sexto minuto da infusão (Figura 3).



**Figura 3 -** Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR), sob estresse pela adenosina. As imagens nos planos apical quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) eram adquiridas no estado basal e durante a infusão de adenosina, com monitorização da frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, eletrocardiograma e oximetria de pulso.



Foram registradas a pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e eletrocardiograma em 12 derivações no estado basal, a cada 2min, durante a infusão endovenosa de adenosina e após o término do teste. Registros adicionais eram realizados em caso de alterações ecocardiográficas ou de sintomatologia clínica.

Para que o teste fosse considerado eficaz, era necessário que o estudo tivesse atingido um dos objetivos seguintes:

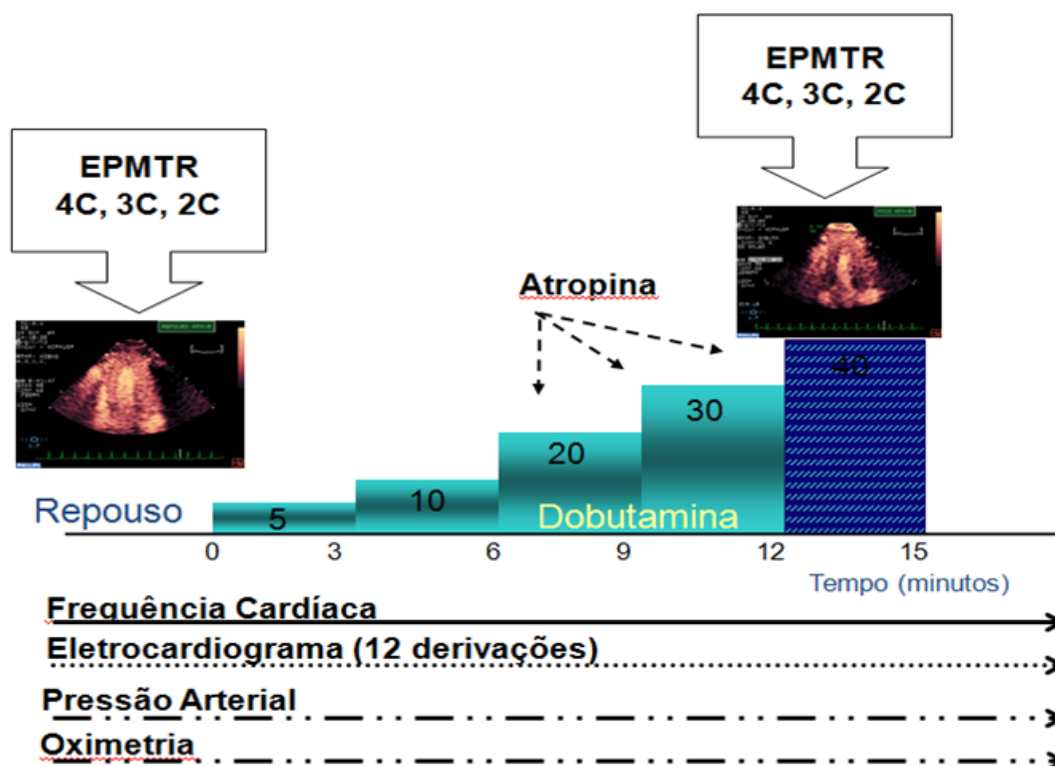
- 1- presença de sinais ecocardiográficos de isquemia (novas alterações na motilidade do ventrículo esquerdo e/ou alterações nítidas da perfusão miocárdica); ou,
- 2- término do protocolo de infusão.

Quando não eram observados sinais ecocardiográficos e eletrocardiográficos de isquemia miocárdica grave durante o estresse pela adenosina, assim como sintomatologia significativa ou efeito colateral importante, os pacientes eram submetidos à EPMTR pela dobutamina após um intervalo mínimo de três horas e máximo de cinco horas.

### 3.5.3 Estresse pela dobutamina

Após aquisição das imagens padrão no estado basal nos planos apical quatro, duas e três câmaras, iniciava-se a infusão endovenosa de dobutamina com dose inicial de  $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , com incrementos crescentes de 10, 20, 30 e  $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  a cada três minutos. Caso o paciente não apresentasse sinais ecocardiográficos de isquemia miocárdica e não tivesse

atingido a frequência cardíaca de no mínimo 100bpm no estágio de 20µg/kg/min, era administrada atropina em doses de 0,25mg/min, até a dose máxima acumulativa de 2mg, como demonstrado na Figura 4 <sup>(59)</sup>.



**Figura 4 -** Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) sob estresse pela dobutamina. As imagens nos planos apicais quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) eram adquiridas no estado basal e no pico do estresse pela dobutamina quando se atingia no mínimo 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade (FCMP) ou na presença de sinais ecocardiográficos de isquemia.

Os pacientes eram mantidos sob monitorização clínica, eletrocardiográfica e pressórica contínuas, e foram registradas as medidas de pressão arterial, frequência cardíaca e eletrocardiograma em 12 derivações antes, no estado basal, ao final de cada estágio e durante a fase

de recuperação. Traçados ou medidas adicionais eram realizados a qualquer momento a pedido do médico responsável (autor do presente estudo). A sintomatologia dos pacientes era registrada de acordo com questionamento direto ou queixa direta do paciente, a qualquer momento do estudo.

A EPMTR pela dobutamina foi considerada eficaz quando o estudo alcançava um dos objetivos seguintes:

- 1- mínimo de 85% da frequência cardíaca máxima, predita para a idade, calculada de acordo com o número 220 menos o valor numérico da idade;
- 2- observação de sinais ecocardiográficos de isquemia (novas alterações na motilidade do ventrículo esquerdo e/ou alterações nítidas da perfusão miocárdica);
- 3- término do protocolo de infusão.

A ocorrência de arritmia cardíaca grave ou efeito colateral significativo antes de se atingir um dos objetivos do exame era critério para a interrupção do estudo, e, então, considerado ineficaz.

Para ambos os testes de EPMTR sob estresse pela dobutamina e pela adenosina, efeitos adversos menores foram definidos como aqueles auto-limitados, que responderam rapidamente à interrupção do teste, não sendo necessária a admissão hospitalar do paciente. Efeitos adversos maiores foram definidos como aqueles que poderiam potencialmente provocar uma situação de risco à vida, ou que levaram a uma nova admissão hospitalar. A hipotensão foi definida como uma queda da pressão

arterial sistólica abaixo de 100mmHg ou acompanhada de sintomas significativos. A hipertensão foi definida como pressão arterial sistólica >240mmHg ou pressão arterial diastólica >120mmHg.

#### 3.5.4 Aquisição e Análise das Imagens

As imagens ecocardiográficas nas incidências apical de quatro câmaras, apical de duas câmaras e apical de três câmaras foram adquiridas e armazenadas em formato digital para posterior análise.

#### 3.5.5 Análise eletrocardiográfica durante a ecocardiografia sob estresse

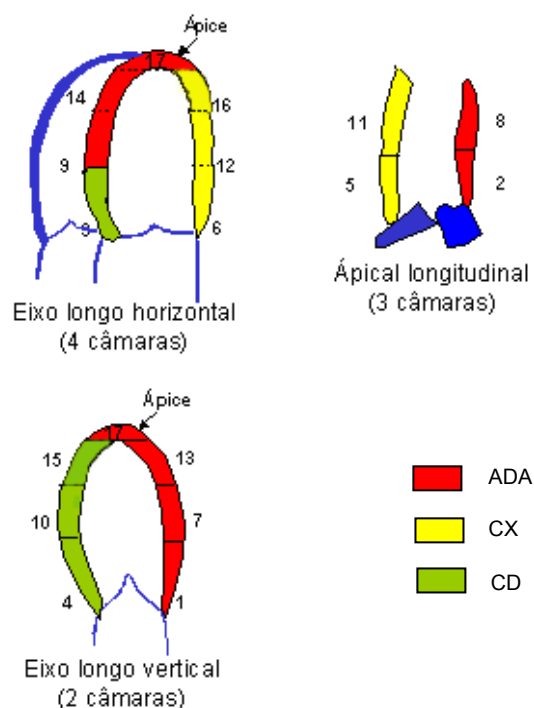
Analizou-se os eletrocardiogramas de 12 derivações realizados em repouso e durante cada estágio do estresse pela dobutamina e adenosina. O eletrocardiograma foi considerado positivo para isquemia na presença de infradesnivelamento do segmento ST de 1mm, medido no ponto J nos casos de infradesnivelamento horizontal ou descendente, ou no ponto Y, a 80ms do ponto J, nos casos de infradesnivelamento ascendente, conforme recomendações do *American College of Cardiology*<sup>(60)</sup>. O padrão ascendente lento foi considerado como uma resposta anormal.

Foram considerados como critérios de não interpretabilidade a presença de bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga ventricular esquerda ou infra-desnivelamento do segmento ST maior que 2mm no eletrocardiograma de repouso. Na presença de bloqueio de ramo direito, os critérios de

positividade foram validados somente em parede posterior ou lateral, sendo que as derivações frontais de V1 a V4 não foram analisadas.

### 3.5.6 Determinação qualitativa da motilidade e perfusão miocárdicas

O ventrículo esquerdo foi dividido em 17 segmentos miocárdicos, segundo as recomendações da *American Heart Association*<sup>(35)</sup> (Figura 5). Para a análise ecocardiográfica, consideraram-se os territórios da artéria descendente anterior (ADA), artéria coronária direita (CD), e artéria coronária circunflexa (CX). Os segmentos basal, médio e apical das paredes anterior e ântero-septal, e segmentos médio e apical da parede ínfero-septal foram atribuídos ao território da ADA. Os segmentos basal, médio e apical da parede inferior e segmento basal da parede ínfero-septal foram atribuídos ao território da CD, e os segmentos basal, médio e apical da parede ântero-lateral e segmentos basal e médio da parede ínfero-lateral foram atribuídos ao território da CX.



**Figura 5 -** Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras, segundo as recomendações do *Joint Committee on American Heart Association*<sup>(35)</sup>. (ADA = artéria coronária descendente anterior; CD = artéria coronária direita; CX = artéria coronária circunflexa).

A análise qualitativa da contração segmentar miocárdica baseou-se na avaliação visual do espessamento miocárdico e no grau de motilidade da parede graduada em um sistema de escores, dando a cada um dos segmentos a pontuação seguinte: 1 - normal; 2 - hipocinesia; 3 - acinesia; e, 4 - discinesia.

A motilidade normal foi definida como aumento uniforme da excursão e espessamento adequado do miocárdio. A presença de diminuição da excursão e do engrossamento miocárdico foi classificada como hipocinesia. A acinesia foi estabelecida como ausência do movimento e espessamento

do miocárdio, enquanto a discinesia foi definida como excursão paradoxal e ausência de espessamento da parede. Considerou-se contração miocárdica segmentar positiva para isquemia a presença nítida de alteração de motilidade miocárdica segmentar em um ou mais segmentos do ventrículo esquerdo, durante o estresse farmacológico. A presença de nova alteração segmentar restrita ao segmento basal da parede inferior não foi considerada critério de positividade <sup>(61)</sup>.

A análise qualitativa da perfusão baseou-se na avaliação visual das imagens que apresentavam a melhor opacificação miocárdica após o preenchimento miocárdico de microbolhas, a qual se segue ao *flash* ecocardiográfico. A opacificação miocárdica foi graduada visualmente em:

Grau 1, como intensa (normal ou homogênea);

Grau 2, como diminuída (heterogênea);

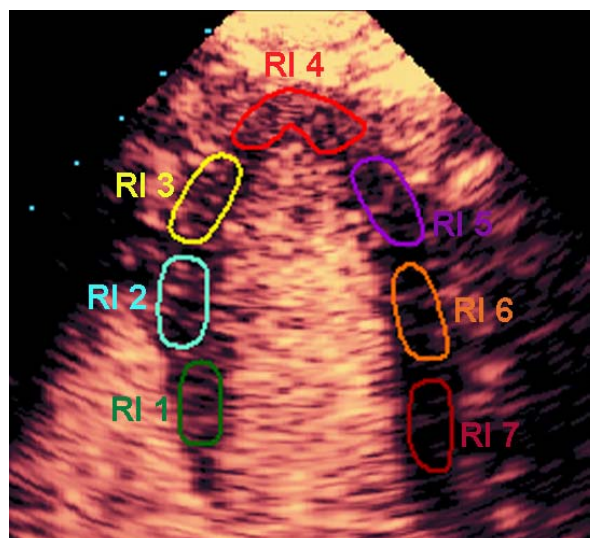
Grau 3, como ausente.

Definiu-se como critério de positividade para análise qualitativa a presença de um defeito de perfusão (graus 2 ou 3) em um ou mais segmentos miocárdicos, durante o estresse pela dobutamina ou adenosina, quando comparado com as imagens em repouso. Quando as bordas endocárdica e epicárdica de um determinado segmento não podiam ser visibilizadas e, portanto, tal segmento não podia ser claramente distinguido de tecidos ao redor, ele foi considerado como artefato de imagem e, logo, não interpretável.

### 3.5.7 Determinação quantitativa da perfusão miocárdica

A determinação quantitativa da perfusão miocárdica foi realizada por meio de um *software* específico (Q-Lab 3.0 ou Q-Lab 6.0, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA). A intensidade acústica de sinal e a velocidade de replechimento da microcirculação pelas microbolhas foram quantificados nos planos apical de quatro, duas e três câmaras, tanto em repouso como durante o estresse pela dobutamina e adenosina, no final da sístole. Foram analisadas sequências de imagens digitais contendo um mínimo de 15 ciclos cardíacos, desde o *flash* ecocardiográfico até o 15<sup>o</sup> batimento. Inicialmente, era feito um alinhamento das imagens ao final da sístole, e, então, foram colocadas regiões de interesse transmuralis nos diferentes territórios arteriais, com o cuidado de evitar as bordas endocárdicas e epicárdicas para que a intensidade do sinal fosse analisada de forma correta, não refletindo a intensidade acústica de regiões não pertencentes ao miocárdio, como exemplificado na Figura 6.





**Figura 6 -** Imagem do plano apical de quatro câmaras, obtido em ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real, que mostra a colocação de regiões de interesse (RI) nos diferentes segmentos miocárdicos.

A intensidade de sinal a cada quadro, após o *flash*, era calculada com a função exponencial:  $y = A (1 - e^{-\beta t})$ , onde  $y$  é a intensidade acústica no tempo  $t$ ,  $A$  é a intensidade acústica no platô e representa o volume sanguíneo miocárdico, e  $\beta$  reflete a taxa de aumento da intensidade acústica e representa a velocidade de reenchimento do miocárdio pelas microbolhas, como exemplificado na Figura 1. Enquanto as variações no parâmetro  $\beta$  não são significativas, o parâmetro  $A$  sofre fortemente influência da concentração dos agentes de contraste, configurações do equipamento e propriedades acústicas dos tecidos <sup>(45)</sup>. Portanto, para compensar a heterogeneidade do feixe de ultrassom, assim como sombras acústicas do contraste, a intensidade acústica máxima corrigida do miocárdio ( $A_n$ ) foi calculada pela divisão do platô de intensidade ( $A$ ) pela intensidade acústica

máxima da cavidade ventricular esquerda adjacente (Ac cavidade), obtida no terceiro batimento pós *flash*. O fluxo sanguíneo miocárdico, então, foi obtido pelo produto  $A_n \times \beta$ . A razão entre o fluxo sanguíneo miocárdico durante a infusão de dobutamina ou adenosina e o fluxo sanguíneo miocárdico no estado basal reflete a RFM (reserva  $A_n \times \beta$ ). Além da RFM, determinou-se a reserva de velocidade de fluxo miocárdico (reserva  $\beta$ ), calculada como a razão entre o valor de  $\beta$  durante a infusão de dobutamina ou adenosina e o valor de  $\beta$  no estado basal.

Os valores médios dos índices de reserva para cada variável analisada ( $\beta$  e  $A_n \times \beta$ ) foram obtidos por território arterial, a partir da soma do valor de cada segmento pertencente àquele determinado território dividido pelo número de segmentos analisados. Revisão sistemática e metanálise, recentemente publicada <sup>(32)</sup>, confirmou as evidências para a aplicação da técnica de ecocardiografia com contraste miocárdico quantitativa para diagnóstico de DAC. Todavia, demonstrou-se, também, haver uma ausência de valores de corte dos parâmetros quantitativos, ampla e universalmente validados, além de variabilidade dos métodos relatados para cálculo dos parâmetros quantitativos por diferentes pesquisadores, incluindo nosso grupo, e diferentes testes de estresse utilizados <sup>(32)</sup>. Por meio da curva ROC, foram estimados diferentes valores de corte, tanto para o grupo adenosina quanto para o grupo dobutamina, por território coronariano e por paciente, na prevenção de eventos totais e eventos maiores.

### 3.5.8 Angiografia coronariana

A análise angiográfica foi feita no Serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor). A angiografia coronariana foi realizada por meio da técnica de Judkins, por punção femoral <sup>(62, 63)</sup>.

O registro angiográfico foi efetuado utilizando-se equipamento para estudo hemodinâmico Integris H-3000 (Phillips, Holanda) com processamento digital das imagens. Após a aquisição, as imagens foram arquivadas para uso posterior em disco óptico LDA (analógico) ou em formato DICOM (*Digital Imaging and Communication*), conforme padrão internacional <sup>(64)</sup>.

A interpretação das imagens foi realizada observando-se a anatomia coronária e a presença de estenoses luminais nos diversos segmentos coronários dos três ramos arteriais principais (CD, ADA, e CX) e de seus ramos secundários. A angiografia coronariana quantitativa (ACQ) foi feita por meio de sistema computadorizado CAAS II (*Cardiovascular Angiography Analysis System II*®), Pie Medical Inc. Maastricht, Holanda) <sup>(65)</sup>. Considerou-se significativa a presença de obstrução  $\geq 50\%$  do diâmetro luminal. Pacientes que apresentaram lesão significativa em apenas um território arterial foram considerados como uniarteriais e aqueles com lesão em dois ou mais territórios arteriais, como multiarteriais.

### 3.6 Eventos durante o acompanhamento

O acompanhamento dos pacientes foi realizado por revisão dos prontuários médicos e entrevistas com os pacientes ou seus familiares por telefone. Os eventos cardíacos maiores foram definidos como:

1. Morte por causa cardíaca (infarto agudo do miocárdio, arritmia grave ou edema agudo de pulmão);
2. Infarto do miocárdio não fatal;
3. Angina instável: com necessidade de internação hospitalar que desencadeou mudança no tratamento com necessidade de angioplastia coronária ou revascularização cirúrgica do miocárdio na mesma internação.

Os eventos cardíacos menores foram definidos como:

1. Realização de cirurgia de revascularização coronariana ou intervenção coronariana percutânea, num período de tempo superior a 3 meses após a realização da EPMTR. Esses pacientes eram censurados no momento do procedimento.

Os eventos totais ficaram definidos, portanto, como a somatória dos eventos maiores e menores.

A morte súbita que ocorreu sem outra explicação foi incluída como morte cardíaca. Os dados de morte, infarto do miocárdio, cirurgia de revascularização miocárdica, ou procedimentos de intervenção coronariana percutânea foram obtidos do prontuário médico ou de

relatórios trazidos pelos pacientes quando a internação ocorreu fora do InCor. Pacientes que realizaram revascularização miocárdica num período inferior a 3 meses após a EPMTR foram censurados do acompanhamento, uma vez que o evento poderia ser atribuído ao resultado do teste sob estresse. Pacientes que realizaram a revascularização percutânea ou cirúrgica com mais de 3 meses após EPMTR tiveram o acompanhamento interrompido na data do procedimento e foram considerados como eventos menores.

A data do evento, ou no caso de ausência de evento, a data da última entrevista ou da revisão do prontuário foi utilizada para calcular o tempo do acompanhamento. Os pacientes que não apresentaram eventos foram incluídos apenas se tinham um período de acompanhamento de, no mínimo, seis meses.

### **3.7 Análise estatística**

As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e as variáveis categóricas, como proporções. O teste *t* de Student não pareado bi-caudal foi utilizado para comparações entre grupos. Os testes Exato de Fisher e Qui-quadrado foram utilizados para comparações das proporções.

As curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para estimar a

distribuição do tempo até os eventos. O modelo de Cox foi utilizado para estimar o risco relativo de eventos para cada variável. As diferenças entre os tempos das curvas de eventos foram comparadas com o teste *Log-Rank*.

Preditores multivariados de eventos foram determinados pelo modelo proporcional de Cox (*Hazard*). O risco relativo com o respectivo intervalo de confiança de 95% com pontos finais combinados de morte, infarto miocárdico não fatal, angina instável e revascularização foram estimados para cada variável, incluindo características clínicas e eletrocardiográficas.

Curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic*) foram construídas adotando-se valores de corte hipotéticos de probabilidade de reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$ , com as respectivas sensibilidades e especificidades. Ao levantar a curva ROC, identificou-se valores de corte para os parâmetros de reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$  em todos os territórios coronarianos e em cada um território coronariano isoladamente, que representaram os pontos de melhor performance para predição de eventos maiores e totais. Para análises adicionais, adotou-se os valores de corte para predição de eventos totais.

Todos os dados foram analisados pelo programa estatístico SPSS (SPSS 13.0 para Windows SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## 4 RESULTADOS

---

## 4 RESULTADOS

Dos 274 pacientes inicialmente selecionados, nove foram excluídos e 28 censurados. Dentre estes, um paciente apresentou dor lombar imediatamente após infusão do contraste ecocardiográfico, um paciente apresentou broncoespasmo durante infusão da adenosina, e o exame foi interrompido, sete pacientes apresentaram problemas técnicos no armazenamento das imagens, 28 pacientes foram censurados por terem sido submetidos a procedimento de revascularização antes de 3 meses de acompanhamento (cinco revascularizações miocárdicas cirúrgicas e 23 intervenções coronarianas percutâneas). Dentre os 237 pacientes que constituíram a população final do estudo, 227 submeteram-se a EPMTR sob estresse pela adenosina, 168 à EPMTR sob estresse pela dobutamina e 158 pacientes submeteram-se a ambos os testes (Tabela 1). O tipo de agente de contraste ecocardiográfico utilizado durante EPMTR está descrito na Tabela 2. As características clínicas da população final do estudo estão descritas na Tabela 3, não sendo encontradas diferenças significativas entre os grupos adenosina e dobutamina.



**Tabela 1.** Agente estressor utilizado nos 237 pacientes submetidos à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e/ou dobutamina.

<b>Agente estressor</b>	<b>N (%)</b>
Total Adenosina	227 (95,7%)
Total Dobutamina	168 (70,8%)
Adenosina + Dobutamina	158 (66,6%)

N = quantidade (%) de pacientes

**Tabela 2.** Agente de contraste usado nos 237 pacientes submetidos à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e/ou dobutamina.

<b>Agentes de contraste</b>	<b>N (%)</b>
<i>Adenosina</i>	227
PESDA	94 (41,5%)
DEFINITY®	133 (58,5%)
<i>Dobutamina</i>	168
PESDA	74 (44%)
DEFINITY®	94 (56%)

N = quantidade (%) de pacientes

**Tabela 3** – Características clínicas dos 237 pacientes submetidos à ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e/ou dobutamina.

<b>Característica clínica</b>	<b>Adenosina * (N = 227)</b>	<b>Dobutamina * (N = 168)</b>	<b>p</b>
Idade (média em anos)	58,4 ± 8,4	58,5 ± 8,7	0,930
Sexo masculino	117 (51,5%)	91 (54,2%)	0,605
Fatores de risco ≥3	160 (70,5%)	107 (63,7%)	0,154
Diabete melito	77 (33,9%)	63 (37,5%)	0,462
Angina estável	119 (52,4%)	85 (50,6%)	0,719
IAM prévio	40 (17,6%)	28 (16,7%)	0,804
ATC prévia	24 (10,6%)	17 (10,1%)	0,884
<i>Medicações em uso</i>			
Nitrato	77 (33,9%)	60 (35,7%)	0,711
Bloqueador de canal de cálcio	61 (26,9%)	43 (25,6%)	0,776
Aspirina	194 (85,5%)	144 (85,7%)	0,944
Beta bloqueador	184 (81,1%)	127 (75,6%)	0,190
Estatina	168 (74%)	119 (70,8%)	0,484

\*Valores expressos como média ± desvio padrão ou quantidade de pacientes (%) de pacientes; N = quantidade de pacientes; p = significância estatística; IAM = infarto agudo miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária;

As variáveis analisadas no estudo foram idade, sexo, presença de três ou mais fatores de risco, diabete melito, alteração transitória da contração segmentar miocárdica (CSM), alteração transitória da perfusão qualitativa (PQL) e alteração da perfusão quantitativa por meio dos parâmetros reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$ . A distribuição destas variáveis entre os grupos está descrita na Tabela 4.

**Tabela 4.** Distribuição das variáveis analisadas no estudo entre os grupos adenosina e dobutamina.

<b>Característica clínica</b>	<b>Adenosina (N = 227)</b>	<b>Dobutamina (N = 168)</b>	<b>p</b>
Idade (média em anos)	58,4 ± 8,4	58,5 ± 8,7	0,930
Sexo masculino	117 (51,5%)	91 (54,2%)	0,605
Fatores de risco ≥3	160 (70,5%)	107 (63,7%)	0,154
Diabete melito	77 (33,9%)	63 (37,5%)	0,462
Angina estável	119 (52,4%)	85 (50,6%)	0,719
IAM prévio	40 (17,6%)	28 (16,7%)	0,804
ATC prévia	24 (10,6%)	17 (10,1%)	0,884
CSM anormal	55 (24,2%)	56 (33,3%)	0,047
PQL anormal	85 (37,4%)	71 (42,3%)	0,333

N = quantidade de pacientes; p = significância estatística; IAM = infarto agudo miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; PQL = perfusão qualitativa; Valores expressos como média ± desvio-padrão ou quantidade de pacientes (%).

Observa-se que os pacientes do grupo dobutamina apresentaram uma proporção significativamente maior de contração segmentar miocárdica anormal que o grupo adenosina ( $p=0,047$ ). Não foram encontradas diferenças significativas nas proporções e presença das demais variáveis analisadas no estudo.

O período de acompanhamento médio dos pacientes submetidos à EPMTR sob estresse pela adenosina foi de 32 meses, variando de 5 dias a 6,9 anos. O período de acompanhamento médio dos pacientes submetidos à EPMTR sob estresse pela dobutamina foi de 34 meses, variando de 5 dias a 6,9 anos. Um total de 46 (20,3%) pacientes que realizou a EPMTR pela

adenosina e 38 (22,6%) pacientes que realizou EPMTR pela dobutamina apresentou eventos. Dentre os 46 pacientes submetidos à EPMTR pela adenosina que apresentaram eventos, estes ocorreram, em média, 10 meses após a EPMTR (variando de 5 dias a 47 meses) e incluíram 19 eventos maiores, e, infarto do miocárdio em 6 pacientes, morte cardíaca em dois pacientes, angina instável em 11 pacientes, e 27 eventos menores, e, cirurgia de revascularização miocárdica em 24 pacientes e intervenção coronariana percutânea em três pacientes. Dentre os 38 pacientes submetidos à EPMTR pela dobutamina que apresentaram eventos, estes ocorreram, em média, 9 meses após a EPMTR (variaram de 5 dias a 47 meses) e incluíram 17 eventos maiores: infarto do miocárdio em três pacientes, morte cardíaca em três pacientes, angina instável em 11 pacientes; e, 21 eventos menores: cirurgia de revascularização miocárdica em 18 pacientes e intervenção coronariana percutânea em três pacientes.

#### **4.1 Resultados da EPMTR pela adenosina e pela dobutamina**

Em condições de repouso 40 (17,6%) pacientes submetidos à EPMTR pela adenosina e 28 (16,7%) pacientes submetidos à EPMTR pela dobutamina apresentavam alguma alteração da motilidade segmentar miocárdica (IAM prévio) que não comprometia de forma significativa a função sistólica global do ventrículo esquerdo. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam FEVE  $\geq 50\%$ .

#### 4.1.1 Dados hemodinâmicos

A dose média de adenosina utilizada em todos os pacientes foi de 140 $\mu$ cg/kg/min. Um paciente necessitou receber aminofilina após o estresse por adenosina, por apresentar broncoespasmo. A dose média de dobutamina utilizada foi de 30 $\pm$ 6 $\mu$ g/kg/min. A atropina foi administrada em 158 (94%) pacientes, com uma dose média de 0,7 $\pm$ 0,5mg.

O comportamento hemodinâmico no estado basal e no pico do estresse, observado durante a EPMTR sob estresse pela adenosina e dobutamina está demonstrado na Tabela 5.

**Tabela 5.** Dados hemodinâmicos (média e desvio padrão) dos pacientes submetidos à ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e dobutamina.

<b>Variável</b>	<b>Adenosina (N = 227)</b>	<b>Dobutamina (N = 168)</b>
FC basal (bpm)	64,08 $\pm$ 11,27	64,23 $\pm$ 12,134
PAS basal (mmHg)	138,88 $\pm$ 21,66	134,11 $\pm$ 19,891
PAD basal (mmHg)	78,74 $\pm$ 12,11	77,7 $\pm$ 11,029
FC pico (bpm)	81,47 $\pm$ 15,96	142,94 $\pm$ 15,025
PAS pico (mmHg)	131,72 $\pm$ 22,86	155,1 $\pm$ 25,336
PAD pico (mmHg)	75,12 $\pm$ 13,95	80,07 $\pm$ 16,866

N = quantidade de pacientes; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; bmp = batimentos por minuto; mmHg = milímetros de mercúrio; Valores expressos em média e desvio padrão.

Os efeitos adversos observados durante ambos os testes estão descritos na Tabela 6. Os exames foram bem tolerados e nenhum paciente

apresentou complicações maiores relacionados com o estresse.

**Tabela 6.** Efeitos adversos observados durante a ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina e dobutamina.

<b>Variável</b>	<b>Adenosina (N = 227)</b>	<b>Dobutamina (N = 168)</b>
Arritmia		
Extra-sístole ventricular	32 (14%)	62 (36,9%)
Bloqueio atrioventricular	1 (0,4%)	0
Hipotensão	9 (3,9%)	5 (2,9%)
Hipertensão	6 (2,6%)	7 (4,1%)
Dor precordial	44 (19,3%)	36 (21,4%)
Dor abdominal	7 (3,0%)	1 (0,6%)
Taquipnéia	45 (19,8%)	2 (1,19%)
Cefaléia	3 (1,3%)	1 (0,6%)
Náusea	5 (2,2%)	2 (1,19%)
Broncoespasmo	1 (0,4%)	0

N = quantidade (%) de pacientes

#### 4.1.2 Análise da contração segmentar miocárdica e perfusão qualitativa sob estresse

##### 4.1.2.1 Estresse pela adenosina

Alterações transitórias na contração segmentar miocárdica (CSM) sob estresse pela adenosina foram observadas em 55 (24,2%) pacientes. Destes, 19 (34,5%) pacientes apresentaram eventos totais, entre eles 7 (12,7%) pacientes com eventos maiores. Em EPMTR sob estresse pela

adenosina, não foram encontradas diferenças significativas entre as médias de idade, proporções dos sexos, presença de três ou mais fatores de risco, presença de diabetes melito, ATC prévia e presença de eventos maiores entre aqueles que apresentaram e não apresentaram CSM anormal. Entretanto, os pacientes com CSM anormal tiveram uma proporção significativamente maior de angina estável ( $p=0,026$ ), IAM prévio ( $p<0,001$ ), perfusão qualitativa anormal ( $p<0,001$ ) e eventos totais ( $p=0,002$ ) como descrito na Tabela 7.

**Tabela 7.** Comparação entre os grupos de pacientes com CSM normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina.

Variável	CSM *		p
	normal	anormal	
Média de idade (anos)	58,5 ± 8,4	58,3 ± 8,5	0,869
Sexo masculino	85 (49,4%)	32 (58,2%)	0,258
Fatores de risco $\geq$ 3	120 (69,8%)	40 (72,7%)	0,675
Diabete melito	56 (32,6%)	21 (38,2%)	0,443
Angina Estável	83 (48,3%)	36 (65,5%)	0,026
IAM prévio	18 (10,5%)	22 (40%)	< 0,001
ATC prévia	22 (12,8%)	2 (3,6%)	0,075
PQL anormal	34 (19,8%)	51 (92,7%)	< 0,001
Eventos totais	27 (15,7%)	19 (34,5%)	0,002
Eventos maiores	12 (7,0%)	7 (12,7%)	0,180

CSM = contração segmentar miocárdica; \*Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; PQL = perfusão miocárdica qualitativa.

Perfusão qualitativa (PQL) anormal foi observada em 85 (37,4%)

pacientes durante a EPMTR sob estresse pela adenosina. Destes, 30 (35,3%) pacientes apresentaram eventos totais, dos quais 10 (11,8%) pacientes com eventos maiores. Em EPMTR sob estresse pela adenosina, não foram encontradas diferenças significativas entre as médias de idade, proporções dos sexos, presença de três ou mais fatores de risco, presença de diabetes melito, angina estável, ATC prévia e eventos maiores entre pacientes que apresentaram perfusão qualitativa normal ou anormal. Houve, todavia, uma proporção significativamente maior de IAM prévio ( $p < 0,001$ ), CSM anormal ( $p < 0,001$ ) e eventos totais ( $p < 0,001$ ) no grupo de pacientes que apresentou perfusão qualitativa anormal conforme mostra a Tabela 8.

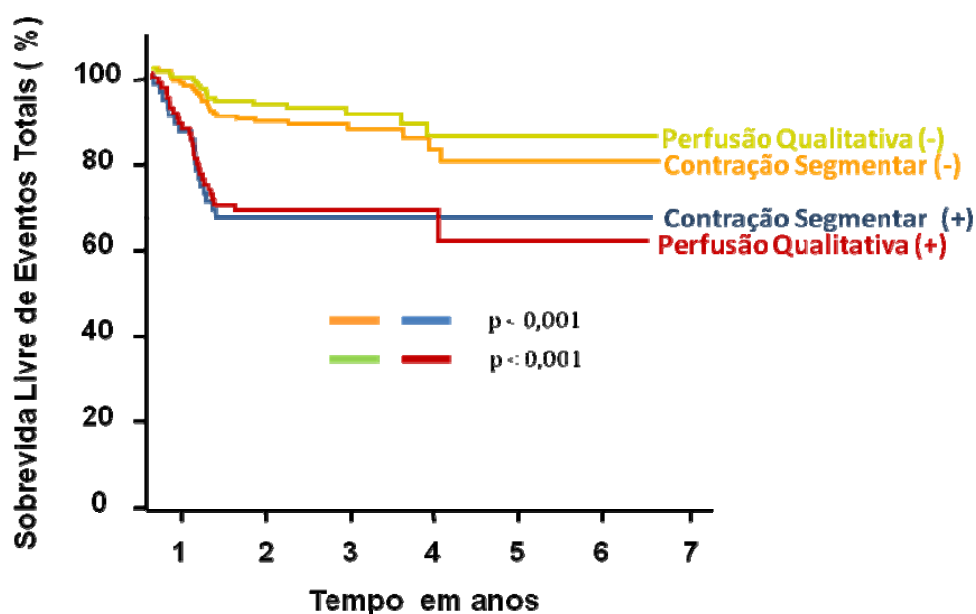
**Tabela 8.** Comparação entre os grupos de pacientes com PQL normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina.

Variável	PQL *		p
	normal	anormal	
Média de idade (anos)	58,4 ± 8,5	58,5 ± 8,2	0,910
Sexo masculino	70 (49,3%)	47 (55,3%)	0,381
Fatores de risco ≥3	99 (69,7%)	61 (71,8%)	0,744
Diabetes melito	46 (32,4%)	31 (36,5%)	0,530
Angina estável	69(48,6%)	50 (58,8%)	0,135
IAM prévio	13 (9,2%)	27 (31,8%)	< 0,001
ATC prévia	19 (13,4%)	5 (5,9%)	0,075
CSM anormal	4 (2,8%)	51 (60%)	< 0,001
Eventos Totais	16 (11,3%)	30 (37,3%)	< 0,001
Eventos Maiores	9 (6,3%)	10 (11,8%)	0,153

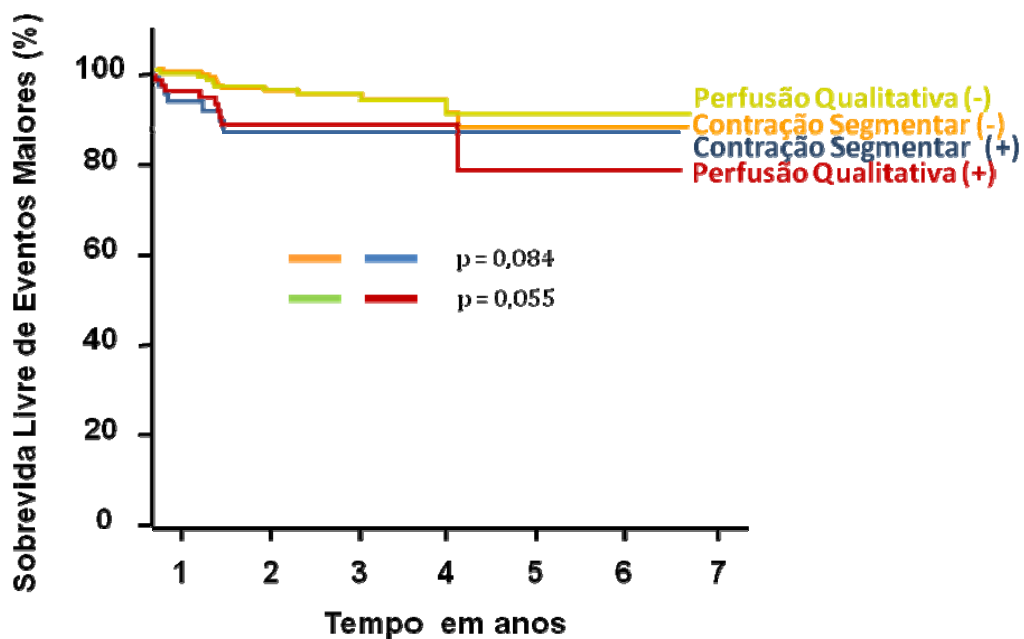
PQL = perfusão miocárdica qualitativa; \*Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; CSM = contração segmentar miocárdica



Foram observadas diferenças entre as curvas de sobrevida livre de eventos totais entre os pacientes com CSM normal e CSM anormal, e PQL normal e PQL anormal, mas não para eventos maiores como demonstrado nas Figuras 7 e 8. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais em 6,9 anos para os pacientes com CSM normal foi de 78,3% e para os pacientes com CSM anormal foi de 65,5%. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais em 6,9 anos para os pacientes com PQL normal foi de 84,1% e para os pacientes com PQL anormal foi de 59,3%.



**Figura 7.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTTR pela adenosina. ( $p$  = significância estatística)



**Figura 8.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela adenosina. ( $p$  = significância estatística)

#### 4.1.2.2 Estresse pela dobutamina

Alterações transitórias na CSM durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina foram observadas em 56 (33,3%) pacientes. Destes, 21 (37,5%) pacientes apresentaram eventos totais, destes 10 (17,9%) pacientes com eventos maiores. Pela EPMTR sob estresse pela dobutamina, não foram encontradas diferenças significativas entre as médias de idade, proporções dos sexos, presença de três ou mais fatores de risco, presença de diabetes melito, angina estável e ATC prévia entre aqueles que apresentaram ou não apresentaram CSM anormal. Houve, todavia, uma proporção significativamente maior de IAM prévio ( $p < 0,001$ ), presença de perfusão qualitativa anormal ( $p < 0,001$ ), eventos totais ( $p = 0,001$ ) e eventos maiores

( $p=0,019$ ) entre aqueles com CSM anormal, conforme mostra a Tabela 9.

**Tabela 9.** Comparação entre os grupos de pacientes com CSM normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina.

Variável	CSM*		p
	normal	anormal	
Média de Idade (anos)	58,9 ± 8,3	57,8 ± 9,4	0,468
Sexo masculino	59 (52,7%)	32 (57,1%)	0,584
Fatores de risco ≥ 3	74 (66,1%)	33 (58,9%)	0,364
Diabete melito	42 (37,5%)	21 (37,5%)	1,00
Angina Estável	51(45,5%)	34 (60,7%)	0,064
IAM prévio	8 (7,1%)	20 (35,7%)	< 0,001
ATC prévia	13 (11,6%)	4 (7,1%)	0,429
PQL anormal	15 (13,4%)	56 (100%)	< 0,001
Eventos Totais	17 (15,2%)	21 (37,5%)	0,001
Eventos Maiores	7 (6,3%)	10 (17,9%)	0,019

CSM = contração segmentar miocárdica; \*Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; PQL = Perfusão miocárdica qualitativa.

Perfusão qualitativa (PQL) anormal foi observada em 85 (37,4%) pacientes durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina. Destes, 29 (40,8%) pacientes apresentaram eventos totais, destes 12 (16,9%) pacientes com eventos maiores. Pela EPMTR sob estresse pela dobutamina, não foram encontradas diferenças significativas entre as médias de idade, proporções dos sexos, presença de três ou mais fatores de risco, diabete melito e ATC prévia entre os grupos com perfusão qualitativa normal ou anormal. Houve, todavia, uma proporção significativamente maior de angina estável ( $p=0,027$ ), IAM prévio ( $p<0,001$ ), CSM anormal ( $p<0,001$ ), eventos

totais ( $p < 0,001$ ) e eventos maiores ( $p = 0,013$ ) no grupo de pacientes com perfusão qualitativa anormal como mostra a Tabela 10.

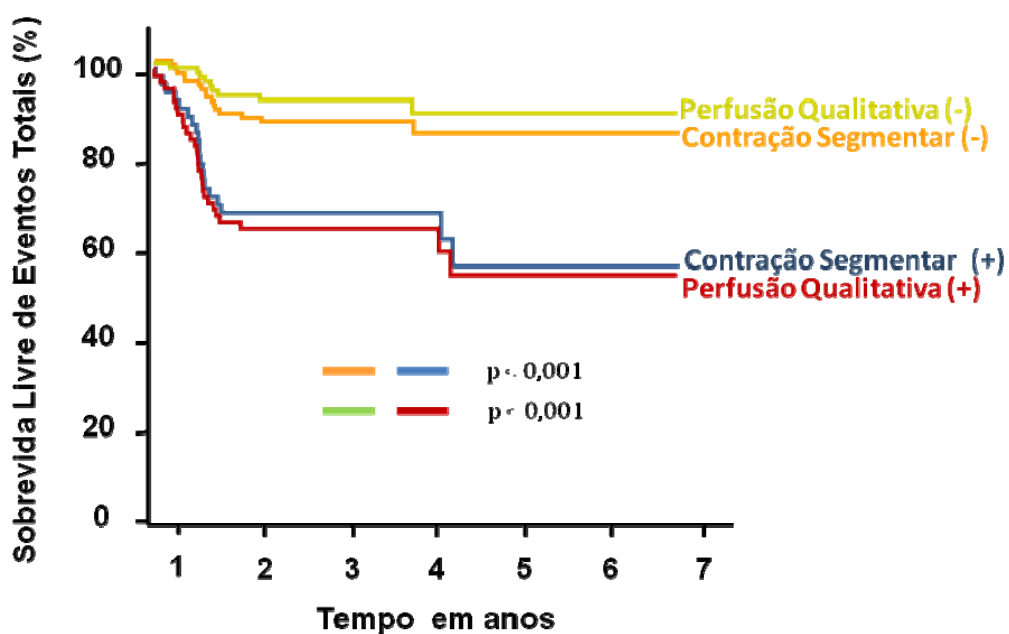
**Tabela 10.** Comparação entre os grupos de pacientes com PQL normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina.

Variável	PQL *		p
	normal	anormal	
Média de Idade (anos)	58,4 ± 8,7	58,6 ± 8,7	0,863
Sexo masculino	49 (50,5%)	42 (59,2%)	0,267
≥ 3 fatores de risco	63 (64,9%)	44 (62,0%)	0,692
Diabete melito	36 (37,1%)	27 (38,0%)	0,530
Angina Estável	42(43,3%)	43 (60,6%)	0,027
IAM prévio	3 (3,1%)	25 (35,2%)	< 0,001
ATC prévia	9 (9,3%)	8 (11,3%)	0,673
CSM anormal	0 (0,0%)	56 (78,9%)	< 0,001
Eventos Totais	9 (9,3%)	29 (40,8%)	< 0,001
Eventos Maiores	5 (5,2%)	12 (16,9%)	0,013

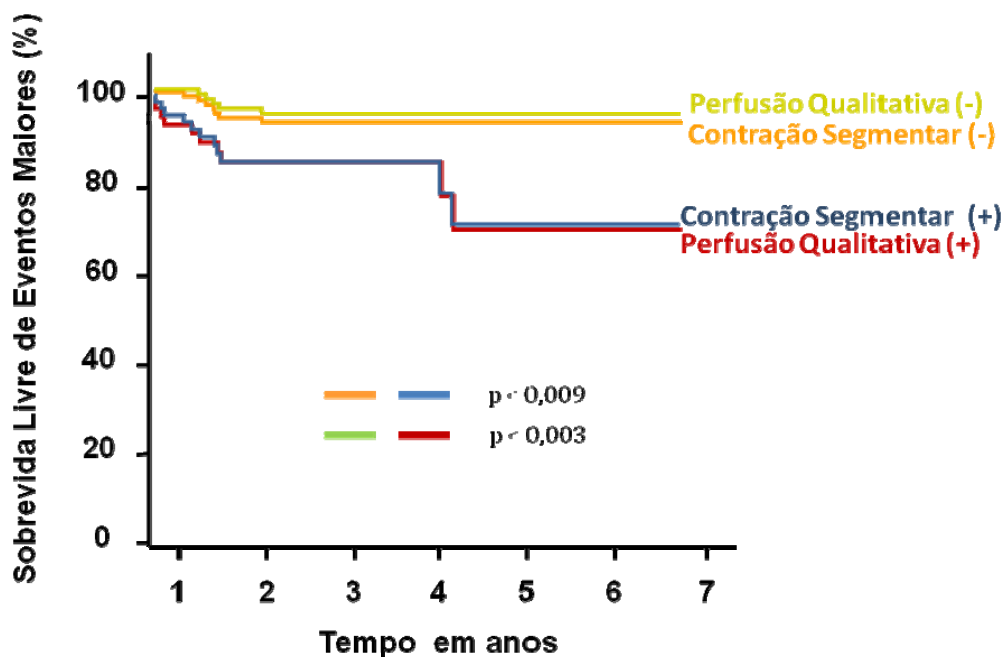
PQL=Perfusão miocárdica qualitativa; \* Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; CSM = contração segmentar miocárdica.

Foram observadas diferenças tanto entre as curvas de sobrevida livre de eventos totais quanto eventos maiores entre os pacientes com CSM normal e CSM anormal, e PQL normal e PQL anormal conforme demonstrado nas Figuras 9 e 10. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais e eventos maiores em 6,9 anos para os pacientes com CSM normal foi de 83,9% e 93,3% e para os pacientes com CSM anormal foi de 54,1% e 69%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida livre de

eventos totais e eventos maiores em 6,9 anos para os pacientes com PQL normal foi de 88,9% e 94,7% e para os pacientes com PQL anormal foi de 52,4% e 69,9%, respectivamente.



**Figura 9.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela dobutamina. (p = significância estatística)



**Figura 10.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com contração segmentar normal, contração segmentar anormal, perfusão qualitativa normal e perfusão qualitativa anormal obtida pela EPMTR pela dobutamina. ( $p =$  significância estatística)

#### 4.1.3 Análise quantitativa da perfusão miocárdica pela EPMTR sob estresse pela adenosina e pela dobutamina

Ao levantar a curva ROC foram demonstrados os melhores valores de corte das reservas  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$ , obtidos em EPMTR sob estresse pela adenosina e pela dobutamina na predição de eventos totais e maiores, utilizando-se todos os territórios coronarianos e cada território coronariano isoladamente, com suas respectivas sensibilidade e especificidade, como demonstrado nas Tabelas 11 e 12.

**Tabela 11.** Resumo dos valores de corte das variáveis quantitativas obtidos pela EPMTR pela adenosina e dobutamina com suas respectivas sensibilidade e especificidade (Previsão de Eventos Totais) em cada território coronariano.

Reserva	Grupo Adenosina*				Grupo Dobutamina*			
	VC	S	E	p	VC	S	E	p
$\beta$ – DA	1,97	73,9	71,3	p<0,001	2,77	84,2	60,8	p<0,001
$\beta$ – CD	2,39	76,1	60,8	p<0,001	2,62	86,8	64,6	p<0,001
$\beta$ – CX	2,10	80,4	73,2	p<0,001	2,35	81,6	77,3	p<0,001
$\beta$ - TT	2,10	73,9	69,5	p<0,001	2,45	79,8	71,4	p<0,001
$A_n \times \beta$ – DA	2,57	78,3	49,7	p=0,001	2,67	78,9	66,2	p<0,001
$A_n \times \beta$ – CD	1,88	54,3	77,3	p<0,001	2,45	76,3	70,0	p<0,001
$A_n \times \beta$ – CX	2,30	67,4	72,6	p<0,001	2,80	81,6	63,3	p<0,001
$A_n \times \beta$ - TT	2,26	63,0	66,0	p<0,001	2,78	81,6	62,1	p<0,001

\*Valores expressos como números absolutos e porcentagens; p = significância estatística; VC = valor de corte; S = sensibilidade; E = especificidade,  $\beta$  = reserva  $\beta$  ;  $A_n \times \beta$  = reserva  $A_n \times \beta$  ; DA = artéria descendente anterior; CD = artéria coronária direita; CX = artéria circunflexa; TT = todos os territórios coronarianos (média)

**Tabela 12.** Resumo dos valores de corte das variáveis quantitativas obtidos pela EPMTR pela adenosina e dobutamina com suas respectivas sensibilidade e especificidade (Previsão de Eventos Maiores) em cada território coronariano.

Reserva	Grupo Adenosina*				Grupo Dobutamina*			
	VC	S	E	p	VC	S	E	p
$\beta$ – DA	1,95	73,7	66,3	p=0,001	1,74	70,6	85,4	p<0,001
$\beta$ – CD	1,90	57,9	68,3	p=0,038	2,45	88,2	62,9	p<0,001
$\beta$ – CX	2,10	73,7	65,5	p=0,008	2,45	88,2	66,4	p<0,001
$\beta$ – TT	1,99	66,7	66,6	p<0,001	2,45	86,3	65,0	p<0,001
$A_n \times \beta$ – DA	2,55	78,9	47,6	p=0,034	2,67	88,2	60,9	p=0,003
$A_n \times \beta$ – CD	NS	NS	NS	p=0,402	2,43	82,4	64,9	p=0,001
$A_n \times \beta$ – CX	2,24	78,9	69,9	p=0,001	2,80	94,1	58,4	p=0,002
$A_n \times \beta$ – TT	2,26	63,2	62,2	p<0,001	2,78	90,2	57,0	p<0,001

\*Valores expressos como números absolutos e porcentagens; VC = valor de corte, S = sensibilidade, E = especificidade; p = significância estatística;  $\beta$  = reserva  $\beta$  ;  $A_n \times \beta$  = reserva  $A_n \times \beta$  ; DA = artéria descendente anterior; CD = artéria coronária direita; CX = artéria circunflexa; TT = todos os territórios coronarianos (média); NS = não significativo

Para análise do desempenho das variáveis quantitativas da perfusão miocárdica, foram selecionados os valores de corte das reservas  $\beta$  e  $A_n \times \beta$  obtidos de todos os territórios coronarianos e, da mesma forma, para predição de eventos totais. Portanto, foram utilizados: uma reserva  $\beta$  de 2,1 e 2,45, e uma reserva  $A_n \times \beta$  de 2,26 e 2,78 para os grupos adenosina e dobutamina, respectivamente. Além disso, foi realizada uma análise territorial dividindo-se os pacientes em três grupos distintos, tanto para análise da reserva  $\beta$  quanto da reserva  $A_n \times \beta$ , tanto para o grupo adenosina quanto para o grupo dobutamina, como descrito abaixo:

Grupos:

Reserva  $\beta$ :

1. Reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos (TT)
2. Reserva  $\beta$  anormal em apenas um território coronariano (TC)
3. Reserva  $\beta$  anormal em dois ou mais territórios coronarianos (TC)

Reserva  $A_n \times \beta$ :

1. Reserva  $A_n \times \beta$  normal em todos os territórios coronarianos (TT)
2. Reserva  $A_n \times \beta$  anormal em apenas um território coronariano (TC)
3. Reserva  $A_n \times \beta$  anormal em dois ou mais territórios coronarianos (TC)



#### 4.1.4 Análise quantitativa territorial da perfusão miocárdica pela EPMTR sob estresse

##### 4.1.4.1 Estresse pela adenosina

###### Reserva $\beta$

Durante a EPMTR sob estresse pela adenosina a reserva  $\beta$  anormal, em apenas um território coronariano (TC), foi observada em 33 (14,5%) pacientes e a reserva  $\beta$  anormal, em dois ou mais territórios coronarianos (TC), em 84 (37%) pacientes. Dos 108 pacientes com reserva  $\beta$  normal, em todos os territórios coronarianos (TT), 4 (3,7%) pacientes apresentaram eventos, dos quais apenas dois (1,9%) pacientes com eventos maiores. Dos 33 pacientes com reserva  $\beta$  anormal, em apenas 1 TC, nove (27,3%) apresentaram eventos totais, destes cinco (15,2%) pacientes com eventos maiores. Dos 84 pacientes com reserva  $\beta$  anormal, em 2 ou mais TC, 33 (39,3%) apresentaram eventos totais, destes 12 (14,3%) pacientes com eventos maiores. Não foram encontradas diferenças significativas entre as médias de idade, presença de três ou mais fatores de risco e diabetes melito entre os grupos com reserva  $\beta$  normal ou anormal. Houve, todavia, diferenças significativas nas proporções dos sexos entre os grupos, e o grupo de pacientes de sexo masculino com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,013$ ) e anormal em 1 TC ( $p=0,022$ ), tiveram uma proporção significativamente maior que o grupo com reserva  $\beta$  normal em TT; angina estável ( $p=0,047$ ), e o grupo com reserva  $\beta$  anormal, em 2 ou mais TC, teve uma proporção significativamente maior de pacientes com angina estável

que o grupo com reserva  $\beta$  normal em TT; IAM prévio, no grupo com reserva  $\beta$  normal em TT, apresentou uma proporção significativamente menor de IAM prévio do que os grupos com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC ( $p=0,023$ ) e 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ); ATC prévia, no grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve uma proporção significativamente maior de ATC prévia do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal, em 2 ou mais TC ( $p=0,004$ ); CSM anormal, no grupo com reserva  $\beta$  normal em TT apresentou uma proporção significativamente menor de CSM anormal do que os grupos com reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p=0,005$ ) e em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve uma proporção significativamente menor de CSM anormal do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ); PQL anormal, no grupo com reserva  $\beta$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de PQL anormal do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p=0,025$ ) e 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve uma proporção significativamente menor de PQL anormal do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ); eventos totais, no grupo com reserva  $\beta$  normal em TT apresentou uma proporção significativamente menor de eventos totais do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p<0,001$ ) e 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ); e eventos maiores, no grupo com reserva  $\beta$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de eventos maiores do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p=0,008$ ) e 2 ou mais TC ( $p=0,001$ ), conforme descrito na Tabela 13.

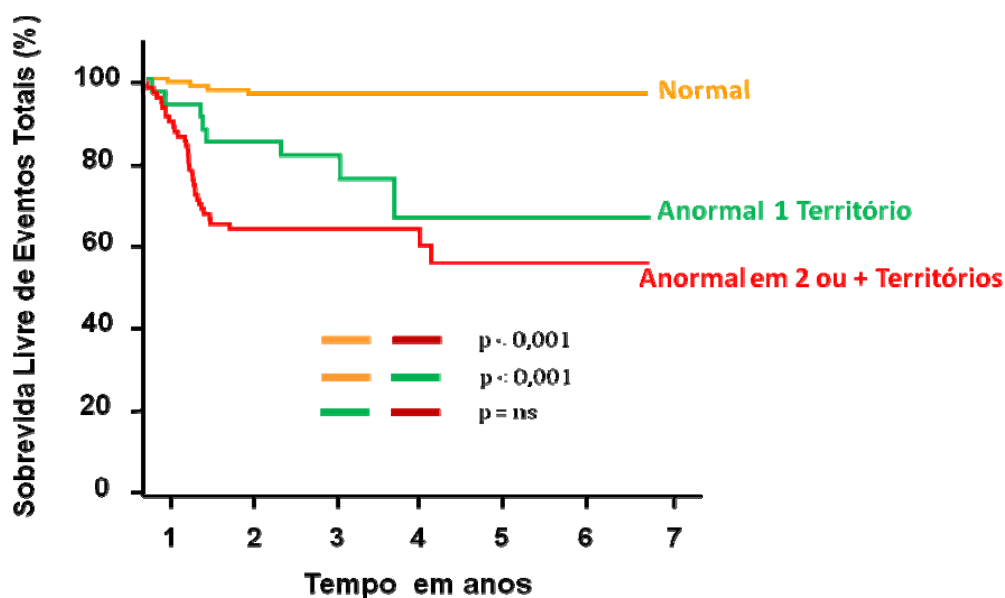
**Tabela 13.** Comparação entre os grupos de pacientes com reserva  $\beta$  normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina.

Variável	$\beta$ normal TT	$\beta$ anormal 1TC	$\beta$ anormal $\geq$ 2TC	p ( $\beta$ nl TT e $\beta$ anl 1TC)	p ( $\beta$ nl 1TC e $\beta$ anl 2TC)	p ( $\beta$ nl TT e $\beta$ anl $\geq$ 2TC)
Média de idade (anos)	58,2 $\pm$ 8,6	57,1 $\pm$ 7,6	59,2 $\pm$ 8,3	NS	NS	NS
Sexo masculino	45 (41,7%)	21 (63,6%)	50 (59,5%)	0,022	NS	0,013
FR $\geq$ 3	75 (69,4%)	19 (57,6%)	65 (77,4%)	NS	NS	NS
Diabete melito	35 (32,4%)	7 (21,2%)	35 (41,7%)	NS	NS	NS
Angina estável	48 (44,4%)	19 (57,6%)	52 (61,9%)	NS	NS	0,014
IAM prévio	7 (6,5%)	8 (24,2%)	25 (29,8%)	0,023	NS	< 0,001
ATC prévia	12 (11,1%)	8 (24,2%)	4 (4,8%)	NS	0,004	NS
CSM anormal	3 (2,8%)	6 (18,2%)	46 (54,8%)	0,005	< 0,001	< 0,001
PQL anormal	12 (11,1%)	10 (30,3%)	63 (75,0%)	0,025	< 0,001	< 0,001
Eventos Totais	4 (3,7%)	9 (27,3%)	33 (39,3%)	< 0,001	NS	< 0,001
Eventos Maiores	2 (1,9%)	5 (15,2%)	12 (14,3%)	0,008	NS	0,001

Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística;  $\beta$ nl TT = reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos;  $\beta$ anl 1TC = reserva  $\beta$  anormal em apenas 1 território coronariano;  $\beta$ anl  $\geq$ 2TC = reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos; FR = fatores de risco; TT = todos os territórios coronarianos; TC = território coronariano; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; CSM = contração segmentar miocárdica; NS = não significativo

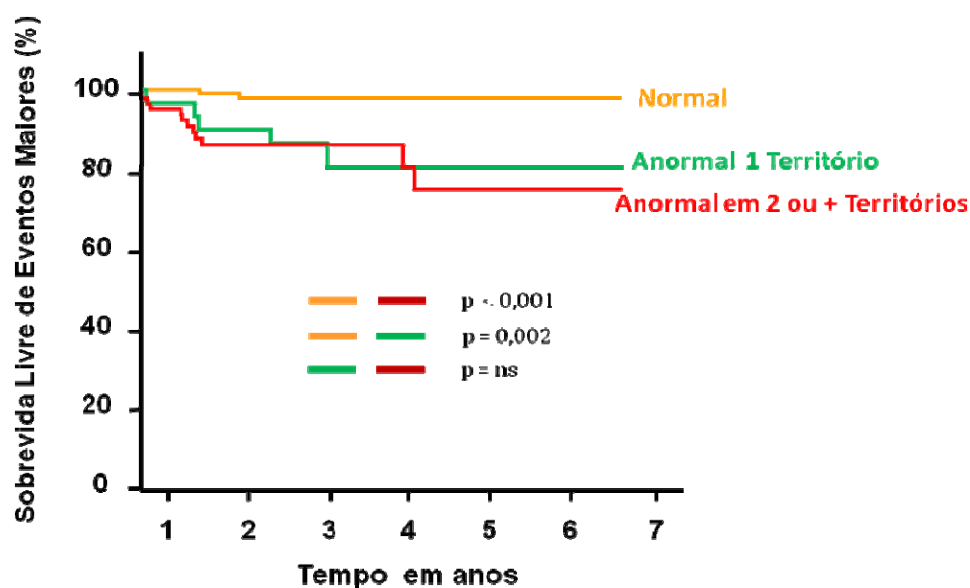
Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos totais entre o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  normal em TT em relação aos grupos com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ), e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ). Não foi encontrada diferença significativa nas taxas de eventos totais entre o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC em relação ao grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC, como mostra a Figura 11. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $\beta$  normal foi de 96,3%, reserva  $\beta$  anormal em

1 TC foi 67,8% e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC foi de 55,6%.



**Figura 11.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $\beta$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística)

Quando avaliada para eventos maiores, também foram encontradas diferenças significativas na curva de sobrevida livre de eventos apenas entre o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  normal em TT quando comparado ao grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC ( $p=0,002$ ) e 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) como mostra a Figura 12. A probabilidade de sobrevida livre de eventos maiores em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $\beta$  normal foi de 98,1%, reserva  $\beta$  anormal em 1 TC foi 81,3% e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC foi de 75,6%.



**Figura 12.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $\beta$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. ( $p$  = significância estatística)

### Reserva $A_{n \times \beta}$

Durante a EPMTR sob estresse pela adenosina a reserva  $A_{n \times \beta}$ , anormal em apenas um território coronariano (TC), foi observada em 66 (29%) pacientes e a reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal, em dois ou mais territórios coronarianos (TC), foi observada em 86 (37,8%) pacientes. Dos 75 pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em todos os territórios coronarianos (TT), cinco (6,7%) pacientes apresentaram eventos, e apenas dois (2,7%) pacientes com eventos maiores. Dos 66 pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em apenas 1 TC, 10 (15,2%) pacientes apresentaram eventos totais, e cinco (7,6%) pacientes com eventos maiores. Dos 86 pacientes com

reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC, 31 (36%) pacientes apresentaram eventos totais, e 12 (14%) pacientes com eventos maiores.

Não foram encontradas diferenças significativas entre a presença de diabetes melito e ATC prévia entre os grupos com reserva  $A_n \times \beta$  normal ou anormal. Houve, todavia, diferenças significativas nas médias de idade, e o grupo de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 1 TC teve uma média de idade significativamente menor que os grupos com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,003$ ) e reserva  $A_n \times \beta$  normal em TT ( $p=0,004$ ); quanto a proporção dos sexos, o grupo de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  normal em TT teve uma proporção de sexo masculino significativamente menor que o grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,004$ ) e reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 1 TC ( $p=0,014$ ); para a presença de três ou mais fatores de risco, o grupo de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  anormal, em 2 ou mais TC, teve uma proporção significativamente maior de presença de três ou mais fatores de risco que o grupo de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 1 TC ( $p=0,027$ ); quanto a angina estável, o grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC teve uma proporção significativamente maior de pacientes com angina estável que o grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 1 TC ( $p=0,006$ ); para o IAM prévio, o grupo com reserva  $A_n \times \beta$  normal em TT apresentou uma proporção significativamente menor de IAM prévio que o grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,001$ ); na CSM anormal, o grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC apresentou uma proporção significativamente maior de CSM anormal do que os grupos

com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1TC ( $p < 0,001$ ) e reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT ( $p < 0,001$ ); na PQL anormal, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de PQL anormal do que o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1TC ( $p = 0,004$ ) e 2 ou mais TC ( $p < 0,001$ ) e que o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC teve uma proporção menor de PQL anormal do que o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC ( $p < 0,001$ ); em eventos totais, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC, apresentou proporção significativamente maior de eventos totais do que o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1TC ( $p = 0,002$ ) e reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT ( $p < 0,001$ ); e, em eventos maiores, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de eventos maiores do que o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC ( $p = 0,012$ ), conforme mostra a Tabela 14.

**Tabela 14.** Comparação entre os grupos de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela adenosina.

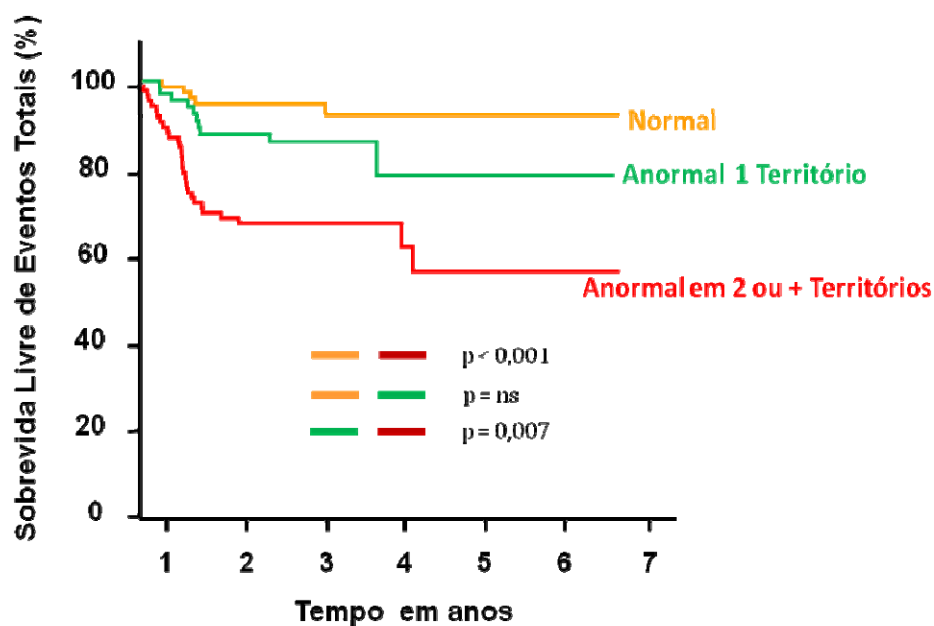
Variável	$A_n \times \beta$ normal TT	$A_n \times \beta$ anormal 1TC	$A_n \times \beta$ anormal $\geq 2TC$	p ( $A_n \times \beta$ nl TT e $A_n \times \beta$ anl 1TC)	p ( $A_n \times \beta$ nl 1TC e $A_n \times \beta$ anl $\geq 2TC$ )	p ( $A_n \times \beta$ nl TT e $A_n \times \beta$ anl $\geq 2TC$ )
Média de idade (a)	59,8 $\pm$ 9,0	55,3 $\pm$ 7,5	59,7 $\pm$ 7,9	0,004	0,003	NS
Sexo masculino	28 (37,3%)	38 (57,6%)	51 (59,3%)	0,014	NS	0,004
FR $\geq 3$	51 (68%)	40 (60,6%)	69 (80,2%)	NS	NS	0,027
Diabete melito	25 (33,3%)	19 (28,8%)	33 (38,4%)	NS	NS	NS
Angina estável	38 (50,7%)	27 (40,9%)	54 (62,8%)	NS	0,006	NS
IAM prévio	6 (8,0%)	11 (16,7%)	23 (26,7%)	NS	NS	0,001
ATC prévia	9 (12,0%)	7 (10,6%)	8 (9,3%)	NS	NS	NS
CSM anormal	4 (5,3%)	10 (15,2%)	41 (47,7%)	NS	<0,001	< 0,001
PQL anormal	9 (12%)	21 (31,8%)	55 (64,0%)	0,004	< 0,001	< 0,001
Eventos Totais	5 (6,7%)	10 (15,2%)	31 (36,0%)	NS	0,002	< 0,001
Eventos Maiores	2 (2,7%)	5 (7,6%)	12 (14,0%)	NS	NS	0,012

Valores expressos como quantidade (%) de pacientes. p = significância estatística;  $A_n \times \beta$  nl TT = reserva  $A_n \times \beta$  normal em todos os territórios coronarianos;  $A_n \times \beta$  anl 1TC = reserva  $A_n \times \beta$  anormal em apenas 1 território coronariano;  $A_n \times \beta$  anl  $\geq 2TC$  = reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos; FR = fatores de risco; TT = todos os territórios coronarianos; TC = território coronariano; a = anos; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; CSM = contração segmentar miocárdica; NS = não significativo

Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos totais entre o grupo de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  normal em TT em relação ao grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal, em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ) e entre o grupo de pacientes com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 1 TC em relação ao grupo com reserva  $A_n \times \beta$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p = 0,007$ ), como mostra a Figura 13. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais em 6,9 anos para os



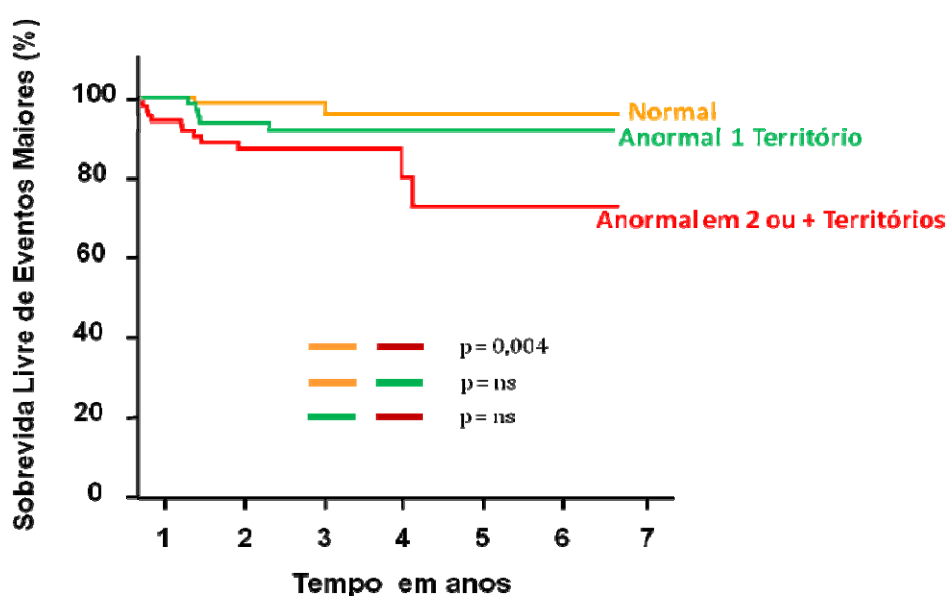
pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal foi de 92,1%, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC foi 78,2% e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC foi de 55,9%.



**Figura 13.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística)

Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos maiores apenas entre o grupo de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT em relação ao grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p=0,004$ ). Todavia, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT em relação ao grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC ou entre o grupo de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC em relação ao grupo

com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 02 ou mais TC como mostra a Figura 14. A probabilidade de sobrevida livre de eventos maiores em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal foi de 95,9 ( $\pm 3$ )%, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC foi 91,6 ( $\pm 3,6$ )% e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC foi de 72,5 ( $\pm 9,9$ )%.



**Figura 14.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos durante EPMTR sob estresse pela adenosina. (p = significância estatística)

#### 4.1.4.2 Estresse pela dobutamina

##### Reserva $\beta$

Durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina a reserva  $\beta$  anormal, em apenas um território coronariano (TC), foi observada em 28 (16,6%)

pacientes e a reserva  $\beta$  anormal, em 2 ou mais territórios coronarianos (TC), foi observada em 66 (39,2%) pacientes. Dos 74 pacientes com reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos (TT), três (4,1%) pacientes apresentaram eventos, e apenas um (1,4%) paciente com evento maior. Dos 28 pacientes com reserva  $\beta$  anormal em apenas 1 TC, dois (7,1%) pacientes apresentaram eventos totais, um (3,6%) paciente com evento maior. Dos 66 pacientes com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC, 33 (50%) pacientes apresentaram eventos totais, e 15 (22,7%) pacientes com eventos maiores.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as médias de idade, proporção dos sexos, presença de três ou mais fatores de risco, diabetes melito, angina estável e ATC prévia entre os grupos com reserva  $\beta$  normal ou anormal. Houve, contudo, diferenças significativas na presença de IAM prévio entre os grupos, e o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de IAM prévio que o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC ( $p=0,034$ ) e 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ); no MSM anormal, o grupo com reserva  $\beta$  normal em TT apresentou uma proporção significativamente menor de CSM anormal do que os grupos com reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p<0,001$ ) e em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve uma proporção significativamente menor de CSM anormal do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,001$ ); na PQL anormal, o grupo com reserva  $\beta$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de PQL anormal que os grupos com reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p=0,001$ ) e 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve

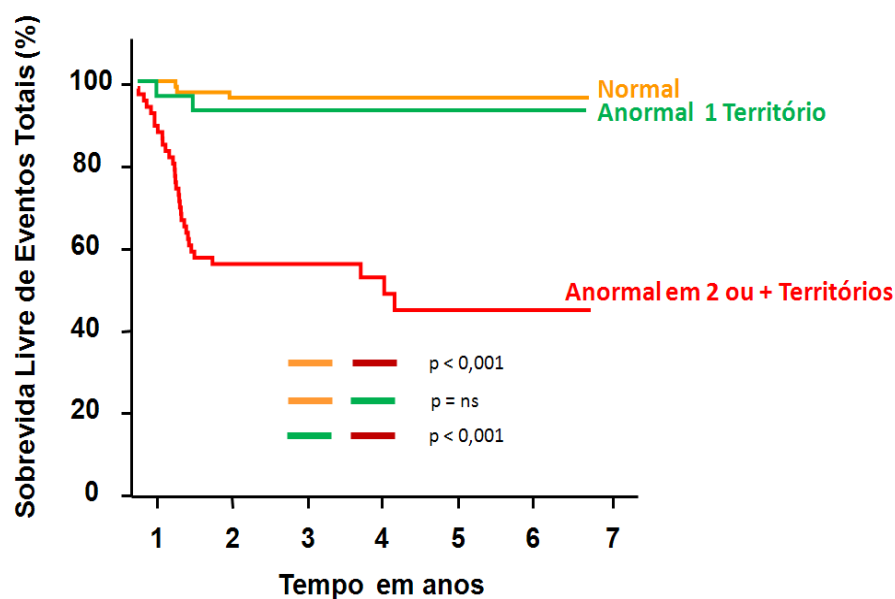
uma proporção significativamente menor de PQL anormal do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,001$ ); em eventos totais, o grupo com reserva  $\beta$  normal em TT apresentou uma proporção significativamente menor de eventos totais do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve uma proporção significativamente menor de eventos totais que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ); em eventos maiores, o grupo com reserva  $\beta$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de eventos maiores do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC teve uma proporção significativamente menor de eventos maiores do que o grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,033$ ), conforme descreve a Tabela 15.

**Tabela 15.** Comparação entre os grupos de pacientes com reserva  $\beta$  normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina.

Variável	$\beta$ normal TT	$\beta$ anormal 1TC	$\beta$ anormal $\geq 2$ TC	p ( $\beta$ nl TT e $\beta$ anl 1TC)	p ( $\beta$ nl 1TC e $\beta$ anl 2TC)	p ( $\beta$ nl TT e $\beta$ anl $\geq 2$ TC)
Média de idade (a)	57,5 $\pm$ 8,2	57,8 $\pm$ 9,6	60 $\pm$ 8,7	NS	NS	NS
Sexo masculino	34 (45,9%)	15 (53,6%)	42 (63,6%)	NS	NS	NS
FR $\geq 3$	49 (66,2%)	16 (57,1%)	42 (63,6%)	NS	NS	NS
Diabete melito	27 (36,5%)	8 (28,6%)	28 (42,4%)	NS	NS	NS
Angina estável	32 (43,2%)	15 (53,6%)	38 (57,6%)	NS	NS	NS
IAM prévio	3 (4,1%)	5 (17,9%)	20 (30,3%)	0,034	NS	< 0,001
ATC prévia	8 (10,8%)	2 (7,1%)	7 (10,6%)	NS	NS	NS
CSM anormal	3 (4,1%)	9 (32,1%)	44 (66,7%)	< 0,001	0,001	< 0,001
PQL anormal	8 (10,8%)	12 (42,9%)	51 (77,3%)	0,001	0,001	< 0,001
Eventos Totais	3 (4,1%)	2 (7,1%)	33 (50,0%)	NS	< 0,001	< 0,001
Eventos Maiores	1 (1,4%)	1 (3,6%)	15 (22,7%)	NS	0,033	< 0,001

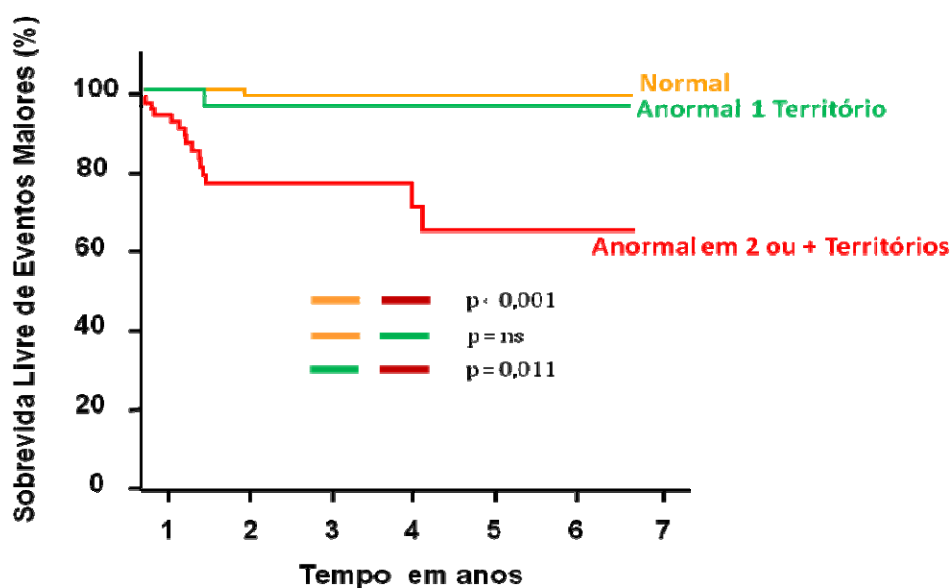
Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística;  $\beta$ nl TT = reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos;  $\beta$ anl 1TC = reserva  $\beta$  anormal em apenas 1 território coronariano;  $\beta$ anl  $\geq 2$ TC = reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos; FR = fatores de risco; TT = todos os territórios coronarianos; TC = território coronariano; a = anos; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; CSM = contração segmentar miocárdica; NS = não significativo

Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos totais entre o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  normal em TT em relação ao grupo com reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ) e entre os grupos de pacientes com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ), como mostra a Figura 15. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $\beta$  normal foi de 95,9%, reserva  $\beta$  anormal em 1 TC foi 92,9% e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC foi de 44,1%.



**Figura 15.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $\beta$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. ( $p$  = significância estatística)

Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos maiores apenas entre o grupo de pacientes com reserva  $\beta$  normal em TT em relação aos grupos com reserva  $\beta$  anormal em 1 TC (*Log-Rank* com  $p = 0,011$ ) e 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ), como mostra a Figura 16. A probabilidade de sobrevida livre de eventos maiores em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $\beta$  normal foi de 99,6%, reserva  $\beta$  anormal em 1 TC foi 96,3% e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC foi de 64,9%.



**Figura 16.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva  $\beta$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $\beta$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. ( $p$  = significância estatística)

### Reserva $A_{n \times \beta}$

Durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em apenas um território coronariano (TC) foi observada em 40 (23,8%) pacientes e a reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal, em dois ou mais territórios coronarianos (TC), em 79 (47%) pacientes. Dos 49 pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em todos os territórios coronarianos (TT), dois (4,1%) pacientes apresentaram eventos, e todos eles eram eventos menores. Dos 40 pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em apenas 1 TC, quatro (10%) pacientes apresentaram eventos totais, e dois (5%) pacientes com eventos maiores. Dos 79 pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC, 32

(40,5%) pacientes apresentaram eventos totais, e destes, 15 (19%) pacientes com eventos maiores.

Não foram encontradas diferenças significativas entre a idade média, presença de três ou mais fatores de risco, diabetes melito, angina estável e ATC prévia entre os grupos com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal ou anormal. Houve, todavia, diferenças significativas na proporção de sexos, e o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT teve uma proporção de sexo masculino significativamente menor que os grupos com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC ( $p=0,014$ ) e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,001$ ); quanto ao IAM prévio, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT apresentou uma proporção significativamente menor de IAM prévio que o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,005$ ); na CSM anormal, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC apresentou uma proporção significativamente maior de CSM anormal que os grupos com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1TC ( $p<0,001$ ) e reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT ( $p<0,001$ ); na PQL anormal, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC teve uma proporção significativamente maior de PQL anormal que os grupos com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT ( $p<0,001$ ) e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC ( $p<0,001$ ); em eventos totais, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC apresentou uma proporção significativamente maior de eventos totais do que os grupos com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1TC ( $p=0,001$ ) e reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT ( $p<0,001$ ); e, em eventos maiores, o grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT teve uma proporção significativamente menor de



eventos maiores que o grupo com reserva  $A_{n\beta}$  anormal em 2 ou mais TC ( $p < 0,001$ ), conforme mostra a Tabela 16.

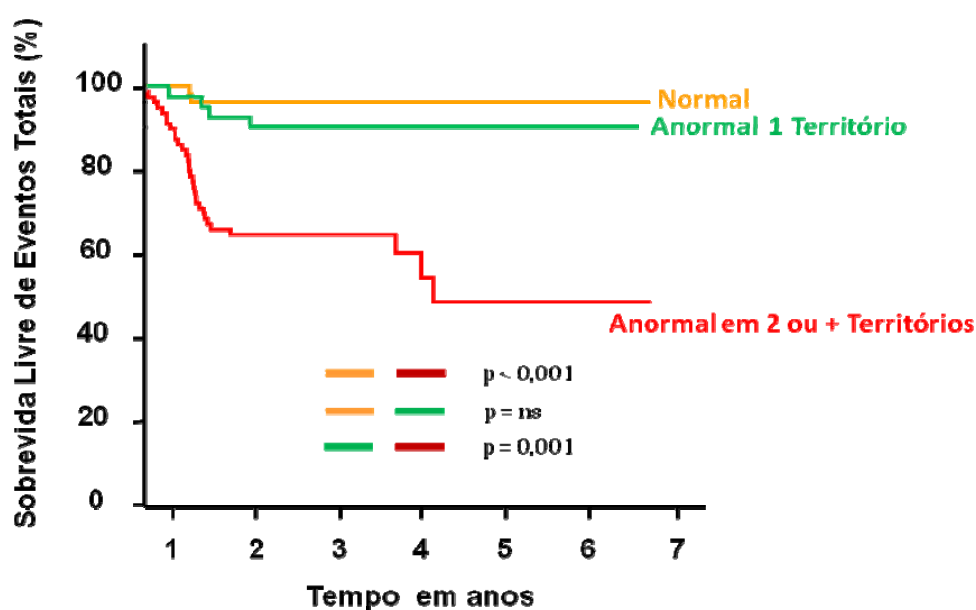
**Tabela 16.** Comparação entre os grupos de pacientes com reserva  $A_{n\beta}$  normal e anormal durante EPMTR sob estresse pela dobutamina.

Variável	Anx $\beta$ normal TT	Anx $\beta$ anormal 1TC	Anx $\beta$ anormal $\geq 2$ TC	p (Anx $\beta$ nl TT e Anx $\beta$ anl 1TC)	p (Anx $\beta$ nl 1TC e Anx $\beta$ anl 2TC)	p (Anx $\beta$ nl TT e Anx $\beta$ anl $\geq 2$ TC)
Média de idade (a)	58,8 $\pm$ 7,7	56,8 $\pm$ 9,3	59,2 $\pm$ 9,0	NS	NS	NS
Sexo masculino	17 (34,7%)	24 (60,0%)	50 (63,3%)	0,014	NS	0,001
FR $\geq 3$	29 (59,2%)	24 (60,0%)	54 (68,4%)	NS	NS	NS
Diabete melito	17 (34,7%)	12 (30,0%)	34 (43,0%)	NS	NS	NS
Angina estável	23 (46,9%)	20 (50,0%)	42 (53,2%)	NS	NS	NS
IAM prévio	3 (6,1%)	4 (10,0%)	21 (26,6%)	NS	NS	0,005
ATC prévia	5 (10,2%)	4 (10,0%)	8 (10,1%)	NS	NS	NS
CSM anormal	3 (6,1%)	7 (17,5%)	46 (58,2%)	NS	< 0,001	< 0,001
PQL anormal	7 (14,3%)	9 (22,5%)	55 (69,6%)	NS	< 0,001	< 0,001
Eventos Totais	2 (4,1%)	4 (10,0%)	32 (40,5%)	NS	0,001	< 0,001
Eventos Maiores	0 (0%)	2 (5,0%)	15 (19,0%)	NS	NS	< 0,001

Valores expressos como quantidade (%) de pacientes; p = significância estatística;  $A_{n\beta}$  nl TT = reserva  $A_{n\beta}$  normal em todos os territórios coronarianos;  $A_{n\beta}$  anl 1TC = reserva  $A_{n\beta}$  anormal em apenas 1 território coronariano;  $A_{n\beta}$  anl  $\geq 2$ TC = reserva  $A_{n\beta}$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos; FR = fatores de risco; TT = todos os territórios coronarianos; TC = território coronariano; a = anos; NS = não significante; IAM = infarto agudo do miocárdio; ATC = angioplastia transluminal coronária; CSM = contração segmentar miocárdica;

Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos totais entre o grupo de pacientes com reserva  $A_{n\beta}$  normal em TT em relação ao grupo com reserva  $A_{n\beta}$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ) e entre o grupo de pacientes com reserva

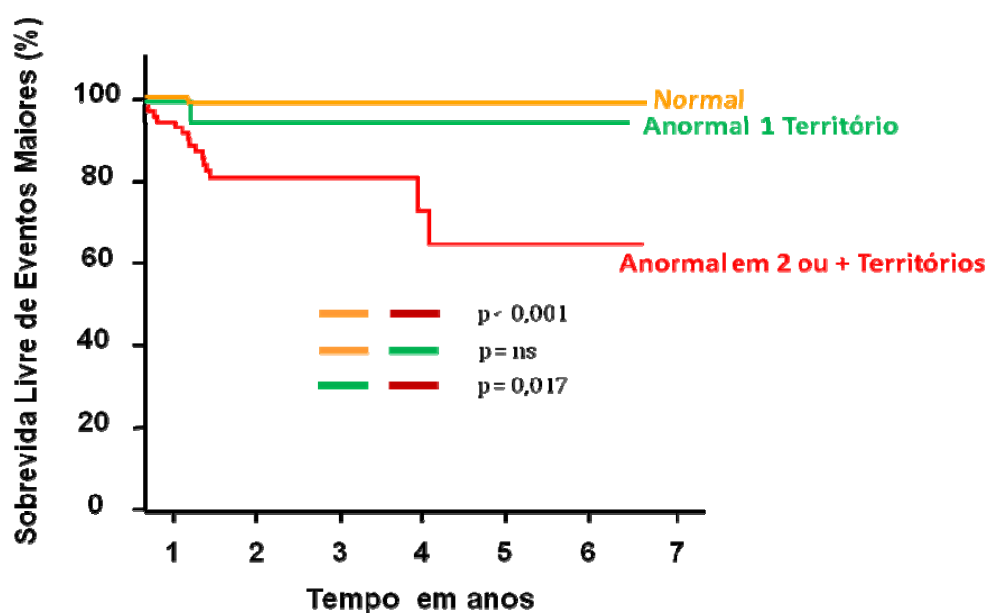
$A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC em relação ao grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p=0,001$ ), como mostra a Figura 17. A probabilidade de sobrevida livre de eventos totais em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal foi de 95,9%, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC foi 90% e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC foi de 47,9%.



**Figura 17.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Totais nos grupos de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. ( $p$  = significância estatística).

Foram encontradas diferenças significativas entre as curvas de sobrevida livre de eventos maiores dos pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em TT em relação ao grupo com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p < 0,001$ ) e entre os pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em

1 TC e pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC (*Log-Rank* com  $p=0,017$ ), como mostra a Figura 18. A probabilidade de sobrevida livre de eventos maiores em 6,9 anos para os pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal foi de 100%, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 TC foi 94,7% e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais TC foi de 65 %.



**Figura 18.** Curva de Kaplan-Meier que mostra a sobrevida livre de Eventos Maiores nos grupos de pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  normal em todos os territórios coronarianos, reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 1 território coronariano e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal em 2 ou mais territórios coronarianos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. ( $p$  = significância estatística)

#### 4.1.5 Análise multivariada das variáveis CSM, perfusão qualitativa, reserva $\beta$ e reserva $A_{n \times \beta}$ como preditoras de eventos

##### 4.1.5.1 Estresse pela adenosina

##### Eventos Totais

Durante a ecocardiografia sob estresse pela adenosina as variáveis

contração segmentar miocárdica ( $p=0,003$ ), perfusão qualitativa ( $p<0,001$ ), reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p<0,001$ ), reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e reserva  $A_n \times \beta$ , somente quando esta era anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ), foram boas preditoras de eventos totais como mostra a Tabela 17.

**Tabela 17.** Preditores ecocardiográficos de Eventos Totais pela análise multivariada durante EPMTR sob estresse pela adenosina

Variáveis	Análise multivariada	
	RR (IC 95%)	p
Contração Segmentar Miocárdica anormal	2,83	0,003
Perfusão Qualitativa anormal	4,3	< 0,001
Reserva $\beta$ anormal 1 território coronariano	9,4	< 0,001
Reserva $\beta$ anormal $\geq 2$ territórios coronarianos	16,5	< 0,001
Reserva $A_n \times \beta$ anormal $\geq 2$ territórios coronarianos	7,9	< 0,001

Dados são apresentados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%; p = significância estatística

### Eventos Maiores

Durante a ecocardiografia sob estresse pela adenosina somente as variáveis ecocardiográficas quantitativas se mostraram boas preditoras de eventos maiores, e são elas: reserva  $\beta$  anormal em 1TC ( $p=0,009$ ), reserva  $\beta$  anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,005$ ) e reserva  $A_n \times \beta$ , somente quando esta era anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,023$ ), conforme mostra a Tabela 18.

**Tabela 18.** Preditores ecocardiográficos de Eventos Maiores pela análise multivariada durante EPMTR sob estresse pela adenosina.

Variáveis	Análise multivariada	
	RR (IC 95%)	p
Reserva $\beta$ anormal 1 território coronariano	8,5	0,009
Reserva $\beta$ anormal $\geq$ 2 territórios coronarianos	8,7	0,005
Reserva $A_n \times \beta$ anormal $\geq$ 2 territórios coronarianos	5,9	0,023

Dados são apresentados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%; p = significância estatística

#### 4.1.5.2 Estresse pela Dobutamina

##### Eventos Totais

Durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina as variáveis contração segmentar miocárdica ( $p=0,002$ ), perfusão qualitativa ( $p<0,001$ ), reserva  $\beta$  somente quando anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ) e reserva  $A_n \times \beta$  somente quando anormal em 2 ou mais TC ( $p<0,001$ ), foram boas preditoras de eventos totais como mostra a Tabela 19.

**Tabela 19.** Preditores ecocardiográficos de Eventos Totais pela análise multivariada durante EPMTR sob estresse pela dobutamina

Variáveis	Análise Multivariada	
	RR (IC 95%)	p
Contração Segmentar Miocárdica anormal	3,3	0,002
Perfusão Qualitativa anormal	6,7	< 0,001
Reserva $\beta$ anormal $\geq$ 2 territórios coronarianos	23,7	< 0,001
Reserva $A_n \times \beta$ anormal $\geq$ 2 territórios coronarianos	16	< 0,001

Dados são apresentados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%; p = significância estatística

### Eventos Maiores

Durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina as variáveis contração segmentar miocárdica ( $p=0,024$ ), perfusão qualitativa ( $p=0,018$ ) e reserva  $\beta$  somente quando anormal em 2 ou mais TC ( $p=0,003$ ) foram boas preditoras de eventos maiores (Tabela 20). A variável reserva  $A_n \times \beta$  não se mostrou uma boa preditora de evento maior.

**Tabela 20.** Preditores de Eventos Maiores por análise multivariada durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina

Variáveis	Análise Multivariada	
	RR (IC 95%)	p
Contração Segmentar Miocárdica anormal	3,3	0,024
Perfusão Qualitativa anormal	3,7	0,018
Reserva $\beta$ anormal $\geq 2$ territórios coronarianos	21	0,003

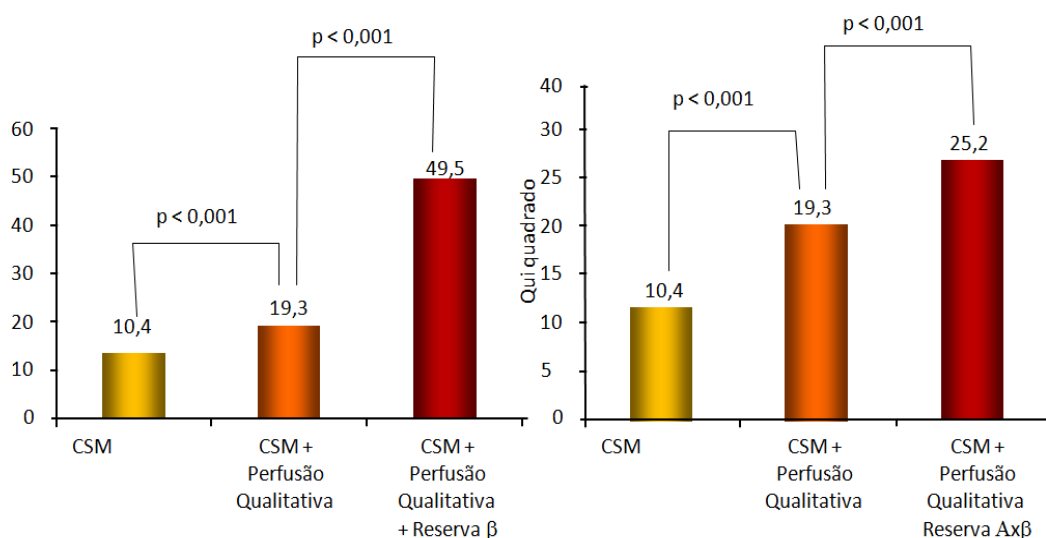
Dados são apresentados como risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) de 95%; p = significância estatística

#### 4.1.6 Valor adicional da EPMTR para predição de eventos

##### 4.1.6.1 Estresse pela adenosina

### Eventos Totais

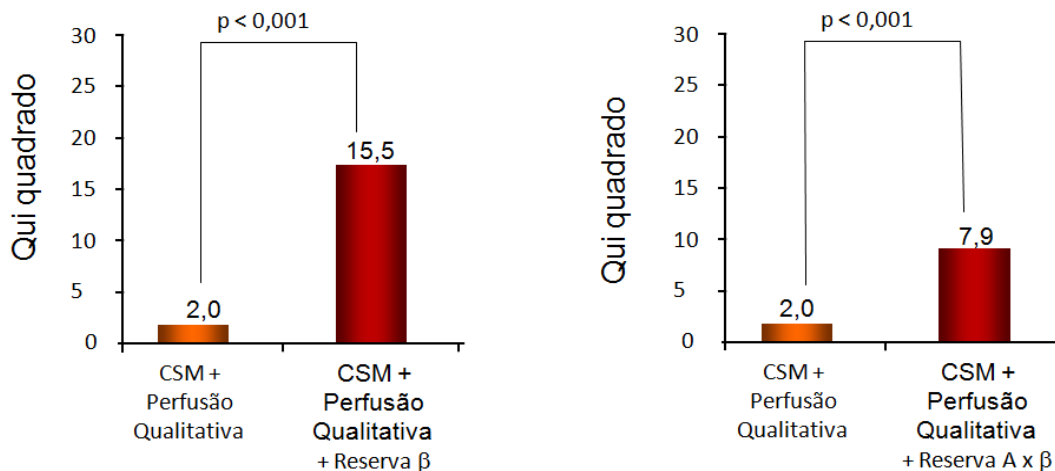
A Figuras 19 ilustra o valor adicional dos parâmetros obtidos pela EPMTR sob estresse pela adenosina. A análise da perfusão qualitativa ( $\chi^2 = 19,3$ ) acrescentou valor prognóstico sobre a análise da CSM ( $\chi^2 = 10,4$ ). Todavia, os parâmetros quantitativos, tanto pela reserva  $\beta$  ( $\chi^2 = 49,5$ ), quanto pela reserva  $A_n \times \beta$  ( $\chi^2 = 25,2$ ) adicionaram, ainda, maior valor prognóstico.



**Figura 19** – Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas por ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina para predição de Eventos Totais (utilizados os parâmetros quantitativos reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística).

### Eventos Maiores

As variáveis CSM e perfusão qualitativa não se mostraram boas preditoras de eventos maiores. Os parâmetros quantitativos adicionaram valor prognóstico à análise da CSM e perfusão qualitativa ( $\chi^2 = 2,0$ ), tanto para reserva  $\beta$  ( $\chi^2 = 15,5$ ) quanto para reserva  $A_n \times \beta$  ( $\chi^2 = 7,9$ ) conforme mostra a Figura 20.



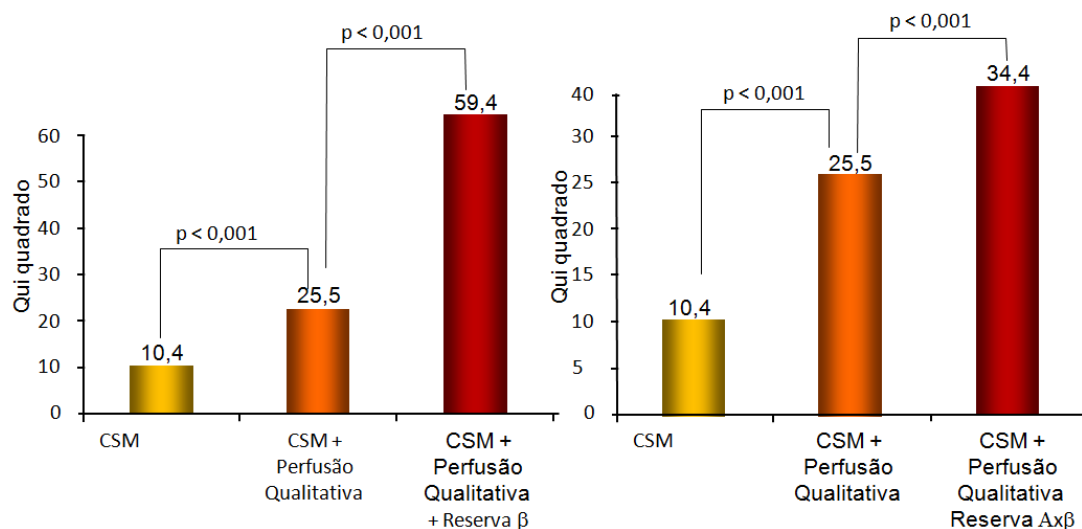
**Figura 20** – Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela adenosina para predição de Eventos Maiores (utilizados os parâmetros quantitativos reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística).

#### 4.1.6.2 Estresse pela dobutamina

##### Eventos Totais

A Figura 21 ilustra o valor adicional dos parâmetros obtidos por EPMTR sob estresse pela dobutamina. A análise da perfusão qualitativa ( $\chi^2 = 25,5$ ) acrescentou valor prognóstico sobre a análise da CSM ( $\chi^2 = 10,4$ ). Todavia, os parâmetros quantitativos, tanto pela reserva  $\beta$  ( $\chi^2 = 59,4$ ), quanto pela reserva  $A_n \times \beta$  ( $\chi^2 = 34,4$ ) adicionaram ainda maior valor prognóstico, quando estes eram anormais em dois ou mais territórios coronarianos.

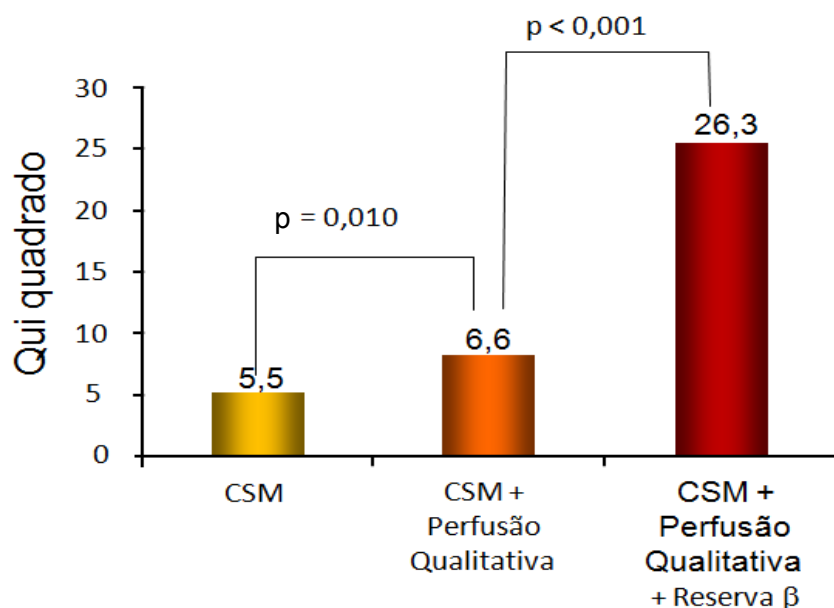




**Figura 21** – Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela dobutamina para predição de Eventos Totais (utilizados os parâmetros quantitativos reserva  $\beta$  e reserva  $A_{\gamma}\beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística).

### Eventos Maiores

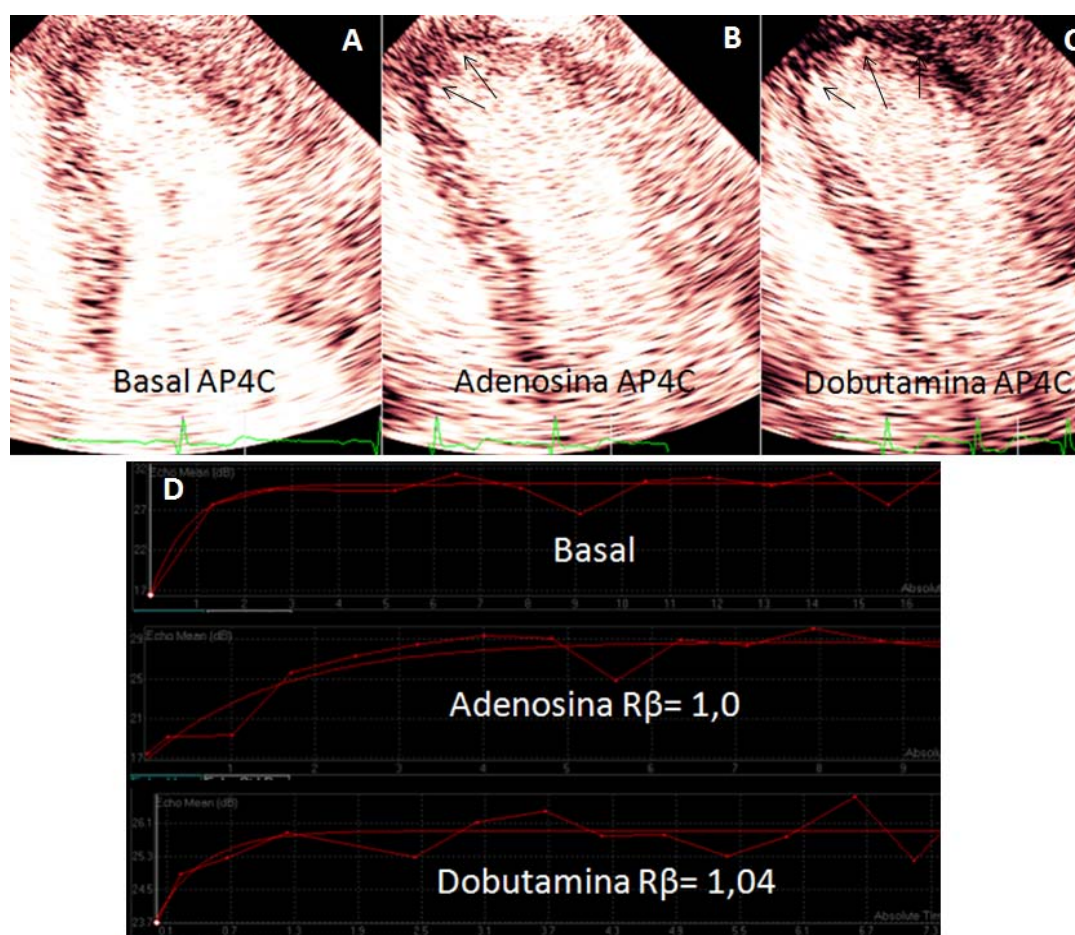
A Figura 22 ilustra o valor adicional dos parâmetros obtidos pela EPMTR sob estresse pela dobutamina. A análise da perfusão qualitativa ( $\chi^2 = 6,6$ ) acrescentou valor prognóstico sobre a análise da CSM ( $\chi^2 = 5,5$ ). Todavia, dos parâmetros quantitativos, somente a reserva  $\beta$  ( $\chi^2 = 26,3$ ) adicionou ainda maior valor prognóstico quando este era anormal em dois ou mais territórios coronarianos.



**Figura 22** – Valor adicional das diferentes variáveis ecocardiográficas obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela dobutamina para predição de Eventos Maiores (utilizando o parâmetro quantitativo reserva  $\beta$ ). (CSM = contração segmentar miocárdica; p = significância estatística).

A Figura 23 mostra um exemplo ilustrativo de imagem obtida durante EPMTR em um paciente de 67 anos, com hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e com sintomas de angina estável. O paciente apresentava contratilidade segmentar e perfusão miocárdica normais em repouso, e foi observada discreta hipocinesia e defeito de perfusão miocárdica apical do ventrículo esquerdo durante o estresse pela adenosina. Durante o pico do estresse pela dobutamina, observou-se discinesia apical e importante defeito de perfusão miocárdica nesta região do ventrículo esquerdo. A análise quantitativa da perfusão miocárdica revelou diminuição da reserva de fluxo miocárdico (avaliada pelo parâmetro de velocidade – reserva  $\beta$ ) no território da ADA de forma semelhante durante o estresse pela adenosina e

dobutamina. A angiografia coronariana confirmou lesão significativa (oclusiva) na ADA (estenose de 100%). O paciente foi submetido à revascularização miocárdica cirúrgica sete meses após a realização da EPMTR.



**Figura 23** – Imagens em plano apical de quatro câmaras obtidas durante EPMTR em repouso (A), mostrando contração e perfusão miocárdica normais, sob estresse pela adenosina (B), mostrando discreta hipocinesia e defeito de perfusão miocárdica na região apical (setas) e pela dobutamina (C), mostrando importante defeito de perfusão associado a discinesia da região apical (setas). (D) Curvas de quantificação miocárdica no estado basal e sob estresse pela adenosina e pela dobutamina. AP4C = apical quatro câmaras; R $\beta$  = reserva  $\beta$ .

## 5 DISCUSSÃO

---

## 5 DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado o valor prognóstico da análise da contração segmentar miocárdica durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico, tanto com drogas inotrópicas quanto com drogas vasodilatadoras <sup>(7-11, 13, 16, 18, 21, 66)</sup>. Uma maior extensão das alterações de contração segmentar, dilatação do ventrículo esquerdo no pico do estresse e baixo limiar para desencadear isquemia estão relacionados com pior prognóstico e maiores taxas de eventos cardíacos em longo prazo <sup>(7, 8, 10, 11, 13, 67)</sup>.

A acurácia diagnóstica da ecocardiografia com contraste miocárdico para pacientes com DAC, conhecida ou suspeita, tem sido demonstrada em diferentes estudos <sup>(30, 32, 33, 36, 39, 40)</sup> e a EPMTR permite a avaliação simultânea da CSM e da perfusão miocárdica. Estudos comparando EPMTR sob estresse pela dobutamina ou drogas vasodilatadoras têm demonstrado uma melhora significativa na acurácia da análise qualitativa da imagem de perfusão miocárdica sobre a análise da CSM para identificar DAC, além de determinar o valor prognóstico da análise qualitativa da perfusão miocárdica durante EPMTR sob estresse em algumas situações clínicas como pacientes com dor torácica aguda <sup>(41, 43-47, 51)</sup>.

A EPMTR é uma técnica rápida e de fácil realização a beira do leito para avaliação da perfusão miocárdica. Por causa da semelhança entre o comportamento microvascular das microbolhas e das hemáceas, é possível

além de uma análise qualitativa da perfusão miocárdica, a análise quantitativa do FSM, de maneira indireta, porém, acurada, por meio do cálculo da velocidade e do volume do movimento das microbolhas na microcirculação coronariana <sup>(48, 49)</sup>. Existem dados que determinam uma acurácia diagnóstica moderada da análise quantitativa da ecocardiografia com contraste miocárdico em detectar DAC, sugerindo que essa tecnologia pode ser usada como um teste adjuvante a outras modalidades para diagnóstico de DAC, adicionando acurácia comparada a análise da CSM e a análise qualitativa da perfusão miocárdica <sup>(30-32, 50-52, 68)</sup>. Todavia, apesar de aumentar a sensibilidade e a acurácia diagnóstica de pacientes com DAC, e de alguns estudos demonstrarem o desempenho prognóstico da análise qualitativa da perfusão miocárdica em algumas situações clínicas, permanece desconhecido o valor prognóstico dos parâmetros quantitativos da perfusão miocárdica obtidos por EPMTR sob estresse em pacientes com DAC.

Este é o primeiro estudo a avaliar o papel prognóstico em longo prazo da EPMTR sob estresse para pacientes com DAC, utilizando além da análise qualitativa da perfusão miocárdica, a análise quantitativa, com parâmetros obtidos da medida do FSM (reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$ ). Para isto, foram utilizados fármacos com diferentes mecanismos de ação: droga inotrópica (dobutamina) e droga vasodilatadora (adenosina), analisando as alterações transitórias da CSM, da perfusão qualitativa e da perfusão quantitativa (reserva  $\beta$  e reserva  $A_n \times \beta$ ) de forma individual e adicional em

uma população de pacientes com DAC suspeita ou conhecida e com função sistólica ventricular esquerda preservada (FEVE  $\geq 50\%$ ).

As características clínicas da população de ambos os grupos do presente estudo, adenosina e dobutamina, foram semelhantes e dos 237 pacientes que compõem a população total desta análise, 158 pacientes foram incluídos em ambos os grupos (adenosina e dobutamina). O IAM prévio esteve significativamente mais presente nos pacientes com CSM anormal, PQL anormal e parâmetros quantitativos anormais, quando estes estavam alterados em maior extensão (reserva  $\beta$  e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormais em 2 ou mais territórios coronarianos), tanto para o grupo adenosina quanto dobutamina. O sexo masculino esteve significativamente mais presente nos pacientes com reservas  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$  anormais no grupo adenosina e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal no grupo dobutamina. A presença de três ou mais fatores de risco só foi expressivamente mais presente nos pacientes com reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal no grupo adenosina. Esses achados estão de acordo com a literatura <sup>(4, 69)</sup>, demonstrando que a presença de IAM prévio e sexo masculino, configuram uma população com maior risco de eventos cardíacos. A ausência de diferenças significativas entre as demais variáveis clínicas, como diabetes melito, pode ser explicada pela alta prevalência de fatores de risco na população deste estudo.

Os pacientes do grupo adenosina apresentaram significativamente menos alteração da CSM do que o grupo dobutamina. Durante a EPMTR sob estresse pela adenosina, CSM anormal, tanto pela análise univariada quanto multivariada, foi um bom preditor de eventos totais, mas não de

eventos maiores. Durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina, a CSM foi um preditor independente tanto de eventos totais quanto de eventos maiores. O melhor desempenho da variável CSM durante a EPMTR sob estresse pela dobutamina é esperado, pois a dobutamina é um fármaco sabidamente mais acurado para análise de alterações da CSM do que drogas vasodilatadoras e as alterações de CSM durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico com drogas inotrópicas são sabidamente preditoras de eventos cardíacos maiores e menores <sup>(7-11, 13, 66, 67)</sup>.

A perfusão qualitativa anormal foi um preditor independente de eventos totais durante a EPMTR sob estresse pela adenosina, e um preditor independente de eventos totais e eventos maiores durante EPMTR sob estresse pela dobutamina. Essa análise foi superior à análise isolada da CSM por ambos os fármacos, adicionando valor preditor de eventos totais para adenosina ( $\chi^2 = 19,3$ ) e dobutamina ( $\chi^2 = 25,5$ ) e também de eventos maiores para dobutamina ( $\chi^2 = 6,6$ ). Esses resultados são compatíveis com estudos que demonstram melhor desempenho da análise qualitativa da perfusão miocárdica sobre a análise da CSM durante EPMTR sob estresse <sup>(41-45)</sup>.

Tsutsui et al. <sup>(41)</sup> demonstraram que a análise qualitativa da perfusão miocárdica durante EPMTR sob estresse pela dobutamina forneceu informações independentes para prever morte e infarto do miocárdio não fatal em pacientes com DAC conhecida ou suspeita após ajustes para dados clínicos, fração de ejeção e análise da CSM. Foi demonstrado também que,



nesses pacientes, a presença de CSM anormal associada a perfusão miocárdica anormal identificou um subgrupo de pacientes de mais alto risco para eventos cardíacos maiores e que um estudo de perfusão miocárdica normal está associado com melhor sobrevida do que um estudo com resposta da CSM normal <sup>(41)</sup>.

No presente estudo, para as análises quantitativas da perfusão miocárdica, foram usados os valores de corte das reservas  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$  para todos os territórios coronarianos e na prevenção de eventos totais. Para a EPMTR sob estresse pela adenosina, foram obtidos um valor de corte de reserva  $\beta$  de 2,1 (sensibilidade = 73,9% e especificidade = 69,5%,  $p < 0,001$ ) e de reserva  $A_{n \times \beta}$  de 2,26 (sensibilidade = 63% e especificidade = 66%,  $p < 0,001$ ). Para a EPMTR sob estresse pela dobutamina, foram obtidos um valor de corte de reserva  $\beta$  de 2,45 (sensibilidade = 79,8% e especificidade = 71,4%,  $p < 0,001$ ) e de reserva  $A_{n \times \beta}$  de 2,78 (sensibilidade = 81,6% e especificidade = 62,1%,  $p < 0,001$ ). Kowatsch et al. <sup>(30)</sup> ao avaliarem a acurácia da EPMTR sob estresse pela adenosina e dobutamina para detecção de lesão obstrutiva  $>50\%$  em angiografia quantitativa, encontraram valores de corte de reserva  $\beta$  de 2,0 e 2,0, e de reserva  $A_{n \times \beta}$  de 2,2 e 2,6 para a EPMTR pela adenosina e dobutamina, respectivamente. Esses valores, apesar de um pouco mais baixos, foram semelhantes aos do presente estudo.

Das variáveis ecocardiográficas, os parâmetros quantitativos de medidas do FSM mostraram melhor desempenho prognóstico, adicionando valor sobre as variáveis subjetivas CSM e perfusão qualitativa, tanto no

grupo adenosina quanto no grupo dobutamina. Em análise univariada, as reservas  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$  foram bons preditores tanto de eventos cardíacos totais quanto de eventos cardíacos maiores nos dois grupos de fármacos. Na análise multivariada, os parâmetros quantitativos reserva  $\beta$  e reserva  $A_{n \times \beta}$  anormais, em dois ou mais territórios coronarianos, foram preditores independentes de eventos totais e somente reserva  $\beta$  anormal em dois ou mais territórios coronarianos foi preditor independente de eventos maiores durante EPMTR sob estresse pela dobutamina. Durante a EPMTR sob estresse pela adenosina, a reserva  $\beta$  anormal e a reserva  $A_{n \times \beta}$  anormal (somente quando esta foi anormal em dois ou mais territórios coronarianos) foram preditores independentes de eventos totais e os únicos preditores independentes de eventos maiores neste grupo. Nesta análise, foi identificado um subgrupo de pacientes com risco ainda maior de eventos cardíacos maiores. Estes pacientes são os que apresentaram reservas  $\beta$  e  $A_{n \times \beta}$  anormais em dois ou mais territórios coronarianos para o grupo adenosina e reserva  $\beta$  anormal em dois ou mais territórios coronarianos para o grupo dobutamina, configurando uma maior extensão dos defeitos de perfusão miocárdica. Essa maior extensão da resposta isquêmica miocárdica conferindo um maior risco de eventos cardíacos está de acordo com dados já sedimentados na literatura (7, 8, 10, 11, 13, 67).

Alguns estudos têm demonstrado uma acurácia diagnóstica significativamente melhor do parâmetro quantitativo  $\beta$  sobre  $A_{n \times \beta}$ . Isso pode ser explicado, provavelmente, pelo fato do parâmetro  $\beta$  ser independente da baixa homogeneidade do feixe ultrassônico. (30, 32)

No presente estudo, também se observou um desempenho prognóstico melhor do parâmetro quantitativo reserva  $\beta$  sobre a reserva  $A_n \times \beta$ , tanto durante EPMTR sob estresse pela adenosina quanto pela dobutamina, e neste grupo (dobutamina) foi a reserva  $\beta$  anormal em dois ou mais territórios coronarianos o único parâmetro quantitativo e melhor preditor independente de eventos maiores (RR, 21; IC95%;  $p=0,003$ ) das variáveis ecocardiográficas analisadas.

### 5.1 Limitações do estudo

A revascularização miocárdica, percutânea ou cirúrgica, foram incluídas como evento cardíaco total (menor). Entretanto, embora a decisão de realizar revascularização miocárdica seja subjetiva e possa ter sofrido influência dos resultados da ecocardiografia sob estresse, disponibilizados aos médicos dos pacientes na época da realização do exame, reflete um evento clínico e pode ser considerada para análise de desfechos. Outro aspecto a ser considerado é que foram utilizados dois tipos de agentes de contraste ecocardiográfico, PESDA e DEFINITY®; todavia, em uma análise de subgrupo de recente metanálise buscando-se identificar origens da heterogeneidade nos valores de corte das reservas  $\beta$  e  $A_n \times \beta$  nos diferentes estudos, apesar de demonstrar associação entre o tipo de agente de contraste utilizado e os valores de corte utilizados, essas variáveis não foram preditoras independentes para a acurácia diagnóstica do teste<sup>(32)</sup>.

## 5.2 Aplicações clínicas

Os parâmetros obtidos durante a EPMTR, sob estresse por diferentes fármacos, têm demonstrado ser um método seguro, exequível e acurado na detecção de doença arterial coronariana. O valor prognóstico do método, por análises qualitativas, também vem sendo mostrado em diferentes estudos (29, 30, 39, 40-45, 47, 50).

Este estudo demonstrou que, por meio dos parâmetros quantitativos da perfusão miocárdica, pode-se ter um método mais objetivo, que adiciona valor prognóstico as análises subjetivas da contração segmentar miocárdica e perfusão qualitativa, e que é capaz de identificar subgrupos de pacientes de maior risco de eventos cardíacos, nos quais a intervenção médica deve ser mais precoce e intensa, ou subgrupos de baixo risco, nos quais as intervenções que geram risco de complicações e gastos, podem ser desnecessárias.

Desse modo, o uso da avaliação quantitativa da perfusão miocárdica durante a EPMTR sob estresse, promove um caráter mais objetivo e menos dependente do observador na avaliação prognóstica de pacientes com DAC.

## 6 CONCLUSÕES

---

## 6 CONCLUSÕES

1. As variáveis qualitativas e quantitativas obtidas da ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real pela adenosina e pela dobutamina apresentam informação prognóstica independente e adicional sobre a análise da contração segmentar miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou confirmada.
2. A análise quantitativa da perfusão miocárdica, em especial pelo parâmetro  $\beta$ , identifica um subgrupo com risco ainda maior de eventos cardíacos, que são os pacientes com reservas anormais em dois ou mais territórios coronarianos.

## 7 REFERÊNCIAS

---

## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics - 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151. [Errata, *Circulation* 2006;113:e696, 114:e630.]
2. Donald Lloyd-Jones, Robert Adams, Mercedes Carnethon, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21-e181.
3. Saúde Brasil 2004 – uma análise da situação de saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
4. Fraker TD, Jr., Fihn SD, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2007 Dec 4;50(23):2264-74.

---

<sup>1</sup> De acordo com:

Adaptado de *International Committee of medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus...*



5. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229–234.
6. Taylor HA, Deumite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989 Jun;79(6):1171-9.
7. Marwick TH, Case C, Sawada S, Rimmerman C, Brennehan P, Kovacs R, et al. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):754-60.
8. Biagini E, Elhendy A, Bax JJ, Rizzello V, Schinkel AF, van Domburg RT, et al. Seven-year follow-up after dobutamine stress echocardiography: impact of gender on prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jan 4;45(1):93-7.
9. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Poldermans D. Prognostic value of stress Tc-99m tetrofosmin SPECT in patients with previous myocardial infarction: impact of scintigraphic extent of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004 Nov;11(6):704-9.
10. Elhendy A, Schinkel AF, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with normal left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:739-743.

11. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtalli M, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol* 1999 Nov 15;34(6):1769-77.
12. Olmos LI, Dakik H, Richard Gordon, Dunn JK, Verani MS, Quiñones MA, Zoghbi WA. Long-Term Prognostic Value of Exercise Echocardiography Compared With Exercise <sup>201</sup>Tl, ECG, and Clinical Variables in Patients Evaluated for Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1998;98:2679-2686.
13. Chuah SC, Pellikka PA, Roger VL, McCully RB, Seward JB. Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 1998 Apr 21;97(15):1474-80.
14. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990 Feb;15(2):459-74.
15. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, Vincent M, Van SE, Sys SU, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996 May;27(6):1429-36.

16. Bountiukos M, Elhendy A, van Domburg RT, Schinkel AF, Bax JJ, Krenning BJ, Biagini E, Rizzello V, Simoons ML, Poldermans D. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with previous coronary revascularization. *Heart*. 2004;90:1031–1035.
17. Picano E, Mathias W, Jr., Pingitore A, Bigi R, Previtalli M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet* 1994 Oct 29;344(8931):1190-2.
18. Mathias Júnior W, Stella U, Baruta F, Cordovil A, Andrade JL, Carvalho AC, Ribeiro E, Duprat R, Martinez E. Prognostic value of stress echocardiography by dobutamine combined with atropine. *Arq Bras Cardiol*. 1997 Aug;69(2):95-9.
19. Mathias W, Jr., Arruda A, Santos FC, Arruda AL, Mattos E, Osorio A, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective experience of 4,033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Oct;12(10):785-91.
20. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 Sep;20(9):1021-41.
21. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distante A, L'Abbate A. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. *Circulation*. 1994;89:1160-1173.

22. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):137-47.
23. Elhendy A, Bax JJ, van Domburg RT, Valkema R, Cornel JH, Reijts AE, et al. Dobutamine stress thallium-201 single-photon emission tomography versus echocardiography for evaluation of the extent and location of coronary artery disease late after myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1999 May;26(5):467-73.
24. Arnese M, Cornel JH, Salustri A, Maat A, Elhendy A, Reijts AE, et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1995 Jun 1;91(11):2748-52.
25. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5:193-7.
26. Nesto R, Kowalchuk G. The ischemic cascade: Temporal response of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol*. 1987;57:23-7.
27. Porter TR, XIE F, Kricksfield A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated albumin. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1440-3.

28. Mathias W Jr, Arruda ALM, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. *Echocardiography*. 2002;19:109-14.
29. Uehara H, Yamamoto T, Hirano Y, Ozasa Y, Yamada S, Ikawa H, Ishikawa K. Contrast agent improves diagnostic value of dobutamine stress echocardiography. *J Cardiol*. 2001;37:135-41.
30. Kowatsch I, Tsutsui JM, Osório AF, Uchida AH, Machiori GG, Lopes ML, César LA, Ramires JA, Mathias W Jr. Head-to-head comparison of dobutamine and adenosine stress real-time myocardial perfusion echocardiography for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Sep;20(9):1109-17.
31. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: a 25-year retrospective. *Circulation*. 2008 Jul 15;118(3):291-308.
32. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, Moir S, Kowatsch I, Xian-Hong S, Muro T, Dawson D, Vogel R, Wei K, West CP, Montori VM, Pellikka PA, Abdel-Kader SS, Mulvagh SL. Quantitative myocardial contrast echocardiography during pharmacological stress for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Oct;10(7):813-25.
33. Rainbird AJ, Mulvagh SL, Oh JK, McCully RB, Klarich KW, Shub C, Mahoney DW, Pellikka PA. Contrast dobutamine stress echocardiography: clinical practice assessment in 300 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiography*. 2001;14:378-85.

34. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, Monaghan M, Porter TR, Shaw LJ, Villanueva FS. Contrast echocardiography: current and future applications J Am Soc Echocardiogr. 2000;13:331-42.
35. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. Circulation. 2002;105:539-42.
36. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with <sup>99m</sup>Tc-sestamibi single-photon emission computed tomography. Circulation. 1997; 96:785-92.
37. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. J Am Coll Cardiol. 2001; 37:748-53.
38. Heinle SK, Noblin J, Goree-Best P, Mello A, Ravad G, Mull S, Mammen P, Grayburn PA.. Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress: comparison with (99m)Tc-sestamibi SPECT imaging. Circulation. 2000;102:55-60.
39. Senior R, Lepper W, Pasquet A, Chung G, Hoffman R, Vanoverschelde JL, Cerqueira M, Kaul S. Myocardial perfusion assessment in patients with medium probability of coronary artery disease and no prior myocardial infarction: comparison of myocardial contrast echocardiography with <sup>99m</sup>Tc single-photon emission computed tomography. Am Heart J. 2004;147:1100-5.

40. Elhendy A, O'leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:2185-91.
41. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation.* 2005 Sep 6;112(10):1444-50.
42. Tsutsui JM, Mukherjee S, Elhendy A, Xie F, Lyden ER, O'Leary E, McGrain AC, Porter TR. Value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography in patients with advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2006 Apr;12(4):592-9.
43. Basic D, Siu SC, Skyba DM, Sloggett C, Jamorski M, Iwanochko RM, Yu EH. Prognostic value of myocardial perfusion contrast echocardiography in patients with suggested or known ischemic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006 Oct;19(10):1203-10.
44. Wake R, Takeuchi M, Yoshitani H, Miyazaki C, Otani S, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Role of contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Echocardiography.* 2006 Sep;23(8):642-9.
45. Jeetley P, Burden L, Greaves K, Senior R. Prognostic value of myocardial contrast echocardiography in patients presenting to hospital with acute chest pain and negative troponin. *Am J Cardiol.* 2007 May 15;99(10):1369-73.

46. Miszalski-Jamka T, Kuntz-Hehner S, Schmidt H, Peter D, Miszalski-Jamka K, Hammerstingl C, Tiemann K, Ghanem A, Troatz C, Pasowicz M, Lüderitz B, Omran H. Myocardial contrast echocardiography enhances long-term prognostic value of supine bicycle stress two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Nov;22(11):1220-7.
47. Dawson D, Kaul S, Peters D, Rinkevich D, Schnell G, Belcik JT, Wei K. Prognostic value of dipyridamole stress myocardial contrast echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Aug;22(8):954-60.
48. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 2001;103:2560-5.
49. Vogel R, Indermühle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, Kaufmann PA, Seiler C. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Mar 1;45(5):754-62.
50. Korosoglou G, da Silva KG Jr, Labadze N, Dubart AE, Hansen A, Rosenberg M, Zehelein J, Kuecherer H. Real-time myocardial contrast echocardiography for pharmacologic stress testing: is quantitative estimation of myocardial blood flow reserve necessary?. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Jan;17:1-9.
51. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay T, Roelants V, D'hondt AM, Melin JA, Vanoverschelde JL J. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:257-64.



- 
52. Bin JP, Pelberg RA, Wei K, Le E, Goodman NC, Kaul S. Dobutamine versus dipyridamole for inducing reversible perfusion defects in chronic multivessel coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:167-74.
  53. Leong-Poi H, Rim SJ, Le E, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia. Implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation.* 2002;105:987-92.
  54. Bin JP, Le DE, Jayaweera AR, Coggins MP, Wei K, Kaul S. Direct effects of dobutamine on the coronary microcirculation: comparison with adenosine using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:871-9.
  55. Folland ED, Parise AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation.* 1979;60:760-6.
  56. Folland ED, Parise AF. Noninvasive evaluation of left ventricular function: the ejection fraction. *Compr Ther.* 1979;5:47-54.
  56. Wahr DW, Wang YS, Schiller NB. Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. *J Am Coll Cardiol.* 1983; 1:863-8.
  58. Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles. Demonstration and potential mechanisms. *Circulation.* 1995; 92:2391-5.

59. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SMB, Khandheria BK, Ramires JF. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1583-9.
60. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883-92.
61. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zogbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:97-104.
62. Grossman W. Brachial cut down approach. In: Baim D.S, Grossman W, editors. *Cardiac catheterization, angiography, and intervention*. Baltimore, William & Wilkins; 1996. p.83-95.
63. Gregoratos G. Cardiac catheterization: basic techniques and complications. In: Peterson KL, Nicod P. editores. *Cardiac catheterization: methods, diagnosis, and therapy*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997. p.11-52.

64. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine SE, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russel RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1756-824.
65. Haase J, Di Mario C, Slager CJ, Van Der Giessen WJ, Den Boer A, De Feyter PJ, Reiber JH, Verdouw PD, Serruys PW. In-vivo validation of on-line and off-line geometric coronary measurements using insertion of stenosis phantoms in porcine coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1992 ; 27:16-27.
66. Dhond MR, Donnell K, Singh S, Garapati S, Whitley TB, Nguyen T, Bommer W. Value of negative dobutamine stress echocardiography in predicting long-term cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Jun;12(6):471-5.
67. Sozzi FB, Elhendy A, Rizzello V, van Domburg RT, Kertai M, Vourvouri E, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with systemic hypertension and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 15;94(6):733-9.
68. Dawson D, Rinkevich D, Belcik T, Jayaweera AR, Rafter P, Kaul S, Wei K. Measurement of myocardial blood flow velocity reserve with myocardial contrast echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: Comparison with quantitative gated technetium 99m sestamibi single photon emission computed tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:1171-7.

69. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1979;300:1350-8.