

**MARTA FERNANDES LIMA**

**Valor prognóstico da reserva de fluxo coronário e miocárdico  
obtida pela ecocardiografia contrastada em pacientes com  
cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui

**São Paulo**

**2012**

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

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Marta Fernandes

Valor prognóstico da reserva de fluxo coronário e miocárdio obtida pela ecocardiografia contrastada em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica / Marta Fernandes Lima. -- São Paulo, 2012.

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

Orientadora: Jeane Mike Tsutsui.

Descritores: 1.Reserva de fluxo coronário 2.Cardiomiopatia dilatada  
3.Imagem de perfusão do miocárdio 4.Ecocardiografia Doppler 5.Prognóstico

USP/FM/DBD-036/12

*“Há pessoas que desejam saber só por saber, e isso é curiosidade;  
outras, para alcançarem fama, e isso é vaidade;  
outras, para enriquecerem com a sua ciência, e isso é um negócio torpe;  
outras, para serem edificadas, e isso é prudência;  
outras, para edificarem os outros, e isso é caridade”*

**Santo Agostinho**

## DEDICATÓRIA

---

---

Aos **pacientes**, que buscaram no sofrimento da doença otimismo e sentimento de solidariedade acreditando no desenvolvimento da ciência em prol da humanidade.

À **família...**Na ternura busquei equilíbrio e serenidade capaz de superar as dificuldades e tornar vivo o sonho do dever cumprido.

Em especial aos meus filhos **Caroline e Daniel**, presentes de Deus e motivo de alegrias e esperança.

Ao **Carlos**, meu esposo, pelo amor demonstrado no empenho de minha plenitude pessoal e profissional e por sua participação direta na busca dos telefones e endereços dos pacientes.

Aos meus pais, **Eudes e Wladimir** pelo exemplo de superação e pela sabedoria ao deixar-nos como patrimônios o saber e a retidão.

Aos meus irmãos **Obdon, Wladineudes, Wladimir Filho e Vicente**, por compartilhar momentos de alegria e proporcionar conforto nas ocasiões difíceis.

Aos meus tios **Maria Augusta e Delby** (*in memoriam*) por me acolherem com carinho durante um período de minha formação estudantil e pelo exemplo de integridade.

À minha tia avó **Nilza** (*in memoriam*) pelo incentivo e pela influência que exercia em todos que a cercavam através de sua metodologia de ensino.

## **AGRADECIMENTOS**

---

---

À minha orientadora, **Prof. Dra. Jeane Mike Tsutsui**,  
pela inteligência, determinação e senso crítico. Como um porto seguro,  
fez-me abrir os horizontes ao raciocínio científico.

Ao **Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior**,  
pelo entusiasmo e dinamismo e por acreditar no potencial de cada um, fez-  
me encarar o universo da pesquisa científica.

Ao **Dr. José Maria Del Castillo**, o mestre e amigo,  
pelos ensinamentos e por ter despertado em mim a paixão pela  
ecocardiografia.

Ao **Dr. Altamiro, Dra. Cristina Abduch, Dra. Vitória Yezinia e  
Dra. Joseth Rita**, pela ajuda na realização e quantificação dos  
exames ecocardiográficos e na convocação dos pacientes.

À equipe médica das clínicas de **Transplante cardíaco, Reabilitação,  
Hipertensão e Cardiologia geral** do InCor - Hospital das Clínicas da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,  
pela colaboração durante a inclusão dos pacientes.

Aos **colegas médicos assistentes, pós-graduandos e residentes**  
do serviço de ecocardiografia do InCor,  
pelo convívio diário e palavras de incentivo.

À **Telma Cristina Bastos de Souza, Simone Dantas,  
Eliane da Silva e Sandra Regina**, pela presteza dispensada  
em todas as etapas de elaboração da tese.

Às auxiliares de enfermagem, **Elaine Cristina, Ivaneide Farias, Clarisse Pereira, Neuza Regina, Erly Cavalcante e Dayana Assunção**, pelo compromisso e zelo com os pacientes na realização dos exames ecocardiográficos.

À **Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros G. de Oliveira**, pelo suporte e compreensão durante todo o processo da pós-graduação.

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



### **Normalização adotada**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardos, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *Listo f Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

---

---

LISTAS	
Lista de abreviaturas	
Lista de símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
RESUMO	
SUMMARY	
INTRODUÇÃO .....	1
Circulação coronária e mecanismos de regulação do fluxo .....	7
Reserva de fluxo sanguíneo coronário .....	9
Métodos diagnósticos de avaliação da reserva de fluxo coronário .....	12
Obtenção da reserva de fluxo miocárdico pela ecocardiografia contrastada.....	16
OBJETIVOS.....	22
MÉTODO .....	24
População do estudo.....	25
Critérios de inclusão .....	26
Critérios de exclusão .....	26
Ética .....	27
Protocolo de estudo .....	28
Ecocardiograma basal.....	29
Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real .....	34
Contraste ecocardiográfico.....	37
Protocolo de estresse com dipiridamol.....	38
Obtenção das velocidades de fluxo coronário.....	40
Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia contrastada .....	42
Prognóstico .....	47
Análise estatística .....	47
RESULTADOS.....	49
Ecocardiografia sob estresse com perfusão miocárdica .....	54
Eventos cardíacos no acompanhamento .....	59
Preditores de eventos pela análise univariada .....	64
Preditores de eventos pela análise multivariada .....	70
Valor prognóstico incremental .....	71
DISCUSSÃO.....	73
Mecanismos fisiopatológicos da depressão do fluxo microvascular.....	74
Valor prognóstico da reserva de fluxo sanguíneo pela EPMTR .....	77
Comparação entre diferentes modalidades de reserva de fluxo sanguíneo .....	80
Impacto das variáveis clínicas e ecocardiográficas no prognóstico .....	82
Limitações .....	89
CONCLUSÕES.....	90
ANEXOS .....	92
REFERÊNCIAS .....	97

**LISTAS**

---

---

## Abreviaturas

ADA	Artéria coronária descendente anterior
CMD	Cardiomiopatia dilatada
dP/dT	Diferença de pressão / diferença de tempo
EPMTR	Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real
IPM	Índice de performance miocárdica
NYHA	New York Heart Association
PESDA	Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose and Albumin
RI	Região de interesse
RVFC	Reserva de velocidade de fluxo coronário
RFM	Reserva de fluxo miocárdico
TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico

## Símbolos

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
dB	decibel
dL	decilitro
kg	quilograma
m	metro
MHz	MegaHertz
KHz	Kilohertz
Min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
s	segundo
µg	micrograma
µm	micrometro
%	porcentagem
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
β	velocidade de fluxo miocárdico

## Tabelas

<b>Tabela 1</b> -	Características clínicas da população .....	51
<b>Tabela 2</b> -	Características ecocardiográficas da população .....	53
<b>Tabela 3</b> -	Parâmetros hemodinâmicos durante o ecocardiograma sob estresse .....	55
<b>Tabela 4</b> -	Parâmetros de fluxo obtidos pelo Doppler da ADA e ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real no basal e no pico do dipiridamol .....	56
<b>Tabela 5</b> -	Comparação entre reservas obtidas nos territórios arteriais.....	58
<b>Tabela 6</b> -	Distribuição das variáveis clínicas em pacientes com e sem eventos .....	60
<b>Tabela 7</b> -	Distribuição das variáveis ecocardiográficas em pacientes com e sem eventos .....	62
<b>Tabela 8</b> -	Porcentagem de pacientes com reserva normal ou diminuída que evoluíram com e sem eventos no acompanhamento.....	63
<b>Tabela 9</b> -	Preditores de eventos cardíacos na análise univariada.....	65
<b>Tabela 10</b> -	Preditores de eventos cardíacos na análise multivariada.....	70

## Figuras

- Figura 1 -** Ilustração do modelo de avaliação da perfusão miocárdica proposto por Wei e col. Com a 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. Reproduzido com permissão .....17
- Figura 2 -** Quantificação do fluxo miocárdico determinada pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real. Na parte superior observa-se uma sequência de imagens com quadro de ecocardiografia com aplicação de pulso ultrassônico de alta energia (*Flash*, imagem à esquerda), seguido de quadro em que se observa o miocárdio escuro devido à destruição de microbolhas (*Pós-flash*, imagem central) e por reenchimento do miocárdio pelas microbolhas (imagem à direita). Na parte inferior encontra-se representação gráfica da curva exponencial construída a partir da análise sequencial de cada quadro em um determinado segmento do miocárdio, com intensidade acústica em decibéis (dB) no eixo vertical e tempo (s) no eixo horizontal. *Seta longa*: indica o segmento apical do septo no momento logo após o flash, ou seja, destruição total das microbolhas dentro do miocárdio. *Seta curta*: indica o mesmo segmento miocárdico no momento que é preenchido totalmente pelas microbolhas atingindo a forma de platô. RI: região de interesse; vol: volume; vel: velocidade .....19
- Figura 3 -** Modo M colorido do fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo. Velocidade de propagação do fluxo = 34 cm/s .....32
- Figura 4 -** Parâmetros de classificação da função diastólica com base na avaliação do fluxo de via de entrada do ventrículo esquerdo, fluxo de veias pulmonares, modo M colorido da valva mitral e Doppler tecidual ao nível do anel mitral. Ar: onda A reversa pulmonar; Vp: velocidade de propagação; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar. Reproduzido com permissão de Nagueh.....33



- Figura 5 -** Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras. ADA: artéria coronária descendente anterior; ACD: artéria coronária direita; ACX: artéria coronária circunflexa .....34
- Figura 6 -** Exemplo de imagens obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real demonstrando imagem *flash* com índice mecânico elevado causando a destruição das microbolhas (imagem à esquerda), ausência do contraste miocárdico na imagem pós-*flash* (centro) e imagem de reperfusão miocárdica completa e homogênea (direita) .....36
- Figura 7 -** Protocolo de estudo com avaliação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) e medida da velocidade de fluxo coronário na artéria coronária descendente anterior (ADA) pela ecocardiografia transtorácica no estado basal e durante vasodilatação máxima obtida pela infusão endovenosa de dipiridamol. FC: frequência cardíaca; ECG: eletrocardiograma.....39
- Figura 8 -** Imagem de fluxo na artéria coronária descendente anterior (ADA) pelo mapeamento de fluxo em cores no plano apical 2 câmaras modificado. Em repouso (à esquerda) e após a infusão de dipiridamol (à direita). VE: ventrículo esquerdo.....40
- Figura 9 -** Curvas espectrais de velocidades de fluxo na artéria coronária descendente anterior obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica em estado basal (painel à esquerda) e após a infusão dipiridamol (painel à direita). S: sistólico; D: diastólico; VDM: velocidade diastólica máxima; RVFC = reserva de velocidade de fluxo coronário.....41
- Figura 10 -** Imagem de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real no plano apical 4 câmaras com colocação das regiões de interesse (RI) nos segmentos do ventrículo esquerdo (painel superior) e suas respectivas curvas exponenciais de quantificação de fluxo miocárdico (painel inferior). Observa-se a heterogeneidade da intensidade acústica no campo ultrassônico. Nos segmentos apicais a intensidade é mais baixa (RI em tonalidade verde), quando comparadas com os segmentos médios e basais (RI em tonalidade vermelha e roxa) .....43

- Figura 11** - Quantificação da perfusão miocárdica pelo software Q-lab<sup>®</sup> (Philips Medical systems, Bothell, WA, USA). A: Sequencia de imagens selecionadas no final da sístole, com o primeiro quadro após o flash e o último correspondendo ao 7º batimento cardíaco (losango vermelho: RI posicionada no miocárdio, losango amarelo: RI posicionada na cavidade ventricular esquerda). B e C: Curva exponencial integrando a intensidade acústica em função do tempo em cada quadro, no miocárdio (vermelho) e cavidade (amarelo), respectivamente. Observar a ascensão rápida no início da curva seguindo um formato de platô. D e E: Valores de A,  $\beta$  e C do miocárdio e cavidade, respectivamente. Com a fórmula expressa acima, estes parâmetros permitem o cálculo do fluxo miocárdico no segmento selecionado .....45
- Figura 12** - **Painel superior:** Curva exponencial em um determinado segmento miocárdico com os valores de A,  $\beta$  e C na condição basal. **Painel inferior:** Curva exponencial no mesmo segmento miocárdico com os valores de A,  $\beta$  e C no pico do estresse. Em ambos os estágios o segundo quadro está demarcado com traço branco. Observa-se que no basal o levantamento acústico de 10 para 16 dB ocorreu com 1,3 s, enquanto no pico em apenas 0,6 s houve um aumento da intensidade acústica de 14 para 24 dB. A reserva  $\beta$  foi calculada em 2,59 .....46
- Figura 13** - Comparação entre as reservas obtidas pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior pela quantificação do contraste miocárdico. Não houve diferença significativa entre a reserva de velocidade de fluxo coronário (RVFC) e a reserva  $\beta$ . Demais reservas mostraram diferenças significativas entre si. RFM: reserva de fluxo miocárdico .....57
- Figura 14** - Curvas de sobrevida livre de eventos em pacientes com reserva de velocidade fluxo coronário (RVFC) obtida pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior normal e diminuída .....67
- Figura 15** - Curvas de sobrevida livre de eventos em pacientes com reserva de fluxo miocárdico (RFM) obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real quantitativa  $\leq 2,0$  e  $> 2,0$  .....68
- Figura 16** - Curvas de sobrevida livre de eventos em pacientes com reserva  $\beta$  obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real quantitativa  $\leq 2,0$  e  $> 2,0$  .....69

**Figura 17 -** Valor adicional (expresso como valor de qui-quadrado no eixo y com graus de confiança incrementais) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), diâmetro do átrio esquerdo (AE) e reserva  $\beta$  sobre as variáveis clínicas usando modelo de Cox para predição de morte e transplante cardíacos em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica .....72

**RESUMO**

---

---

Lima MF. *Valor prognóstico da reserva de fluxo coronário e miocárdico obtida pela ecocardiografia contrastada em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 114p.

Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia e dos recursos terapêuticos atualmente disponíveis, a cardiomiopatia dilatada (CMD) permanece como uma condição com alta mortalidade, sendo que a disfunção microvascular é um dos mecanismos relacionados à piora da função cardíaca. Nos últimos anos, novas técnicas de ecocardiografia vêm sendo utilizadas para avaliação da disfunção microvascular, incluindo a medida de velocidade de fluxo coronário pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior (ADA), e a análise quantitativa do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real (EPMTR). No presente estudo, avaliamos o valor prognóstico da reserva de velocidade de fluxo coronário (RVFC), obtida pelo Doppler da ADA, e da reserva de fluxo miocárdico (RFM), obtida pela EPMTR, para predizer morte e transplante cardíaco em pacientes com CMD de origem não isquêmica. Adicionalmente, avaliamos se as medidas de reserva de fluxo acrescentam valor prognóstico sobre variáveis clínicas e ecocardiográficas que já são conhecidas como preditores de eventos nesta população. Estudamos 195 pacientes com CMD (130 homens, média etária  $54 \pm 12$  anos) que apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35% pelo ecocardiograma e ausência de sinais de doença arterial coronária obstrutiva por angiografia coronária invasiva ou por método não invasivo (cintilografia de perfusão miocárdica ou angiotomografia de coronárias). Foram analisados parâmetros ecocardiográficos convencionais de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em repouso. A velocidade de fluxo coronário foi determinada pelo Doppler pulsado na ADA e a dinâmica das microbolhas no miocárdio foi quantificada pela EPMTR utilizando programas computacionais específicos, tanto em repouso como durante o estresse pelo dipiridamol (0,84 mg/Kg). As RVFC, RFM e reserva de velocidade de repleenimento de microbolhas no miocárdio (reserva  $\beta$ ) foram obtidas pela relação entre os parâmetros de fluxo durante a hiperemia e em repouso, sendo consideradas diminuídas quando os valores estavam abaixo de 2,0. O tempo médio de acompanhamento foi de 29 meses (variando de 6 a 69 meses). Neste período, 45 pacientes (24%) apresentaram eventos, sendo 43 mortes de causa cardíaca e 2 transplantes cardíacos. Na análise univariada foram preditores de eventos: etiologia chagásica, classe funcional de insuficiência cardíaca, uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (fator protetor), diâmetros ventriculares e do átrio esquerdo, volumes ventriculares, fração de ejeção, disfunção diastólica, grau de insuficiência mitral, RVFC, RFM e reserva  $\beta$ . Na análise multivariada, foram preditores independentes de eventos o diâmetro do átrio esquerdo (razão de chances = 1,16 por unidade de aumento; intervalo de confiança 95% = 1,078 – 1,264;  $p < 0,001$ ) e a reserva

$\beta$  diminuída (razão de chances = 3,219; intervalo de confiança 95% = 1,178 – 8,795;  $p < 0,001$ ). No modelo sequencial de predição de eventos, fração de ejeção e diâmetro do átrio esquerdo adicionaram valor prognóstico às variáveis clínicas (aumento do qui-quadrado de 15,2 para 58,5;  $p < 0,001$ ). A reserva  $\beta$  adicionou poder ao modelo (qui-quadrado de 70,2;  $p < 0,001$ ). Concluímos que tanto a RVFC, obtida pelo Doppler da ADA, como a RFM e reserva  $\beta$ , obtidas pela EPMTR sob estresse pelo dipiridamol, são preditoras de morte e transplante cardíaco em pacientes com CMD não isquêmica. Entretanto, somente o diâmetro do átrio esquerdo e a reserva  $\beta$  mostraram valor prognóstico independente e incremental sobre variáveis clínicas e ecocardiográficas que já são conhecidas como preditores de eventos nesta população.

**Descritores:** Cardiomiopatia dilatada; reserva de fluxo coronário; imagem de perfusão do miocárdio; ecocardiografia Doppler; prognóstico.

## ***SUMMARY***

---

---

Lima MF. *Prognostic value of coronary and myocardial flow reserve obtained by contrast echocardiography in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2012. 114p.

Despite advances in understanding of the pathophysiology and therapeutic approaches, dilated cardiomyopathy (DCM) remains as a condition with high mortality and one of the mechanisms involved in this process seems to be microvascular dysfunction. Recently, new echocardiographic techniques have been incorporated in the clinical practice and used for the assessment of microvascular dysfunction, including evaluation of left anterior descending coronary artery (LAD) by Doppler and quantitative analysis of myocardial flow by real-time myocardial perfusion echocardiography (RTMPE). In the present study, we evaluated the prognostic value of coronary flow velocity reserve (CFVR), obtained by transthoracic echocardiography, and parameters of myocardial flow reserve (MFR), obtained by RTMPE for predicting cardiac death and heart transplantation in patients with nonischemic DCM. In addition, we sought to detect the incremental value of flow reserve over clinical and echocardiographic parameters already known as predictors of events in this population. We studied 195 patients with DCM (130 men, mean age  $54 \pm 12$  years) who had left ventricular ejection fraction (LVEF) less than 35% by echocardiography and no signs of obstructive coronary artery disease by invasive coronary angiography or noninvasive methods (nuclear medicine or angiography by computed tomography). We assessed conventional echocardiographic parameters of systolic and diastolic left ventricular function at rest. Coronary flow velocity was determined by pulsed Doppler in LAD and dynamics of microbubbles in the myocardium was measured by RTMPE using specific computer programs, both at rest and during dipyridamole stress (0.84 mg/kg). CFVR, MFR and the reserve of velocity of microbubbles in the myocardium ( $\beta$  reserve) were obtained as the ratio between parameters of flow during hyperemia and at rest, being considered abnormal when these were below 2.0. The mean follow-up was 29 months (ranging from 6 to 69 months). During this period, 45 patients (24%) had events, 43 cardiac deaths and 2 heart transplantations. In the univariate analysis, predictors of events were: Chagas disease, New York Heart Association functional class, use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blocker (protective effect), left ventricular and atrial diameters, left ventricular volumes, LVEF, diastolic dysfunction, degree of mitral regurgitation, CVFR, MFR and  $\beta$  reserve. By multivariate analysis, the only independent predictors of events were the left atrial diameter (OR = 1.16, 95% confidence interval = 1.078 to 1.264,  $p < 0.001$ ) and  $\beta$  reserve  $\leq 2.0$  (OR = 3.219, confidence interval 95 % = 1.178 to 8.795,  $p < 0.001$ ). In the sequential model of events prediction, LVEF and left atrial diameter added prognostic value over clinical factors (chi-square from 15.2 to 58.5;  $p < 0.001$ ).  $\beta$  reserve added power to the model (chi-square = 70.2,



p<0.001). We concluded that CVFR, obtained by Doppler in LAD, MFR and  $\beta$  reserve, obtained by dipyridamole stress RTMPE, are predictors of cardiac death and heart transplantation in patients with nonischemic DCM. However, only left atrial diameter and depressed  $\beta$  reserve showed independent and incremental predictive value beyond that provided by current known prognostic clinical and echocardiographic factors.

**Descriptors:** Dilated cardiomyopathy; coronary flow reserve; myocardial perfusion imaging; Doppler echocardiography; prognosis.

## INTRODUÇÃO

---

---

No Brasil, indicadores apontam a doença cardiovascular como líder de mortalidade na população geral, sendo que em 2009 foi causa de 320.074 mortes <sup>1</sup>. A maioria destas ocorre por insuficiência cardíaca, como via final de uma série de enfermidades que acometem o sistema cardiovascular. A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica complexa, causada por incapacidade do sistema cardiovascular de manter o fluxo sanguíneo a uma taxa proporcional à demanda metabólica dos tecidos, ou quando o faz à custa de altas pressões. Dentre os diversos mecanismos fisiopatológicos relacionados à insuficiência cardíaca um dos principais é a dificuldade no enchimento e/ou ejeção da bomba cardíaca.

Em países desenvolvidos como os Estados Unidos, a prevalência da insuficiência cardíaca é de 1% a 2% da população. Aproximadamente 500 mil novos casos são diagnosticados a cada ano, com uma incidência de aproximadamente 10 casos por 1000 indivíduos na população com mais de 65 anos <sup>2, 3</sup>. Nessa faixa etária, a insuficiência cardíaca é responsável por pelo menos 20% de todas as internações hospitalares e 75% dos pacientes têm uma história de hipertensão arterial <sup>3</sup>. O prognóstico da insuficiência cardíaca ainda é pior do que a maioria dos cânceres, com uma mortalidade anual em torno de 45% nos pacientes em classe funcional III e IV da *New York Heart Association* (NYHA) <sup>3</sup>.

No Brasil, existem poucos dados epidemiológicos determinando a prevalência e incidência de insuficiência cardíaca. Segundo dados do DATASUS, órgão do Ministério da Saúde, estima-se que cerca de 6,4 milhões de brasileiros sofram dessa afecção, sendo ela a principal causa de internação hospitalar nos pacientes com mais de 60 anos. A taxa de mortalidade anual dos pacientes internados gira em torno de 6% a 7% naqueles não selecionados, e de 30% a 40% naqueles em classe funcional IV da NYHA <sup>2</sup>.

Apesar dos avanços no entendimento de fisiopatologia e dos recursos terapêuticos hoje disponíveis, a insuficiência cardíaca permanece como uma afecção com natureza progressiva. Os estudos de intervenção clínica, que visam o controle dos fatores de risco e o remodelamento ventricular naqueles pacientes com cardiopatia estrutural, mostram uma redução significativa da mortalidade por insuficiência cardíaca. Entretanto, quando estudos epidemiológicos de porte, como o de Framingham, são analisados, observa-se que não há qualquer mudança significativa na taxa global de morte <sup>3</sup>. Ou seja, embora a mortalidade por insuficiência cardíaca seja diminuída após eventos maiores como o infarto agudo do miocárdico, esta aumenta com as doenças degenerativas próprias do envelhecimento, como estenose aórtica, insuficiência mitral e anormalidades das pressões de enchimento com insuficiência cardíaca diastólica. Este fato explica o aumento exponencial na incidência e prevalência de insuficiência cardíaca com a idade.

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma condição que afeta predominantemente a função sistólica do ventrículo esquerdo, embora possa coexistir também disfunção diastólica. Caracteriza-se por cardiomegalia e hipocontratilidade difusa do ventrículo esquerdo, ou ambos os ventrículos <sup>4</sup>. Constitui a terceira principal causa de insuficiência cardíaca e a mais freqüente causa de transplante cardíaco <sup>5</sup>. Muitos pacientes portadores de CMD permanecem assintomáticos, às vezes, por longos períodos, mesmo na vigência de disfunção ventricular de grau importante, o que gera interesse na identificação de mecanismos fisiopatológicos e preditores de eventos naqueles que potencialmente são de risco.

A ecocardiografia, nas suas diversas modalidades, é considerada uma ferramenta muito útil na avaliação de pacientes com CMD, tanto no que diz respeito ao diagnóstico como na sua capacidade preditiva de eventos <sup>6</sup>. Assim, recomenda-se que a ecocardiografia associada ao estudo Doppler deva ser realizada em todos os pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca <sup>3</sup>, ou naqueles em que se detecta cardiomegalia <sup>7</sup>, por se tratar de um método que permite o diagnóstico diferencial de suas possíveis causas, como cardiomiopatias, valvopatias, pericardiopatias e coronariopatias <sup>8</sup>.

Vale ressaltar que os índices de disfunção sistólica global, obtidos pela ecocardiografia em repouso, vêm se mostrando insuficientes para descrever a gravidade da doença e correlacionam-se de forma não linear com os sintomas, capacidade de realizar exercícios físicos e prognóstico <sup>9</sup>. Investigações precedentes avaliaram marcadores da função sistólica e

diastólica, incluindo fração de ejeção e padrão de enchimento do ventrículo esquerdo, para prever o prognóstico do coração em falência <sup>10, 11</sup>. Foi demonstrado que uma das limitações destes marcadores é a dependência dos mesmos com a carga, reduzindo seu valor preditivo. Índices isovolumétricos, como a dP/dT (diferencial de pressão/ diferencial de tempo) e a dP/dT negativa, são menos influenciados por condições de carga, refletindo melhor a função ventricular <sup>12</sup>. Entretanto, para estimativa desses parâmetros faz-se necessário a presença de regurgitação mitral. Outro parâmetro que adiciona valor prognóstico nos pacientes com CMD é o grau da insuficiência mitral, que consistentemente é subestimado pelos parâmetros qualitativos e quantitativos habitualmente empregados no estudo ecocardiográfico <sup>13</sup>.

Tradicionalmente, a reserva de fluxo coronário é empregada para avaliação funcional da doença arterial coronária <sup>14</sup>. Este parâmetro vem sendo progressivamente incorporado à rotina da ecocardiografia para avaliação da microcirculação em diversas situações clínicas fora do contexto da doença arterial coronária obstrutiva, tais como hipertensão arterial, diabetes melito, hipercolesterolemia, síndrome X, cardiomiopatia hipertrófica, e doenças vasculares inflamatórias <sup>15-24</sup>. Na CMD não isquêmica, a reserva de fluxo coronário diminuída identifica um subgrupo com maior risco para eventos cardíacos <sup>25, 26</sup>. Os mecanismos pelos quais esta reserva encontra-se diminuída nos pacientes com CMD não estão totalmente elucidados. Porém, fatores tais como forças compressivas no final da diástole, hipertrofia miocárdica e disfunção microvascular podem estar envolvidos. Postula-se

que isquemia miocárdica devido à disfunção microvascular possa representar uma via comum e constituir um preditor independente de deterioração clínica e morte em várias condições clínicas, como estenose aórtica, cardiopatia hipertensiva e cardiomiopatia hipertrófica <sup>27</sup>. Já foi demonstrado que a reserva de fluxo coronário está diminuída em hipertensos com disfunção ventricular e normal em hipertensos sem disfunção ventricular, sugerindo que a diminuição desta reserva pode estar implicada na fisiopatologia da disfunção sistólica secundária à hipertensão arterial sistêmica <sup>28</sup>.

Estudos prévios em pacientes com CMD idiopática suportam a hipótese de que a isquemia microvascular tem um papel na progressão da doença, baseados na consistente correlação entre reserva de fluxo coronário e reserva contrátil <sup>29, 30</sup>. Santagata e colaboradores estudaram 110 pacientes com CMD não isquêmica e demonstraram que a redução da reserva de fluxo coronário apresenta variabilidade individual significativa, que pode ser somente parcialmente explicada pelo nível de disfunção sistólica e diastólica. A classe funcional foi o melhor preditor de redução da reserva nesses pacientes <sup>31</sup>. Desta forma, um índice prognóstico resultante de recrutamento de reserva funcional avaliado pelo ecocardiograma transtorácico pode aumentar nossos conhecimentos sobre a fisiopatogenia de várias cardiopatias em seres humanos, levando em consideração a progressão da disfunção ventricular e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

### **Circulação coronária e mecanismos de regulação do fluxo**

Em condições de repouso, o fluxo sanguíneo coronário do ser humano é aproximadamente 225 ml/min, o que representa cerca de 4 a 5% do débito cardíaco <sup>32</sup>. O volume de sangue na circulação coronária é distribuído entre as redes arterial, capilar e venosa (volume de sangue coronário). Um terço deste volume está contido na microcirculação (volume de sangue miocárdico), sendo 90% nos capilares, e corresponde a 8% da massa ventricular esquerda <sup>33</sup>. O fluxo sanguíneo coronário é regulado pela interação entre a pressão de perfusão, a resistência arterial total e o tempo de diástole <sup>34</sup>. No miocárdio, a resistência oferecida ao fluxo é complexa e multifatorial.

Para fins didáticos, o sistema arterial coronário como regulador de fluxo é dividido em três compartimentos, embora o limite de cada compartimento não possa ser claramente definido do ponto de vista anatômico <sup>24</sup>. O compartimento proximal, representado pelas grandes artérias epicárdicas, com diâmetro que varia de 500 µm a 5 mm, tem função de condutância e oferece mínima resistência ao fluxo, apresentando uma queda de pressão que é desprezível ao longo de seu percurso. Seu tônus é regulado por fatores derivados do endotélio, reflexos miogênicos, estímulos neurogênicos e neurohormonais. O compartimento intermediário é representado pelas pré-arteríolas, com diâmetro que varia de 100 µm a 500 µm. Apresenta mensurável queda da pressão ao longo da rede (contribui com 15% a 25% da resistência coronária total) e é responsável pela autoregulação do fluxo quando há alterações da pressão de perfusão por



mecanismo miogênico. Este compartimento é responsivo à dilatação fluxo-mediada e não é submetido ao controle vasomotor metabólico. Tem a função de manter constante a pressão na origem da arteríola. O compartimento mais distal é representado pelas arteríolas intramurais, com diâmetro  $< 100 \mu\text{m}$ . É caracterizado por expressiva queda de pressão ao longo de seu percurso, sendo responsável por 60% da resistência arterial coronária global. É responsivo à difusão de substâncias vasodilatadoras liberadas pelo miocárdico em consequência ao aumento do consumo de oxigênio, entre elas: adenosina, compostos fosfatos de adenosina, monóxido de carbono, bradicinina. Tem a função de manter o fluxo capilar adequado ao crítico equilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio tecidual. O compartimento capilar também tem papel na regulação do fluxo coronário. A pressão hidrostática capilar é mantida constante em torno de 30 mmHg e oferece baixa resistência ao fluxo, representando em repouso 20% da resistência coronária global <sup>35</sup>.

Na hiperemia, ocorre relaxamento da musculatura lisa com dilatação das arteríolas e vênulas e queda da resistência vascular miocárdica global da ordem de 50%, mas sem dilatação dos capilares. Este fato, associado à disposição dos mesmos em paralelo <sup>35</sup>, aumenta a resistência capilar, passando os mesmos a contribuir com 75% da resistência vascular miocárdica. Assim, a resistência capilar é o fator determinante da limitação do fluxo hiperêmico. Nestas condições, ele é regulado por dois mecanismos principais: aumento da velocidade de fluxo microvascular e “recrutamento” capilar (aumento do número de capilares contendo sangue) <sup>35, 36</sup>. Forças

compressivas sobre os vasos intramurais durante a sístole e subendocárdicos durante a diástole final, constituem também um componente da resistência arterial coronária total, determinando alterações temporais e espaciais do fluxo sanguíneo, sendo estas alterações representadas, respectivamente, pelo predomínio do fluxo na diástole e nas camadas subepicárdicas<sup>37, 38</sup>.

Como relatado, a resistência da circulação coronária tem domínios vasculares diferentes, que comandados por diferentes mecanismos regulatórios agem de forma integrada e compensatória para manter a homeostase circulatória. Diferente das artérias coronárias epicárdicas, que podem ser avaliadas implicitamente, a avaliação da microcirculação é complexa e, na maioria das vezes, feita indiretamente com técnicas de obtenção de fluxo sanguíneo. Uma maneira de avaliar funcionalmente a integridade destes mecanismos é analisar a reserva de fluxo coronário.

### **Reserva de fluxo sanguíneo coronário**

No exercício intenso, em indivíduos jovens saudáveis, o fluxo sanguíneo no miocárdio aumenta 3 a 5 vezes, em proporção direta ao consumo de oxigênio<sup>32</sup>. O metabolismo miocárdico é caracterizado por altas taxas de extração de oxigênio e, como consequência, a compensação no aumento do seu consumo é estritamente fluxo dependente, sendo necessários ajustes instantâneos para suprir qualquer que seja a demanda. O conceito de reserva de fluxo coronário foi estabelecido no início da década

de 70 por Gould e colaboradores em estudo experimental com cães<sup>39</sup>. É definida como a capacidade que tem o miocárdio em aumentar o seu fluxo frente a uma demanda metabólica ou à vasodilatação mediada por fármacos, e calculada como a relação entre o fluxo sanguíneo no estado hiperêmico e o fluxo sanguíneo no estado basal<sup>40, 41</sup>. Gould estabeleceu, ainda, que um valor de reserva coronária de 2,0 discrimina entre estenoses coronárias significativas (>70%) e não significativas (<70%)<sup>14</sup>.

Estudos em humanos usando tomografia por emissão de pósitrons<sup>42</sup>, Doppler intracoronário<sup>43</sup> e Doppler transtorácico<sup>44, 45</sup> confirmaram estes dados, e o valor de corte de 2,0 foi adotado universalmente como um número capaz de discriminar comprometimento significativo de fluxo coronário. Em pacientes com doença arterial coronária a reserva de fluxo coronário reflete o impacto da patência do vaso e a capacidade de vasodilatação da microcirculação coronária. A recuperação precoce da reserva coronária após dilatação da artéria epicárdica com *stent* demonstra que o impacto da resistência da microcirculação tem um papel secundário, estando a magnitude da diminuição da reserva diretamente relacionada à gravidade da estenose<sup>46</sup>. Já em pacientes com coronárias epicárdicas angiograficamente normais, a reserva coronária é função direta da microcirculação e é considerada um marcador de disfunção microvascular<sup>42</sup>.

Em geral, a reserva de fluxo coronário pode estar reduzida em decorrência de fatores que podem ser agrupados em três tipos de anormalidades<sup>37</sup>. O primeiro é o aumento do fluxo sanguíneo basal devido ao aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, que ocorre em

condições tais como taquicardia, aumento da contratilidade miocárdica e hipertrofia miocárdica. O segundo é a diminuição do fluxo sanguíneo hiperêmico, que ocorre na presença de estenose da artéria coronária epicárdica, diminuição da pressão média da aorta (como ocorre na insuficiência aórtica), remodelamento das arteríolas de resistência, redução da densidade capilar, hipertrofia miocárdica, fibrose perivascular e intersticial, disfunção endotelial, aumento da viscosidade sanguínea e elevação da pressão diastólica do ventrículo esquerdo. Finalmente, a reserva pode estar diminuída por deslocamento da curva fluxo-pressão para a direita, devido ao aumento do nível crítico de pressão de perfusão na faixa limiar de autorregulação do fluxo (aumento da pressão diastólica do ventrículo esquerdo, taquicardia e hipertrofia miocárdica).

Para obtenção de reserva de fluxo coronário, deve-se partir da premissa de que vasodilatação máxima foi obtida e que o fluxo máximo para uma determinada pressão de perfusão foi alcançado <sup>47</sup>. Para este fim, os agentes vasodilatadores são mais potentes do que o consumo de oxigênio condicionado pelo exercício físico e marcapasso atrial <sup>47</sup>, ao provocar dilatação arteriolar endotélio-independente. Os agentes farmacológicos mais comumente empregados na prática clínica são o dipiridamol e a adenosina. O dipiridamol age bloqueando a captação e o transporte de adenosina para dentro da célula, aumentando a disponibilidade da mesma ao nível dos receptores localizados na superfície da membrana celular. É disponível para uso endovenoso com efeito vasodilatador máximo alcançado num tempo que varia de 3 a 9 min. Tem efeito prolongado que pode se estender por

mais de 30 minutos, aspecto este importante na aquisição das imagens ecocardiográficas por via transtorácica. A adenosina tem efeito dilatador potente e rápido com meia vida menor que 30 s, o que pode ser usada de maneira repetitiva condicionando a avaliação de múltiplos vasos, daí sua versatilidade no laboratório de hemodinâmica <sup>48</sup>. É efetiva por via endovenosa e intracoronária. A adenosina endógena é um potente vasodilatador coronário e atua como um dos principais mediadores da regulação metabólica do fluxo local. É formada dentro da célula pela via de degradação de fosfatos de alta energia, durante a isquemia, e liberada por difusão em grandes quantidades para o interstício. Ao interagir com os receptores adenosínicos na membrana celular, estimulam a via adenilciclase com aumento da adenosina monofosfato cíclica, que por sua vez atua na musculatura lisa dos vasos. Os receptores A<sub>2</sub> provocam relaxamento da camada muscular dos vasos de resistência levando à vasodilatação arteriolar acentuada, e têm mínimo efeito sobre os vasos de condutância. Os receptores A<sub>1</sub> estão relacionados aos efeitos cronotrópicos e inotrópicos. Os receptores A<sub>3</sub> estão localizados na superfície dos macrófagos e têm relação com o mecanismo de hipotensão e broncoespasmo <sup>49</sup>.

### **Métodos diagnósticos de avaliação da reserva de fluxo coronário**

No passado, o cálculo da reserva coronária só era possível por meio de medidas invasivas, tais como: técnicas de termodiluição, clearance de óxido nítrico, implantação cirúrgica de fluxômetros, videodensitometria

angiográfica e métodos que utilizam radionucleotídeos. Com o surgimento dos procedimentos de angioplastia, e posteriormente do cateter de ultrassom com Doppler, houve grande progresso na avaliação da circulação coronária, tanto da artéria epicárdica por visão direta, como da microcirculação do território alvo por meio de detecção de alterações de fluxo mediadas por vasodilatação<sup>50, 51</sup>.

A tomografia por emissão de pósitron é considerada uma ferramenta de excelência na avaliação da reserva de fluxo coronário. Fornece medidas absolutas do fluxo sanguíneo, com boa reprodutibilidade, e permite a avaliação conjunta da viabilidade miocárdica utilizando marcadores metabólicos<sup>42, 52</sup>. Porém, devido à baixa resolução espacial, não é possível avaliar a distribuição transmural do fluxo sanguíneo e apresenta os inconvenientes da exposição radioativa<sup>47</sup>. A ressonância magnética com gadolínio fornece imagens com excelente resolução espacial, o que permite avaliar a distribuição transmural do fluxo sanguíneo e fornece medidas absolutas do fluxo sanguíneo. Por ser desprovida de irradiação ionizante, é o método de escolha para avaliação seriada da perfusão miocárdica<sup>47</sup>.

Outros autores, em busca de técnicas menos invasivas e com menor custo, passaram a estudar a reserva de velocidade de fluxo coronário (RVFC) pela ecocardiografia transesofágica, avaliando-se fluxo na porção proximal da artéria coronária descendente anterior (ADA). Em um estudo que avaliou pacientes submetidos à angioplastia coronária da ADA, a RVFC obtida pela ecodopplercardiografia transesofágica antes, imediatamente e seis meses após o procedimento, mostrou-se reduzida naqueles pacientes

com obstruções coronárias maiores que 50% e foi capaz de prever reestenose em um número significativo de pacientes<sup>53</sup>. Com o avanço na resolução dos transdutores transtorácicos, é possível visibilizar as artérias coronárias epicárdicas também pela abordagem transtorácica, e por meio da análise de seu fluxo antes e após vasodilatação mediada, calcular a RVFC<sup>41, 46</sup>. Estudos demonstraram excelente correlação entre as medidas de reserva de fluxo coronário obtida pelo Doppler intracoronário e RVFC na ADA obtida pela ecodopplercardiografia transtorácica ( $r = 0,94, p < 0,05$ )<sup>54</sup>.

Ao contrário de outros métodos, a RVFC medida pela ecocardiografia transtorácica tem a vantagem de ser um método não invasivo, facilmente disponível, isento de radioatividade e relativamente de baixo custo. Entretanto, vale lembrar que a RVFC obtida por esta técnica é restrita ao território da ADA (embora alguns estudos demonstrem avaliação também em outras artérias sua exequibilidade é menor) e que se trata de uma estimativa de velocidade de fluxo e não de fluxo volumétrico global. Assim, o fluxo coronário em um ponto do vaso é determinado pelo produto entre a área seccional deste vaso e a velocidade de fluxo. Como os agentes vasodilatadores normalmente empregados para medida de RVFC dilatam essencialmente vasos de resistência mantendo constante o calibre da artéria epicárdica, um índice relativo de velocidade de fluxo nesta artéria exprime a magnitude do fluxo em termos volumétricos. Adicionalmente, para estudo da microcirculação em pacientes sem doença coronária epicárdica, a ADA é a artéria de mais fácil visibilização e representa um maior volume de massa

miocárdica quando se pretende extrapolar a reserva de velocidade de fluxo coronário para um contexto de função miocárdica global.

Novas tecnologias empregadas na ecocardiografia, como imagens em 2ª harmônica e os agentes de contraste ultrassônico, viabilizaram o surgimento da ecocardiografia contrastada. A ecocardiografia contrastada baseia-se na infusão de microbolhas por via intravenosa com estabilidade suficiente para atravessar a barreira capilar pulmonar e contrastar as cavidades esquerdas e a microcirculação coronária, sendo, portanto, um marcador de fluxo sanguíneo <sup>55</sup>. As microbolhas atualmente disponíveis são formadas por gás de alto peso molecular pertencente à classe dos perfluocarbonos, envolto em uma cápsula protetora à base de proteínas ou lipídios, com características reológicas semelhantes às das hemáceas. Por serem compressíveis, quando submetidas a um campo ultrassônico, sofrem deformação com expansão e retração de magnitudes não lineares, e adquirem características acústicas que são responsáveis pelo aumento tanto em intensidade como em frequência do sinal ultrassônico refletido. Como estes sinais provêm principalmente das microbolhas e não dos tecidos, essa seletividade associada à amplificação do sinal reduz os efeitos de atenuação e possibilita a avaliação de sinais provenientes de microbolhas contidas nos capilares miocárdicos <sup>56</sup>. Assim, nos últimos anos, tem sido demonstrado que a ecocardiografia contrastada permite melhor delineamento de bordas endocárdicas, amplificação do sinal Doppler e a análise da perfusão miocárdica. Além de acrescentar valor diagnóstico e prognóstico na avaliação de pacientes com doença arterial coronária, esta técnica tem



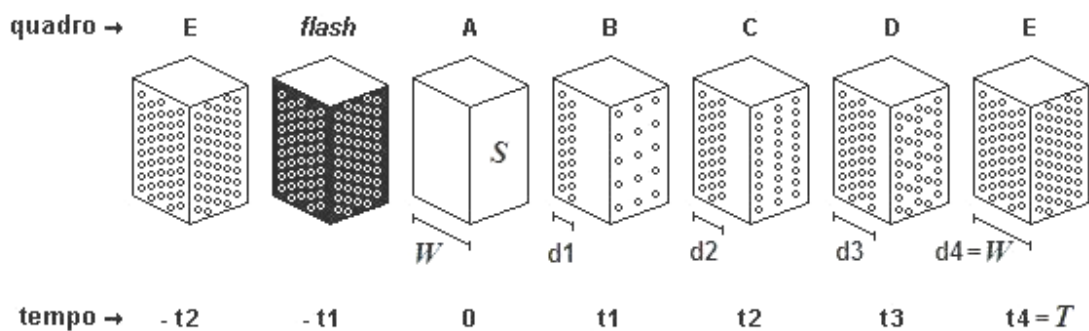
permitido a determinação não invasiva da reserva de fluxo miocárdico (RFM) pela análise do fluxo perfusional utilizando programas computacionais, como descreveremos em seguida <sup>57</sup>.

### **Obtenção da reserva de fluxo miocárdio pela ecocardiografia contrastada**

A utilização das microbolhas para estudo da perfusão miocárdica foi inicialmente prejudicada porque a alta energia ultrassônica requerida para a geração da imagem fundamental causava destruição das mesmas. Para suprir essa dificuldade, a utilização de ciclos intermitentes com pulsos de baixa energia (imagem harmônica intermitente) permitiu a visibilização da perfusão miocárdica com imagens sincronizadas ao eletrocardiograma, porém, sem a informação simultânea sobre a motilidade ventricular. O desenvolvimento de energia Doppler com imagem em pulso invertido ou em pulso modulado, a utilização de baixa energia acústica com índice mecânico em torno de 0,1, e a baixa frequência de pulsos ultrassônicos diminuiu de forma significativa a destruição das microbolhas <sup>58</sup>. O avanço tecnológico permitiu que as microbolhas fossem insonadas continuamente (imagem em tempo real), com a vantagem de se avaliar simultaneamente a perfusão e a motilidade miocárdicas <sup>59</sup>. Assim, a ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) é uma técnica ecocardiográfica recente que utiliza baixa energia ultrassônica e tem se mostrado bastante efetiva para obtenção

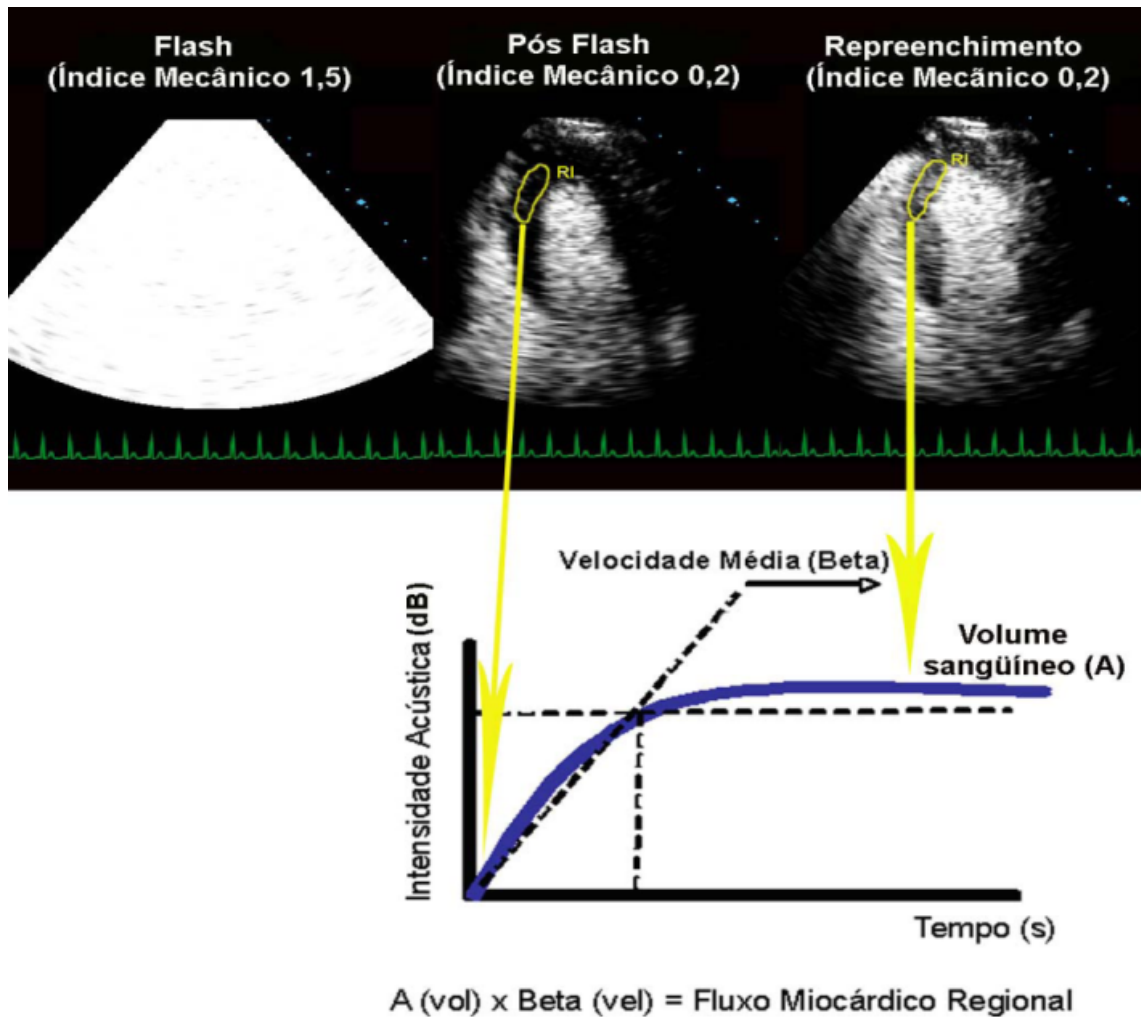
do fluxo microvascular coronário, com excelente resolução espacial e temporal <sup>60</sup>.

A dinâmica do fluxo sanguíneo miocárdico pode ser avaliada pela infusão contínua de microbolhas a uma taxa e concentração constantes. Em 2 a 3 min atinge-se um estado de equilíbrio (platô), ou seja, mesmo que a infusão seja mantida, não ocorre incremento do sinal refletido. Na EPMTR, a emissão de um pulso de alta energia ultrassônica no estado de equilíbrio, destrói as microbolhas dentro do miocárdio. Depois disso, pode-se observar o preenchimento progressivo da microcirculação pelas microbolhas em um determinado campo ultrassônico e determinar a intensidade acústica e a taxa em que ela novamente alcança o estado de platô (Figura 1) <sup>61</sup>.



**Figura 1 -** Ilustração do modelo de avaliação da perfusão miocárdica proposto por Wei e col. Com a 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 repleenchimento (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. Reproduzido com permissão

Utilizando programas computacionais específicos para quantificação do contraste miocárdico, traçam-se áreas de interesse nos segmentos miocárdicos e é feita a leitura sequencial dos quadros, de preferência aqueles correspondentes ao final da sístole <sup>62</sup>, porque neste momento do ciclo cardíaco os vasos intramurais maiores são esvaziados de sangue permitindo apenas a análise do fluxo nutricional dentro dos capilares. Duas variáveis são obtidas: intensidade acústica máxima no miocárdico (parâmetro A, que representa o volume de sangue) e a velocidade de reenchimento do miocárdio pelas microbolhas (parâmetro  $\beta$ , que representa velocidade de fluxo), como demonstrado na Figura 2. Aplicando-se um modelo matemático, estas duas variáveis são parametrizadas em uma função exponencial obtendo-se um índice de fluxo miocárdico. O fluxo sanguíneo é definido como o volume de sangue que passa em um determinado ponto do vaso em um intervalo de tempo. Então, o produto do volume de sangue e velocidade de fluxo é um equivalente de fluxo microvascular em um determinado segmento do miocárdio, tanto em estado de repouso como após a indução de estresse cardiovascular, fornecendo assim, a quantificação da RFM global e segmentar.



**Figura 2 -** Quantificação do fluxo miocárdico determinada pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real. Na parte superior observa-se uma sequência de imagens com quadro de ecocardiografia com aplicação de pulso ultrassônico de alta energia (*Flash*, imagem à esquerda), seguido de quadro em que se observa o miocárdio escuro devido à destruição de microbolhas (*Pós-flash*, imagem central) e por reenchimento do miocárdio pelas microbolhas (imagem à direita). Na parte inferior encontra-se representação gráfica da curva exponencial construída a partir da análise sequencial de cada quadro em um determinado segmento do miocárdio, com intensidade acústica em decibéis (dB) no eixo vertical e tempo (s) no eixo horizontal. *Seta longa*: indica o segmento apical do septo no momento logo após o flash, ou seja, destruição total das microbolhas dentro do miocárdio. *Seta curta*: indica o mesmo segmento miocárdico no momento que é preenchido totalmente pelas microbolhas atingindo a forma de platô. RI: região de interesse; vol: volume; vel: velocidade

A quantificação absoluta do fluxo miocárdico, entretanto, pode variar, dependendo do agente de contraste empregado, concentração das microbolhas, taxa de infusão do contraste, ajustes nos ganhos do equipamento de ultrassom <sup>63</sup>. Para resolver essa limitação Vogel e colaboradores <sup>64</sup> propuseram a normalização ou correção da intensidade acústica obtida nas regiões de interesse no miocárdio, dividindo-a pelo valor obtido em regiões de interesse na cavidade ventricular esquerda adjacente, e demonstraram que o valor da intensidade acústica normalizada, obtido dessa forma, reflete o volume sanguíneo relativo do miocárdio.

Uma das vantagens da EPMTR sobre outras modalidades para avaliação da perfusão miocárdica está no fato de poder medir ambos componentes da perfusão miocárdica: velocidade de fluxo ( $\beta$ ) e volume de sangue (A) <sup>56</sup>. Dependendo da situação clínica, a redução do fluxo sanguíneo em repouso pode se manifestar por mecanismos diversos, dentre eles: diminuição isolada do volume de sangue com velocidade normal, como por exemplo, área de infarto suprida por artéria com fluxo não limitante; diminuição isolada da velocidade de fluxo com volume sanguíneo normal, como na estenose coronária crítica ou oclusão com fluxo colateral ou miocárdio hibernante; diminuição tanto da velocidade de fluxo como do volume sanguíneo, como exemplo área de infarto suprida por artéria com fluxo limitante ou por fluxo colateral.

O método para avaliação e quantificação da perfusão miocárdica durante a ecocardiografia de perfusão miocárdica foi descrito e validado em modelos experimentais e humanos <sup>57, 61, 65</sup>. Até o momento, ela é aplicada de

forma mais ampla no manuseio de pacientes com síndrome coronária aguda <sup>66</sup> e na detecção da doença arterial coronária <sup>67</sup>. Em pacientes com insuficiência cardíaca, foi demonstrado o valor da RFM obtida pela ecocardiografia contrastada com perfusão miocárdica para predição de morte <sup>68</sup> e na avaliação do desempenho cardíaco após terapia de ressincronização cardíaca <sup>69</sup>, porém em ambas as situações foi incluída a etiologia isquêmica como causa de insuficiência cardíaca.

Não existem estudos em grande escala demonstrando a implicação da RFM obtidos pela ecocardiografia com contraste miocárdico na evolução e prognóstico de pacientes com CMD de origem não isquêmica.

## **OBJETIVOS**

---

---

Os objetivos do presente estudo foram:

1 - Determinar o valor prognóstico da reserva de velocidade de fluxo coronário, obtida pela ecocardiografia com Doppler da artéria descendente anterior, e da reserva de fluxo miocárdico, obtida pela ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real, para predizer morte de origem cardíaca e transplante cardíaco em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica.

2 - Avaliar se as medidas de reserva de velocidade de fluxo coronário e reserva de fluxo miocárdico acrescentam valor prognóstico sobre variáveis clínicas e ecocardiográficas que já são conhecidas como preditores de eventos nesta população.



## MÉTODO

---

---

### **População de estudo**

De outubro de 2005 a julho de 2011 estudamos, de forma prospectiva, 201 pacientes que estavam em acompanhamento clínico no ambulatório do Instituto do Coração - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de CMD não isquêmica.

Todos os pacientes estavam em tratamento clínico há pelo menos um ano antes da inclusão no protocolo e apresentavam disfunção sistólica importante do ventrículo esquerdo, definida como fração de ejeção < 35% ao ecocardiograma (método de Simpson). A etiologia isquêmica da CMD foi descartada pela ausência obstrução coronária significativa (lesão >50%) por angiografia coronária invasiva ou angiotomografia de coronária e/ou ausência de isquemia miocárdica por cintilografia de perfusão miocárdica.

Todos pacientes foram submetidos à EPMTR sob estresse com dipiridamol e acompanhados por um período mínimo de 6 meses, sem eventos.

***Critérios de inclusão***

Foram incluídos pacientes que apresentavam:

- diagnóstico de CMD de origem não isquêmica em acompanhamento ambulatorial no Instituto do Coração (InCor) há pelo menos um ano;
- disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo com fração de ejeção < 35%, quantificada pelo ecocardiograma utilizando o método de Simpson.

***Critérios de exclusão***

Foram considerados critérios de exclusão do estudo:

- idade menor < 18 anos ou > 75 anos;
- episódio recente de fibrilação ventricular (menos 1 mês);
- instabilidade hemodinâmica ou descompensação cardíaca (insuficiência cardíaca classe funcional IV NYHA);
- diagnóstico de neoplasia que sabidamente pode levar a maior mortalidade;
- indicação de procedimentos com potencial de impacto prognóstico à época da inclusão no estudo, dentre eles terapia de ressincronização cardíaca, cirurgia de correção de insuficiência mitral, ou outros;

- gestação ou período de amamentação;
- cardiopatia congênita;
- tireoidopatia descompensada;
- valvopatia aórtica ou estenose mitral significativas;
- doença pulmonar obstrutiva crônica;
- bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau e bloqueio trifascicular;
- imagens ecocardiográficas inadequadas para análise de motilidade de parede;
- recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

## **Ética**

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob número 3017/07/092 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (CAPESQ 0782/07). Constituiu-se em subprojeto do temático intitulado “Estudo integrado da cardiopatia isquêmica e dilatada: caracterização e consolidação da ecocardiografia na avaliação da anatomia coronária, função e perfusão miocárdicas”, que teve financiamento FAPESP (04/07474-9).

Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos a serem realizados, concordaram em participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### **Protocolo de estudo**

Os pacientes foram submetidos a interrogatório clínico e exame físico completo, sendo que as informações referentes à idade, sexo, peso, altura, fatores de risco para doença aterosclerótica, etiologia da CMD (consumo de álcool, sorologia para Chagas, tratamento com antraciclinas), angiografia coronária e terapia medicamentosa vigente foram armazenadas em banco de dados.

O estudo ecocardiográfico na condição basal e sob estresse foi realizado em plataforma comercialmente disponível IE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA – USA), equipada com transdutores torácicos de banda larga de 2-5 MHz e 5-8 MHz. Todos os exames ecocardiográficos foram realizados no Centro de Pesquisa em Ecocardiografia e Cardiologia (CEPEC) do Instituto do Coração.

Os pacientes foram orientados a absterem-se de bebidas e comidas contendo xantina por pelo menos 24 horas antes do procedimento, bem como jejum absoluto de 3 horas.

## Ecocardiograma basal

Os pacientes foram posicionados em maca apropriada, para realização de eletrocardiograma de 12 derivações, aferição dos sinais vitais e punção de 2 acessos venosos calibrosos, permitindo a infusão separadamente do agente de contraste e fármaco vasodilatador. Foi realizado ecocardiograma transtorácico completo com análise detalhada da função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo, avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, quantificação do grau de insuficiência mitral e determinação das pressões pulmonares.

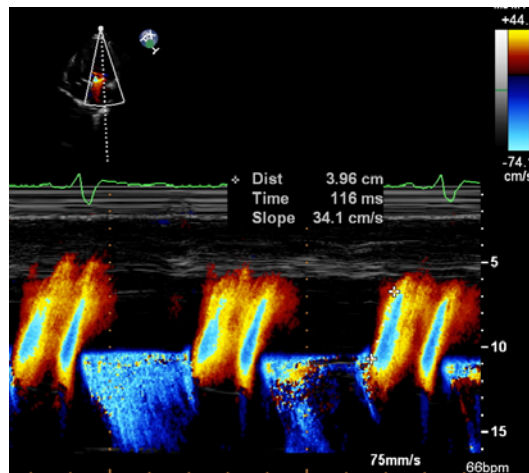
- *Função sistólica do ventrículo esquerdo:* Os diâmetros das cavidades foram medidos pelo modo M ou bidimensional obtidos pela incidência paraesternal eixo longo. Os volumes ventriculares e a fração de ejeção foram calculados pelo método de Simpson, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia <sup>6, 70</sup>. A análise de função segmentar foi realizada avaliando a motilidade dos 17 segmentos do ventrículo esquerdo <sup>71</sup>. O índice de massa ventricular esquerda foi determinado pela fórmula de Devereux indexado pela área de superfície corpórea, utilizando medidas lineares da cavidade e da espessura de parede miocárdica do ventrículo esquerdo <sup>72</sup>. O índice de *performance* miocárdica (IPM) foi calculado pela relação entre a soma dos tempos de contração e relaxamento isovolumétricos do ventrículo esquerdo e o tempo de ejeção utilizando parâmetros de Doppler convencional. O

tempo isovolumétrico total foi determinado subtraindo o tempo de ejeção obtido pelo Doppler pulsado na via de saída do ventrículo esquerdo do intervalo entre o término e o início do fluxo mitral obtido pelo Doppler pulsado ao nível do plano valvar<sup>73</sup>. A  $dP/dT$  do ventrículo esquerdo foi obtida pela curva espectral da regurgitação mitral utilizando o Doppler contínuo. Dois pontos foram marcados a 1 m/s e a 4 m/s na borda de aceleração da curva, e aplicando a equação modificada de Bernoulli, calculou-se o tempo que o ventrículo leva para aumentar sua pressão de 4 mmHg para 36 mmHg<sup>12</sup>.

- *Átrio esquerdo:* o diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo foi obtido pelo modo bidimensional na incidência paraesternal longitudinal, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e Diretriz Brasileira de Ecocardiografia<sup>6, 70</sup>.
- *Função diastólica do ventrículo esquerdo:* Para sua determinação foram avaliados o fluxo transvalvar mitral pelo Doppler convencional, as velocidades do anel mitral pelo Doppler tecidual, a velocidade de propagação do fluxo mitral pelo modo M colorido e o fluxo de veias pulmonares. O fluxo mitral foi obtido com o volume amostra do Doppler pulsado de 1 a 3 mm posicionado adjacente às extremidades das cúspides mitral. Foram obtidos os seguintes parâmetros: velocidade máxima da onda E (enchimento rápido, em cm/s), velocidade máxima da onda A (enchimento

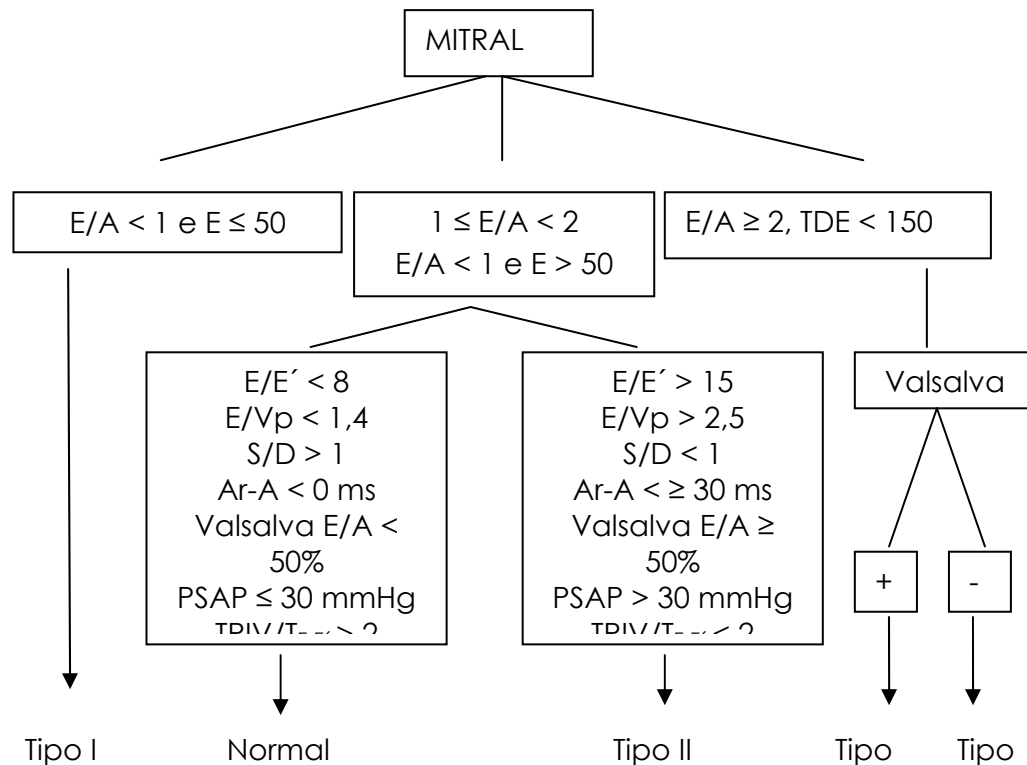
tardio, em cm/s), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (TDE, em ms) e tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIV, em ms). As velocidades do anel mitral foram determinadas pelo Doppler tecidual com volume amostra de 5 a 10 mm do Doppler pulsado posicionado no anel septal e anel lateral. Foram avaliadas as velocidades de relaxamento miocárdico: onda E' (relaxamento precoce, em cm/s) e onda A' (relaxamento tardio, em cm/s). O fluxo de veias pulmonares foi analisado com volume amostra de 2 a 3 mm do Doppler pulsado posicionado a 5 a 10 mm da cavidade atrial, onde foram determinados a relação entre os componentes anterógrados sistólico e diastólico e a velocidade (em cm/s) e duração (em ms) da onda A reversa. A velocidade de propagação do fluxo mitral foi obtida pelo modo M colorido utilizando a incidência apical quatro câmaras com o cursor alinhado no centro da coluna de fluxo de enchimento que se propaga do anel mitral para o ápice do ventrículo esquerdo. O fluxo a cores foi ajustado para um valor mais baixo do limite de *Nyquist* permitindo um melhor delineamento das bordas de aceleração (Figura 3).





**Figura 3 -** Modo M colorido do fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo. Velocidade de propagação do fluxo = 34 cm/s

Parâmetros adicionais originaram-se da conjugação dos métodos acima descritos, como: relação  $E/E'$ , diferença entre a duração da onda A reversa pulmonar e a duração da onda A mitral, relação  $E$ /velocidade de propagação e relação entre o TRIV e a diferença do tempo de acoplamento das ondas  $E$  e  $E'$  em relação ao QRS do eletrocardiograma. Baseados nestes parâmetros e seguindo um fluxograma <sup>74</sup> (Figura 4), a função diastólica foi classificada em: normal, disfunção diastólica tipo I ou alteração do relaxamento, disfunção diastólica tipo II ou padrão pseudonormal, disfunção diastólica tipo III ou padrão restritivo reversível e disfunção diastólica tipo IV ou padrão restritivo fixo.



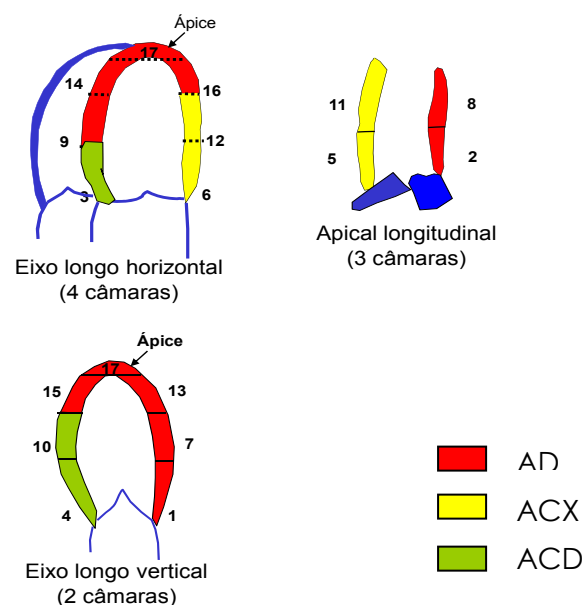
**Figura 4 -** Parâmetros de classificação da função diastólica com base na avaliação do fluxo de via de entrada do ventrículo esquerdo, fluxo de veias pulmonares, modo M colorido da valva mitral e Doppler tecidual ao nível do anel mitral. Ar: onda A reversa pulmonar; Vp: velocidade de propagação; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; PSAP: pressão sistólica de artéria pulmonar. Reproduzido com permissão de Nagueh<sup>13</sup>.

- *Regurgitação mitral:* foi avaliada qualitativamente pela análise visual do jato de regurgitação no átrio esquerdo utilizando mapeamento de fluxo em cores e quantitativamente pelo método de área de isovelocidade proximal (PISA), com cálculo da área do orifício e do volume regurgitantes. A insuficiência mitral foi classificada como: grau I, grau II, grau III<sup>13, 75</sup>.
- *Hipertensão arterial pulmonar:* foi avaliada pela estimativa da pressão sistólica em artéria pulmonar obtida pelo gradiente

transvalvar da regurgitação tricúspide. A este foi acrescido o valor da pressão atrial direita determinada pelo calibre e colapsabilidade da veia cava inferior <sup>76</sup>.

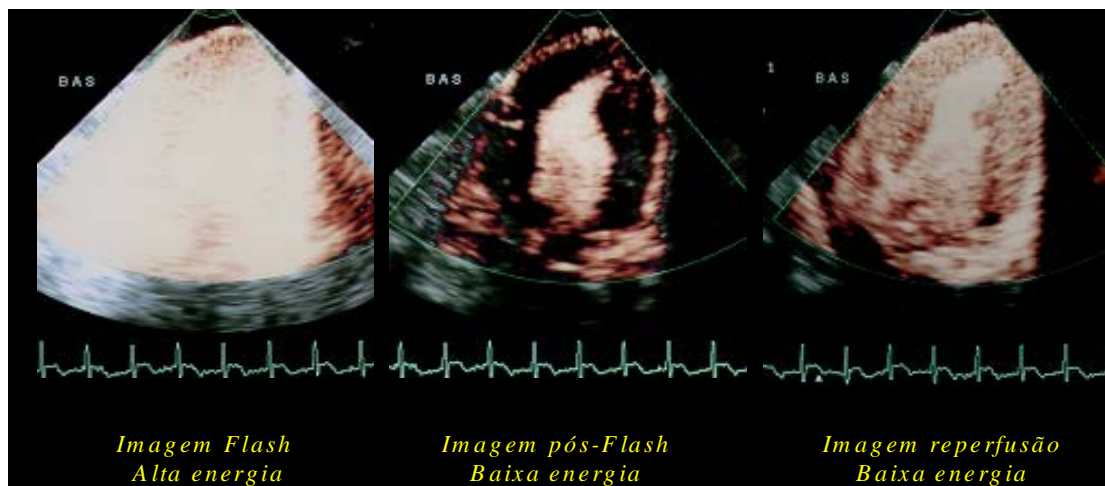
### Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real

Para análise da perfusão miocárdica pela ecocardiografia contrastada foram adquiridas imagens nos planos apicais quatro, duas e três câmaras, integrando os territórios irrigados pelas três principais artérias coronárias. Foi empregado o modelo de divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos, conforme as recomendações do *Joint Committee on American Heart Association* (Figura 5) <sup>77</sup>.



**Figura 5 -** Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras. ADA: artéria coronária descendente anterior; ACD: artéria coronária direita; ACX: artéria coronária circunflexa

Com os ajustes específicos do aparelho incluindo índice mecânico baixo (0,2) e frequência de repetição de pulsos de 2500 KHz, a imagem fundamental era suprimida e substituída por imagens cardíacas geradas com o delineamento das bordas endocárdicas promovidas pelo contraste. Após a obtenção da taxa ideal de infusão de contraste, caracterizada pela opacificação uniforme do ventrículo esquerdo e presença de sombra acústica ao nível da porção média do átrio esquerdo no plano apical 4 câmaras, um rápido pulso ultrassônico com utilização de índice mecânico de alta energia (1,5), de oito quadros (*flash*), era manualmente disparado para destruir as microbolhas dentro do miocárdio. Foram capturadas imagens do *flash* e de 10 ciclos cardíacos consecutivos, utilizando índice mecânico baixo (0,2), para permitir o repleenchimento miocárdico pelas microbolhas (Figura 6). Dessa forma, foi possível realizar a quantificação da intensidade acústica de cada imagem até atingir o platô e a velocidade de repleenchimento do miocárdio.



**Figura 6 -** Exemplo de imagens obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real demonstrando imagem *flash* com índice mecânico elevado causando a destruição das microbolhas (imagem à esquerda), ausência do contraste miocárdico na imagem *pós-flash* (centro) e imagem de reperfusão miocárdica completa e homogênea (direita)

Após a aquisição das imagens bidimensionais contrastadas, o protocolo de perfusão era interrompido temporariamente para aquisição das velocidades de fluxo na ADA. Seguia-se a infusão de dipiridamol para causar hiperemia e novamente eram adquiridas as imagens bidimensionais contrastadas e as velocidades de fluxo na ADA. Todos os ajustes no equipamento e na velocidade de infusão de contraste realizados no estado basal eram mantidos constantes, para permitir adequada comparação entre as imagens obtidas em repouso e sob estresse farmacológico.

### **Contraste ecocardiográfico**

Os agentes de contraste utilizados no estudo foram o PESDA (*Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose and Albumin*), preparado no InCor, com validação prévia<sup>78</sup> e o DEFINITY<sup>®</sup> (Lantheus Medical Imaging, Inc. North Billerica, MA, USA). O contraste PESDA foi preparado como mistura de 8 mL de gás decafluorobutano (FluoroMed, L.P., Houston, TX, USA), 1 mL de albumina humana a 20% (Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA, USA) e 12 mL de soro glicosado a 5% (Baxter Healthcare Corporation, Glendale, CA, USA). Tal mistura era submetida à sonificação eletromecânica por 80 s, a uma frequência de 20kHz, com o sonificador (Heat Systems Inc, Farmingdale, NY, USA) em máxima potência, que resultava em solução estável de microbolhas com diâmetro de aproximadamente 3 µm e concentração média de 10<sup>9</sup> microbolhas/mL. A dose de PESDA utilizada foi de 0,1 mL/kg diluídos em 80 mL de solução salina a 0,9%. Essa solução foi infundida de forma contínua à taxa de 2-5 mL/min por via endovenosa periférica.

O contraste DEFINITY<sup>®</sup> (microbolhas contendo gás octofluoropropano encapsulado em uma capa de fosfolipídios) era preparado industrialmente e disponibilizado em frasco de 2 mL contendo 1,5 mL de um líquido transparente e incolor. Para utilização, o frasco era aquecido em temperatura ambiente e, a seguir, submetido à sonificação em aparelho específico (Vialmix) durante 45 s, sendo obtidos 1,3 mL de uma suspensão homogênea e leitosa contendo as microesferas. O diâmetro médio destas na

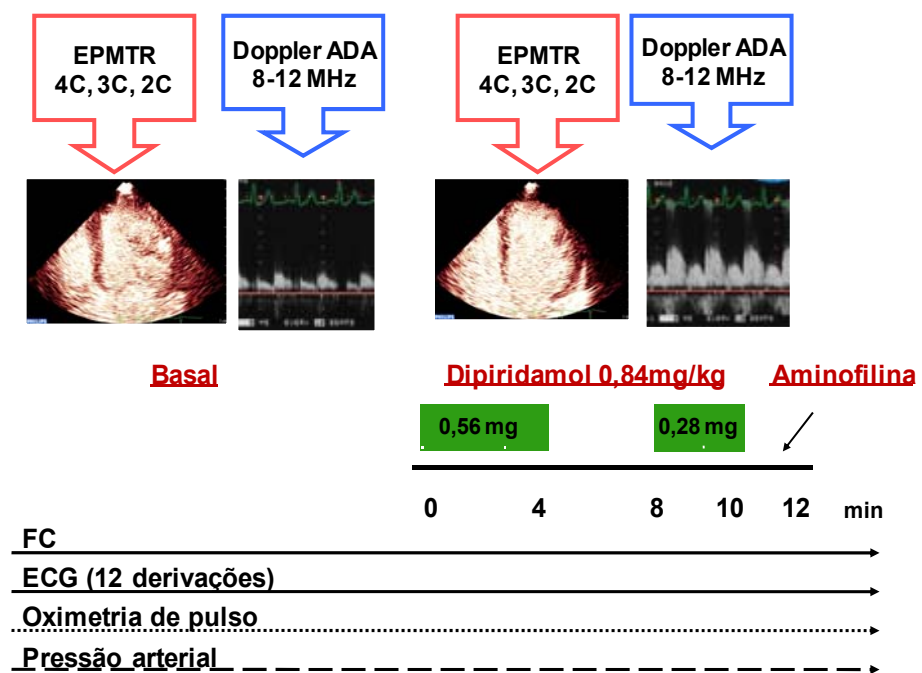
amostra variava de 1,3 µm a 3,3 µm com diâmetro máximo de 10 µm, sendo que 98% delas apresentavam diâmetro menor 10 µm. Cada mL da suspensão continha no máximo  $1,2 \times 10^{10}$  de microesferas. Para ser administrado sob a forma de infusão contínua, diluía-se 1,3 mL da suspensão ativada de DEFINITY em 50 mL de solução salina a 0,9%. Iniciava-se com uma velocidade de infusão de 4,0 mL/min e esta dose era ajustada conforme a necessidade para se atingir uma imagem ideal, não excedendo 10 mL/min.

### **Protocolo de estresse com dipiridamol**

Para obtenção de hiperemia foi administrado dipiridamol na dose máxima <sup>79</sup>, utilizando um segundo acesso venoso diferente do acesso usado para a infusão do contraste ecocardiográfico. O protocolo (Figura 7) consistiu na infusão de 0,56 mg/Kg em 4 minutos, seguidos de uma pausa de 4 minutos sem fármaco. Aos 8 minutos era reiniciada a infusão de 0,28 mg/Kg em 2 minutos perfazendo uma dose total de 0,84 mg/Kg. Aos 10 minutos, o protocolo era finalizado com a administração endovenosa de aminofilina na dose de 70 mg a 100 mg durante 1 a 3 min. Ao final dos estágios “quatro” e “dez” minutos do protocolo, eram adquiridas novamente as imagens de perfusão nas mesmas incidências de quatro, duas e três câmaras, assim como as velocidades de fluxo na ADA. Eletrocardiograma de 12 derivações e anotações da pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e sintomas eram realizados tanto em repouso como imediatamente antes de

cada estágio do protocolo de estresse, na fase de recuperação, ou a qualquer momento caso surgissem intercorrências clínicas.

Todas as sequencias de imagens, no estado basal e no estado hiperêmico, foram gravadas e digitalizadas em mídia apropriada sob o formato de *loop* contínuo, para posterior análise.



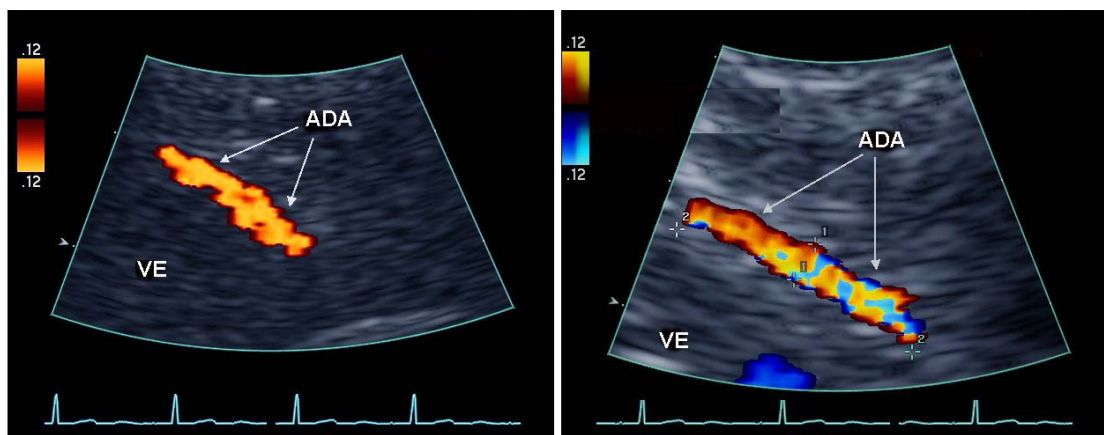
**Figura 7 -** Protocolo de estudo com avaliação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) e medida da velocidade de fluxo coronário na artéria coronária descendente anterior (ADA) pela ecocardiografia transtorácica no estado basal e durante vasodilatação máxima obtida pela infusão endovenosa de dipyridamol. FC: frequência cardíaca; ECG: eletrocardiograma



### Obtenção das velocidades de fluxo coronário

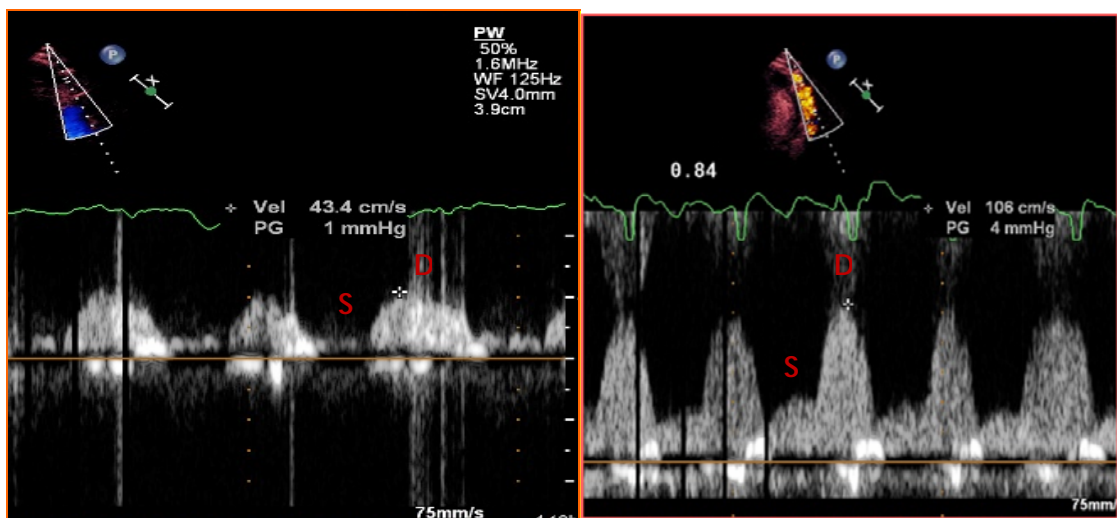
A visualização e aquisição das velocidades de fluxo na ADA foram realizadas utilizando as incidências paraesternal transverso ou apical 2 câmaras modificado, guiado pelo mapeamento de fluxo em cores (Figura 8). As curvas espectrais de velocidades de fluxo foram obtidas pelo Doppler pulsado com o volume de amostra de 2 mm posicionado na porção distal da ADA, tanto em repouso como durante a infusão de dipiridamol. Contraste ecocardiográfico foi empregado para aumentar o sinal Doppler. A curva de velocidade do fluxo coronário tem uma morfologia bifásica, com um componente sistólico menor e variável e um componente diastólico maior.

#### Fluxo na Artéria Descendente Anterior



**Figura 8 -** Imagem de fluxo na artéria coronária descendente anterior (ADA) pelo mapeamento de fluxo em cores no plano apical 2 câmaras modificado. Em repouso (à esquerda) e após a infusão de dipiridamol (à direita). VE: ventrículo esquerdo

Foram realizadas medidas da velocidade máxima do componente diastólico e feito uma média de pelo menos três batimentos, selecionando-se as curvas com maior nitidez. A RVFC foi definida como a relação entre a velocidade diastólica máxima após a infusão de dipiridamol e a velocidade diastólica máxima na condição de basal (Figura 9).

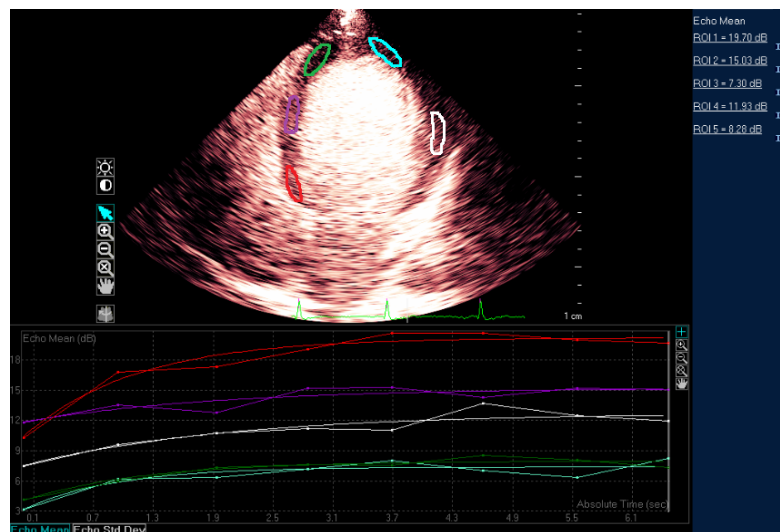


**Figura 9** - Curvas espectrais de velocidades de fluxo na artéria coronária descendente anterior obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica em estado basal (painel à esquerda) e após a infusão dipiridamol (painel à direita). S: sistólico; D: diastólico; VDM: velocidade diastólica máxima; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronário

$$RVFC = \frac{VDM \text{ dipiridamol}}{VDM \text{ basal}}$$

### **Quantificação do fluxo miocárdico pela ecocardiografia contrastada**

A análise qualitativa da perfusão miocárdica foi avaliada em cada território arterial e classificada como normal (perfusão homogênea), hipoperfusão (redução da perfusão) e ausência de perfusão. Para determinação quantitativa da perfusão miocárdica, um software específico (Q-Lab 7,0. Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) foi utilizado para medir a intensidade acústica das microbolhas dentro do miocárdio e a taxa de reenchimento das mesmas na microcirculação. Em cada sequência de imagens, desde a aplicação do pulso de alta energia com destruição das microbolhas dentro do miocárdio até o 10<sup>o</sup> batimento, foram selecionados somente os quadros correspondentes ao final da sístole. Com o alinhamento destes 10 quadros, regiões de interesse (RI) foram tracejadas manualmente em cada segmento miocárdico representativo do território coronário da ADA, artéria circunflexa e artéria coronária direita, e em regiões adjacentes do ventrículo esquerdo, no estado basal e no final da infusão de dipiridamol. Cuidados foram tomados para não incluir as bordas endocárdicas e epicárdicas, cuja intensidade acústica pode não ser representativa do fluxo perfusional (Figura 10 - painel superior) e também para que a RI fosse colocada sempre no mesmo local, tanto no repouso como no estado hiperêmico. Com a sequência de leitura pela RI de cada quadro selecionado, utilizando um modelo matemático, foram construídas curvas exponenciais de intensidade acústica em função do tempo (Figura 10 - painel inferior).

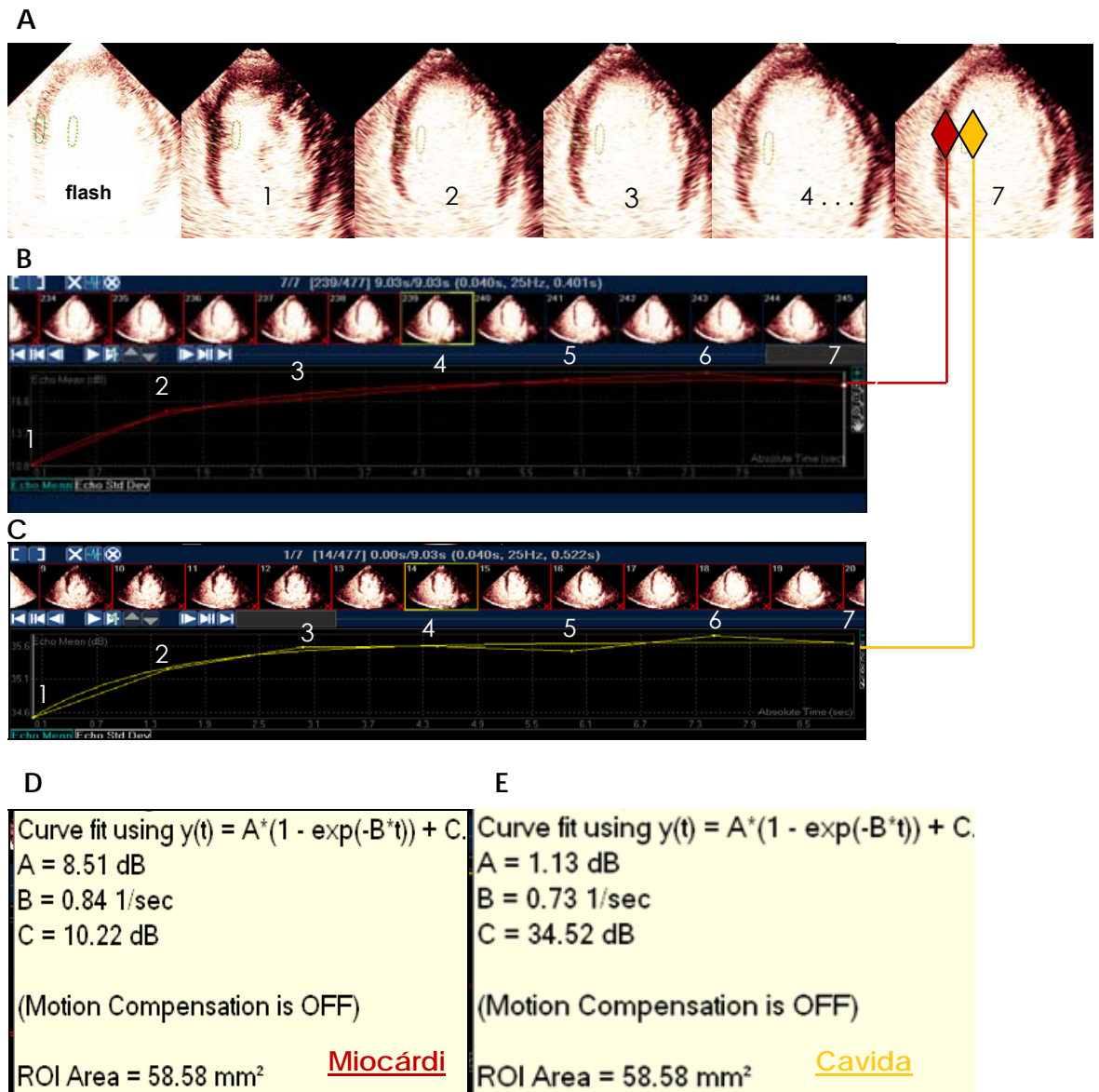


**Figura 10** - Imagem em plano apical 4 câmaras com colocação das regiões de interesse (RI) no ventrículo esquerdo (painel superior) e suas respectivas curvas exponenciais de quantificação de fluxo miocárdico (painel inferior). Observa-se a heterogeneidade da intensidade acústica no campo ultrassônico. Nos segmentos apicais a intensidade é mais baixa (RI em tonalidade verde), quando comparadas com os segmentos médios e basal (RI em tonalidade vermelha e roxa)

A taxa de replecimento do miocárdio com o contraste ( $\beta$ ), que reflete a velocidade média de fluxo miocárdico, a intensidade acústica de platô no miocárdio ( $A_M$ ) e a intensidade acústica de platô nas regiões adjacentes da cavidade ventricular esquerda ( $A_{VE}$ ), foram determinadas automaticamente pelo *software* (Figura 11). A intensidade acústica normalizada ( $A_N$ ), que reflete o volume sanguíneo relativo no miocárdio, foi obtida pela divisão da intensidade acústica de platô no miocárdio pela intensidade acústica de platô no ventrículo esquerdo.

Multiplicando-se o volume sanguíneo miocárdico normalizado ( $A_N$ ) pela taxa de repleenchimento ( $\beta$ ) obteve-se o valor " $A_N \times \beta$ ", que é proporcional ao fluxo sanguíneo miocárdico (fórmula ilustrada na Figura 11).

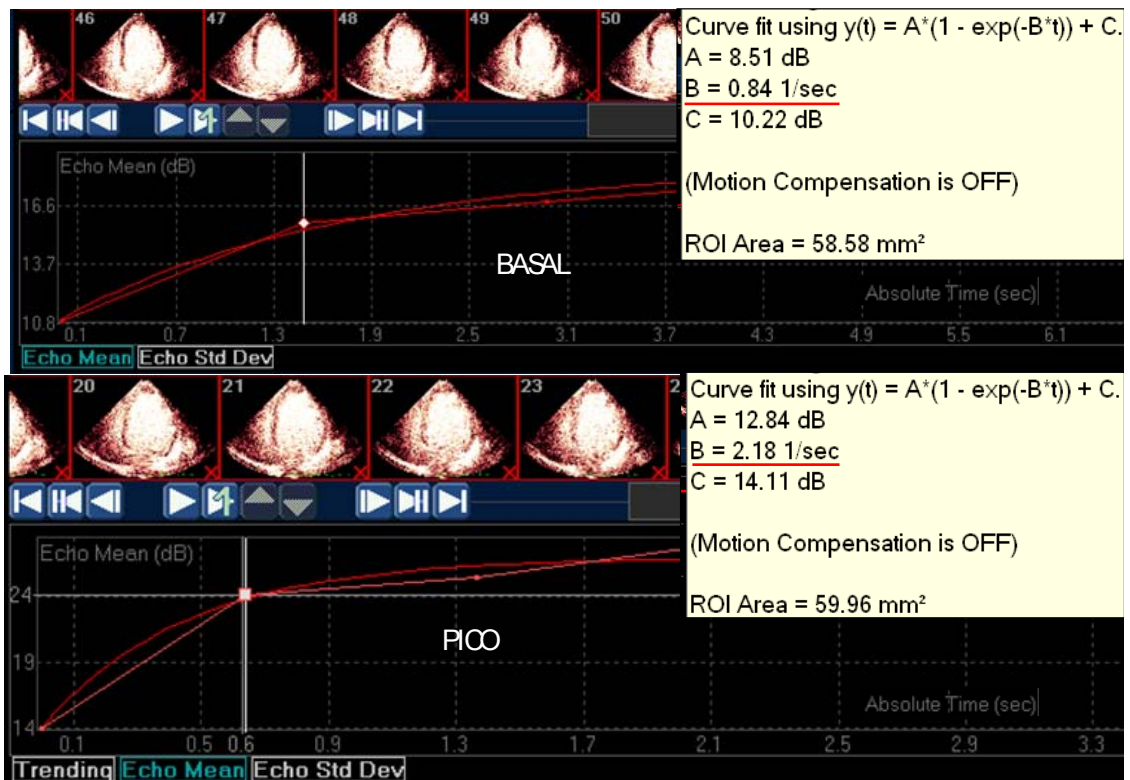
A RFM foi calculada dividindo o fluxo sanguíneo miocárdico ( $A_N \times \beta$ ) obtido durante a infusão de dipiridamol pelo fluxo sanguíneo ( $A_N \times \beta$ ) obtido no estado basal, inicialmente calculada segmento a segmento, só depois é que seu dimensionamento global foi obtido pela média aritmética das reservas de todos os segmentos analisados.



$$\text{Fluxo} = (((A+C \text{ mio}) / (A+C \text{ cav})) \cdot B \text{ mio}) / 1,05 = 0,42$$

**Figura 11** - Quantificação da perfusão miocárdica pelo software Q-lab<sup>®</sup> (Philips Medical systems, Bothell, WA, USA). A: Sequencia das imagens selecionadas no final da sístole, com o primeiro quadro após o flash e o último correspondendo ao 7º batimento cardíaco (losango vermelho: ROI posicionada no miocárdio, losango amarelo: ROI posicionada na cavidade ventricular esquerda). B e C: Curva exponencial integrando a intensidade acústica em função do tempo em cada quadro, no miocárdio (vermelho) e cavidade (amarelo), respectivamente. Observar a ascensão rápida no início da curva seguindo um formato de platô. D e E: Valores de A,  $\beta$  e C do miocárdio e cavidade, respectivamente. Com a fórmula expressa acima, estes parâmetros permitem o cálculo do fluxo miocárdico no segmento selecionado.

Além da RFM, foi determinada também a reserva de velocidade de fluxo miocárdico, calculada como a relação entre o valor de  $\beta$  obtido durante a infusão de dipiridamol e o valor de  $\beta$  obtido no estado basal (Reserva  $\beta$ ) (Figura 12) e a reserva  $A_N$ .



**Figura 12 - Painel superior:** Curva exponencial em um determinado segmento miocárdico com os valores de A,  $\beta$  e C na condição basal. **Painel inferior:** Curva exponencial no mesmo segmento miocárdico com os valores de A,  $\beta$  e C no pico do estresse. Em ambos os estágios o segundo quadro está demarcado com traço branco. Observa-se que no basal o levantamento acústico de 10 para 16 dB ocorreu com 1,3 s, enquanto no pico em apenas 0,6 s houve um aumento da intensidade acústica de 14 para 24 dB. A reserva  $\beta$  foi calculada em 2,59.

## **Prognóstico**

Os dados de acompanhamento dos pacientes foram obtidos regularmente a cada seis meses por meio de revisão dos registros hospitalares e entrevista telefônica, realizada por profissional treinado, com os pacientes ou familiares. Foram considerados eventos morte de origem cardíaca e transplante cardíaco. Morte cardíaca foi definida como morte associada à piora da insuficiência cardíaca, arritmia grave ou edema pulmonar. Morte súbita sem outra explicação foi definida como morte cardíaca. Os pacientes submetidos a transplante cardíaco foram acompanhados até o momento do transplante. Todos os pacientes que não tiveram eventos foram acompanhados por um período mínimo de 6 meses. Os pacientes submetidos a qualquer procedimento com potencial de alteração de prognóstico (terapia de ressincronização cardíaca, cirurgia de correção de insuficiência mitral) foram acompanhados até o momento do procedimento.

## **Análise estatística**

As variáveis contínuas foram descritas em função da média e desvio padrão e as categóricas como proporções ou porcentagens. Os dados clínicos e ecocardiográficos foram analisados por grupos divididos em quem teve evento e quem não teve evento. Os testes t de Student foram usados para comparar as médias entre os dois grupos das variáveis contínuas com distribuição normal, e os testes de Mann-Whitney para aquelas com



distribuição não normal. Teste ANOVA de medidas repetidas ou teste de Friedman foram utilizados para comparar as reservas entre os territórios, respectivamente para dados considerados tendo ou não distribuição normal. Proporções foram comparadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer quando necessário. A RVFC obtida pelo Doppler na ADA, assim como a RFM e Reserva  $\beta$  obtidas pela EPMT foram analisadas como variáveis qualitativas e definidas como reserva normal quando o valor era maior do que 2,0 e reserva diminuída quando o valor era menor ou igual a 2,0<sup>25</sup>.

Preliminarmente, foi avaliado o efeito individual das variáveis na sobrevida sob o ponto de vista clínico, da ecocardiografia bidimensional com Doppler e índices obtidos da ecocardiografia sob estresse com contraste miocárdico, pela análise de regressão logística. As variáveis foram consideradas significativamente preditoras de eventos quando sua razão de chances assumia valores significativamente maiores que 1. No final, a análise de regressão logística multivariada foi utilizada para determinar as variáveis independentes preditoras de eventos. Curvas de sobrevida pelo Método de Kaplan-Meier foram construídas para resumir a experiência do acompanhamento e as taxas de sobrevida entre os grupos foram comparadas pelo teste de log-rank. O valor do qui-quadrado foi adotado para avaliar se houve incremento na informação prognóstica dos dados de reserva sobre as variáveis clínicas e ecocardiográficas convencionais. Todos os dados foram analisados pelo programa de análise estatística SPSS-17 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). O nível descritivo adotado foi de 5%.

## **RESULTADOS**

---

---

Dos 201 pacientes inicialmente incluídos no estudo, 5 foram excluídos por complicações durante o protocolo de ecocardiografia com infusão de vasodilatador impedindo a avaliação da RFC: hipotensão (3 pacientes), taquicardia ventricular lenta (1 paciente) e bloqueio atrioventricular (1 paciente). Dentre estes pacientes acima excluídos, 3 apresentaram óbito de causa cardíaca, sendo que 2 deles eram portadores de cardiopatia chagásica. Adicionalmente, houve perda de acompanhamento em 1 paciente. Assim, um total de 195 pacientes constituiu a população de estudo, que foi submetida a acompanhamento clínico após realização de ecocardiograma sob estresse com contraste miocárdico.

As características clínicas dos pacientes estão relacionadas na Tabela 1. A média etária da população foi  $54 \pm 12$  anos, sendo que a maioria era do sexo masculino (66%) e estava em classe funcional I e II da NYHA (73%). Quanto às causas determinantes da disfunção ventricular esquerda, houve predomínio de 3 classes etiológicas: hipertensiva (45%), idiopática (21%) e chagásica (19%). Outras causas incluíram: cardiopatia alcoólica (17 pacientes) cardiopatia periparto (6 pacientes), pós-viral (2 pacientes), síndrome de imunodeficiência adquirida (1 paciente), hemocromatose (1 paciente) e quimioterapia (1 paciente). Dezoito pacientes eram portadores de marcapasso implantados antes da inclusão no estudo, sendo que em 5 pacientes o marcapasso foi implantado para controle da frequência cardíaca e nos demais como terapia adjuvante da insuficiência cardíaca.

Todos os pacientes estavam otimizados com terapia medicamentosa à época da inclusão no estudo.

**Tabela 1 -** Características clínicas da população

<b>Variáveis</b>	<b>(n = 195)</b>
Idade (anos)	54 ± 12
Sexo masculino	130 (66%)
Peso (Kg)	71,5 ± 13,8
Altura (cm)	166,5 ± 8,9
Área de superfície corpórea (m <sup>2</sup> )	1,79 ± 0,19
Classe funcional (NYHA)	
I	47 (24%)
II	95 (49%)
III	53 (27%)
Etiologia	
Hipertensiva	87 (45%)
Chagásica	38 (19%)
Idiopática	41 (21%)
Alcoólica	17 (9%)
Outras	12 (6%)
Terapia	
IECA/BRA	187 (96%)
Betabloqueador	188 (96%)
Digital	76 (39%)
Diurético	173 (89%)
Espirilactona	114 (58%)
Hidralazina	18 (9%)
Bloqueador de Cálcio	15 (8%)
Nitrato	10 (5%)
Anticoagulantes	50 (25%)
Amiodarona	16 (8%)

Dados expressos como média ± desvio padrão ou frequência (porcentagem). NYHA: New York Heart Association; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina I; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II.

As características ecocardiográficas dos pacientes em estado de repouso estão descritas na Tabela 2. As variáveis analisadas foram: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, volume diastólico final do ventrículo esquerdo, volume sistólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, índice de massa do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo, dP/dT do ventrículo esquerdo, IPM, grau da regurgitação mitral, padrão de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Os pacientes apresentavam disfunção sistólica importante com média de fração de ejeção de  $0,26 \pm 0,07$ , conforme os critérios de inclusão. A maioria deles apresentava insuficiência mitral discreta (56%) e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo grau I (42%).

**Tabela 2 -** Características ecocardiográficas da população

<b>Variáveis</b>	<b>(n = 195)</b>
DDVE (mm)	68,0 ± 7,9
DSVE (mm)	59,1 ± 8,6
VDFVE (ml)	227,5 ± 76,2
VSFVE (ml)	169,3 ± 65,7
FE	0,26 ± 0,07
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	144,0 ± 2,8
AE (mm)	45,0 ± 6,9
dP/dT (mmHg/s)	576,6 ± 180,3
IPM	1,00 ± 0,26
Insuficiência mitral	
Ausente	29 (15%)
Discreta	110 (56%)
Moderada	40 (21%)
Importante	16 (8%)
Função diastólica	
Normal	27 (14%)
Grau I	82 (42%)
Grau II	49 (25%)
Grau III	24 (12%)
Grau IV	10 (5%)

Dados expressos como média ± desvio padrão ou frequência (porcentagem). DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; AE: diâmetro do átrio esquerdo; dP/dT: diferença de pressão/diferença de tempo; IPM: índice de performance miocárdica.

### **Ecocardiografia sob estresse com perfusão miocárdica**

A ecocardiografia sob estresse com dipiridamol resultou em efeitos colaterais significativos em 5 pacientes que foram excluídos do estudo. Nos demais pacientes o exame foi bem tolerado. Efeitos colaterais menores ocorreram em 7 pacientes e consistiram em: cefaléia (2 pacientes), hipotensão (2 pacientes), broncoespasmo (1 paciente), dorsalgia (1 paciente) e precordialgia (1 paciente), porém sem implicação clínica significativa.

O comportamento hemodinâmico durante o ecocardiograma sob estresse está relacionado na Tabela 3. A média de frequência cardíaca durante o pico de infusão do dipiridamol foi significativamente maior que o basal ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença significativa das médias de pressão arterial sistólica entre o pico de infusão do dipiridamol e o estado basal ( $p = 0,091$ ). A média da pressão arterial diastólica durante o pico de infusão do dipiridamol foi significativamente menor que o basal ( $p < 0,001$ ). A infusão de dipiridamol na dose total foi bem tolerada por 182 pacientes, sendo que em 13 pacientes o protocolo foi encerrado durante a pausa de 4 minutos por desconforto ou apreensão, sem representar complicações clínicas. Dos 195 pacientes, 133 (68%) receberam DEFINITY como agente de contraste ecocardiográfico e 62 (32%) pacientes receberam PESDA. O tempo de duração do exame foi de aproximadamente 1 hora. Não foram observadas alterações da motilidade de parede e perfusão miocárdica pela análise qualitativa durante o pico de estresse com dipiridamol.

Em 5 pacientes não foi possível a medida da velocidade de fluxo na ADA em função de dificuldades técnicas, sendo que a exequibilidade da medida da RVFC pelo Doppler foi de 97%. A análise quantitativa do fluxo miocárdico pela EPMTR foi possível em todos os pacientes exceto um, devido à má qualidade das imagens de perfusão. A exequibilidade da medida da reserva  $A_N$ , reserva  $\beta$  e RFM foi de 99%.

**Tabela 3 -** Parâmetros hemodinâmicos durante o ecocardiograma sob estresse

	Basal	Dipiridamol	p
FC (bpm)	71,2 ± 14,2	86,0 ± 13,5*	< 0,001 *
PAS (mmHg)	116,5 ± 20,5	113,9 ± 19,0	0,091 **
PAD (mmHg)	73,1 ± 13,2	66,1 ± 13,2	< 0,001 **

Dados expressos como média ± desvio padrão. \* teste t-Student para medidas pareadas; \*\* teste de Wilcoxon para medidas pareadas. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.



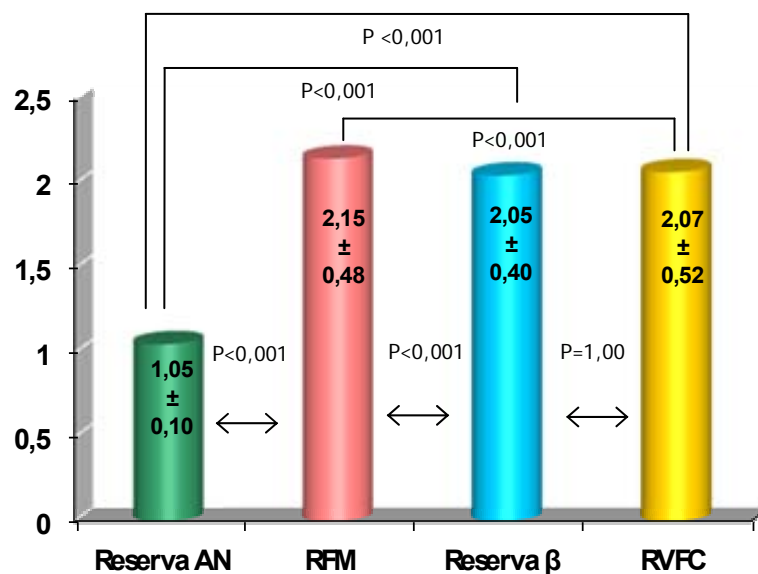
Os valores obtidos pela quantificação do fluxo coronário e miocárdico no estado basal e no pico do estresse estão relacionados na Tabela 4. Encontramos que o volume de sangue miocárdico determinado pela intensidade acústica ( $A_N$ ), a velocidade de fluxo miocárdio ( $\beta$ ), o volume de fluxo miocárdico ( $A_N \times \beta$ ) e a velocidade de fluxo diastólico na ADA apresentaram aumento significativo após a infusão do agente vasodilatador ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 4** - Parâmetros de fluxo obtidos pelo Doppler da ADA e ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real no basal e no pico do dipiridamol

Parâmetros	Basal	Dipiridamol	p
$A_N$ (dB)	0,48 ± 0,09	0,49 ± 0,10	< 0,001*
$\beta$ (1/s)	0,94 ± 0,18	1,86 ± 0,39	< 0,001*
$A_N \times \beta$ (dB/s)	0,44 ± 0,16	0,89 ± 0,30	< 0,001*
Velocidade ADA (cm/s)	39,3 ± 11,6	78,0 ± 21,1	< 0,001*

Dados expressos como média ± desvio padrão. \*Teste *t-Student* para medidas pareadas. ADA: artéria coronária descendente anterior

A reserva  $A_N$ , reserva  $\beta$ , RFM e RVFC estão descritas na Figura 13. Não houve diferenças significativas entre RVFC e reserva  $\beta$  ( $p = 1,00$ ). Todas as demais reservas apresentaram diferenças significativas entre si (ANOVA,  $p < 0,001$ ).



**Figura 13** - Comparação entre as reservas obtidas pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior pela quantificação do contraste miocárdico. Não houve diferença significativa entre a reserva de velocidade de fluxo coronário (RVFC) e a reserva  $\beta$ . Demais reservas mostraram diferenças significativas entre si. RFM: reserva de fluxo miocárdico

Na Tabela 5 demonstramos as reservas obtidas pela EPMTR por território arterial coronário. Não houve diferenças significativas da reserva  $A_N$  ( $p=0,533$ ), reserva  $\beta$  ( $p=0,581$ ) e RFM ( $p=0,085$ ) obtidas entre os 3 diferentes territórios. (Teste de Friedman para medidas repetidas).

**Tabela 5 -** Comparação entre reservas obtidas nos territórios arteriais

Território	Reserva $A_N$	Reserva $\beta$	RFM ( $A_N \times \beta$ )
Anterior	1,05 ± 0,15	2,08 ± 0,25	2,20 ± 0,19
Inferior	1,03 ± 0,14	2,03 ± 0,05	2,10 ± 0,10
Lateral	1,06 ± 0,16	2,04 ± 0,94	2,15 ± 0,11

### **Eventos cardíacos no acompanhamento**

O tempo médio de acompanhamento dos 195 pacientes estudados foi de 29 meses, variando de 6 a 69 meses (mediana de 27 meses). Neste período, 45 pacientes (23%) apresentaram eventos, sendo 43 óbitos e dois transplantes cardíacos. O tempo de acompanhamento considerado no estudo para os pacientes submetidos a transplante cardíaco foi até o momento do transplante. Nenhum paciente foi submetido a qualquer procedimento que pudesse ter impacto no prognóstico (terapia de ressincronização cardíaca ou cirurgia de correção de insuficiência mitral) após a inclusão no estudo.

Não houve diferenças significativas entre os pacientes que apresentaram ou não eventos cardiovasculares em relação à idade, sexo, uso de digital, espirolactona, anticoagulante, amiodarona, diurético, bloqueador do canal de Cálcio, nitrato, betabloqueador, vasodilatador e hidralazina.

Os pacientes com eventos tiveram maior proporção de sintomas classe funcional III da NYHA, maior proporção de etiologia chagásica e menor proporção de uso de inibidor da enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II que os pacientes que evoluíram sem eventos cardiovasculares (Tabela 6).

**Tabela 6 -** Distribuição das variáveis clínicas em pacientes com e sem eventos

	Com Eventos (n = 45)	Sem Eventos (n = 150)	p
Idade (anos)	55,3 ± 13,8	53,4 ± 11,7	0,371
Sexo masculino	28 (62%)	102 (68%)	0,471
Classe funcional (NYHA)			
I	6 (13,3%)	41 (27,3%)	<b>0,025</b>
II	19 (42,2%)	76 (50,7%)	0,254
III	20 (44,4%)	33 (22,0%)	<b>0,006</b>
Etiologia			
Hipertensiva	19 (42,2%)	68 (45,3%)	0,713
Chagásica	15 (33,3%)	23 (15,3%)	<b>0,008</b>
Idiopática	8 (17,8%)	33 (22,0%)	0,542
Terapia			
IECA/BRA	40 (88,9%)	147 (98,0%)	<b>0,017</b>
Betabloqueador	43 (95,6%)	145 (96,7%)	0,663
Digital	20 (44,4%)	56 (37,3%)	0,391
Diurético	44 (97,8%)	129 (86,0%)	0,060
Hidralazina	5 (11,1%)	13 (8,7%)	0,570
Bloqueador de Cálcio	3 (6,7%)	12 (8,0%)	1,000
Nitrito	4 (8,9%)	6 (4,0%)	0,243
Anticoagulante	15 (33,3%)	35 (23,3%)	0,178
Amiodarona	6 (13,3%)	10 (6,7%)	0,153

Dados expressos como média ± desvio padrão ou número de pacientes (porcentagem). NYHA: *New York Heart Association*; IECA/ BRA: inibidor da enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II.

Os dados ecocardiográficos dos pacientes com e sem eventos estão descritos na Tabela 7. Os pacientes que evoluíram com eventos tiveram média de diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, volume diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e diâmetro do átrio esquerdo significativamente maiores do que os pacientes que não tiveram eventos. Por outro lado, os pacientes com eventos tiveram média de  $dP/dT$  e de fração de ejeção do ventrículo esquerdo significativamente menores do que aqueles sem eventos. Também foi detectado que os pacientes com eventos tiveram uma proporção significativamente maior de insuficiência grau III e de disfunção diastólica grau II e III. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos com relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo e ao IPM (Tabela 7).

Os pacientes foram classificados em relação à reserva  $A_N$ , reserva  $\beta$ , RFM e RVFC como tendo reserva diminuída quando as mesmas eram  $\leq 2,0$  e reserva normal quando as mesmas eram  $> 2,0$ . Os pacientes que evoluíram com eventos tiveram uma proporção significativamente maior de RVFC, RFM e Reserva  $\beta$  diminuída do que aqueles que não tiveram eventos. Não houve diferença na proporção de pacientes com reserva  $A_N$  normal ou diminuída no grupo que evoluiu com ou sem eventos (Tabela 8).

**Tabela 7 -** Distribuição das variáveis ecocardiográficas em pacientes com e sem eventos

	Com Eventos (n = 45)	Sem Eventos (n = 150)	p
DDVE (mm)	71,4 ± 8,5	66,7 ± 7,3	<0,001
DSVE (mm)	63,0 ± 8,8	57,5 ± 8,1	<0,001
VDFVE (ml)	264,5 ± 84,1	213,9 ± 69,1	<0,001
VSFVE (ml)	204,4 ± 69,2	156,4 ± 58,0	<0,001
FE	0,22 ± 0,6	0,28 ± 0,7	<0,001
IMVE (g/m <sup>2</sup> )	150,6 ± 37,3	141,6 ± 44,1	0,214
AE (mm)	50,4 ± 5,9	43,1 ± 6,1	<0,001
dP/dT (mmHg/s)	517,81 ± 195	594,60 ± 174,28	0,03
IPM	0,918 ± 0,215	0,904 ± 0,276	0,768
Insuficiência mitral			<0,001
Ausente	0	29 (19%)	<0,001
Discreta	19 (42%)	91 (61%)	0,028
Moderada	15 (33%)	25 (17%)	0,030
Importante	11 (25%)	5 (3%)	<0,001
Disfunção diastólica			<0,001
Normal	1 (2%)	26 (17%)	0,001
Grau I	10 (23%)	72 (48%)	0,001
Grau II	19 (45%)	30 (20%)	0,002
Grau III	10 (23%)	14 (10%)	0,044
Grau IV	3 (7%)	7 (5%)	0,696

Dados expressos como média ± desvio padrão ou número (porcentagem). DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FE: fração de ejeção; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; AE: diâmetro do átrio esquerdo; dP/dT: diferença de pressão/diferença de tempo; IPM: índice de performance miocárdica.

**Tabela 8 -** Porcentagem de pacientes com reserva normal ou diminuída que evoluíram com e sem eventos no acompanhamento

	Com Eventos (n = 45)	Sem eventos (n = 150)	p
<b>RVFC</b>			
Diminuída	31 (74%)	55 (37%)	<0,001
Normal	11 (26%)	93 (63%)	
<b>Reserva A<sub>N</sub></b>			
Diminuída	45 (100%)	149 (100%)	NS
Normal	0	0	
<b>Reserva <math>\beta</math></b>			
Diminuída	37 (83%)	50 (34%)	<0,001
Normal	8 (17%)	99 (66%)	
<b>RFM (A<sub>N</sub> x <math>\beta</math>)</b>			
Diminuída	35 (78%)	47 (32%)	<0,001
Normal	10 (22%)	102 (68%)	

RVFC: reserva de velocidade fluxo coronário obtido pelo Doppler na artéria coronária descendente anterior; RFM: reserva de fluxo miocárdico.



**Preditores de eventos pela análise univariada**

As variáveis clínicas e ecocardiográficas que foram preditoras de eventos cardiovasculares nos pacientes com CMD não isquêmica pela análise de regressão logística univariada estão descritas na Tabela 9.

**Tabela 9 -** Preditores de eventos cardíacos na análise univariada

	Razão de chances (IC 95%)		p
Idade (anos)	1,03	(0,98- 1,042)	0,369
Sexo masculino	1,29	(0,645-2,581)	0,471
Classe funcional III x I (NYHA)	4,141	(1,492-11,496)	<b>0,006</b>
Etiologia hipertensiva	0,88	(0,449-1,728)	0,713
Etiologia chagásica	2,76	(1,288-5,918)	<b>0,009</b>
Etiologia idiopática	0,76	(0,326-1,805)	0,543
Uso de IECA/BRA	0,136	(0,037 -0,713)	<b>0,016</b>
Uso de betabloqueador	0,741	(0,139-3,956)	0,726
Uso de diurético	7,163	(0,936-54,815)	0,06
Uso de hidralazina	1,317	(0,443-3,918)	0,620
Uso de bloqueador de Cálcio	0,821	(0,769-0,821)	0,769
Uso de nitrato	2,341	(0,631-8,694)	0,204
Uso de marcapasso	0,643	(0,177-2,328)	0,501
Uso de anticoagulante	1,643	(0,79-3,396)	0,180
Uso de amiodarona	2,154	(0,737-6,295)	0,161
DDVE*	1,080	(1,033-1,130)	<b>0,001</b>
DSVE*	1,081	(1,035-1,128)	<b>&lt;0,001</b>
VDFVE*	1,008	(1,004-1,013)	<b>&lt;0,001</b>
VSFVE*	1,012	(1,006-1,017)	<b>&lt;0,001</b>
dP/dT*	0,998	(0,995-1,000)	<b>0,033</b>
AE*	1,215	(1,135-1,299)	<b>&lt;0,001</b>
FE*	0,87	(0,827-0,934)	<b>&lt;0,001</b>
IPM	1,230	(0,311-4,869)	0,768
IMVE	1,005	(0,997-1,012)	0,217
Insuficiência mitral*	3,667	(2,255-5,962)	<b>&lt;0,001</b>
Função Diastólica*	1,944	(1,389-2,719)	<b>&lt;0,001</b>
RVFC diminuída	4,765	(2,219-10,234)	<b>&lt;0,001</b>
RFM diminuída	7,596	(3,471-16,622)	<b>&lt;0,001</b>
Reserva $\beta$ diminuída	9,157	(3,967-21,137)	<b>&lt;0,001</b>

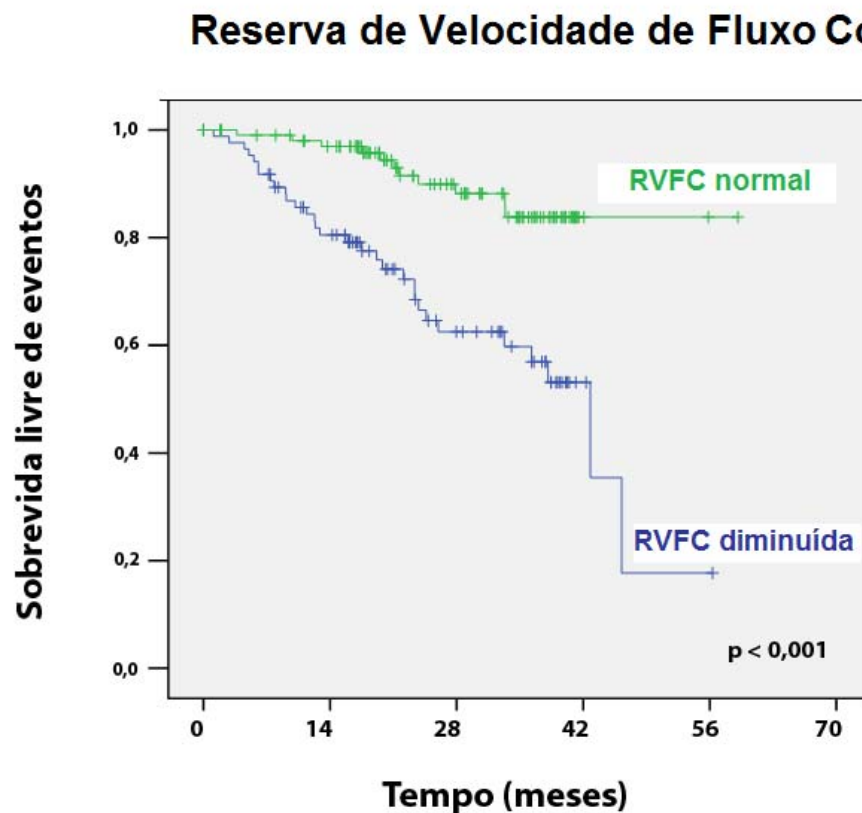
NYHA: *New York Heart Association*; IECA/BRA: inibidor da enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VDFVE: volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo; dP/dT: diferença de pressão/diferença de tempo; AE: diâmetro do átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; IPM: índice de performance miocárdica; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronário; RFM: reserva de fluxo miocárdico; \* = Aumento de uma unidade ou um grau.

Pacientes em classe funcional III da NYHA tiveram 4,141 vezes mais chance de ter eventos do que aqueles em classe funcional I ( $p = 0,006$ ). Pacientes em classe funcional III tiveram uma chance de 2,427 vezes maior de ter eventos do que aqueles em classe funcional II. Pacientes com cardiopatia chagásica tiveram uma chance de 2,761 vezes maior de ter eventos do que os não chagásicos. A terapia com inibidor da enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II foi um fator de proteção, sendo que pacientes em uso da medicação tiveram uma chance de 0,163 vezes de ter eventos do que os pacientes sem uso da medicação ( $p = 0,016$ ).

Com relação às variáveis ecocardiográficas, a cada unidade de aumento dos diâmetros e volumes ventriculares o paciente apresenta maior chance de ter eventos cardíacos. Por outro lado, a cada unidade de diminuição da fração de ejeção e de queda da  $dP/dT$ , o paciente aumenta a chance de ter eventos cardíacos. A cada aumento no grau de insuficiência mitral os pacientes tiveram 3,667 vezes maior chance de ter eventos que os pacientes com um grau a menos. Da mesma forma, para cada aumento no grau de disfunção diastólica os pacientes tiveram 1,944 vezes maior chance de ter eventos que os pacientes com um grau a menos.

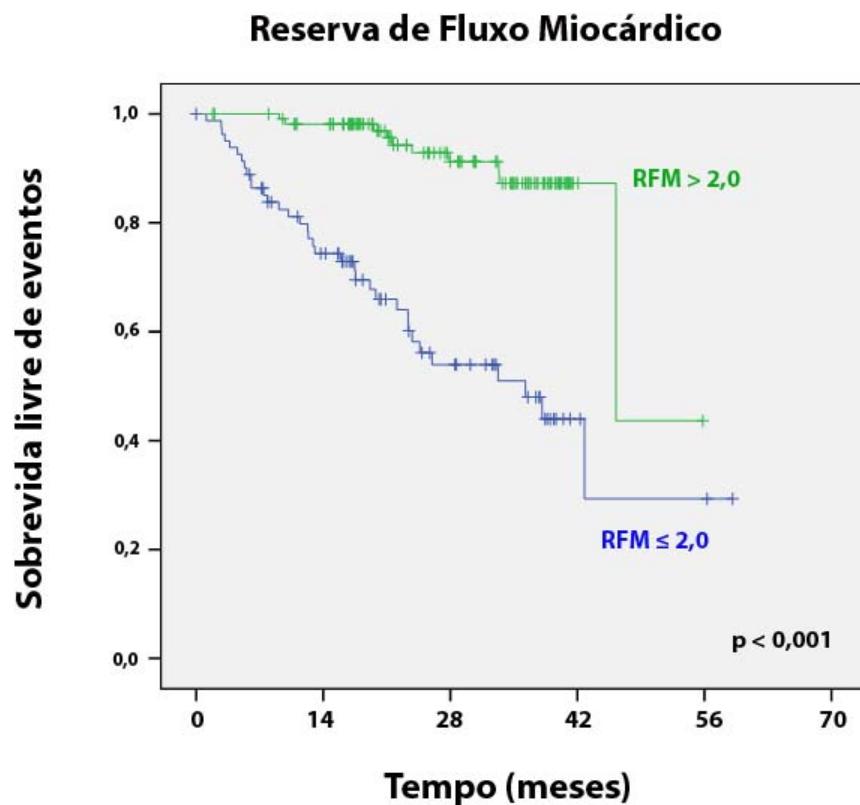
Os pacientes com RVFC obtida pelo Doppler na ADA diminuída tiveram 4,765 vezes maior chance de ter eventos dos que os pacientes com RVFC normal. Ao final do período de acompanhamento, a sobrevida livre de eventos foi de 84% para os pacientes com RVFC normal e de 18% para os pacientes com RVFC diminuída. A Figura 14 ilustra que as curvas de

sobrevida pelo método de Kaplan-Meier foram significativamente diferentes entre os pacientes com RVFC normal e diminuída (teste log-rank com  $p < 0,001$ ).



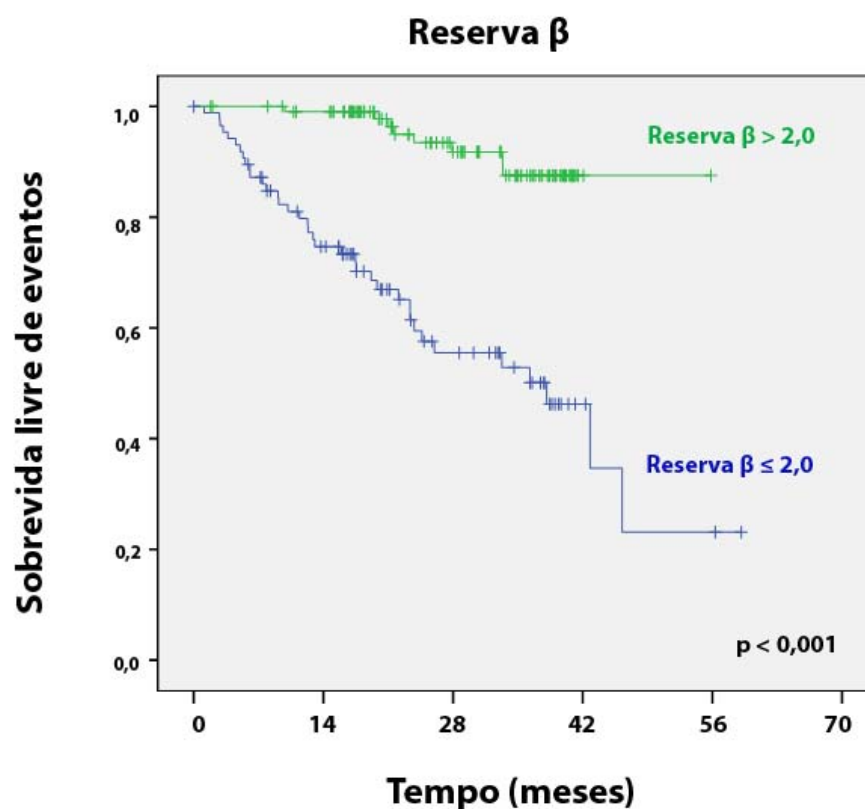
**Figura 14** - Curvas de sobrevida livre de eventos em pacientes com reserva de velocidade fluxo coronário (RVFC) obtida pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior normal e diminuída

Os pacientes com RFM obtida pela EPMTR diminuída tiveram 7,596 vezes maior chance de ter eventos dos que os pacientes com RFM normal. Ao final do período de acompanhamento, a sobrevida livre de eventos foi de 44% para os pacientes com RFM normal e de 29% para os pacientes com RFM diminuída. A Figura 15 ilustra que as curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier foram significativamente diferentes entre os pacientes com RFM  $>2,0$  e  $\leq 2,0$  (teste log-rank com  $p < 0,001$ ).



**Figura 15** - Curvas de sobrevida livre de eventos em pacientes com reserva de fluxo miocárdico (RFM) obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real quantitativa  $\leq 2,0$  e  $> 2,0$

Da mesma forma, os pacientes com reserva  $\beta$  diminuída tiveram 9,157 vezes maior chance de ter eventos dos que os pacientes com reserva  $\beta$  normal. Ao final do período de acompanhamento, a sobrevida livre de eventos foi de 87% para os pacientes com reserva  $\beta$  normal e de 23% para os pacientes com reserva  $\beta$  diminuída. A Figura 16 ilustra que as curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier foram significativamente diferentes entre os pacientes com reserva  $\beta > 2,0$  e  $\leq 2,0$  (teste log-rank com  $p < 0,001$ ).



**Figura 16** - Curvas de sobrevida livre de eventos em pacientes com reserva  $\beta$  obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real quantitativa  $\leq 2,0$  e  $> 2,0$

### Preditores de eventos pela análise multivariada

Quando analisadas em modelo multivariado todas as variáveis que foram significativas no modelo univariado, observamos que apenas o diâmetro do átrio esquerdo e a reserva  $\beta$  foram preditores independentes de eventos cardiovasculares. A cada unidade de aumento no diâmetro do átrio esquerdo a chance de ter eventos aumentou em 1,167 vezes ( $p < 0,001$ ).

Adicionalmente, pacientes com reserva  $\beta$  diminuída tiveram 3,219 vezes maior chance de ter eventos que pacientes com reserva  $\beta$  normal ( $p < 0,001$ ), como demonstrado na Tabela 10.

**Tabela 10** - Preditores de eventos cardíacos na análise multivariada

Variáveis	Análise multivariada		
	Razão de chances	IC 95%	p
Diâmetro do átrio esquerdo*	1,16	1,078 - 1,264	<0,001
Reserva $\beta$	3,219	1,178 - 8,795	<0,001

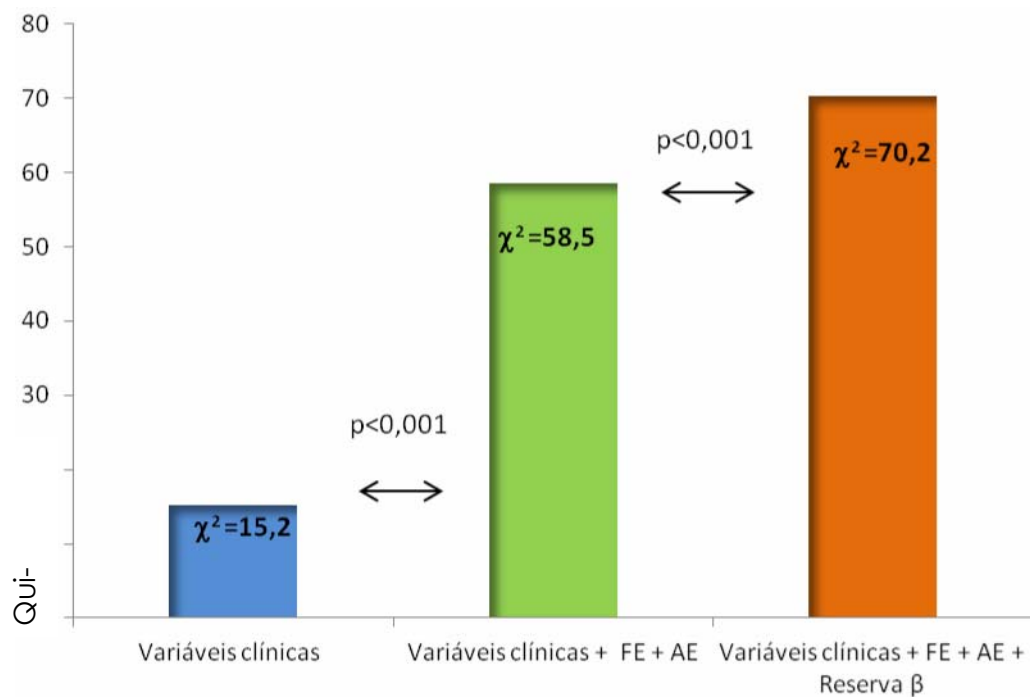
\* = Aumento de uma unidade.

### **Valor prognóstico incremental**

Modelos sequenciais para a predição de eventos foram usados para avaliar a contribuição incremental das variáveis obtidas pela ecocardiografia sobre as variáveis clínicas, como ilustrado na Figura 17. O valor de qui-quadrado global das variáveis clínicas para predição de morte e transplante cardíacos nos pacientes com CMD não isquêmica foi de 15,2. Quando adicionamos às variáveis clínicas parâmetros derivados do ecocardiograma em repouso e que são sabidamente preditores de prognóstico, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diâmetro do átrio esquerdo, houve valor prognóstico incremental, sendo que o qui-quadrado passou de 15,2 para 58,5 ( $p < 0,001$ ).

A reserva  $\beta$  adicionou poder ao modelo, com aumento do qui-quadrado para 70,2 ( $p < 0,001$ ), demonstrando que nos pacientes com CMD não isquêmica a medida da reserva  $\beta$  pela EPMTR é capaz de fornecer informação prognóstica adicional às variáveis clínicas e ecocardiográficas conhecidas para predizer morte e transplante cardíaco.





**Figura 17** - Valor adicional (expresso como valor de qui-quadrado no eixo y e com graus de confiança incrementais) da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE), diâmetro do átrio esquerdo (AE) e reserva  $\beta$  sobre as variáveis clínicas usando modelo de regressão logística para predição de morte e transplante cardíacos em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica

## **DISCUSSÃO**

---

---

Este estudo é o primeiro a avaliar o valor prognóstico da reserva coronária obtida por duas técnicas ecocardiográficas diferentes, a medida da velocidade de fluxo na ADA pelo Doppler transtorácico e a determinação quantitativa de parâmetros de fluxo miocárdico pela EPMTR em pacientes com CMD não isquêmica. Nossos resultados demonstraram que a presença de redução da reserva  $\beta$  obtida pela EPMTR e aumento do diâmetro átrio esquerdo foram preditores independentes de morte cardíaca e transplante cardíaco neste grupo de pacientes. A reserva  $\beta$  apresentou valor prognóstico incremental sobre variáveis clínicas e ecocardiográficas já conhecidas como preditoras de eventos em pacientes com CMD não isquêmica, sugerindo que a disfunção microvascular pode exercer um papel importante no desencadeamento de eventos cardíacos.

### **Mecanismos fisiopatológicos da depressão do fluxo microvascular**

Nos últimos anos, vem sendo demonstrado que a reserva de fluxo sanguíneo está frequentemente comprometida em pacientes com CMD não isquêmica, mas os mecanismos responsáveis por esta limitação não estão totalmente elucidados. Vários estudos têm confirmado a associação de alterações de fluxo microvascular com parâmetros de função ventricular esquerda, principalmente aqueles que avaliam pressões de enchimento e aumento de estresse parietal<sup>28, 80, 81, 82</sup>. A maioria destes estudos incluiu

pacientes com CMD caracterizada por disfunção miocárdica importante e manifestação de insuficiência cardíaca com alta prevalência de disfunção diastólica. Ainda nesse grupo de pacientes, outros estudos têm demonstrado a associação de alterações de fluxo coronário com eventos cardíacos, empregando metodologia diversa. Rigo e colaboradores<sup>25</sup> avaliaram 129 portadores de CMD idiopática utilizando a ecocardiografia sob estresse com dipiridamol e análise do Doppler na ADA. Os autores demonstraram que o grau da insuficiência mitral (razão de risco=1,9; intervalo de confiança 95% =1,06-2,87), RVFC obtida pelo fluxo da ADA (razão de risco=4,0; intervalo de confiança 95% 1,1-15,6) e o índice de escore de motilidade parietal em repouso (razão de risco=6,9; intervalo de confiança 95% 1,5-39,7) foram preditores independentes de eventos. Vale ressaltar que os dados são concordantes com os apresentados no presente estudo, onde a RVFC foi preditor de morte e transplante cardíaco pela análise univariada. Entretanto, quando aplicamos a análise multivariada, os parâmetros de fluxo perfusional obtidos pela EPMTR apresentaram impacto maior na predição de eventos. Assim, no modelo final, apenas permaneceu como preditor independente a reserva  $\beta$ . Outro dado interessante da avaliação realizada por Rigo e colaboradores foi que o índice de escore de motilidade parietal obtido na condição basal foi preditor independente de eventos, confirmando o conhecimento já existente de que a função ventricular é um importante fator prognóstico em pacientes com CMD, superior inclusive aos dados de reserva contrátil mediada por vasodilatador. Em nosso estudo, não encontramos mudanças significativas tanto na motilidade de parede como

dos parâmetros qualitativos de perfusão miocárdica durante o estresse com dipiridamol. Uma explicação plausível para estes achados é que a isquemia, quando de cunho microvascular, tem característica focal com pequenas áreas dispersas no miocárdio <sup>83</sup>, não sendo suficiente para induzir defeitos significativos na perfusão miocárdica.

A avaliação da microcirculação em pacientes com CMD vem sendo realizada por diferentes métodos cardiovasculares. Neglia e colaboradores <sup>26</sup> estudaram 67 pacientes com diferentes graus de CMD idiopática pela tomografia com emissão de pósitrons. Os autores demonstraram que um fluxo sanguíneo hiperêmico induzido pelo dipiridamol com valor  $\leq 1,36$  mL/min/g foi associado a um risco 3,5 vezes maior de morte, desenvolvimento ou progressão de insuficiência cardíaca. Neste estudo, a metade dos pacientes era assintomática com menor grau de disfunção ventricular esquerda. Os achados indicam que a magnitude do comprometimento de fluxo miocárdico, que está relacionada a mecanismos de progressão da doença, é um poderoso e adicional preditor de prognóstico, independente das forças compressivas extravasculares. Os achados de Neglia, bem como os de Heuvel e colaboradores <sup>84</sup>, que mostraram alterações metabólicas regionais compatíveis com isquemia, sugerem que a disfunção da microcirculação coronária tem um papel independente na progressão da doença e dão suporte à hipótese de que hipoperfusão miocárdica crônica e isquemia miocárdica repetitiva podem ter um papel fisiopatogênico na dilatação e deterioração da função sistólica do ventrículo esquerdo ao longo do tempo, em pacientes com CMD.

Assim, vários mecanismos responsáveis por alterações estruturais e funcionais da microcirculação são propostos para explicar a redução da reserva de fluxo sanguíneo nestes pacientes: diminuição na densidade capilar, remodelamento arteriolar, fibrose intersticial e perivascular e disfunção endotelial. O aumento nas forças compressivas decorrente da elevada pressão diastólica final do ventrículo esquerdo que ocorre com a progressão da doença parece ter impacto significativo na interação recíproca entre reduzido fluxo miocárdico e função ventricular esquerda. Este mecanismo, analogamente, pode ser encontrado no miocárdio hibernante da doença isquêmica do coração, onde dilatação e disfunção ventricular estão associadas a reduzido fluxo miocárdio em repouso e presença, embora reduzida, de reserva coronária.

### **Valor prognóstico da reserva de fluxo sanguíneo pela EPMTR**

Estudos prévios já haviam demonstrado que a presença de defeito de perfusão e redução da RFM obtidos pela EPMTR são preditores de eventos cardiovasculares em pacientes com doença isquêmica do miocárdio. Tsutsui e colaboradores<sup>85</sup> estudaram o valor prognóstico da detecção de defeito de perfusão miocárdica em 788 pacientes com doença arterial coronária conhecida ou suspeita submetidos à EPMTR sob estresse pela dobutamina. Os autores demonstraram que a presença de defeito de perfusão, à análise qualitativa, foi preditor independente de morte cardíaca e infarto não fatal em longo prazo. Assim, ao adicionar parâmetros qualitativos de perfusão

miocárdica à motilidade de parede durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina, conseguiram estratificar em grupos de risco os pacientes com doença arterial coronária, sendo identificado maior risco nos pacientes com defeito de perfusão em três territórios arteriais e naqueles com defeito fixo associado a defeito induzido de perfusão durante o estresse. Houve valor prognóstico incremental da perfusão miocárdica sobre dados de motilidade de parede, variáveis clínicas e função ventricular esquerda.

Mattoso e colaboradores <sup>86</sup> estudaram o valor prognóstico da quantificação da RFM pela EPMTR em 168 pacientes com doença arterial coronária conhecida ou suspeita e função ventricular esquerda normal. Os autores avaliaram os parâmetros quantitativos de fluxo miocárdico e a análise qualitativa de perfusão e motilidade segmentar, durante estresse com dobutamina e adenosina. De forma semelhante ao que encontramos em pacientes com CDM, os autores demonstraram que a reserva  $\beta$ , que representa a velocidade de fluxo miocárdico, foi preditora independente de eventos (morte, infarto não fatal e angina instável necessitando revascularização) em pacientes com doença arterial coronária obstrutiva. A reserva  $\beta$  adicionou informação prognóstica sobre as variáveis clínicas, análise da motilidade segmentar e análise qualitativa da perfusão miocárdica. De forma interessante, este poder foi mais evidente durante o teste com agente inotrópico que com vasodilatador.

Anantharam e colaboradores <sup>68</sup> avaliaram 87 pacientes portadores de insuficiência cardíaca por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo utilizando a EPMTR. Uma RFM  $\leq 1,5$  foi associado a um risco 5 vezes maior

de morte num período médio de acompanhamento de 4 anos, em relação àqueles com RFM  $>1,5$ . Vale ressaltar que neste estudo foram incluídos pacientes com disfunção ventricular por etiologia isquêmica, nos quais sabidamente a patência do vaso tem impacto na RVFC, eliminando o caráter genuíno de alterações primárias da microcirculação.

Nosso estudo avaliou o fluxo perfusional miocárdico por meio da RFM e reserva  $\beta$ , que representam respectivamente fluxo volumétrico e velocidade de fluxo, em portadores de CMD não isquêmica. Demonstramos que, como no estudo de Neglia, as reservas foram independentemente associadas a um aumento na taxa de eventos com incremento na informação prognóstica sobre outras variáveis clínicas e ecocardiográficas de reconhecido valor prognóstico na literatura, como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Apesar dos parâmetros de volume de fluxo miocárdico ( $A_N$ ) mostrarem diferenças significativas entre o estado basal e o pico do estresse, a reserva  $A_N$  não teve papel significativo na predição de eventos, sendo que todos os pacientes apresentaram valores abaixo de 2,0, tanto no grupo que evoluiu com eventos como no grupo que evoluiu sem eventos. Este achado pode ser explicado por dois mecanismos. O primeiro é que na disfunção miocárdica não isquêmica, como não há alteração da pressão de perfusão e os capilares com maior aporte de sangue não se dilatam durante a hiperemia, o aumento do fluxo volumétrico é regido praticamente pelo aumento da velocidade de fluxo, representado pelo parâmetro  $\beta$ . Um segundo mecanismo é a heterogeneidade da intensidade acústica que representa o parâmetro  $A_N$  dentro do campo ultrassônico, que pode ser



influenciada por fatores como concentração das microbolhas circulantes e propriedades acústicas dos tecidos. Por outro lado, a reserva  $\beta$ , que representa a velocidade de replecimento miocárdico pelas microbolhas, demonstrou ser um poderoso preditor com valor prognóstico adicional. Embora tanto a reserva  $\beta$  como a RFM tenham sido preditoras de eventos no modelo univariado, a reserva  $\beta$  foi a única que permaneceu como preditora independente no modelo multivariado, comprovando o seu maior poder prognóstico de eventos cardiovasculares nessa população.

### **Comparação entre diferentes modalidades de reserva de fluxo sanguíneo**

Em nosso estudo não houve diferenças significativas entre a reserva  $\beta$  e a RVFC. Este achado pode estar embasado no fato de ambos os métodos avaliarem especificamente velocidade de fluxo. Porém, a reserva  $\beta$  demonstrou maior poder com valor prognóstico adicional, excluindo a RVFC no modelo multivariado. Justificativa plausível para este achado seria a representação territorial de reserva de fluxo que os diferentes métodos avaliam. Assim, enquanto a EPMTR permite a determinação da reserva do miocárdio como um todo, a RVFC obtida pelo Doppler avalia somente o território da ADA. Na RVFC, supõe-se que o diâmetro da artéria coronária epicárdica seja mantido constante quando se emprega agentes vasodilatadores, porém, é possível que o mesmo seja influenciado por mecanismos dependentes do endotélio, levando em consideração a lei que

rege a dinâmica dos fluidos, onde fluxo é diretamente função da quarta potência do raio do vaso.

A alta exequibilidade da RVFC observada em nossa experiência, quando comparada com outros estudos que utilizaram esta metodologia, pode ser explicada pelo aumento no realce do efeito Doppler para detecção do fluxo coronário, uma vez que empregamos agentes de contraste ultrassônico. Por outro lado, quando no final do protocolo ocorriam efeitos colaterais intolerantes, era dada preferência à obtenção das imagens de perfusão, e o teste encerrado prontamente com a infusão de aminofilina. Por este motivo, em 5 pacientes não houve tempo hábil para aquisição da velocidade de fluxo na ADA. Este fato foi responsável por uma maior exequibilidade da RFM e reserva  $\beta$ .

A segurança do teste relacionado à infusão tanto do agente vasodilatador quanto do contraste ultrassônico foi satisfatória. Efeitos colaterais ocorreram em 12 pacientes, sendo que em 5 levaram à exclusão do estudo e em outros 7 foram bem tolerados permitindo a conclusão do protocolo. Assim, a avaliação da RVFC pelo Doppler da ADA e RFM pela EPMTR são métodos exequíveis e seguros na avaliação de pacientes com CMD não isquêmica. A sua incorporação na prática clínica dos laboratórios de ecocardiografia ainda depende da experiência dos profissionais na obtenção de fluxo da ADA e da disponibilidade de contraste ecocardiográfico em nosso país. Vale ressaltar, ainda, que o método de quantificação do fluxo miocárdico pela EPMTR ainda é trabalhoso e demorado, o que também inviabiliza a sua aplicação de rotina na avaliação de portadores de CMD.

### **Impacto das variáveis clínicas e ecocardiográficas no prognóstico**

Do ponto de vista clínico, nossos dados são consistentes com os da literatura ao identificar indicadores de mau prognóstico em portadores de CMD. Neste contexto, teve impacto prognóstico: etiologia chagásica, classe funcional de NYHA e uso de inibidor de enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II. Existem poucos dados sobre a associação entre a causa subjacente da CMD e o prognóstico em longo prazo. Nunes e colaboradores, avaliando cardiomiopatas, incluíram a etiologia num modelo de variáveis prognósticas. A etiologia chagásica se associou de forma independente a uma pior sobrevida quando comparada à etiologia idiopática (risco relativo=2,48, intervalo de confiança 95% = 1,28 - 4,78;  $p = 0,07$ )<sup>87</sup>, mesmo após ajuste para outros parâmetros prognósticos bem estabelecidos de insuficiência cardíaca. A fibrose miocárdica, sem dúvida, tem um papel relevante no mau prognóstico destes pacientes, e está demonstrado que ela é proporcional ao grau de acometimento da doença<sup>88</sup>. Como mecanismos fisiopatológicos possivelmente estão envolvidos a miocardite persistente por ação direta do parasita ou por mecanismos imunológicos, distribuição difusa das lesões com envolvimento mais frequente do ventrículo direito, gravidade das arritmias, comprometimento do sistema nervoso autonômico e alterações da perfusão miocárdica.

A tolerância ao exercício, como demonstrado na maioria dos estudos de prognóstico, relaciona-se de forma significativa com eventos cardíacos adversos, principalmente quando medida pelo consumo máximo de oxigênio pelo miocárdio. No presente estudo, nós utilizamos a classificação funcional

da NYHA. Embora seja um parâmetro subjetivo e não tão preciso como o método de trocas gasosas para avaliação do desempenho físico, ele é de fácil obtenção e universalmente aceito como indicador prognóstico de insuficiência cardíaca <sup>89</sup>. Mesmo excluindo pacientes em classe funcional IV, foi possível estratificar os pacientes quanto ao prognóstico, com pior sobrevida para aqueles que se encontravam em classe funcional III.

Outro dado do presente estudo condizente com a prática e os ensaios clínicos é o efeito protetor da terapia com inibidor de enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II. Dentre os pacientes que apresentaram eventos, houve uma proporção significativamente menor dos que faziam uso crônico de inibidor de enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II (teste exato de Fisher com  $p = 0,017$ ). A situação de baixo débito na disfunção ventricular esquerda ativa, dentre outros, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, causando vasoconstrição e retenção de sódio como mecanismo compensatório. Porém, existe um potencial efeito deletério que é inicialmente balanceado por um sistema modulador, do qual faz parte bradicinina, óxido nítrico, prostaglandinas e peptídeo cerebral natriurético. O desequilíbrio deste mecanismo homeostático, juntamente com outros sistemas como o adrenérgico, citocinas, endotelina e estresse oxidativo, desencadeiam a fase progressiva da doença culminando em insuficiência cardíaca progressiva. A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona previne a dilatação progressiva do ventrículo esquerdo pelos efeitos no remodelamento e na redução da pré e pós carga <sup>90</sup>.

Embora os efeitos do inibidor de enzima conversora de angiotensina I/bloqueador do receptor de angiotensina II na hemodinâmica sistêmica tenham sido exaustivamente estudados, menor é o conhecimento do seu efeito na circulação coronária. Um estudo experimental em cães que avaliou o efeito de ambas as drogas na RVFC sugere que os inibidores de enzima conversora de angiotensina I e não os bloqueadores do receptor de angiotensina II têm um efeito salutar na perfusão regional miocárdica dos corações com CMD, que é mediada primariamente pela bradicinina <sup>91</sup>.

Em nosso estudo, a maioria dos parâmetros ecocardiográficos habitualmente empregados na avaliação de pacientes com CMD apresentou associação com eventos pela análise univariada. Entre eles estão os diâmetros e volumes finais do ventrículo esquerdo, tamanho do átrio esquerdo, dP/dT do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e grau da regurgitação mitral.

O IPM avalia a função global do ventrículo esquerdo por meio de uma análise integrada da função sistólica e diastólica. Em um largo estudo populacional que avaliou 1100 participantes durante uma mediana de 5,3 anos, o IPM obtido pela imagem de Doppler tecidual foi significativamente associado com mortalidade global. Para cada aumento de 0,1 no IPM houve aumento em 31% do risco de morte, numa população considerada de baixo risco <sup>92</sup>. Em nosso estudo, o IPM não se mostrou preditor de eventos cardíacos. Parece que numa população normal, este parâmetro é capaz de discriminar pacientes com potencial risco de eventos futuros, diferente da

nossa, onde praticamente todos os pacientes apresentavam valores altos de IPM, com baixo poder de discriminação na predição de eventos. O índice de massa do ventrículo esquerdo foi outro parâmetro do nosso estudo que não teve associação com prognóstico. Na CMD ocorre hipertrofia excêntrica com aumento dos sarcômeros em série. Um aumento na espessura miocárdica de certa forma constitui um mecanismo compensatório por reduzir o estresse parietal. Assim, como o IPM, nossa população foi constituída por pacientes com altos valores de índice de massa ventricular esquerda, que por si só não foi determinante de prognóstico.

Um subestudo do *Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST)*<sup>93</sup> envolvendo aspectos ecocardiográficos em pacientes com disfunção sistólica importante do ventrículo esquerdo, identificou como preditores independentes de morte, transplante e hospitalizações por insuficiência cardíaca, volume diastólico final do ventrículo esquerdo indexado  $> 120$  ml/m<sup>2</sup>, tempo de desaceleração do fluxo mitral  $< 150$  ms e vena contrata da regurgitação mitral  $> 0,4$  cm, variáveis estas que contemplam remodelamento, complacência ventricular e grau da insuficiência mitral, respectivamente. Neste estudo a disfunção diastólica foi avaliada sob a forma de espectro contínuo. Em nosso estudo, analisamos a função diastólica de forma categorizada, com o intuito de promover um refinamento, já que as variáveis tanto de Doppler fluxométrico quanto tissular nestes pacientes são significativamente influenciadas por condições de carga, arritmias e distúrbios da condução elétrica. Demonstramos que graus mais acentuados de disfunção diastólica estão associados a pior prognóstico.

Da mesma forma do que ocorre com disfunção diastólica, a insuficiência mitral é encontrada com relativa frequência em pacientes com CMD. Vários são os fatores envolvidos no seu mecanismo: dilatação do anel mitral, redução das forças de fechamento como resultado da disfunção sistólica, dissincronia na contratilidade dos músculos papilares e, particularmente, alterações geométricas da cavidade ventricular esquerda, relacionadas ao aumento da esfericidade, com deslocamento posterior e apical da base dos músculos papilares e consequente repuxamento das cúspides da valva mitral <sup>94, 95</sup>. Tais alterações biomecânicas causam insuficiência mitral funcional, um indicador de mau prognóstico, em função da sobrecarga adicional imposta a um ventrículo já disfuncionante <sup>96</sup>. Em concordância com estudos precedentes, a insuficiência mitral em nossa experiência mostrou-se um importante preditor de evento, com uma razão de chance 3,667 a cada aumento no seu grau em relação a quem não teve evento. A insuficiência mitral foi graduada por métodos qualitativos e quantitativos. Diferente da insuficiência mitral orgânica, nós consideramos valores menores da área do orifício regurgitante como estratégia de quantificação: acima de 0,3 cm<sup>2</sup> a insuficiência mitral foi graduada como importante e abaixo de 0,2 cm<sup>2</sup> como discreta.

Num estudo onde foram avaliados pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a dP/dT associada à dP/dT negativa estratificou pacientes com maior risco de morte, transplante cardíaco e implante de suporte circulatório. Foram identificados pacientes de baixo risco (dP/dT  $\geq$  600 mmHg/s), risco intermediário (dP/dT < 600 mmHg/s e dP/dP negativa  $\geq$  450

mmHg/s) e alto risco ( $dP/dT < 600$  mmHg/s e  $dP/dP$  negativa  $< 450$  mmHg/s)<sup>12</sup>. Esta é uma forma integrada de avaliação da função sistólica e diastólica, e constitui um índice de função global do ventrículo esquerdo. No presente estudo, nós avaliamos somente a  $dP/dT$ . Diferente da borda de aceleração, a borda de desaceleração da regurgitação mitral, pela qual se determina a  $dP/dT$  negativa, é muito mais difícil de ser delineada em jatos de pequena magnitude, diminuindo a sua exequibilidade. Demonstramos que a  $dP/dT$  teve valor prognóstico, embora com peso menor quando comparado aos demais parâmetros que foram relevantes.

Por fim, o diâmetro do átrio esquerdo foi um preditor independente de eventos neste estudo. Baseado em dados da literatura, o aumento do átrio esquerdo é considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares na população geral<sup>97</sup>, está relacionado a um aumento na incidência de fibrilação atrial<sup>98, 99</sup> e acidente vascular cerebral<sup>100</sup> e é considerado um marcador de disfunção diastólica<sup>101</sup>. Embora exista uma significativa relação entre o remodelamento do átrio esquerdo e os índices ecocardiográficos de disfunção diastólica, mudanças estruturais nesta câmara podem refletir um efeito cumulativo das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo ao longo do tempo com informação prognóstica além daquelas fornecidas pelo grau da disfunção diastólica, por serem as velocidades Doppler e os intervalos de tempo isovolumétricos reflexo das pressões de enchimento no momento da medida, com possíveis influências de carga<sup>74</sup>. Seguindo o mesmo raciocínio, o tamanho do átrio esquerdo



pode refletir também a cronicidade da insuficiência mitral, considerando sua natureza dinâmica com influência momentânea das condições de carga.

Rossi e colaboradores<sup>102</sup> estudaram de forma prospectiva uma grande população de pacientes com CMD. Os autores demonstraram que na análise univariada, o átrio esquerdo, o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, a relação E/A e insuficiência mitral foram associados com desfechos clínicos. Quando realizada análise multivariada, o átrio esquerdo foi preditor independente de prognóstico. Pacientes com volume atrial > 68 ml/m<sup>2</sup> apresentaram um risco relativo de 3,8 comparados com aqueles com volume atrial esquerdo menor.

No presente estudo, a dimensão do átrio esquerdo foi determinada pelo diâmetro anteroposterior, uma medida linear, simples e largamente adotada desde os primórdios da ecocardiografia. A maioria dos estudos recentes preconiza a medida volumétrica, com estimativas mais acuradas e reprodutivas do tamanho do átrio esquerdo, quando comparadas com os valores de referência da ressonância magnética e tomografia computadorizada<sup>103</sup>. Entretanto, sabe-se que tal parâmetro não é largamente empregado na prática clínica da maioria dos laboratórios de ecocardiografia. Por este motivo, avaliamos o parâmetro tradicional de medida do diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo. Demonstramos que, na análise de regressão logística multivariada, diâmetro do átrio esquerdo e reserva  $\beta$  reduzida foram preditores independentes de eventos. Enfatizamos que, quando analisamos o modelo sequencial de predição de eventos, a

reserva  $\beta$  adicionou valor prognóstico sobre as variáveis clínicas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diâmetro do átrio esquerdo.

### **Limitações**

Para análise das imagens cardíacas contrastadas foram utilizados dois tipos de agentes de contraste ultrassônico, PESDA e DEFINITY®, constituindo uma possível fonte de heterogeneidade dos parâmetros  $\beta$  e  $A_n \times \beta$  observada entre os estudos. A realização e interpretação do exame de EPMTR requerem amplo treinamento na modalidade, o que pode limitar a aplicação em larga escala dos resultados apresentados. Adicionalmente, a avaliação quantitativa da perfusão miocárdica requer experiência na técnica e tempo considerável de análise. Entretanto, com o avanço tecnológico que vem sendo incorporado nas diferentes modalidades de imagem cardiovascular, associado ao aperfeiçoamento dos programas computacionais, é possível que a técnica quantitativa passe de um estágio manual para formas automatizadas. Vale ressaltar que, mesmo com as limitações atuais, a EPMTR vem se mostrando um exame de grande valia na avaliação da perfusão miocárdica, em diferentes grupos de pacientes. Nossos resultados apresentam informações importantes na avaliação de pacientes com CMD não isquêmica, mas foram obtidos em um único centro. Assim, estudos envolvendo maior número de pacientes e em vários centros ainda são necessários para validação desta técnica.

## **CONCLUSÕES**

---

---

As conclusões do presente estudo são:

1 - Tanto a reserva de velocidade de fluxo coronário, obtida pelo Doppler da artéria descendente anterior, como a reserva de fluxo miocárdico e reserva  $\beta$ , obtidas pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real sob estresse pelo dipiridamol, são preditoras de morte cardíaca e transplante cardíaco em pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquêmica.

2 - O diâmetro do átrio esquerdo e reserva  $\beta$  diminuída mostraram-se preditores independentes de prognóstico em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica. A reserva  $\beta$  acrescentou valor prognóstico adicional sobre variáveis clínicas, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diâmetro do átrio esquerdo nesta população.

**ANEXOS**

---

---

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**  
DA  
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO: ( ) M  ( ) F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO ..... Nº .....  
COMPLEMENTO.....BAIRRO:.....CIDADE .....  
CEP:.....TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....  
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: ( ) M  ( ) F   
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
ENDEREÇO: ..... Nº .....  
COMPLEMENTO.....BAIRRO: .....CIDADE: .....  
CEP: .....TELEFONE: DDD (.....).....

**II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Valor prognóstico da reserva de fluxo coronário e miocárdico obtida pela ecocardiografia contrastada em pacientes com cardiomiopatia dilatada de origem não isquêmica.

PESQUISADOR: Marta Fernandes Lima

CARGO/FUNÇÃO: Médico

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : 44.111 (SP)

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração (InCor)

**3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:**

SEM RISCO  RISCO MÍNIMO  RISCO MÉDIO   
RISCO BAIXO  RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : quatro anos

### III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

#### 1) Justificativa e os objetivos da pesquisa:

A dilatação e enfraquecimento do músculo do coração que gera a insuficiência cardíaca é uma doença que acomete muitas pessoas gerando má qualidade de vida, internações freqüentes e que precisa ser melhor entendida para ajudar no tratamento. O objetivo deste estudo é avaliar se a ecocardiografia, que é um exame de ultra-som do coração, pode fornecer dados que irá ajudar no manuseio dos pacientes que tem dilatação e enfraquecimento do coração.

#### 2) Procedimentos que serão utilizados e propósitos incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

O Sr(a) fará um ecocardiograma com dipiridamol e injeção de contraste, que é um exame realizado de rotina em nosso serviço. É um exame seguro, com poucos efeitos colaterais, geralmente bem tolerado pelos pacientes. Para injetar a medicação, será pega uma veia no seu braço direito. Iremos fazer eletrocardiograma, medidas da pressão arterial e da freqüência cardíaca durante todo o exame, com aparelhos que não causam nenhum desconforto. O ecocardiograma é feito pela da colocação de um transdutor (forma de um pequeno bastão) externamente sobre o seu peito. Durante todo o tempo o Sr (a) poderá nos informar sobre qualquer desconforto que sentir durante o exame.

#### 3) Desconfortos e riscos esperados:

A injeção de dipiridamol geralmente é bem tolerada pela maioria dos pacientes, embora possa em alguns casos causar sensação de calor no rosto, falta de ar, dor de cabeça ou dor no peito. Durante todo o exame de ecocardiograma o Sr (a) estará conversando com o médico e explicando o que está sentindo, sendo que exame poderá ser interrompido a qualquer momento caso não tolere os sintomas. Os riscos esperados em um exame de ecocardiograma com dipiridamol são mínimos, com chance de ocorrência de complicações muito pequena, sendo que arritmias graves ou infarto podem ocorrer em cerca de um caso para cada 2000 exames realizados. A equipe médica e de enfermagem que acompanha o seu exame está inteiramente preparada para detectar e tratar qualquer complicação.

#### 4) benefícios que poderão ser obtidos:

Com a realização destes exames poderemos dizer ao seu médico como está a função do coração e se ele está com reserva de sangue para o músculo cardíaco adequada, o que será importante para ele avaliar o tratamento mais adequado para o seu caso. Assim, embora talvez o Sr (a) não seja beneficiado diretamente por este tipo de exame, este servirá para avaliar os pacientes que vão evoluir com maiores problemas de reinternação ou piora dos sintomas no futuro (prognóstico). Assim, uma vez que muitas pessoas podem ter problemas de enfraquecimento do coração, este estudo trará benefícios para outros pacientes, podendo indicar a melhor forma de tratamento dependendo de como está a reserva de sangue nas artérias do coração. O Sr (a) poderá saber, a qualquer momento, sobre todos os riscos e benefícios relacionados a este estudo, assim

como terá a liberdade de sair do estudo a qualquer momento, sem que isto prejudique o seu tratamento.

5) Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Este exame já está sendo feito para aumentar as informações sobre as conseqüências que o enfraquecimento do músculo possam estar trazendo ao seu coração. Assim, estaremos apenas acrescentando informações ao seu médico. Nenhum exame ou tratamento deixará de ser feito ao Sr (a) devido a este estudo.

#### **IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

O senhor terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas, terá também liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

Todas as informações sobre seu prontuário médico, bem como deste exame estão por confidencialidade, sigilo e privacidade.

Haverá disponibilidade de assistência no Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa, bem como viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

#### **V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Caso o(a) senhor(a) apresente qualquer intercorrência após a alta do hospital poderá entrar em contato conosco:

Dra. Marta Fernandes Lima – Serviço de Ecocardiografia do InCor, telefone 30695646.

Dra Jeane Mike Tsutsui – Serviço de Ecocardiografia do InCor, telefone 30695646.

Prof. Dr. Wilson Mathias Junior– Serviço de Ecocardiografia do InCor, telefone 30695646.

---

---

#### **VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:**

---



**VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO**

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,            de            de 20    .

\_\_\_\_\_  
assinatura do sujeito da pesquisa  
ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador  
(carimbo ou nome legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO  
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

---

---

1. Estatísticas vitais – Mortalidade de 1996 a 2009: Mortalidade geral. Disponível em [www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br). Acesso em 28.08.2011.
2. Nobre F, Serrano Jr CV. Tratado de cardiologia – SOCESP. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2005.
3. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Eng J Med. 2003;348(20):2007-18.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mutner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996; 93(5):841-2.
5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB, American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113(14):1807-16.

6. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spences KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for Chamber Quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
7. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individuals with cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90(6):707-12.
8. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):1343-82.
9. Pratali L, Picano E, Otasevic P, Vigna C, Palinkas A, Cortigiani L, Dodi C, Bojic D, Varga A, Csanady M, Landi P. Prognostic significance of dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88(12):1374-78.
10. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(Suppl 6):VI 17-23.

11. Lapu-Bula R, Robert A, De Kock M, D'Hondt AM, Detry JM, Melin JA, Vanoverschelde JL. Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy: Contribution of Doppler-derived left ventricular filling. *J Am Cardiol.* 1998;82(6):779-85.
12. Koliaas TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1594-9.
13. Ray S. The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(10):i11-i17.
14. Goud KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(2):459-474.
15. Strauer BE, Brune I, Schenk H, Knoll D, Perings E. Lupus cardiomyopathy: cardiac mechanics, hemodynamics, and coronary blood flow in uncomplicated systemic lupus erythematosus. *Am Heart J.* 1976;92(6):715-22.
16. Opherk D, Mall G, Zebe H, Schwarz F, Weihe E, Manthey J, Kübler W. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984;69(1):1-7.
17. Cannon 3rd RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1(6):1359-73.

18. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Impaired diastolic function and coronary reserve in genetic hypertension. Role of interstitial fibrosis and medial thickening of intramyocardial coronary arteries. *Circ Res.* 1991;69(1):107-15.
19. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993;42(7):1017-25.
20. Pitkanen OP, Nuutila P, Raitakari OT, Rönnemaa T, Koskinen PJ, Iida H, Lehtimäki TJ, Laine HK, Takala T, Viikari JS, Knuuti J. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes.* 1998;47(2):248-54.
21. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes Jr DR, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1654-60.
22. Memmola C, Iliceto S, Napoli VF, Cavallari D, Santoro G, Rizzon P. Coronary flow dynamics and reserve assessed by transesophageal echocardiography in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1994;74(11):1147-51.
23. Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):775-83.
24. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356(8):830-40.

25. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1319-1323.
26. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori P, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002;105(2):186-193.
27. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349:1027-1035.
28. Frimm CC, Pereira VF, Rodrigues AC, Tsutsui JM, Curi M. The imbalance between coronary reserve and wall stress explains the severity of ventricular dysfunction in hypertension. *Clin Cardiol*. 2005;28(1):19-24.
29. Skolidis EI, Parthenakis FI, Patrianakos AP, Hamilos MI, Vardas PE. Regional coronary flow and contractile reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):2027-32.
30. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1154-8.
31. Santagata P, Rigo F, Gherardi S, Pratali L, Drozd J, Varga A, Picano E. Clinical and functional determinants of coronary flow reserve in non-ischemic dilated cardiomyopathy: an echocardiography study. *Int J Cardiol*. 2005;105(1):46-52.

32. Guyton AC. Tratado de fisiologia médica. 10ª ed. Madri: McGrawHill Espanha; 2001.
33. Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation*. 1997;96(3):719-724.
34. Cesena FHY, Chagas ACP. A circulação coronária na hipertensão arterial sistêmica e na insuficiência cardíaca consequente. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(4):431-39.
35. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol*. 1999;277(6 Pt 2):H2363-72.
36. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, Gika A, Drakos SG, Terrovitis JV, Ntalianis A, Nanas JN. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1391-8.
37. Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:18.
38. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng*. 2000;28(8):884-896.
39. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measure of coronary flow reserve. *Am J Cardiol*. 1974;33(1):87-94.



40. Collins P. Coronary flow reserve. *Br Heart J.* 1993;69(4):279-81.
41. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:8.
42. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med.* 2005;46(1):75-88.
43. Serruys PW, Di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, de Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Mühlberger V, Danzi G, Peels HO, Ford AJ Jr, Boersma E. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Ballon Angioplasty Trial Europe). *Circulation.* 1997;96(10):3369-77.
44. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, Shimada K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Cut off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol.* 2003;91(12):1389-93.
45. Osório AF, Tsutsui JM, Kowatsch I, Guerra VC, Ramires JA, Lemos PA, Cesar LA, Mathias Jr. W. Evaluation of blood flow reserve in left anterior descending coronary artery territory by quantitative myocardial contrast and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(6):709-716.
46. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. Coronary flow: a new asset for the echo lab? *Eur Heart J.* 2004;25(21):1867-79.

47. Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J*. 1995;16(sup I):7-21.
48. Wilson RF, Layghlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ, Armstrong ML, Marcus ML, White CW. Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation*. 1985;72(1):82-92.
49. Picano E. *Ecocardiografia de estresse*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2000.
50. Bartorelli AL, Potkin BN, Almagor Y, Keren G, Roberts WC, Leon MB. Plaque characterization of atherosclerotic coronary arteries by intravascular ultrasound. *Echocardiography*. 1990;7(4):389-95.
51. Doucette JW, Corl PD, Paybe HM, Flynn AE, Goto M, Nassi M, Segal J. Validation of a Doppler guide wire for intravascular measurement of coronary artery flow velocity. *Circulation*. 1992;85(5):1899-911.
52. Neglia D, Parodi O, Gallopin M, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Salvadori P, Michelassi C, Lunardi M, Pelosi G, et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure: a quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation*. 1995;92(4):796-804.
53. Tsutsui JM, Mathias Jr W, Frimm CC, Lemos PA, Leal SM, De Andrade JL. Coronary blood flow reserve response to left anterior descending coronary artery stenting and its value in predicting coronary restenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(5):469-475.

54. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Kaji S, Kawamoto T, Ueda Y, Morioka S. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(5):1251-1259.
55. Keller MW, Segal SS, Kaul S, Dulling B. The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: a basis for their use during myocardial contrast echocardiography. *Circ Res.* 1989;65(2):458-67.
56. Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: a 25-year retrospective. *Circulation.* 2008;118(3):291-308.
57. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation.* 2001;103(21):2560-5.
58. Main ML, Magalski A, Chee NK, Coen MM, Skolnick DG, Good TH. Full-motion pulse inversion power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(5):1390-4.
59. Shimoni S, Zhoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, Mikati IA, Abukhalil J, Verani MS, O'Leary EL, Porter TR. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: Comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3): 741-7.
60. Porter TR, Xie F. Myocardial perfusion imaging with contrast ultrasound. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2010;3(2):176-87.

61. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation*. 1998;97(5):473-83.
62. Toyota E, Fujimoto K, Ogasawara Y, Kajita T, Shigeto F, Matsumoto T, Goto M, Kajiya F. Dynamic changes in three-dimensional architecture and vascular volume of transmural coronary microvasculature between diastolic- and systolic-arrested rat hearts. *Circulation*. 2002;105(5):621-626.
63. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, Moir S, Kowatsch I, Xian-Hon 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;10(7):813-825.
64. Vogel R, Indermuhle 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;45(5):754-62.
65. Bierig M, Mikolajczak P, Herrmann SS, Elmore N, Kern M, Labovitz AJ. Comparison of myocardial contrast echocardiography derived myocardial perfusion reserve with invasive determination of coronary of coronary flow reserve. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):250-255.

- 
66. Kaul S, Senior R, Firschke C, Wang ZQ, Lindner J, Villanueva FS, Firozan S, Kontos MC, Taylor A, Nixon IJ, Watson DD, Harell FE. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: a multicenter study. *Am Heart J.* 2004;148(1):129-136.
  67. Dijkmans PA, Senior R, Becher H, Porter TR, Wei K, Visser CA, Kamp O. Myocardial contrast echocardiography evolving as a clinically feasible technique for accurate, rapid, and safe assessment of myocardial perfusion: the evidence so far. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2168-77.
  68. Anantharam B, Janardhana R, Hayat S, Hickman M, Chalal N, Bassett P, Senior R. Coronary flow reserve assessed by myocardial contrast echocardiography predicts mortality in patients with heart failure. *Eur J Echocardiog.* 2011;12(1):69-75.
  69. Knaapen P, van Campen LM, de Cock CC, Götte MJ, Visser CA, Lammertsma AA, Visser FC. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation.* 2004;110(6):646-51.
  70. Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, Brindeiro Filho D, Horowitz ES, Pena JLB, et al. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl.3):e265-e302.
  71. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl, CA, Sawada SG, American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20 (9):1021-40.

72. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb CJ, Campos E, Sachs I, Reicker N. Echocardiography assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
73. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26(6):357-66.
74. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(2):107-33.
75. Levine RA, Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution: from paradoxes to unifying concepts. *Circulation.* 2005;112(5):745-58.
76. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713.

77. Cerqueira MD, Weissamn NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
78. 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(9):2391-5.
79. Lim He, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang YH, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Assessment of coronary flow reserve with transtoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(4):264-70.
80. Dini FL, Ghiadoni L, Conti U, Stea F, Buralli S, Taddei S, De Tommasi SM. Coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation with left ventricular wall stress, natriuretic peptides, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):354-360.
81. Teragaki M, Yanagi S, Toda I, Sakamoto K, Hirota K, Takeuchi K, Yoshinawa J. Coronary flow reserve correlates left ventricular diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003;58(1):43-50.

- 
82. Vanderheyden M, Bartunek J, Verstreken S, Mortier L, Goethals M, de Bruyne B. Non invasive assessment of coronary flow reserve in idiopathic dilated cardiomyopathy: hemodynamic correlations. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6(1):47-53.
  83. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(2):499-506.
  84. Van den Heuvel AF, Van Veldhuisen DJ, Van der Wall EE, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, Van Gilst WH, Crijns HJ. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Col Cardiol.* 2000;35(1):19-28.
  85. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation.* 2005;112(10):1444-50.
  86. Mattoso AA, Kowatsch I, Tsutsui JM et al. Prognostic value of quantitative real time myocardial perfusion echocardiography in patients with suspected coronary artery disease and normal left ventricular function. *Circulation* 2012, *submitted*.
  87. Pereira Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Amorim Fenelon LM, Rocha MO. Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(7):788-97.
  88. Rochite CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, Kalil-Filho R, Mady C, Meneghetti JC, Lima JA, Ramires JA. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1553-8.



89. Eichhorn EL. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001;110 Suppl 7A:14S-36S.
90. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenbert MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D, Dolan N, Edens TR, Ahn S, Kinan D, et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation.* 1992;86(2):431-38.
91. Nikolaidis LA, Doverspike A, Huerbin R, Hentosz T, Shannon RP. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve coronary flow reserve in dilated cardiomyopathy by a bradykinin-mediated, nitric oxide-dependent mechanism. *Circulation.* 2002;105(23):2785-90.
92. Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Pedersen S, Schnohr P, Sogaard P, Jensen JS. Usefulness of the myocardial performance index determined by tissue Doppler imaging M-Mode for predicting mortality in the general population. *Am J Cardiol.* 2011;107(3):478-83.
93. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, Plehn JF, Rahko P, St John Sutton M, Eichhorn EJ, BEST Trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(7):1064-71.
94. Blondheim DS, Jacobs LE, Kother MN, Costacurta GA, Parry WR. Dilated cardiomyopathy with mitral regurgitation: decreased survival despite a low frequency of left ventricular thrombus. *Am Heart J.* 1991;122(3 Pt 1):763-71.

95. Kono T, Sabbah HN, Rosman H, Alam M, Jafri S, Goldstein S. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(7):1594-98.
96. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, Simioniuc A, Gullace M, Ghio S, Enriquez-Sarano M, Temporelli PL. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2011; 97(20):1675-80.
97. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J.* 2006;151(2):412-8.
98. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, Diamond PM, Marra MA, Gersh BJ, Wiebers DO, Petty GW, Seward JB. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1,655 older men and women. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(5):467-75.
99. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, Oh JK, Leibson C, Montgomery SC, Seward JB. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(9):1636-44.
100. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92(4):835-41.

101. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.* 2002;90(12):1284-9.
102. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1425.
103. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TS. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(12):2357-63.