

SANDRA NÍVEA DOS REIS SARAIVA FALCÃO

**Comparação das alterações da motilidade segmentar
e da perfusão miocárdica durante o estresse pela
dobutamina-atropina, pela ecocardiografia com
contraste e pela ressonância magnética, na detecção
de doença arterial coronária obstrutiva**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Falcão, Sandra Nívea dos Reis Saraiva

Comparação das alterações da motilidade segmentar e da perfusão miocárdica durante o estresse pela dobutamina-atropina, pela ecocardiografia com contraste e pela ressonância magnética, na detecção de doença arterial coronária obstrutiva / Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão. -- São Paulo, 2010.

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

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientadora: Jeane Mike Tsutsui.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Ecocardiografia
3.Dobutamina 4.Ecocardiografia 5.Imagem por ressonância magnética
6.Imagem de perfusão do miocárdio

USP/FM/SBD-045/10

Dedicatória

Ao meu pai Francisco Saraiva, meu professor e amigo, exemplo de integridade, pelo seu incentivo aos estudos e ensinamentos para a vida.

À minha mãe Maria Nilza, exemplo de trabalho e dedicação, pelo amor zeloso, cuidado delicado e preocupação infinita em me fazer feliz.

Ao meu irmão Saraiva Jr, por sua amizade e por estar sempre à frente trilhando os caminhos, me incentivado a prosseguir.

Ao meu irmão Júlio César, pela amizade, carinho e pela confiança.

Ao meu marido João Luiz, pessoa extraordinária, por seu amor, amizade e por estar sempre presente.

À minha pequena Maria Luiza, por dar um sentido especial à nossas vidas

Agradecimientos

À Deus, que tem me iluminado a cada dia e me concedido mais bençãos do que eu possa agradecer.

Ao meu marido João Luiz, por me apoiar continuamente, por repartir as angústias, pela contribuição inestimável na estatística desta tese e por sua contagiante dedicação na busca do saber.

À Prof^ª. Dra. Jeane Mike Tsutsui, minha orientadora, pelo exemplo de pesquisadora e profissional, por partilhar seu tempo e conhecimento, pela confiança e apoio, mas sobretudo, pela amizade que me orgulho de possuir.

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Jr, pelo exemplo de profissional sério e dedicado e por ter me acolhido carinhosamente no Serviço de Ecocardiografia.

Ao Prof Dr. José Antonio F Ramires, pelo incentivo, confiança e apoio para que eu pudesse iniciar esta tese.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Rochitte, pelo carinho e pela inestimável co-orientação e entusiasmo em participar de cada etapa deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Pedro Alves Lemos Neto, pela realização dos estudos angiográficos e apoio nas diversas fases de desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Luiz Antônio Machado César, por acreditar no projeto e apoiar a seleção dos pacientes do ambulatório das Coronariopatias Crônicas.

Ao amigo, Carlos Augusto Homem de Magalhães Campos, pela análise e quantificação angiográfica.

Às auxiliares de enfermagem, Claudete H S Rocha, Elaine Rodrigues e Ivaneide O.N. Farias, pela amizade e dedicação na realização dos protocolos de estresse.

À Biomédica Sueli Matos Bazani, sempre disposta a ajudar, pelo zelo na realização das ressonâncias

À amiga Dra. Eliza Kaori, pelo companheirismo e apoio durante o período da pós-graduação.

Aos médicos assistentes do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração, em especial, ao Dr. Marcelo Luiz Vieira, ao Dr. Fábio Lario e à Dra. Ana Clara Tude, pela amizade, pelos ensinamentos, pela confiança e incentivo.

Ao Prof. Dr. Ricardo Pereira da Silva, pelo incentivo no aprimoramento científico, em especial para realização desta tese.

À Neusa Rodrigues Dini, Juliana Lattari Sobrinho e Eva Malheiros G. de Oliveira, pela compreensão e suporte no desenvolvimento desta tese.

À minha irmã Tertulina Fernandes de Vasconcelos, pelo exemplo de força e por seus carinhos e cuidados constantes.

Aos meus sogros, Dr. João Falcão e Dra. Lorena, exemplos de família e união, por me acolherem em suas vidas, pelo apoio com pelas inúmeras idas e vindas à São Paulo e por me incentivarem na realização desta tese.

Ao meu cunhado Breno de A. A Falcão e sua esposa Christine G.R. Falcão, pela amizade e por tornarem suave a distância de “casa”.

Aos meus cunhados Esther de A A Falcão e Ryan de A A Falcão, pelo carinho e pela admiração que me faz querer melhorar sempre.

À FAPESP, por financiar a execução deste projeto de pesquisa.

À SOCESP, pelo fornecimento de bolsa de pesquisa individual, auxílio de grande importância, para que este projeto fosse realizado.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	1
Ecocardiografia	5
Análise da perfusão miocárdica na ecocardiografia	6
Microcirculação coronariana	7
Ressonância magnética cardiovascular	11
2. OBJETIVOS.....	15
3. MÉTODOS.....	17
População do estudo	18
Ética	18
Critérios de Inclusão.....	19
Critérios de Exclusão.....	19
Desenho do Estudo.....	20
Protocolo estresse pela dobutamina-atropina	21
Ecocardiografia	25
EPMTR: Motilidade Miocárdica.....	26
EPMTR: Perfusão Miocárdica em Tempo-Real.....	26
Ressonância Magnética Cardiovascular.....	28
RMC: Motilidade Miocárdica (Cine-RMC).....	29
RMC: Perfusão Miocárdica (PM-RMC).....	30
Perfusão miocárdica de primeira passagem.....	31
Realce tardio miocárdico.....	31

	Determinação qualitativa da motilidade e perfusão miocárdicas.....	32
	Análise da Motilidade : EPMTR e RMC.....	36
	Análise da perfusão : EPMTR.....	35
	Análise da perfusão : RMC	36
	Angiografia Coronária Quantitativa	37
	Análise estatística.....	39
4.	RESULTADOS.....	41
	Angiografia coronariana quantitativa.....	46
	Protocolo de dobutamina-atropina durante EPMTR e RMC.	46
	Acurácia diagnóstica da EPMTR e RMC.....	50
	Análise da motilidade e perfusão miocárdica por paciente e por território.....	50
	Valor adicional da análise da perfusão miocárdica à análise de motilidade segmentar.....	54
	Acurácia diagnóstica da EPMTR e RMC na detecção de DAC em uniarteriais e multiarteriais.....	56
	Comparação entre a EPMTR e RMC na detecção de DAC	60
5.	DISCUSSÃO.....	67
	Protocolo de dobutamina-atropina.....	70
	Análise da motilidade e perfusão pela EPMTR.....	72
	Análise da motilidade e perfusão pela RMC.....	76
	Acurácia diagnóstica da EPMTR e RMC na detecção de DAC em uniarteriais e multiarteriais.....	82

	Comparação entre a EPMTR e RMC.....	84
	Limitações.....	85
6.	CONCLUSÕES.....	87
7.	ANEXOS.....	89
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96

Listas



Abreviaturas

ACQ	angiografia coronária quantitativa
CASS II	cardiovascular angiography analysis system II
CD	artéria coronária direita
CX	artéria coronária circunflexa
DA	artéria coronária descendente anterior
DAC	doença arterial coronária
ECG	eletrocardiograma em 12 derivações
EEDA	ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina
EPMTR	ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real
RMC	ressonância magnética cardiovascular
IC	Intervalo de confiança
PA	Pressão arterial
VE	Ventrículo esquerdo

Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
≥	maior ou igual
=	igual
±	mais ou menos
cm/s	centímetros por segundo
Hz	hertz
mmHg	milímetros de mercúrio
mm/s	milímetros por segundo
mg	miligramas
mmol/kg	milimol por quilograma
ml	mililitro
mT/m	militesla por minuto
ml/min	mililitros por minuto
MHz	megahertz
μg/kg/min	microgramas por quilograma por minuto
μm	micrômetro
κ	kappa
kg	kilogramas
T	tesla
χ ²	Qui-quadrado

Tabelas

	Pagina
Tabela 1. Características clínicas dos pacientes submetidos à EPMTR e à RMC.....	44
Tabela 2. Características morfofuncionais dos pacientes submetidos à EPMTR e RMC, obtidas pelo ecocardiograma.....	45
Tabela 3. Dados hemodinâmicos dos pacientes submetidos à EPMTR e na RMC.....	49
Tabela 4. Efeitos adversos dos pacientes durante a EPMTR e a RMC.....	50
Tabela 5. Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade miocárdica e da motilidade associada à perfusão miocárdica por paciente pela EPMTR na detecção de DAC significativa.....	51
Tabela 6. Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica por paciente pela RMC na detecção de DAC significativa.....	52
Tabela 7. Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade miocárdica e da motilidade associada à perfusão por território pela EPMTR na detecção de DAC significativa.	53
Tabela 8. Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade associada à perfusão miocárdica por território pela RMC na detecção de DAC significativa.....	53

Figuras

	Página
Figura 1. Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) sob estresse pela dobutamina-atropina. As imagens nos planos apicais quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) foram adquiridas no estado basal, no pré-pico (70% da frequência cardíaca máxima predita para a idade), no pico do estresse (85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade ou na presença de positividade) e na fase de recuperação.....	24
Figura 2. Protocolo de estudo de ressonância cardíaca (RMC) com perfusão com gadolínio sob estresse pela dobutamina-atropina. As imagens nos cortes apicais quatro câmaras (4C), três câmaras (3C), duas câmaras (2C) e transverso (quatro níveis) foram adquiridas no estado basal, no pré-pico (70% da frequência cardíaca máxima predita para a idade), no pico do estresse (85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade) e na recuperação. A infusão de gadolínio e a aquisição da imagem de perfusão foram realizadas no estado basal e no pico. A técnica de realce tardio (RT) foi realizada na pós-recuperação.....	25
Figura 3. Imagens ecocardiográficas de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real no plano apical quatro câmaras, demonstrando o reenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos posteriores a um <i>flash</i> . O flash com índice mecânico elevado causa destruição das microbolhas no miocárdio (painel à	28

esquerda), que pode ser confirmado pela ausência de contraste miocárdico no frame posterior ao flash (painel do meio), seguido de repreenchimento do miocárdio pelo contraste (painel à direita).....

Figura 4.	Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos cortes apical quatro, três e duas câmaras segundo as recomendações do Joint Committee on <i>American Heart Association</i> . DA = artéria coronária descendente anterior; CD = artéria coronária direita; CX = artéria coronária circunflexa.....	33
Figura 5.	Representação da análise angiográfica quantitativa. DLM = diâmetro luminal mínimo.....	38
Figura 6.	Organograma da população final de estudo para análise de motilidade e perfusão. EPMTR = Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real; RMC = Ressonância magnética cardiovascular; FCSM= frequência cardíaca submáxima.....	43
Figura 7.	Gráfico tipo “box-plot”, demonstrando doses de dobutamina (A) e atropina (B), utilizadas durante a realização do protocolo sob estresse farmacológico na EPMTR e na RMC. As caixas representam o intervalo interquartil, a faixa representa a mediana e o intervalo entre as barras compreende 95% da distribuição.....	47
Figura 8.	Ilustração gráfica da duração, em minutos, da EPMTR e da RMC, utilizando-se o mesmo protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina.....	48

Figura 9.	Valor adicional da análise da perfusão miocárdica sobre a análise motilidade segmentar, no protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina, obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (A) e ressonância magnética cardiovascular (B).....	55
Figura 10.	Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR para detecção de obstrução coronária em uniarteriais (A) e multiarteriais (B) baseada nas análises da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica.....	57
Figura 11.	Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da RMC para detecção de obstrução coronária em uniarteriais (A) e multiarteriais (B) baseada nas análises da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica.....	58
Figura 12.	Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR (A) e da RMC (B) para detecção de multiarteriais baseada nas análises da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica.....	59
Figura 13.	Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR e da RMC para detecção de multiarteriais baseada nas análises da motilidade.....	61
Figura 14.	Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR e da RMC para detecção de multiarteriais baseada na associação das análises da motilidade segmentar e perfusão miocárdica.....	62

Figura 15. Imagens em apical duas câmaras obtidas na ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real: 63
Em (A) e (B), imagens adquiridas durante o estágio basal na diástole e sístole, respectivamente. Note motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais. Em (C) e (D), imagens adquiridas durante o estágio de pico do estresse na diástole e na sístole, respectivamente. As setas indicam a presença de alterações de motilidade segmentar (hipocinesia anterior e discinesia apical) e perfusão miocárdica (segmentos: médio apical anterior, apical e apical inferior)

Figura 16. Imagens em quatro câmaras obtidas na ecocardiografia 64
com perfusão miocárdica em tempo real (mesmo paciente da figura 15). Em (A) e (B), imagens adquiridas durante o estágio basal na diástole e na sístole, respectivamente. Note motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais. Em (C) e (D), imagens adquiridas durante o estágio de pico do estresse na diástole e na sístole, respectivamente. As setas indicam a presença de alterações de motilidade segmentar (hipocinesia septal e discinesia apical) e perfusão miocárdica (segmentos: septal, apical e apical lateral)

Figura 17. Imagens em apical quatro câmaras (A) e (C) e eixo curto 65
(B) e (D) obtidas na ressonância magnética cardiovascular do mesmo paciente da figura 15. Em (A) e (B), imagens adquiridas durante o estágio basal: cine na sístole e perfusão de primeira passagem respectivamente. Note motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais. Em (C) e (D), imagens adquiridas durante o estágio de pico do

estresse: cine na sístole e perfusão de primeira passagem, respectivamente. As setas indicam a presença de alterações de motilidade segmentar (hipocinesia septal e discinesia apical) e perfusão miocárdica (segmentos médios: anterior, septal e ínfero-lateral)

Figura 18. Angiografia coronária invasiva do mesmo paciente da figura 15. Na projeção em oblíqua anterior direita (A), evidencia-se lesão estenótica severa em segmento médio de artéria descendente anterior (seta). Na projeção em oblíqua anterior esquerda caudal (B), evidencia-se lesão estenótica significativa em artéria circunflexa (seta). 66

Resumo



Resumo

Falcão, S.N.R.S. *Comparação das alterações da motilidade segmentar e da perfusão miocárdica durante o estresse pela dobutamina-atropina, pela ecocardiografia com contraste e pela ressonância magnética, na detecção de doença arterial coronária obstrutiva.* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 103p.

A detecção de alterações da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo (VE) induzidas por um estresse farmacológico ou físico tem seu papel bem estabelecido na determinação não-invasiva de isquemia miocárdica. Entretanto, em sequência temporal, vários eventos secundários à isquemia ocorrem no miocárdio, sendo a heterogeneidade de perfusão um dos mais precoces a aparecer. Associação de parâmetros a serem analisados durante exames indutores de isquemia para diagnóstico de doença arterial coronária (DAC) tem sido amplamente estudada nos últimos anos. Ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina quando associada a contraste de microbolhas permite melhor visualização dos segmentos do VE e análise da perfusão miocárdica. Ressonância magnética cardiovascular (RMC) é uma técnica que vem sendo amplamente utilizada na investigação de DAC tanto pela análise motilidade segmentar quanto pela análise da perfusão miocárdica, embora a combinação destes parâmetros tenha sido pouco estudada. Os objetivos deste estudo foram: determinar o valor incremental da análise de perfusão miocárdica sobre a análise da motilidade segmentar pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) e pela RMC e comparar, em um mesmo grupo de pacientes, a acurácia diagnóstica da EPMTR e RMC utilizando o mesmo protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina, para detecção de DAC angiograficamente significativa. Estudamos 42 pacientes (média etária de 59 ± 7 anos, 20 homens) com suspeita clínica de DAC e indicação de angiografia coronária. Todos os pacientes foram submetidos ao protocolo de estresse pela dobutamina-atropina na EPMTR e na RMC com intervalo de três dias a três meses. Para a obtenção da perfusão foi utilizado o contraste ecocardiográfico perflutreno na EPMTR e o contraste paramagnético baseado em gadolínio na RMC. Análise da motilidade segmentar e perfusão miocárdica foram realizadas, tanto na EPMTR quanto na RMC, por análise visual utilizando modelo de 17 segmentos do *Joint Committee on American Heart Association*. Todos os pacientes realizaram angiografia coronária

invasiva no intervalo máximo de três meses da inclusão, foi considerada DAC significativa a presença de obstrução >50% do diâmetro luminal na análise angiográfica quantitativa. Dos 42 pacientes estudados, 25(60%) apresentaram DAC significativa, sendo 10 uniarteriais e 15 multiarteriais. A análise da motilidade segmentar e perfusão miocárdica, pela EPMTR, apresentaram sensibilidade de 72% e 88% e acurácia de 80% e 88%, respectivamente para o diagnóstico de DAC. A análise da motilidade segmentar e perfusão miocárdica, pela RMC, apresentaram sensibilidade de 80% e 92% e acurácia de 80% e 88%, respectivamente para o diagnóstico de DAC. O valor adicional da perfusão miocárdica sobre a motilidade segmentar para o diagnóstico de DAC foi avaliado em modelo que incluiu motilidade segmentar e associação da motilidade segmentar e perfusão miocárdica, na EPMTR e RMC (χ^2 de 16,16 versus 24,13, respectivamente e χ^2 de 12,73 versus 27,4; respectivamente), sendo $p < 0,05$ para os dois modelos. Concluímos que a EPMTR e RMC sob o mesmo protocolo de estresse pela dobutamina-atropina apresentaram acurácia diagnóstica semelhantes para detecção de DAC angiograficamente significativa. A análise da perfusão miocárdica apresenta valor adicional para o diagnóstico de DAC à análise da motilidade segmentar tanto na EPMTR quanto na RMC. A.

Descritores: Doença da artéria coronariana; ecocardiografia; dobutamina; imagem por ressonância magnética; imagem de perfusão do miocárdio.

Summary



Summary

Falcão, S.N.R.S. Comparison of wall motion and myocardial perfusion abnormalities during dobutamine-atropine stress with myocardial contrast echocardiography and magnetic resonance imaging for the detection of obstructive coronary artery disease [Thesis] São Paulo: School of Medicine, University of São Paulo; 2010. 103p

The detection of left ventricular (LV) wall motion abnormalities induced by pharmacological or physical stress has a well established role in the non-invasive determination of myocardial ischemia. However, following the temporal sequence of events in the ischemic cascade, perfusion heterogeneity is one of the earliest and may occur before wall motion abnormalities. In the last years, association between parameters has been demonstrated to improve the diagnoses of coronary artery disease (CAD) during cardiac stress tests. Microbubble-based contrast agent allows for better LV endocardial border delineation and analysis of myocardial perfusion during stress echocardiography. Cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) is a technique that has been extensively used to investigate CAD, both for the analysis of wall motion and myocardial perfusion. However, the combination of these parameters has not been completely defined in the literature. The objectives of this study were: to determine the additional value of myocardial perfusion over wall motion analysis with real-time myocardial perfusion echocardiography (RTMPE) and CMRI and to compare, in the same group of patients, the diagnostic accuracy of RTMPE and CMRI using the same dobutamine-atropine stress protocol for detection of angiographically significant CAD. A total of 42 patients were studied (mean age of 59 ± 7 years, 20 men) with clinical suspicion of CAD and indication of coronary angiography. All patients underwent dobutamine-atropine stress protocol during RTMPE and CMRI, with intervals of three days to three months apart. Perflutren contrast agent was used for perfusion analysis by RTMPE, and paramagnetic gadolinium-based contrast was used by CMRI, both injected intravenously. Wall motion and myocardial perfusion were determined by visual analysis both in RTMPE and CMRI using the 17-segment model of the Joint Committee of the American Heart Association. All patients underwent invasive coronary angiography within three months of stress tests. Significant CAD was defined as more than 50% of luminal stenosis determined by quantitative coronary angiography. Of the 42 studied patients, 25 (60%) had significant CAD. Among them, 10 had single-vessel

and 15 had multivessel CAD. Analysis of wall motion and myocardial perfusion by RTMPE presented sensitivity of 72% and 88% and diagnostic accuracy of 80% and 88%, respectively, for the detection of significant CAD. Analysis of wall motion and myocardial perfusion by CMRI presented sensitivity of 80% and 92% and diagnostic accuracy of 80% and 88%, respectively, for the detection of significant CAD. The additional value of myocardial perfusion over wall motion for the diagnosis of CAD was assessed in a model that included wall motion and the association of wall motion plus myocardial perfusion both during RTMPE (χ^2 of 16.16 versus 24.13, respectively) and CMRI (χ^2 of 12.73 versus 27.4, respectively) with $p < 0.05$ in both models. In conclusion, RTMPE and CMRI using the same dobutamine-atropine stress protocol had comparable diagnostic accuracies for the detection of angiographically significant CAD. Myocardial perfusion had additional value over wall motion analysis for the diagnosis of CAD, both at RTMPE and CMRI.

Descriptors: Coronary artery disease; echocardiography; dobutamine; magnetic resonance imaging; myocardial perfusion imaging.

Introdução

1. Introdução

A doença arterial coronária (DAC) tem sua importância demonstrada pelo número epidêmico de pessoas atingidas, sendo a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo desenvolvido. Em 2003, nos Estados Unidos da América, foi responsável por 53% das mortes por causas cardiovasculares e foi a causa isolada mais frequente de morte de americanos, resultando em um em cada cinco óbitos ⁽¹⁾. No Brasil, a DAC foi responsável por 78.456 óbitos em 2000 e 84.945 em 2005, constituindo-se em total de 15% de todos os óbitos neste ano. A DAC foi responsável, ainda, por aproximadamente 11,6 milhões de internações hospitalares no ano de 2003, com um gasto total de R\$ 385 milhões para o Sistema Único de Saúde ⁽²⁾.

Uma das estratégias estabelecidas, para diminuir as consequências de DAC, é a detecção precoce da doença. Vários exames têm sido utilizados na prática clínica para detecção de DAC, sendo que nos últimos anos novos protocolos e técnicas têm sido propostos para que se obtenha melhor acurácia diagnóstica. A utilização de métodos de imagem tem se tornado cada vez mais frequente para a avaliação não invasiva de DAC. Entretanto, há uma crescente preocupação com a exposição excessiva dos pacientes a técnicas envolvendo radiação ionizante, como a angiografia coronária invasiva, a tomografia de coronárias e a cintilografia miocárdica. Um aspecto

importante é o fato de que, muitas vezes, um paciente necessita de repetidas avaliações diagnósticas ao longo da vida. Outro ponto bastante relevante é o fato de a avaliação funcional (presença ou não de isquemia miocárdica) ser de grande interesse para a tomada de decisões terapêuticas e informações prognósticas.

Nesse panorama, métodos diagnósticos que sejam isentos de radiação ionizante e que forneçam uma análise funcional, como a ecocardiografia e a ressonância magnética, se tornam bastante promissores.

O desequilíbrio do fluxo sanguíneo e da demanda miocárdica de oxigênio é capaz de promover a isquemia miocárdica. A isquemia miocárdica gera uma série de eventos que ocorrem em uma sequência temporal, conhecida como cascata isquêmica. A heterogeneidade de fluxo produzindo alteração na perfusão é o evento inicial da cascata, seguido por disfunção diastólica, alteração na motilidade segmentar, alterações eletrocardiográficas e sintomas ⁽³⁾. Cada uma dessas alterações pode, isoladamente, fornecer informações sobre a presença e a gravidade da isquemia. Entretanto, a inexistência de um marcador ideal da presença de isquemia faz com que a associação de marcadores possa fornecer informações mais acuradas da presença e da extensão da isquemia miocárdica.

Com o objetivo de obter maior número de informações e maior acurácia, muitos testes diagnósticos têm evoluído para o que é conhecido como estratégia de multimodalidades ⁽⁴⁾. Essa é, na verdade, a somatória de diversas modalidades no mesmo exame, como a associação da análise da

perfusão miocárdica e a visualização direta das coronárias na ressonância magnética cardiovascular (RMC). Uma associação interessante é a da avaliação da motilidade segmentar com a perfusão miocárdica nos testes sob estresse pela dobutamina.

Embora, historicamente, as catecolaminas tenham sido usadas para provocar disfunção regional reversível durante os testes sob estresse, estudos recentes têm focado seu uso como indutor de defeitos perfusionais.

Sabe-se que a dobutamina causa aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, sendo atualmente o agente farmacológico mais utilizado durante a ecocardiografia sob estresse ⁽⁵⁾. O aumento do inotropismo e do cronotropismo, proporcionados pela dobutamina, é mediado por estímulo dos receptores beta-1⁽⁶⁾.

O efeito da dobutamina, sobre o sistema coronário humano, envolve ampla vasodilatação coronária mediada por estímulos de receptores beta-2 e é capaz de aumentar o fluxo coronário ao máximo, ou seja, exaurir a capacidade de vasodilatação em humanos ⁽⁷⁾. Assim, a resistência vascular diminui significativamente, com baixas doses de dobutamina, um efeito que é similar ao observado com baixas doses de drogas vasodilatadoras. Na presença de estenose coronária não-crítica, a diminuição da resistência vascular é acompanhada por um maior recrutamento de capilares provocando a manutenção do fluxo sanguíneo. Foi demonstrado que este fenômeno pode promover alteração da perfusão miocárdica detectada pela

cintilografia com Sestamibi ⁽⁸⁾ utilizando baixas doses de dobutamina, e precede a detecção de alterações da motilidade segmentar.

1.1 Ecocardiografia sob Estresse

A detecção de alterações da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo, induzidas por um estresse farmacológico ou físico, já se mostrou de grande utilidade clínica para a determinação não-invasiva de isquemia miocárdica. Nos últimos anos, a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina (EEDA) teve seu papel estabelecido na prática cardiológica para a avaliação de pacientes com DAC conhecida ou suspeita ⁽⁹⁻¹²⁾. A EEDA combina a indução de estresse farmacológico com a ecocardiografia bidimensional, que permite a avaliação da motilidade de todos os segmentos do ventrículo esquerdo, com grande resolução espacial e temporal, e a detecção, tanto de novas alterações transitórias da motilidade segmentar do ventrículo esquerdo, como de piora das alterações previamente existentes.

Em uma meta-análise, envolvendo 28 grandes estudos de EEDA, foi demonstrada acurácia global para diagnóstico de DAC, variando de 62% a 92%, sensibilidade de 54% a 96% e especificidade de 60 a 100%. Estes resultados se mostraram comparáveis com os de outros métodos de avaliação funcional de isquemia, como a cintilografia com perfusão miocárdica ⁽¹³⁾. A acurácia da ecocardiografia sob estresse para a detecção de DAC depende da população de estudo, dos critérios angiográficos, dos métodos indutores de estresse e dos critérios de interpretação dos exames.

Resultados falso-negativos podem ocorrer principalmente em casos de doença uniarterial, de lesões coronárias de grau intermediário, da presença de bloqueio de ramo esquerdo e de pacientes com geometria ventricular caracterizada como remodelamento concêntrico ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Além disto, cerca de 10 a 15% dos pacientes podem apresentar imagens subótimas devido a uma janela acústica inadequada, aumentando a variabilidade interobservador e diminuindo a reprodutibilidade dos resultados ⁽¹⁸⁾.

Análise da Perfusão Miocárdica pela Ecocardiografia

A visualização da perfusão, na ecocardiografia, tornou-se possível graças ao desenvolvimento dos contrastes ecocardiográficos. Os contrastes ecocardiográficos utilizados atualmente são formados à base de microbolhas, contendo perfluorocarbonos, com tamanho semelhante ao das hemácias ⁽¹⁹⁻²¹⁾. Estas microbolhas possuem estabilidade suficiente, para, quando injetadas por via intravenosa, atravessar a barreira pulmonar e contrastar as cavidades cardíacas esquerdas e a circulação coronária, sendo, portanto, marcador de fluxo sanguíneo miocárdico. O recente desenvolvimento de novas modalidades de imagens, como a energia Doppler com imagem em pulso invertido ou em pulso modulado, que utilizam baixa energia acústica, diminuiu, de forma significativa, a destruição das microbolhas, possibilitando a demonstração da perfusão miocárdica em tempo real, com avaliação simultânea da perfusão miocárdica e da motilidade segmentar em tempo real ^(22;23).

Outra vantagem da utilização dos contrastes ecocardiográficos é a melhoria da definição das bordas endocárdicas, a qual aumenta a visibilidade de alterações de motilidade segmentar e diminui a variabilidade interobservador ⁽²⁴⁻²⁶⁾. O contraste ecocardiográfico realça o sinal ultrassônico refletido (intensidade ou frequência), reduzindo os efeitos de atenuação e possibilitando a distinção entre os diferentes tecidos. O uso do contraste está recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, durante a ecocardiografia sob estresse quando, pelo menos, dois dos sete segmentos do plano apical não são adequadamente visibilizados nas imagens de repouso.

A Microcirculação Coronária

Há aproximadamente 45 mL de sangue na circulação coronária humana em um adulto (volume sanguíneo coronário), que se distribui de forma aproximadamente igual entre as redes arterial, venosa e capilar ⁽²⁷⁾. Em condições de repouso, aproximadamente 8% da massa ventricular esquerda é constituída pelo sangue presente na microcirculação (90% nos capilares) – denominado volume sanguíneo miocárdico. A velocidade do sangue, nos vasos coronários, está relacionada ao tamanho dos vasos; nos capilares (comprimento médio de 0,5 mm e diâmetro médio de 7 μm), em repouso, é de 1 mm/s ⁽²⁸⁾.

A microcirculação é definida como vasos menores que 200 μm de diâmetro, os quais não são visibilizados à angiografia, sendo que o fluxo microvascular pode ser medido por técnicas não-invasivas, como a

ecocardiografia com perfusão miocárdica ⁽²⁹⁾. A microcirculação não consiste somente de uma rede passiva de canais através dos quais o sangue é transportado ao miocárdio, mas também de um local ativo de controle do fluxo sanguíneo e da atividade metabólica. Na realidade, a regulação do fluxo, através dessa rede, é complicada e depende de uma série de mecanismos metabólicos, mecanismos dependentes da musculatura lisa vascular, e de outros controles. A pressão capilar hidrostática é mantida constante dentro do miocárdio em torno de 30 mm Hg, com pressões pré e pós-capilares de aproximadamente 45 e 15 mm Hg, respectivamente ⁽³⁰⁾. As arteríolas coronárias (150-300 μm) agem como vasos de resistência, cuja reatividade vascular da musculatura lisa da parede arterial é capaz de regular a resistência arteriolar segundo a segundo, mantendo a pressão capilar constante (autorregulação).

O aumento do fluxo sanguíneo, na microcirculação coronária, é regulado basicamente de duas formas: com o aumento da velocidade de fluxo microvascular, em resposta à vasodilatação coronária, e com o aumento tanto da velocidade de fluxo microvascular, quanto do recrutamento capilar secundário aos estímulos metabólicos retrógrados desencadeados pelo aumento do consumo miocárdico de oxigênio ⁽³¹⁾.

As vênulas coronárias também possuem tênues respostas de reatividade muscular lisa e controlam a resistência local, mudando as propriedades reológicas do sangue. Sua superfície endotelial expressa uma variedade de moléculas de adesão, sendo local de adesão leucocitária durante a inflamação e a lesão tecidual ⁽³²⁾. Sob condições fisiológicas, o

volume de sangue miocárdico é modulado pela demanda de oxigênio dos miócitos e, em repouso, apenas cerca de metade dos capilares, ao redor deles, apresenta fluxo sanguíneo⁽³³⁾. Um discreto aumento, na demanda de oxigênio, resulta em um discreto aumento na velocidade sanguínea nesses capilares. Aumentos maiores, na demanda miocárdica de oxigênio, estão associados à presença de fluxo sanguíneo em maior número de capilares, que reflete um aumento no volume sanguíneo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real. Como a dobutamina aumenta a demanda de oxigênio através de seus efeitos inotrópico e cronotrópico positivos⁽³⁴⁻³⁶⁾, sua infusão endovenosa provoca aumentos, tanto na velocidade sanguínea coronária, como no volume de sangue coronário, pelo recrutamento capilar em coronárias livres de obstrução significativa^(37;38).

A dinâmica da reperfusão do contraste miocárdico em tempo real fornece informações adicionais sobre a perfusão e permite a quantificação de fluxo miocárdico, quando usada infusão contínua de contraste. O fluxo miocárdico pode ser quantificado com modelos matemáticos parametrizando a intensidade de platô e a velocidade média de preenchimento da microcirculação pelas microbolhas⁽³⁹⁾.

Estudos recentes, com a ecocardiografia com contraste miocárdico, têm apresentado importantes contribuições para o entendimento da fisiopatologia das alterações que ocorrem na microcirculação coronária responsável pelo aparecimento das alterações de perfusão miocárdica, mesmo com o uso de agentes inotrópicos positivos como a dobutamina.

Estas alterações já estão bem estabelecidas com o uso de agentes vasodilatadores, como a adenosina e o dipiridamol.

Bin e colaboradores ⁽³⁷⁾ demonstraram que o volume sanguíneo miocárdico aumenta, tanto nos leitos supridos por artérias normais, como no leito suprido por artérias estenóticas, na presença de dobutamina e de dipiridamol, porém este aumento é maior no leito suprido por artérias normais, provocando defeitos reversíveis de perfusão durante o estresse. Os resultados deste estudo revelaram, também, que o aumento do volume sanguíneo miocárdico é maior com o uso da dobutamina que com o uso do dipiridamol, e este aumento é diretamente relacionado ao aumento do consumo miocárdico de oxigênio. Os leitos vasculares supridos por artérias estenóticas exibem um número menor de capilares em relação aos leitos supridos por artérias normais, o que poderia explicar a ocorrência de defeitos reversíveis da perfusão com o uso da dobutamina.

Em recente trabalho, de Leong-Poi e colaboradores ⁽⁴⁰⁾, foi demonstrado experimentalmente pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) que as alterações de perfusão miocárdica ocorrem precocemente, com doses de 10 µg/Kg/min, antes do aparecimento das alterações da motilidade segmentar. Os resultados deste estudo sugerem que os mecanismos dos defeitos de perfusão reversíveis, vistos com baixas doses de dobutamina, estão relacionados, não com isquemia miocárdica, mas com redistribuição do fluxo ao nível capilar. Por outro lado, com altas doses de dobutamina, o fluxo sanguíneo miocárdico não é suficiente, para suprir o aumento da demanda miocárdica de oxigênio

nas regiões irrigadas por artérias estenosadas, promovendo a isquemia miocárdica e, conseqüentemente, alterações da motilidade segmentar. Assim, a avaliação dos defeitos de perfusão miocárdica parece ser mais sensível para a detecção de alterações do fluxo sanguíneo miocárdico que as alterações da motilidade segmentar.

Porter e colaboradores ⁽⁴¹⁾, em estudo com o protocolo clássico de dobutamina-atropina, demonstraram concordância entre a perfusão miocárdica e a análise angiográfica quantitativa em 83% dos territórios analisados ($\kappa = 0,65$) e concordância entre a alteração de motilidade de parede e a angiografia de 72% ($p = 0,07$ versus perfusão). Os autores concluíram que a detecção de anormalidades de perfusão miocárdica acrescenta qualidade e sensibilidade às alterações de motilidade para a detecção de lesão coronária.

1.2. Ressonância Magnética Cardiovascular

A RMC é uma técnica que vem sendo amplamente utilizada e permite a avaliação não-invasiva da motilidade segmentar, com boa resolução temporal e espacial. Estudos iniciais, com técnicas de gradiente de eco, descreveram a possibilidade de determinação, de forma acurada, da função ventricular esquerda e da espessura da parede do ventrículo esquerdo pela RMC ⁽⁴²⁾. Posteriormente, alguns estudos publicados demonstraram seu valor para a detecção de isquemia em pacientes com DAC obstrutiva que apresentavam janela acústica inadequada para a realização da EEDA ^(43;44).

Apenas um estudo na literatura descreve uma comparação direta entre a RMC e a EEDA para a detecção de DAC, com a utilização do protocolo clássico de estresse pela dobutamina-atropina ⁽⁴⁵⁾. Neste estudo, que envolveu um total de 208 pacientes, 18 pacientes não puderam ser avaliados pela RMC, devido à claustrofobia em 11 e à obesidade em 6, e outros 18 não puderam ser avaliados pela EEDA com imagem harmônica, devido à qualidade de imagem inadequada para a análise. Os resultados deste estudo demonstraram maior sensibilidade (74% versus 86%) e especificidade (69% versus 86%, ambos $p < 0,05$) da RMC em comparação à EEDA.

A investigação da perfusão miocárdica pela RMC vem sendo utilizada há vários anos como importante instrumento de pesquisa na cardiologia clínica e experimental. As aquisições ultrarrápidas, na RMC, possibilitam a avaliação de informações dinâmicas relacionadas à passagem do contraste paramagnético, gadolínio, dentro da circulação coronária, permitindo uma medida indireta da perfusão miocárdica. Essa técnica é denominada de perfusão de primeira passagem.

Aplicando a técnica de RMC, com associação ao teste sob estresse com vasodilatador, regiões miocárdicas perfundidas por estenose coronária grave podem ser detectadas por um retardo no aumento da intensidade de sinal ou um menor pico de intensidade de sinal no miocárdio (alteração da perfusão miocárdica). Assim, a RMC pode fornecer informações sobre as alterações perfusionais miocárdicas que se correlacionam com lesões estenóticas significativas das artérias coronárias ⁽⁴⁶⁾. Trabalhos clínicos, incluindo

multicêntricos ^(47;48), têm mostrado que a perfusão miocárdica por RMC apresenta sensibilidade e especificidade na detecção de lesão coronária significativa (estenose maior ou igual a 70%), semelhantes ou mesmo superiores ⁽⁴⁹⁾ aos da medicina nuclear, representando algo em torno de 87 e 96%, respectivamente.

Paetsch e colaboradores ⁽⁵⁰⁾, em estudo comparando RMC sob estresse pela dobutamina e adenosina, obtiveram uma acurácia diagnóstica superior com a dobutamina para diagnóstico de pacientes com lesões coronárias (> 50% de estenose luminal).

Em 2008, Lubbers e colaboradores ⁽⁵¹⁾ utilizaram perfusão de primeira passagem no pico do estresse pela dobutamina para detecção de DAC. Esse estudo, entretanto, não pôde avaliar os parâmetros diagnósticos de maneira conclusiva devido a apenas os pacientes com estresse positivo (14 dos 124 pacientes incluídos no estudo) terem realizado angiografia coronária invasiva.

A caracterização da presença ou não de fibrose no miocárdio é possível na RMC por meio de técnica denominada realce tardio, que tem sido utilizada em vários trabalhos no modelo de exames com multimodalidades, com o intuito de aumentar a acurácia diagnóstica da RMC sob estresse ⁽⁵²⁾. O realce tardio se baseia numa sequência de pulsos do tipo gradiente-eco, rápida ponderada em T1, com um pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão ajustado, para anular o sinal do miocárdio normal, em

torno de 200-300 ms. Nas imagens adquiridas por essa técnica, o miocárdio íntegro aparece com intensidade de sinal muito baixo (escuro).

Outra característica da técnica com realce tardio é a utilização do contraste endovenoso gadolínio, que não penetram as membranas celulares íntegras, portanto, tem distribuição extracelular. Nas regiões de infarto, ocorre a ruptura das membranas dos miócitos necróticos, então o gadolínio pode se distribuir livremente. Além disso, a necrose dos miócitos também causa uma alteração da cinética da distribuição do contraste, de modo que a saída do gadolínio, das áreas de infarto, ocorre mais lentamente. Estes dois fatores fazem com que a concentração do contraste seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido normal.

A avaliação do valor adicional da perfusão miocárdica para o diagnóstico de DAC na EEDA e na RMC, com o protocolo sob estresse pela dobutamina com injeção precoce de atropina, se faz necessário, a fim de se determinar uma possível estratégia de multimodalidade capaz de aumentar a acurácia diagnóstica desses exames.

Objetivos

2. Objetivos

Os objetivos primários do nosso estudo foram:

- 1) Determinar o valor incremental da análise da perfusão miocárdica sobre a análise da motilidade segmentar na EPMTR sob estresse pela dobutamina associada à atropina precoce para diagnóstico de DAC angiograficamente significativa;
- 2) Determinar o valor incremental da análise da perfusão miocárdica sobre a análise da motilidade segmentar na RMC sob estresse pela dobutamina associada à atropina precoce para diagnóstico de DAC angiograficamente significativa;
- 3) Comparar, no mesmo grupo de pacientes, a acurácia diagnóstica da EPMTR e da RMC, para a detecção de DAC angiograficamente significativa, utilizando o mesmo protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina,

Os objetivos secundários do nosso estudo foram:

- 1) Avaliar o impacto da associação da análise de perfusão miocárdica com a motilidade segmentar nos parâmetros diagnósticos em pacientes uniarteriais
- 2) Avaliar o impacto da associação da análise de perfusão miocárdica com a motilidade segmentar nos parâmetros diagnósticos em pacientes multiarteriais.

Métodos



3. Métodos

3.1. População de Estudo

No período de fevereiro de 2006 a dezembro de 2007, estudamos, prospectivamente, 57 pacientes. Os pacientes foram selecionados com base na indicação de angiografia coronária pela equipe clínica que os acompanhava no Ambulatório de Coronariopatias Crônicas do Instituto do Coração (InCor). Os pacientes foram submetidos à EPMTR sob estresse pela dobutamina-atropina e à RMC sob estresse pela dobutamina-atropina, com intervalo de três dias a três meses. Todos os pacientes realizaram angiografia coronária no período máximo de três meses da inclusão.

3.2. Ética

O protocolo de estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor, sob número SDC 2220/03/014, e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 314/03.

Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos do estudo, concordaram de livre arbítrio em participar, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo A).

3.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes com idade maior que 18 anos e DAC conhecida ou suspeita, desde que apresentassem indicação clínica de angiografia coronária, ausência de história de infarto do miocárdio prévio e capacidade para entender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes segundo critérios abaixo relacionados.

- 1) Critérios relacionados à RMC: portadores de marcapasso ou desfibrilador implantável; clipe metálico intracerebral; claustrofobia conhecida; obesidade, com peso corpóreo maior que 150 Kg;
- 2) Critérios relacionados à EPMTR: janela acústica inadequada para análise da motilidade segmentar pela ecocardiografia mesmo após a administração do contraste ecocardiográfico para delineamento dos bordos endocárdicos e a utilização de imagem em segunda harmônica;
- 3) Critérios relacionados ao protocolo de estresse pela dobutamina-atropina: insuficiência cardíaca congestiva; doença valvar significativa; síndrome coronária aguda; hipertensão arterial sistêmica não-controlada, definida por pressão arterial sistólica maior que 180 mmHg e diastólica maior que 110 mmHg em repouso;

arritmia ventricular grave ou de difícil controle; gravidez; prostatismo sintomático; glaucoma; história de alergia à dobutamina ou atropina;

- 4) Critérios estabelecidos em decorrência do estudo: evento clínico entre a realização da EPMTR, RMC e angiografia coronária; presença de efeito colateral significativo ou detecção de isquemia grave ou extensa na EPMTR; teste de estresse ineficaz para pesquisa de isquemia (EPMTR ou RMC); cirurgia de revascularização miocárdica prévia; ritmo cardíaco de flutter ou fibrilação atrial; e função sistólica ventricular esquerda global ou segmentar anormal em repouso.

Os antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo e angina estável foram obtidos pela história clínica e pelos dados de prontuário. Diabetes melito foi definido como nível de glicose em jejum ≥ 120 mg/dl ou uso de insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Hipercolesterolemia foi definida como colesterol total ≥ 200 mg/dl ou tratamento com medicamentos redutores de colesterol e hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão sanguínea $\geq 140/90$ mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva.

3.5. Desenho do Estudo

Todos os pacientes que concordaram em participar do estudo foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico, para avaliar a função ventricular em repouso, sendo excluídos aqueles com alteração da função global ou segmentar. Os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão e

exclusão foram submetidos, inicialmente, à EPMTR sob estresse pela dobutamina-atropina, e, posteriormente, em outro dia (intervalo 3 dias a 3 meses), à RMC sob estresse pela dobutamina-atropina.

O preparo para a realização de ambos os exames incluía jejum de quatro horas, punção de duas veias periféricas, utilizando-se cateter venoso (jelco[®]) número 20 ou 22, uma para infusão do contraste (ecocardiográfico ou gadolínio) e outra para infusão da solução de dobutamina; monitorização da pressão arterial sistêmica com esfigmomanômetro automático; monitorização do ritmo e frequência cardíaca por meio de monitor cardíaco e monitorização da oximetria com oxímetro de pulso.

3.6. Protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina

O mesmo protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina foi utilizado para a EPMTR e RMC.

Após a aquisição das imagens padrão no estado basal, iniciava-se a infusão endovenosa da solução de dobutamina, formada por 230 ml de solução salina a 0,9%, na qual se adicionava 20 ml de solução, contendo 250 mg de dobutamina, resultando em uma concentração de 1 mg de dobutamina por mL. A infusão de dobutamina consistiu da dose inicial de 5 µg/kg/min com incrementos crescentes de 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min a cada 3 minutos. Caso o paciente não apresentasse sinais de isquemia miocárdica e não tivesse atingido a frequência cardíaca de, no mínimo, 100 bpm até o primeiro minuto do estágio de 20 µg/kg/min, era administrada atropina em doses de 0,25 mg por minuto, até a dose máxima cumulativa de 2 mg, como

demonstrado nas figuras 1 e 2 ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Nos casos em que a frequência cardíaca se encontrava maior que 100 bpm nesse estágio, o início de injeção de atropina era postergado para o estágio de 30 µg/kg/min.

Após o pico do estresse, na ausência de contraindicações, 5 mg de metoprolol eram injetados em 1 minuto, sendo as imagens novamente capturadas após 3 minutos, ou quando a frequência cardíaca estivesse menor que 100 bpm ⁽⁵⁶⁾. Em casos de detecção de isquemia extensa no pico do estresse, metoprolol foi injetado lentamente (período maior que 3 minutos), para antagonizar os efeitos da dobutamina.

Foram obtidas imagens no pré-pico (70% da frequência cardíaca máxima predita para a idade), no pico do estresse farmacológico (85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade) e após a injeção de metoprolol. A aquisição das imagens no pré-pico foi realizada para suprir a carência de imagens em tempo real da RMC, uma vez que, durante a mesma, as imagens só podem ser observadas durante a aquisição e não continuamente, como na EPMTR.

Os pacientes foram mantidos sob monitorização clínica e eletrocardiográfica contínuas, sendo registradas as medidas de pressão arterial e a frequência cardíaca no início do estudo, ao final de cada estágio e durante a fase de recuperação. Medidas adicionais eram realizadas a qualquer momento em casos de alterações em qualquer parâmetro. A sintomatologia dos pacientes e o tempo de exame eram registrados.

O teste de estresse pela dobutamina foi considerado eficaz, quando o estudo alcançou um dos seguintes objetivos: mínimo de 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade calculada pelo número 220 menos o valor numérico da idade (em anos) e observação de sinais de isquemia (novas alterações na motilidade do ventrículo esquerdo ou alterações nítidas da perfusão miocárdica).

Os critérios de interrupção do estresse farmacológico foram positividade para isquemia (defeito evidente de motilidade segmentar ou grande extensão de defeito de perfusão miocárdica), hipertensão arterial significativa (pressão arterial sistólica >230 mm Hg ou diastólica >130 mm Hg), hipotensão arterial sintomática, dor anginosa, arritmias complexa, ou outro sintoma que levasse o paciente a considerar o estresse intolerável.

O exame foi considerado ineficaz, quando, na ausência de positividade, 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade não foi atingido.

Foi considerado duração do exame o tempo de efetiva realização do protocolo, sendo desconsiderada a duração do preparo do paciente antes da realização do estresse. Para comparação dos métodos, tomou-se como momento inicial a aquisição da primeira imagem (repouso) de ambos os testes.

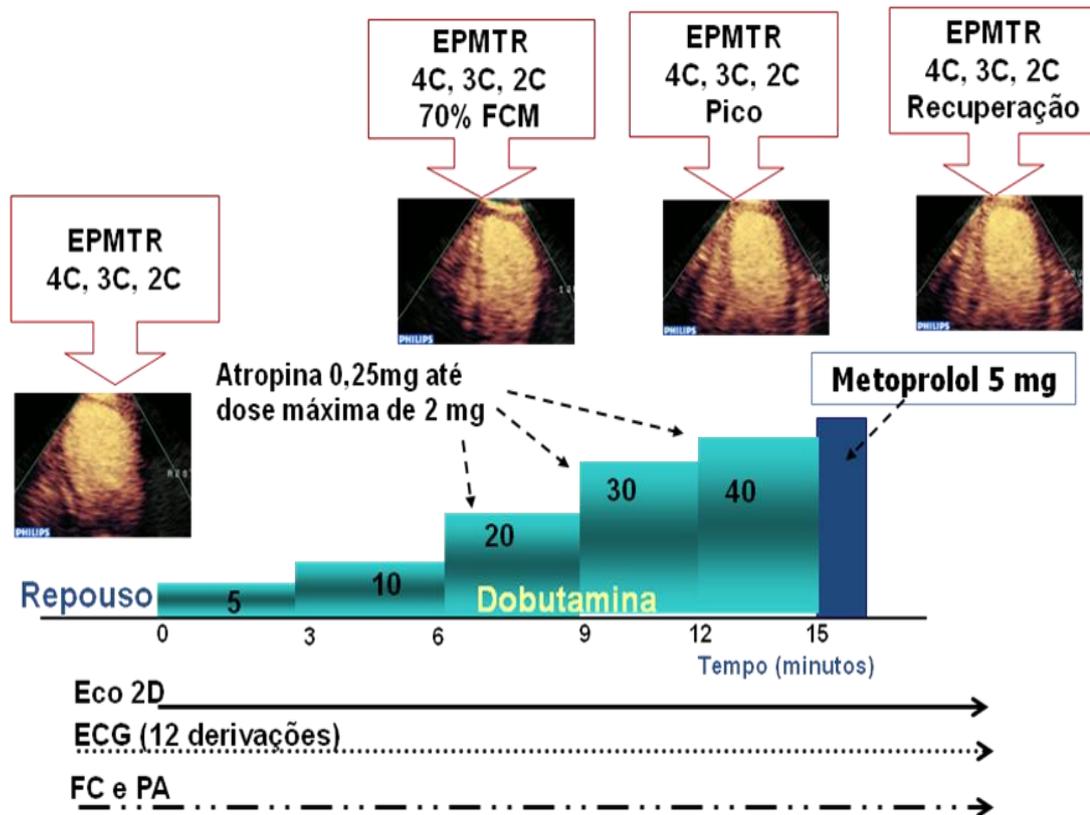


Figura 1. Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) sob estresse pela dobutamina-atropina. As imagens nos planos apicais quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) foram adquiridas no estado basal, no pré-pico (70% da frequência cardíaca máxima predita para a idade), no pico do estresse (85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade ou na presença de positividade) e na fase de recuperação.

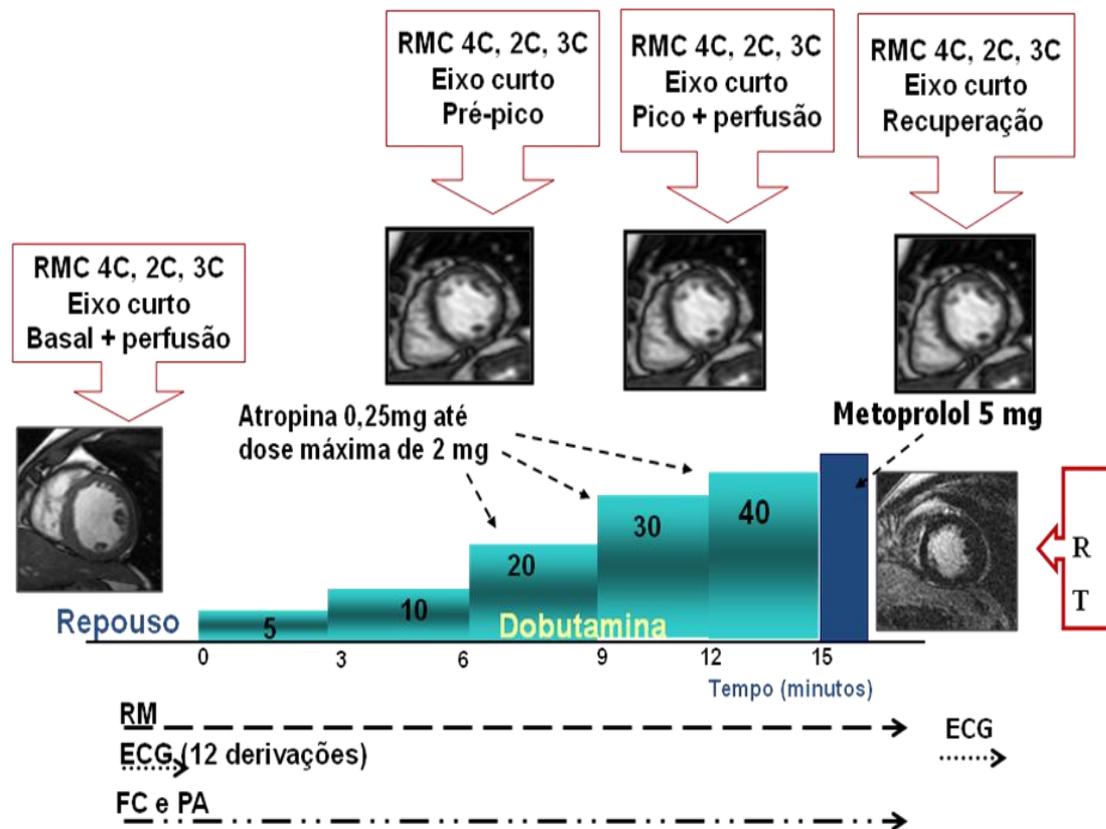


Figura 2. Protocolo de estudo de ressonância cardíaca (RMC) com perfusão com gadolínio sob estresse pela dobutamina-atropina. As imagens nos cortes apicais quatro câmaras (4C), três câmaras (3C), duas câmaras (2C) e transverso (quatro níveis) foram adquiridas no estado basal, no pré-pico (70% da frequência cardíaca máxima predita para a idade), no pico do estresse (85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade) e na recuperação. A infusão de gadolínio e a aquisição da imagem de perfusão foram realizadas no estado basal e no pico. A técnica de realce tardio (RT) foi realizada na pós-recuperação.

3.7. Ecocardiografia

Todos os exames ecocardiográficos foram realizados no Centro de Pesquisas em Ecocardiografia e Cardiologia (CEPEC) do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O ecocardiograma foi realizado com transdutor de banda larga de 4-2 MHz do ecocardiógrafo SONOS 7500 (Philips Medical Systems, Andover, MA), capacitado para a realização de imagens por meio de tecnologia denominada Energia Modulada (*Power Modulation*) para o estudo da perfusão miocárdica. As medidas lineares das estruturas cardíacas e os fluxos valvares foram obtidos de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia ⁽⁵⁷⁾, e a avaliação da função sistólica global do ventrículo esquerdo foi realizada pelo cálculo da fração de ejeção pelo método de *Simpson* ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

3.7.1. EPMTR: Motilidade Miocárdica

A EPMTR sob estresse pela dobutamina-atropina foi realizada com a utilização de imagem em segunda harmônica e injeção de contraste ecocardiográfico. As imagens do ventrículo esquerdo foram capturadas em três planos padronizados: apical quatro, duas e três câmaras.

Durante todo o exame, foi realizada monitorização ecocardiográfica (em tempo real) e imagens digitais foram adquiridas nos estágios de repouso, no pré-pico, no pico e na recuperação (ou pós metoprolol).

3.7.2. EPMTR: Perfusão Miocárdica

Para o estudo da perfusão miocárdica pela EPMTR, o agente de contraste utilizado foi a suspensão injetável de perflutreno (Definity[®]). Trata-se de uma suspensão estéril, não pirogênica, composta de microbolhas de

perfluoropropano encapsuladas em fosfolípide, ativada pela rápida agitação por meio de equipamento específico (Vialmix®).

Após a ativação das microbolhas, uma solução foi preparada pela mistura de 50 ml de solução salina a 0,9% associado a 1,7 ml da suspensão injetável de perflutreno e injetada por via endovenosa periférica em infusão contínua, a uma velocidade inicial aproximada de 04 ml/min.

A dose ideal de infusão era ajustada de acordo com a obtenção visual de saturação adequada do contraste, caracterizada pela presença de sombra acústica no nível do anel valvar mitral. Parâmetros específicos do aparelho eram realizados e incluíram índice mecânico baixo (0,2) e frequência de repetição de pulsos de 25 Hz. Todos os parâmetros e a velocidade de infusão de contraste eram ajustados para a obtenção da melhor imagem no estado basal e eram mantidos constantes, para permitir comparação válida entre imagens obtidas em repouso e sob estresse farmacológico. A infusão da solução do contraste foi realizada durante as diferentes fases do protocolo de estresse pela dobutamina-atropina.

Um rápido pulso ultrassônico com utilização de índice mecânico elevado (1,5), de 4 a 5 quadros (*flash*), foi manualmente disparado no pico de intensidade do contraste, para destruir microbolhas dentro do miocárdio. Na sequência, eram analisadas as imagens com baixo índice mecânico (0,2) por pelo menos 15 ciclos cardíacos consecutivos, para permitir o reenchimento miocárdico e, conseqüentemente, possibilitar a análise da

perfusão (figura 3). Todas as imagens ecocardiográficas foram gravadas em videoteipe e em disco óptico com formato digital para posterior análise.

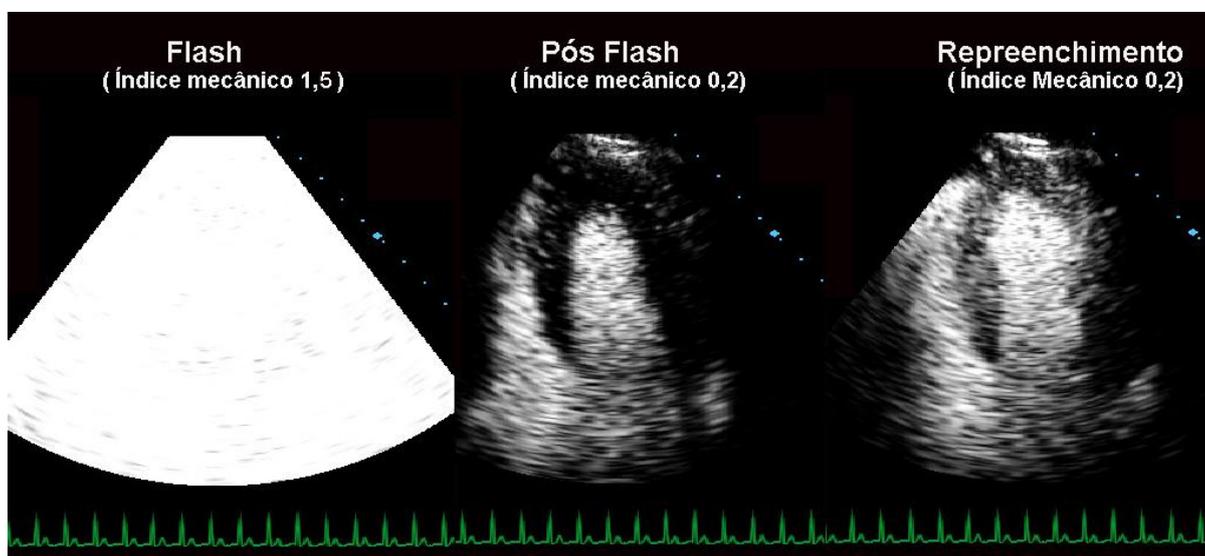


Figura 3. Imagens ecocardiográficas de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real no plano apical quatro câmaras, demonstrando o repleenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos posteriores a um *flash*. O flash com índice mecânico elevado causa destruição das microbolhas no miocárdio (painel à esquerda), que pode ser confirmado pela ausência de contraste miocárdico no frame posterior ao flash (painel do meio), seguido de repleenchimento do miocárdio pelo contraste (painel à direita).

3.8. Ressonância Magnética Cardiovascular

Os exames de ressonância magnética foram realizados no Serviço de Ressonância do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em equipamento de 1,5 T GE CV/i, com amplitude dos gradientes de 40 mT/m e taxa de ascensão ou “slew rate” de 150 mT/m/s. Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal com bobina cardíaca de superfície colocada anterior e posterior ao tórax (“phased array coil”) com quatro elementos (dois

anteriores e dois posteriores). Na região precordial, eram posicionados quatro eletrodos de eletrocardiograma (gerando três derivações) usados para sincronização dos movimentos cardíacos com a obtenção das imagens (“gating cardíaco”).

As imagens de RMC foram divididas em três partes: estudo da motilidade ventricular em repouso e sob estresse farmacológico com dobutamina-atropina (cine-RMC), estudo da perfusão miocárdica em repouso e sob estresse farmacológico com dobutamina-atropina (PM-RMC) e estudo do tecido miocárdico por meio da técnica de realce tardio (figura 2).

3.8.1. RMC: Motilidade Miocárdica (Cine-RMC)

A avaliação da motilidade foi realizada através da obtenção de imagens de cine ressonância, seguindo protocolo sob estresse dobutamina-atropina já descrita.

A sequência de aquisição incluiu imagens localizatórias, para avaliar a posição correta da bobina e a obtenção de imagens do eixo curto do ventrículo esquerdo. Foram também adquiridos três cortes de eixo longo perpendiculares ao eixo curto em ângulos radiais aproximadamente equidistantes (um corte em duas câmaras, um corte em quatro câmaras e um corte em via de saída), com 20 fases do ciclo cardíaco para cada corte. Utilizaram-se sequência de gradiente eco em estado de equilíbrio e preenchimento segmentado do espaço K. O número de linhas do espaço K que foi adquirido em cada ciclo (número de linhas por segmento ou VPS) foi ajustado de 14-16 linhas por ciclo cardíaco no repouso para 8-10 linhas no

pico do estresse. Este ajuste permitiu o aumento da resolução temporal no pico do estresse e a manutenção do número efetivo de fases cardíacas em 20 fases por batimento cardíaco.

Os parâmetros utilizados foram tempo de repetição 3,8 ms, tempo de eco 1,6 ms, ângulo de inclinação de 45°, largura da banda de recepção de \pm 125 kHz, campo de visão de 34 a 36 cm, matriz de 256x128, espessura de corte 8,0 mm e espaço entre os cortes 2,0 mm.

Durante todo o exame, os pacientes foram submetidos a medidas constantes (cerca de três minutos entre cada medida) da pressão arterial e da frequência cardíaca com esfigmomanômetro automático e compatível com ambiente de RMC.

3.8.2. RMC: Perfusão Miocárdica (PM-RMC)

Para a avaliação da perfusão miocárdica, foi utilizada injeção de contraste paramagnético baseado no gadolínio na dose de 0,05mmol/kg, ou seja, 0,1 ml/kg^(61;62), com velocidade de injeção de 5 ml/s, seguido da injeção de 20 ml de solução fisiológica 0,9% na mesma velocidade em veia periférica calibrosa do membro superior, utilizando-se para tanto, auxílio de uma bomba injetora.

A injeção do gadolínio foi realizada em três fases do protocolo: no repouso, no pico do estresse e na realização do realce tardio. As imagens de repouso e pico foram obtidas durante a injeção para avaliação da perfusão miocárdica de primeira passagem, e as imagens realce tardio foram obtidas cerca de 10-15 minutos após a infusão da última dose de contraste.

Perfusão miocárdica de primeira passagem

Para a obtenção das imagens de perfusão de primeira passagem, foram usadas uma sequência de gradiente eco com preenchimento do espaço K em eco planar (sequência híbrida) e saturação dos cortes de forma interpolada ⁽⁶³⁾.

Esta sequência híbrida permite adquirir cortes que cubram toda a extensão do coração (quatro cortes no eixo curto) em apenas um batimento cardíaco. Cada corte pode ser adquirido com tempo ao redor de 100ms. Isto permite a aquisição da primeira passagem (*first-pass*) do contraste pelas cavidades cardíacas e a avaliação em detalhe da perfusão miocárdica. Nesse primeiro minuto, podem-se, com essa sequência de pulso, detectar claramente as regiões de defeitos de perfusão na primeira passagem do contraste, correspondendo à heterogeneidade de fluxo, que podem se correlacionar com estenose de artérias coronárias epicárdicas.

Realce tardio miocárdico

A sequência utilizada foi a técnica de gradiente eco com pulso preparatório de inversão-recuperação, para saturar o sinal do tecido miocárdico normal após o uso de gadolínio, com preenchimento segmentado do espaço K ⁽⁶⁴⁾. As imagens de realce tardio foram adquiridas no mesmo plano de corte das imagens de motilidade miocárdica. Os parâmetros utilizados foram tempo de repetição 7,3 ms, tempo de eco 3,2 ms, tempo de inversão 150 a 300 ms, ângulo de inclinação 25°, largura da banda de recepção de $\pm 32,5$ kHz, campo de visão de 34 a 36 cm, matriz de 256x196,

espessura de corte 8,0 mm e espaço entre os cortes de 2,0 mm, aquisição em 1 RR com número de excitações (NEX) igual a dois.

3.9. Determinação Qualitativa da Motilidade e da Perfusão Miocárdica

A análise qualitativa da motilidade e perfusão miocárdicas pela EPMTR e RMC foram realizadas com base em critérios semelhantes utilizando o mesmo padrão de segmentação.

O ventrículo esquerdo foi dividido em 17 segmentos miocárdicos, de acordo com as recomendações do *Joint Committee on American Heart Association* ⁽⁶⁵⁾, por meio de três planos padrões: apical quatro, duas e três câmaras (figura 4) como padronização para comparação entre métodos. Foram avaliadas 4 porções (basal, medial, apical e ápex) com 6 segmentos na porção basal, 6 segmentos na porção medial, 4 segmentos na porção apical e 1 segmento apical. A irrigação dos segmentos anteriores (segmentos 1, 7 e 13), ântero-septais (segmentos 2 e 8), septal (segmento 14) e ápex ventricular (segmento 17) foi atribuída à artéria coronária descendente anterior; a dos segmentos ântero-laterais (segmentos 6 e 12), ínfero-laterais (segmentos 5 e 11) e lateral (segmento 16) foi atribuída à artéria coronária circunflexa e a dos segmentos inferiores (segmentos 4, 10 e 15) e ínfero-septais (segmentos 3 e 9) foi atribuída à artéria coronária direita. Devido ao fato de a parede ínfero-lateral poder ser suprida pela artéria coronária direita ou circunflexa, também foi realizada a análise para o território ínfero-lateral, que incluiu os segmentos supridos pela artéria coronária direita e circunflexa.

A interpretação qualitativa da motilidade segmentar e perfusão miocárdicas foi realizada, para cada método diagnóstico, por um revisor independente, que não tinha conhecimento dos dados clínicos, eletrocardiográficos, angiográficos e dos resultados do outro exame (EPMTR ou RMC).

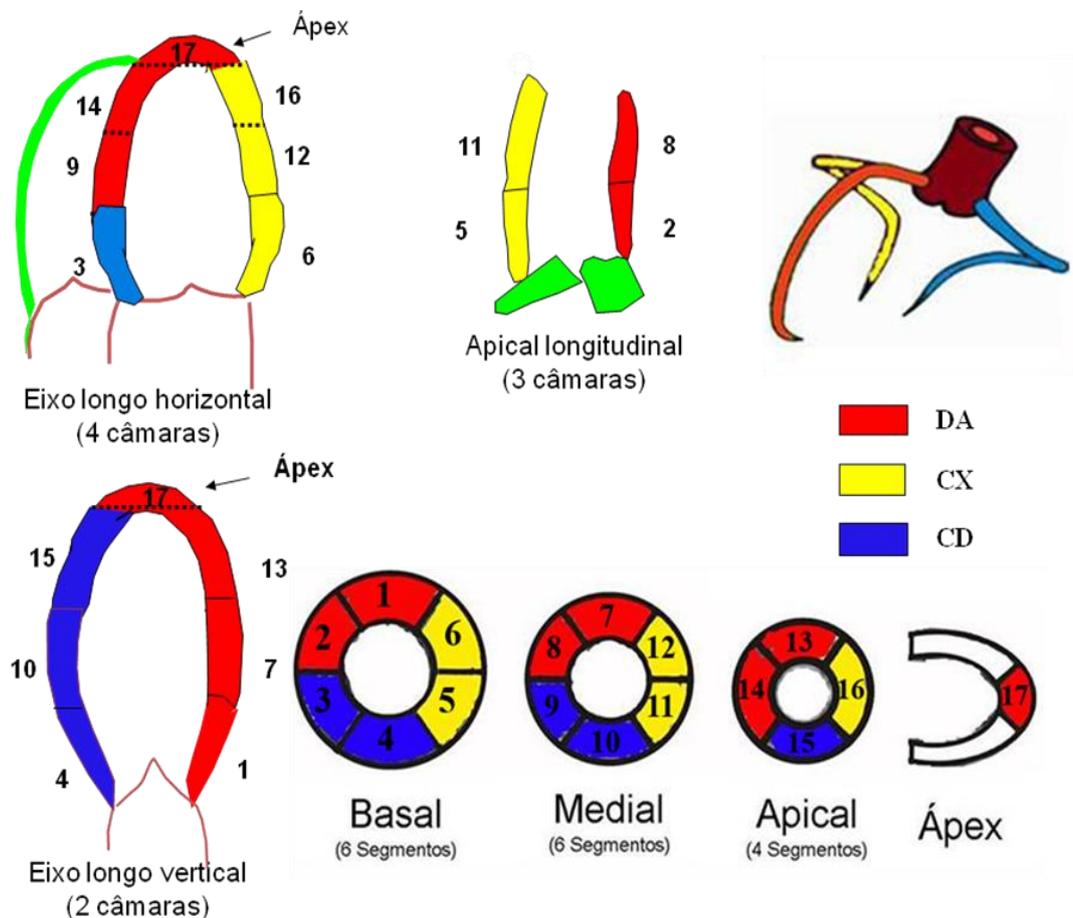


Figura 4. Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras segundo as recomendações do Joint Committee on *American Heart Association*. DA = artéria coronária descendente anterior; CD = artéria coronária direita; CX = artéria coronária circunflexa

3.9.1. Análise da Motilidade : EPMTR e RMC

A análise da motilidade miocárdica segmentar foi realizada de forma qualitativa e semelhante para ambos os exames. Baseou-se na avaliação visual do espessamento endocárdico e no grau de motilidade da parede, sendo graduada em um sistema de escores, dando, a cada um dos segmentos, a seguinte pontuação ⁽⁹⁾: 1-normal; 2-hipocinesia; 3-acinesia; 4-discinesia.

A motilidade normal foi definida como o aumento uniforme da excursão e o espessamento adequado do endocárdio. A presença de diminuição da excursão e do espessamento miocárdico foi classificada como hipocinesia. A acinesia foi estabelecida como ausência do movimento e espessamento do miocárdio, enquanto a discinesia foi definida pela excursão paradoxal e ausência de espessamento da parede.

Foi considerada motilidade miocárdica segmentar positiva para isquemia a presença nítida da alteração de motilidade miocárdica segmentar em um ou mais segmentos do ventrículo esquerdo durante o estresse farmacológico. Como todos os pacientes possuíam motilidade normal em repouso, foi considerada critério de positividade, para a análise qualitativa, a presença de hipocinesia, acinesia ou discinesia durante o estresse pela dobutamina. A presença de nova alteração segmentar, restrita ao segmento basal da parede inferior, não foi considerada critério de positividade ⁽⁶⁶⁾.

3.9.2. Análise da Perfusão : EPMTR

A análise da perfusão miocárdica apresenta características diferentes para a EPMTR e para a RMC, sendo, portanto, descritas em separado.

A análise da EPMTR foi realizada de forma qualitativa e baseada na avaliação visual das imagens que apresentavam a melhor opacificação miocárdica após o reenchimento miocárdico por microbolhas que se segue ao *flash* ecocardiográfico. A opacificação miocárdica foi graduada visualmente em Grau 1—intensa (normal ou homogênea), Grau 2 —diminuída (heterogênea) ou Grau 3—ausente.

Os territórios coronarianos eram classificados como normais (grau 1) ou alterados (graus 2 ou 3). Foram considerados positivos para a identificação de estenose coronária significativo surgimento ou a piora de defeitos perfusionais (graus 2 e 3) visibilizados em um ou mais segmentos miocárdicos durante o estresse pela dobutamina, quando comparado com as imagens em repouso. Quando as bordas endocárdica e epicárdica de um determinado segmento não podiam ser visibilizadas, ou seja, tal segmento não podia ser claramente distinguido de tecidos ao redor, ele foi considerado artefato de imagem.

3.9.3. Análise da perfusão : RMC

A análise da perfusão miocárdica foi realizada de modo qualitativo (visual), considerando-se defeito de perfusão qualquer área com retardo ou redução na perfusão miocárdica pelo gadolínio em repouso ou no pico do estresse farmacológico. Desse modo, os territórios coronarianos eram

classificados como normais (ausência de defeito de perfusão miocárdica) ou alterados (presença de defeito de perfusão miocárdica). Foram considerados positivos para a identificação de estenose coronária significativo surgimento ou a piora de defeitos perfusionais visualizados na perfusão do pico do estresse ⁽⁶⁷⁾.

A análise das imagens de realce tardio foi realizada de modo qualitativo (visual), identificando-se a ausência ou a presença de realce tardio miocárdico. Este dado foi utilizado como suporte na interpretação da presença de DAC, porém não foi utilizado como critério de positividade da RMC.

A análise da perfusão miocárdica da RMC foi realizada de maneira isolada da análise da motilidade miocárdica, mas pelo mesmo revisor.

3.10. Comparação da motilidade e perfusão

Realizou-se a análise da motilidade isoladamente e da motilidade associada com a perfusão tanto na EPMTR, quanto na RMC, como exames diagnósticos a serem avaliados frente ao padrão-ouro para estenose coronária significativa (angiografia coronária invasiva).

Foi realizada a análise por paciente e por territórios vasculares (três para cada paciente: territórios da artéria coronária direita, artéria descendente anterior e artéria circunflexa esquerda).

Uma análise da concordância quanto à presença e localização da alteração de motilidade ou do defeito perfusional usando o modelo de

segmentação miocárdica com 17 segmentos definidos pela AHA/ACC. Nesta análise comparamos a localização das alterações (motilidade ou/e perfusão), por segmento e território, entre os métodos EPMTR e RMC.

3.11. Angiografia Coronária Quantitativa

O estudo angiográfico foi realizado no Serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A angiografia coronária foi realizada pela técnica de Sones por dissecação braquial ou pela técnica de Judkins por punção femoral⁽⁶⁸⁾. Após a cateterização seletiva das artérias coronárias, eram realizadas injeções manuais de contraste radiológico iônico (5-15 ml em cada injeção) para a delimitação da anatomia coronária. Múltiplas injeções em diferentes planos ortogonais foram realizadas com o intuito de demonstrar os diversos segmentos arteriais coronários sem a superposição de ramos.

O registro angiográfico era efetuado com taxa de aquisição de 15 quadros por segundo, utilizando-se equipamento para estudo hemodinâmico Integris H-3000 (Phillips, Holanda) com processamento digital das imagens. Após a aquisição, as imagens eram arquivadas para uso posterior em disco óptico em formato DICOM (Digital Imaging and Communication), conforme padrão internacional.

A interpretação das imagens era realizada observando-se a anatomia coronária e a presença de estenoses luminiais nos diversos segmentos coronários dos três ramos arteriais principais (artéria coronária direita, artéria

coronária descendente anterior, e artéria coronária circunflexa) e de seus ramos secundários. A avaliação da angiografia coronária foi realizada por observador sem o conhecimento dos resultados dos outros exames.

A análise angiográfica quantitativa foi realizada pelo sistema computadorizado CAAS II (Cardiovascular Angiography Analysis System II[®], Pie Medical Inc., Maastricht, Holland), previamente validado em estudos experimentais e clínicos⁽⁶⁹⁾. Este sistema utiliza algoritmo matemático de detecção automática de bordos para a delimitação do contorno arterial. A calibração era realizada utilizando-se o diâmetro externo do cateter angiográfico sem contraste como padrão de referência. Foi considerada significativa a presença de obstrução > 50% do diâmetro luminal (figura 5).

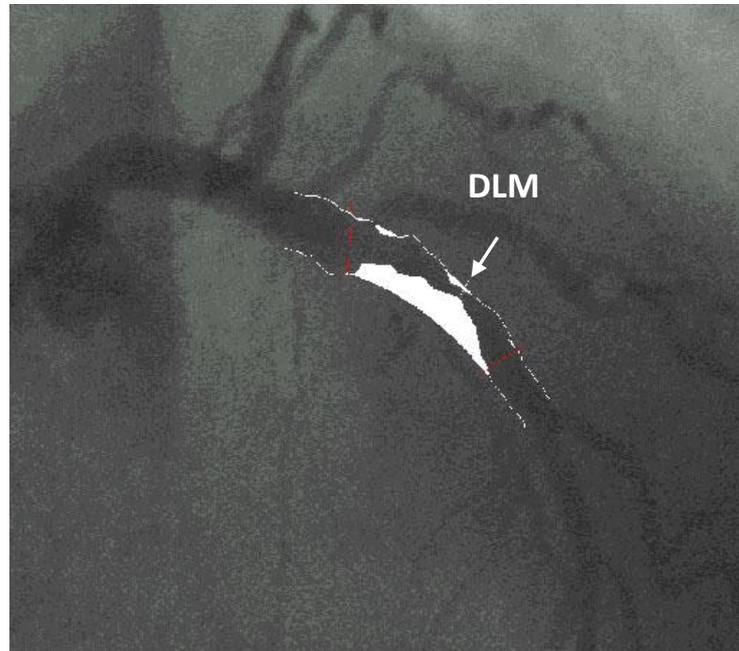


Figura 5. Representação da análise angiográfica quantitativa. DLM = diâmetro luminal mínimo

Foram avaliadas três seguintes características angiográficas quantitativas:

1) Diâmetro de referência interpolado: medida do provável diâmetro normal da artéria no local da lesão. Foi calculado por extrapolação, utilizando-se algoritmo matemático que analisa os segmentos “normais” proximal e distais ao sítio da estenose. Foi apresentado em mm;

2) Diâmetro luminal mínimo: medida direta do diâmetro do vaso no local de menor luz arterial. Foi apresentado em mm;

3) Estenose percentual da luz arterial (% estenose): grau percentual de obstrução da luz arterial. Foi calculada pela diferença entre o diâmetro de referência e o diâmetro luminal mínimo, dividida pelo diâmetro de referência, e expressa em percentual.

Acometimento multiarterial foi definido como lesão $\geq 50\%$ no tronco da artéria coronária esquerda ou presença de lesões significativas em dois ou mais territórios arteriais.

3.12. Análise estatística

A análise das variáveis contínuas foi feita pela observação das médias e desvios-padrão e os resultados foram descritos como média mais ou menos um desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas, calcularam-se as frequências absolutas e relativas, e os valores foram expressos como proporções.

Testes diagnósticos (sensibilidade, especificidade e acurácia) foram calculados para EPMTR e RMC usando como método de referência a

angiografia coronária invasiva na avaliação de estenose coronária significativa.

O teste t de Student foi utilizado para comparação entre grupos para dados numéricos com distribuição normal e testes Qui-quadrado e exato de Fisher para as proporções. Quando a suposição de normalidade dos dados foi rejeitada, a análise das variáveis contínuas foi feita pela observação dos valores mínimos e máximos e cálculo de medianas. A comparação das variáveis contínuas entre os dois grupos independentes foi feita pelo teste de Mann-Whitney para amostras independentes, enquanto a comparação de variáveis numéricas não contínuas foi feita pelo teste de Wilcoxon para amostras relacionadas.

Para a análise do fator adicional da perfusão miocárdica à análise da motilidade, foi utilizado modelo de regressão logística calculando-se o acréscimo obtido tanto na EPMTR quanto na RMC.

O teste kappa foi utilizado para avaliar o grau de concordância em relação à presença de estenose coronária significativa e localização dos territórios correspondentes entre as técnicas de EPMTR e RMC.

Valores de p menores do que 0,05, com análise bicaudal, foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

4. Resultados

Dentre os 57 pacientes, incluídos inicialmente no estudo, 46 completaram o protocolo de EPMTR e RMC. Onze pacientes excluídos completaram a EPMTR, mas não a RMC devido à: isquemia miocárdica que acometeu grande extensão do ventrículo esquerdo durante estágio de baixa dose do protocolo (1 paciente), taquicardia ventricular sustentada estável (1 paciente), à crise hipertensiva (2 pacientes), à recusa dos pacientes em realizar novo exame, por terem apresentado, na EPMTR, sintomas de náuseas, boca seca e mal-estar inespecífico (2 pacientes), à intervenção coronária percutânea entre os exames (1 paciente) e à crise de ansiedade durante a RMC, que impossibilitou a permanência no aparelho (4 pacientes). Dois pacientes foram excluídos da análise final por incompetência cronotrópica em um dos exames e dois pacientes foram excluídos por qualidade da perfusão miocárdica na RMC inadequada para análise (figura 6).

A população final do estudo foi constituída por 42 pacientes que completaram o protocolo de EPMTR e RMC sob estresse pela dobutamina-atropina. Suas características clínicas estão descritas na tabela 1

As características ecocardiográficas da população estudada estão demonstradas na tabela 2.

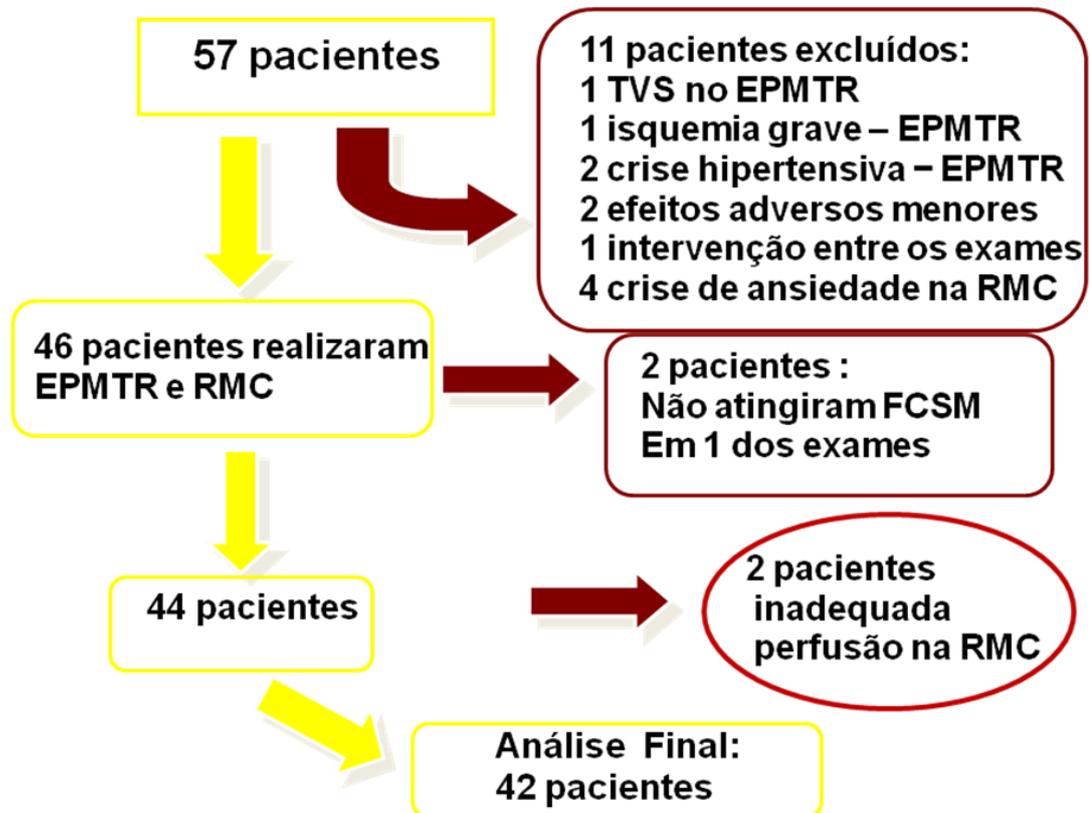


Figura 6. Organograma da população final de estudo para análise de motilidade e perfusão. EPMTR = Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real; RMC = Ressonância magnética cardiovascular; FCSM= frequência cardíaca submáxima

Tabela 1— Características clínicas dos pacientes submetidos à EPMTR e à RMC

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	N=42
Idade (anos)	59 ± 8
Sexo masculino	20 (47%)
Tabagismo	2 (5%)
Dislipidemia	28 (66%)
Hipertensão arterial sistêmica	35 (83%)
Diabetes melito	17 (40%)
História familiar de DAC	21 (48%)
Obesidade (IMC>30 kg/m ²)	8 (19%)
Sobrepeso (30 kg/m ² < IMC>25 kg/m ²)	23 (55%)
Medicações em uso	
Nitrito	13 (31%)
Betabloqueador	23 (54%)
Bloqueador de canal de cálcio	7 (17%)
Aspirina	29 (69%)

Valores expressos como média ± desvio padrão ou número (%) de pacientes. DAC = doença arterial coronária, IMC = índice de massa corporal.

Tabela 2—Características morfofuncionais dos pacientes, obtidas pelo ecocardiograma

CARACTERÍSTICAS MORFOFUNCIONAIS	N=42
Diâmetro diastólico de VE (mm)	46 ± 5
Diâmetro sistólico de VE (mm)	29± 3
Diâmetro ântero-posterior do AE (mm)	38 ± 4
Aorta (seio de Valsalva) (mm)	30 ± 3
Fração de ejeção (%)	63 ± 6
Massa VE (g)	148 ± 35
Índice de massa VE (g/m ²)	82 ± 20
Espessura relativa de parede	0,40 ± 0,06
Espessura relativa de parede ≥0,42	17 (40%)

Valores expressos como média ± desvio padrão ou número (%) de pacientes. AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo.

4.1. Angiografia Coronária Quantitativa

DAC foi detectada em 25 pacientes (59%). Sete pacientes tinham lesões triarteriais, 8 biarteriais e 10 uniarteriais. Do total de 126 territórios vasculares analisados, 47 (37%) apresentavam estenose significativa, sendo 19 (40%) no território da artéria coronária descendente anterior, 12 (26%) no território da artéria coronária direita e 16 (34%) no território da artéria coronária circunflexa.

4.2. Protocolo de Dobutamina-Atropina

A mediana da dose de dobutamina, utilizada durante a EPMTR, foi de 30µg/kg/min, com intervalo interquartil de 30-40µg/kg/min. A atropina foi utilizada em 39 (93%) pacientes, com dose mediana de 0,75mg e intervalo interquartil de 0,5-1,25mg (figura 7).

A mediana da dose de dobutamina, utilizada durante a RMC, foi de 40µg/kg/min com intervalo interquartil de 30-40µg/kg/min. Atropina foi utilizada em 40 (95%) pacientes, com dose mediana de 1,25mg e intervalo interquartil de 0,75-1,93mg (figura7).

O metoprolol foi utilizado na infusão de um minuto em 19 (45%) pacientes na EPMTR e 13 (31%) pacientes na RMC.

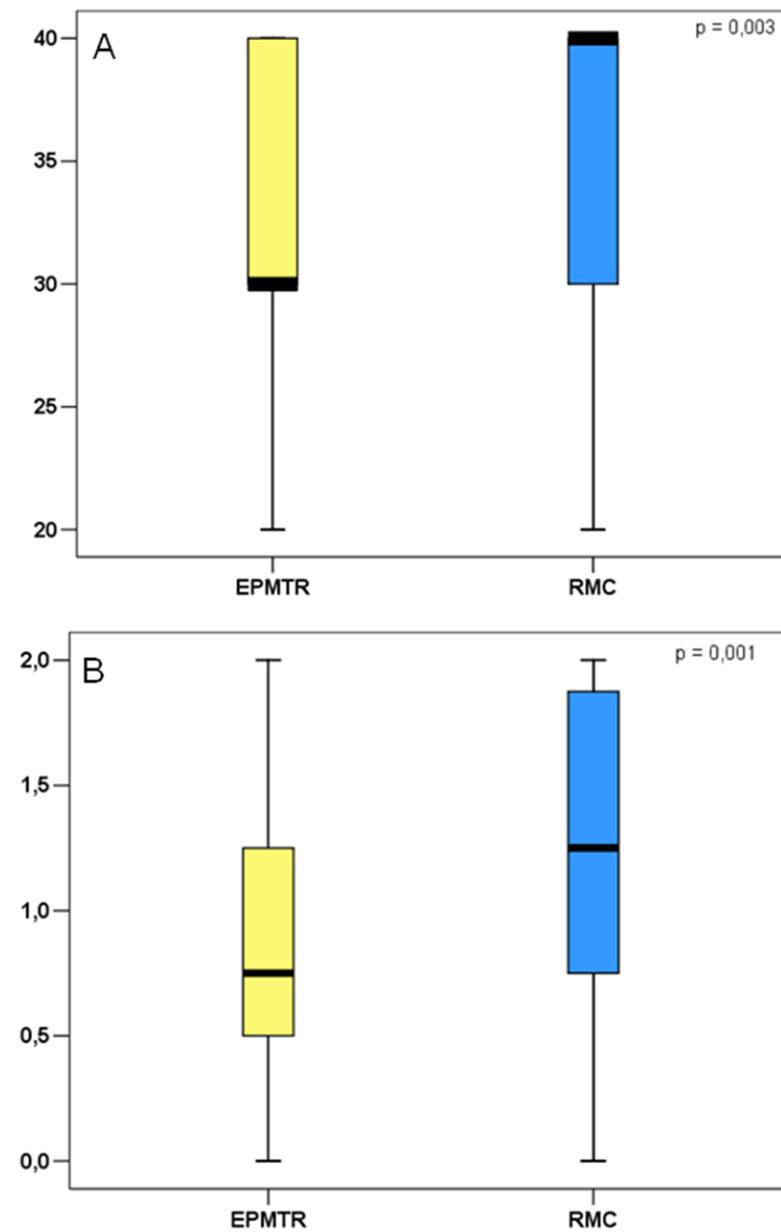


Figura 7. Gráfico tipo “box-plot,” demonstrando doses de dobutamina (A) e atropina (B), utilizadas durante a realização do protocolo sob estresse farmacológico na EPMTR e na RMC. As caixas representam o intervalo interquartil, a faixa representa a mediana e o intervalo entre as barras compreende 95% da distribuição

A duração média da EPMTR foi de 27 ± 6 minutos, enquanto a RMC apresentou duração média de 70 ± 19 minutos (figura 8).

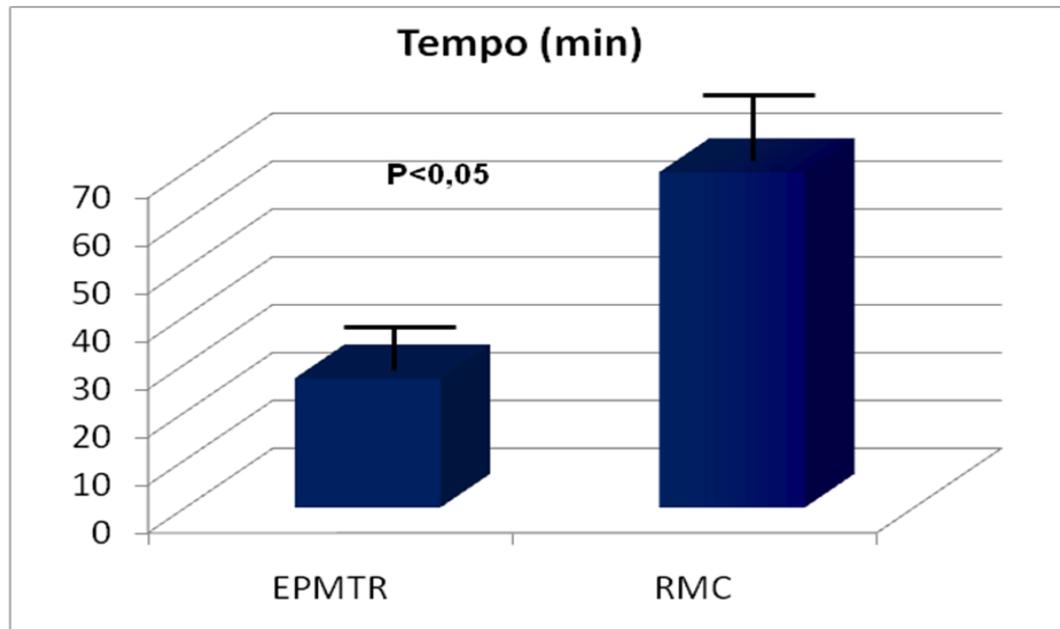


Figura 8. Ilustração gráfica da duração, em minutos, da EPMTR e da RMC, utilizando-se o mesmo protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina

O comportamento hemodinâmico no estado basal, no pico do estresse e na recuperação observados durante o protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina na EPMTR e na RMC, está demonstrado na tabela 3. Não houve diferença significativa na frequência cardíaca, na pressão arterial e no duplo produto entre os grupos, tanto no repouso, quanto no pico e na recuperação. Os efeitos adversos observados, em ambos os testes, estão descritos na tabela 4.

Tabela 3—Dados hemodinâmicos dos pacientes submetidos à EPMTR e RMC

VARIÁVEIS	EPMTR (N=42)	RMC (N=42)	P
FC basal (bpm)	64 ±10	62 ±10	0,46
PAS basal (mmHg)	138± 15	135 ± 18	0,21
DP basal(mmHg/min)	8844 ± 1662	8523 ± 1965	0,24
FC pico (bpm)	143 ±12*	143 ± 14*	0,90
PAS pico (mmHg)	148 ± 23*	151 ± 28*	0,33
DP pico (mmHg/min)	21298± 3580*	21635 ± 4131*	0,48
FC recuperação (bpm)	84 ± 16	87 ± 17	0,33
PAS recuperação (mmHg)	131 ± 16	129 ± 15	0,50
DP recuperação(mmHg/min)	11054 ± 2547	11327 ± 2628	0,61

Valores expressos em média ± desvio padrão. EPMTR = ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real; DP = duplo produto; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; RMC = ressonância magnética cardiovascular. *p<0,05 comparado com os respectivos parâmetros no estado basal.

Tabela 4—Efeitos adversos dos pacientes durante a EPMTR e RMC

VARIÁVEIS	EPMTR (N=42)	RMC (N=42)
Taquicardia supraventricular	0	0
Fibrilação atrial	0	0
Taquicardia ventricular sustentada	0	0
Dor precordial	7 (17%)	8 (19%)
Hipotensão	0	0
Hipertensão	4 (10%)	5 (12%)

Valores expressos como número (%) de pacientes. Não houve diferença significativa entre os grupos. EPMTR = ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real; RMC = ressonância magnética cardiovascular.

4.3. Acurácia Diagnóstica da EPMTR e da RMC

4.3.1. Análise da Motilidade e da Perfusão Miocárdica por Paciente e por Território

Dentre os 42 pacientes estudados, a análise da motilidade segmentar miocárdica foi considerada positiva para isquemia pela EPMTR sob estresse pela dobutamina-atropina em 20 (48%) pacientes, enquanto a associação da motilidade e da perfusão miocárdica foi considerada positiva em 24 (57%) pacientes (tabela 5).

Tabela 5—Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade miocárdica e da motilidade associada à perfusão miocárdica por paciente pela EPMTR na detecção de DAC significativa

	MOTILIDADE (N = 42)		MOTILIDADE + PERFUSÃO (N = 42)	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Sensibilidade	72	(54-90)	88	(75-100)
Especificidade	88	(73-100)	89	(73-100)
Acurácia	79	(66-91)	88	(75-96)
Valor Preditivo Positivo	90	(77-100)	95	(81-100)
Valor Preditivo Negativo	68	(49-88)	85	(66-100)

DAC = doença arterial coronária; EPMTR = ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real; IC = intervalo de confiança.

Quando consideramos a RMC sob estresse pela dobutamina-atropina, a análise da motilidade segmentar miocárdica foi considerada positiva para isquemia em 18 (43%) pacientes, enquanto a associação da motilidade e da perfusão miocárdica foi considerada positiva em 23 (55%) pacientes (tabela 6).

Tabela 6—Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade e motilidade associada à perfusão miocárdica por paciente pela RMC na detecção de DAC significativa

	MOTILIDADE (N=42)		MOTILIDADE + PERFUSÃO (N=42)	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Sensibilidade	80	(64-96)	92	(81-100)
Especificidade	82	(64-100)	82	(64-100)
Acurácia	80	(69-89)	88	(78-98)
Valor Preditivo Positivo	87	(73-100)	88	(76-100)
Valor Preditivo Negativo	74	(54-93)	88	(71-98)

DAC = doença arterial coronária; IC = intervalo de confiança; RMC = ressonância magnética cardiovascular.

Dentre os 126 territórios arteriais estudados, a análise da motilidade miocárdica foi considerada positiva para isquemia pela EPMTR sob estresse pela dobutamina-atropina em 27 (21%) territórios arteriais, enquanto a associação da motilidade e perfusão foi considerada positiva para isquemia em 36 (29%) territórios arteriais (tabela 7).

Quando consideramos a RMC sob estresse pela dobutamina-atropina, a análise da motilidade miocárdica foi considerada positiva para isquemia em 32 (25%) territórios arteriais, enquanto a associação da motilidade e perfusão foi considerada positiva para isquemia em 40 (32%) territórios arteriais (tabela 8).

Tabela 7—Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade miocárdica e da motilidade associada à perfusão por território pela EPMTR na detecção de DAC significativa

	MOTILIDADE (N = 126)		MOTILIDADE + PERFUSÃO (N = 126)	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Sensibilidade	43	(28-56)	62	(48-76)
Especificidade	91	(85-97)	91	(85-97)
Acurácia	73	(65-81)	80	(73-87)
Valor Preditivo Positivo	74	(58-91)	81	(67-93)
Valor Preditivo Negativo	73	(64-82)	80	(72-88)

DAC = doença arterial coronária; EPMTR = ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real; IC = intervalo de confiança.

Tabela 8—Parâmetros diagnósticos da análise da motilidade associada à perfusão miocárdica por território pela RMC na detecção de DAC significativa

	MOTILIDADE (N = 126)		MOTILIDADE + PERFUSÃO (N = 126)	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Sensibilidade	54	(40-68)	70	(57-83)
Especificidade	91	(85-97)	91	(85-97)
Acurácia	78	(70-84)	83	(77-90)
Valor Preditivo Positivo	78	(64-92)	83	(71-94)
Valor Preditivo Negativo	78	(69-86)	84	(76-92)

DAC= doença arterial coronária; IC = intervalo de confiança; RMC = ressonância magnética cardiovascular.

4.3.2 Valor Adicional da Análise da Perfusão Miocárdica à Análise de Motilidade Segmentar

Na EPMTR sob estresse pela dobutamina-atropina, a análise da perfusão miocárdica ($\chi^2 = 24,13$) acrescentou valor diagnóstico, quando comparada à análise da motilidade segmentar ($\chi^2 = 16,16$) para detecção de DAC.

Da mesma forma, na RMC sob estresse pela dobutamina-atropina, a análise da perfusão miocárdica ($\chi^2 = 27,41$) acrescentou valor diagnóstico, quando comparada à análise da motilidade segmentar ($\chi^2 = 12,73$) para detecção de DAC.

A figura 9 ilustra o valor incremental da análise da perfusão miocárdica para o diagnóstico de DAC, tanto para EPMTR, quanto para RMC sob estresse pela dobutamina-atropina.

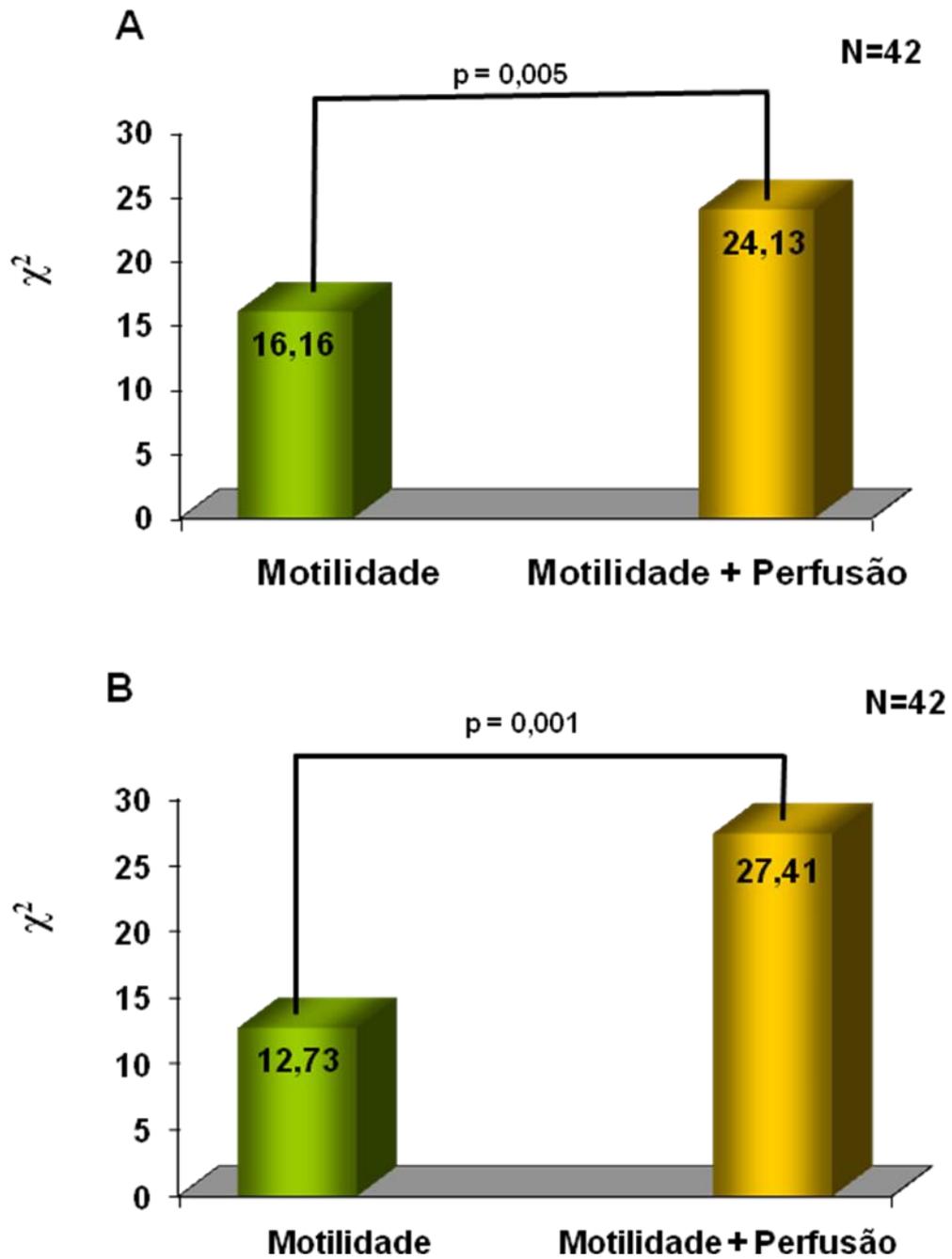


Figura 9. Valor adicional da análise da perfusão miocárdica sobre a análise motilidade segmentar, no protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina, obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (A) e ressonância magnética cardiovascular (B)

4.3.3. Acurácia Diagnóstica da EPMTR e da RMC na Detecção de DAC em Pacientes Uniarteriais e Multiarteriais

Do total de 25 pacientes com DAC significativa, 10 apresentavam lesão $\geq 50\%$ em apenas um território arterial, enquanto 15 apresentavam lesão $\geq 50\%$ em mais de um território arterial.

Para a avaliação dos parâmetros diagnósticos, em separado, dos uniarteriais e multiarteriais, excluímos os multiarteriais (15 pacientes) e uniarteriais (10 pacientes), respectivamente. Desta forma, a análise dos parâmetros diagnósticos do uniarteriais foi realizada com o total de 27 pacientes (17 sem DAC e 7 com DAC uniarterial) e dos multiarteriais com total de 32 pacientes (17 sem DAC e 15 com DAC multiarterial). A análise de perfusão miocárdica, obtida pela EPMTR, apresentou maior sensibilidade e acurácia que a análise isolada da motilidade para diagnóstico de DAC nos pacientes uniarteriais e multiarteriais (figura 10). De forma semelhante, a análise de perfusão miocárdica, obtida pela RMC, apresentou maior sensibilidade e acurácia que a análise isolada da motilidade segmentar para diagnóstico de DAC nos pacientes uniarteriais e multiarteriais (figura 11).

Foi realizada a análise da capacidade do exame em identificar quais os pacientes que apresentavam doença em mais de um território arterial (doença multiarterial). Tanto pela EPMTR, quanto pela RMC, a adição da análise de perfusão propiciou aumento da sensibilidade e da acurácia diagnóstica em relação à análise da motilidade na determinação dos pacientes com lesão multiarterial (figura 12).

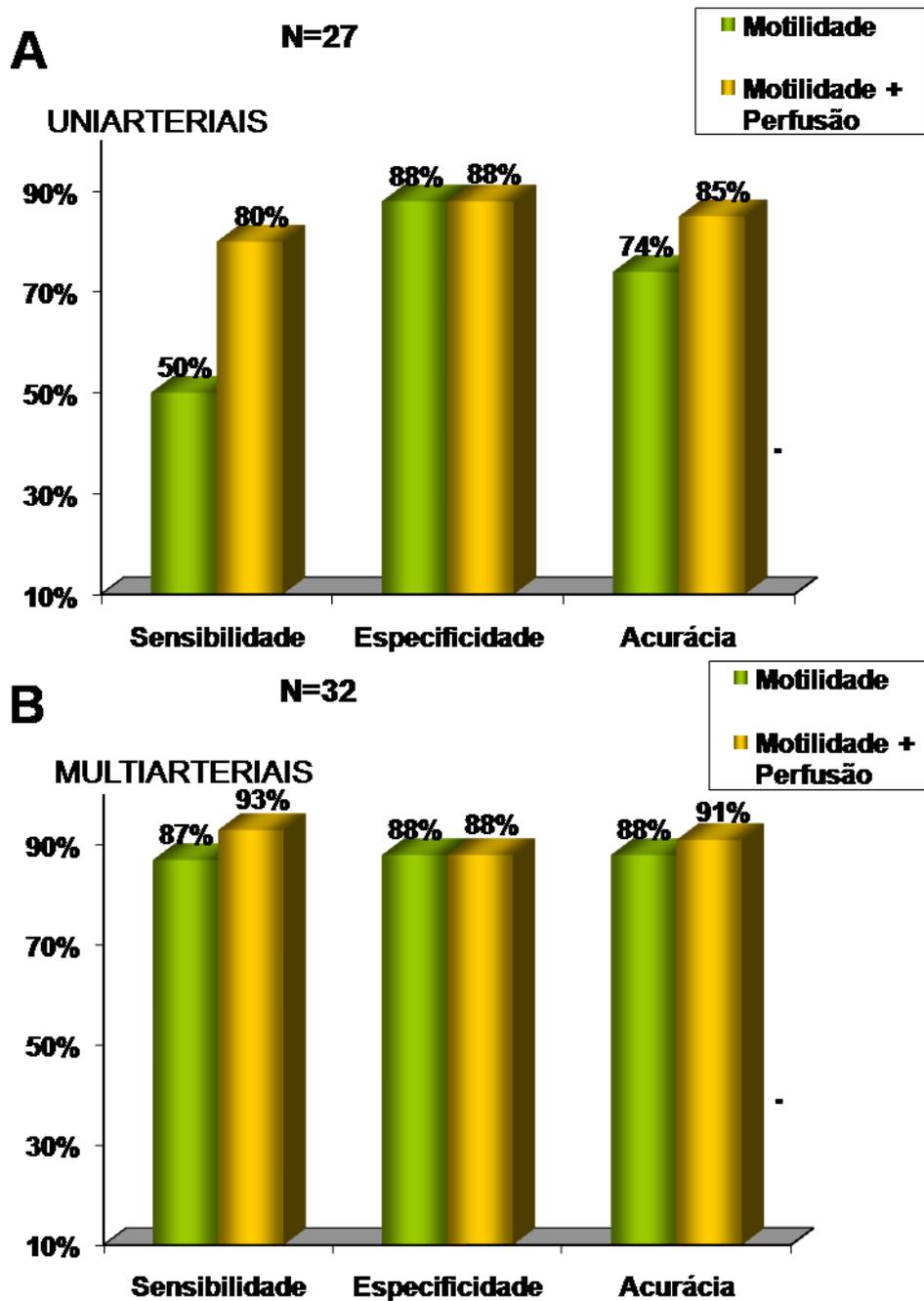


Figura 10. Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR para detecção de obstrução coronária em uniarteriais (A) e multiarteriais (B) baseada nas análises da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica

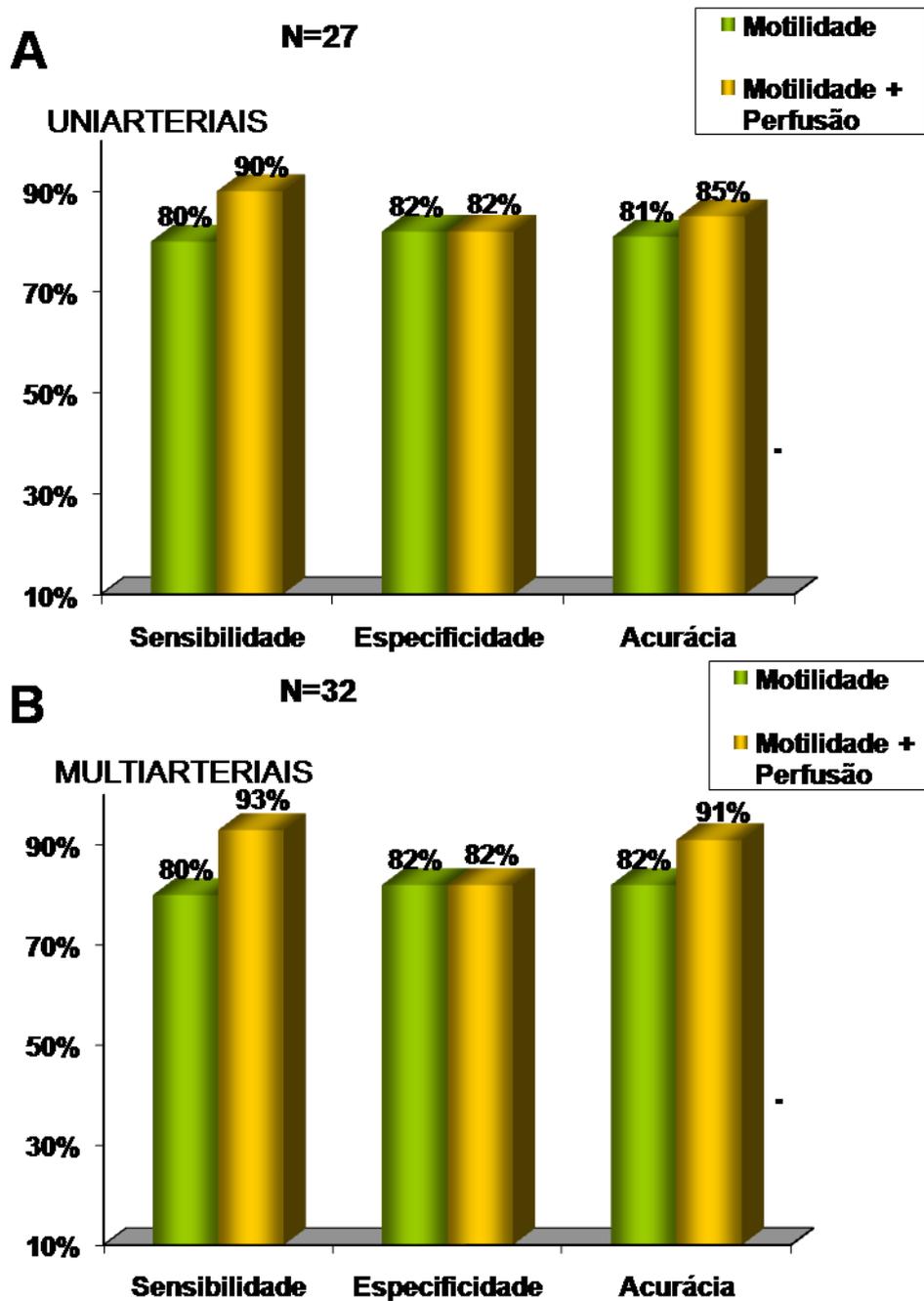


Figura 11. Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da RMC para detecção de obstrução coronária em uniarteriais (A) e multiarteriais (B) baseada nas análises da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica

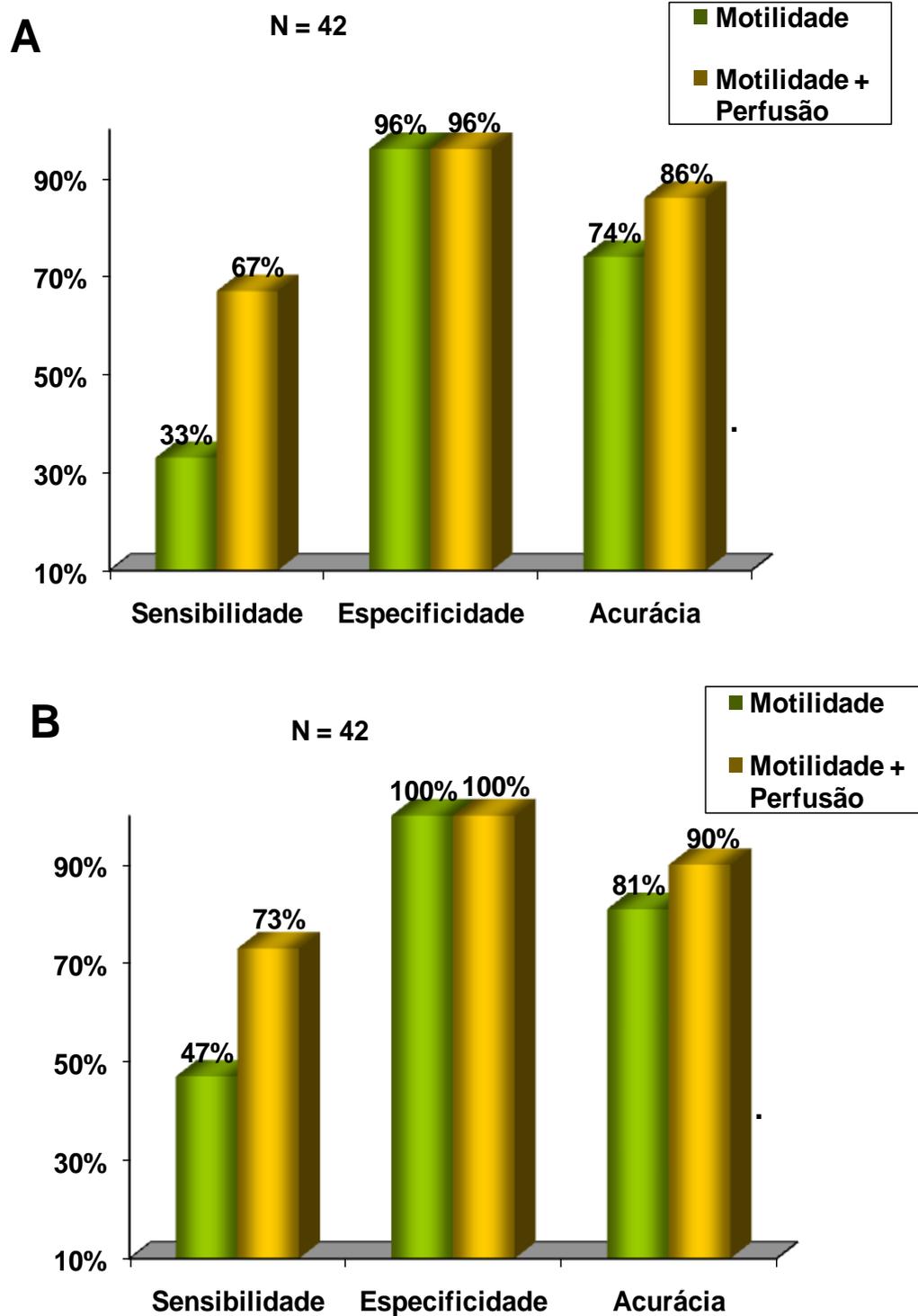


Figura 12. Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR (A) e da RMC (B) para detecção de multiarteriais baseada nas análises da motilidade e da motilidade associada à perfusão miocárdica

4.3.4 Comparação entre a EPMTR e a RMC na Detecção de DAC

Com a análise da motilidade dos 42 pacientes submetidos a estresse pela dobutamina-atropina na EPMTR e na RMC, obtivemos uma sensibilidade discretamente maior para a RMC que para a EPMTR (80% versus 72%) e uma especificidade menor para a RMC que para a EPMTR (82% versus 88%). Entretanto a acurácia diagnóstica foi semelhante em ambos os métodos (figura 13).

Quando comparamos os parâmetros diagnósticos obtidos pela análise da motilidade associada à perfusão miocárdica na EPMTR e na RMC dos 42 pacientes que realizaram o mesmo protocolo sob estresse pela dobutamina-atropina, observamos uma sensibilidade discretamente maior para a RMC que para a EPMTR (92% versus 88%) e uma especificidade menor para a RMC que para a EPMTR (82% versus 88%). Entretanto a acurácia diagnóstica foi semelhante em ambos os métodos (figura 14).

Na análise por paciente (42 pacientes), a concordância entre os exames de EPMTR e de RMC foi de 47,6% (20/42) quando os dois apresentavam resultados positivos, e de 28,6% (12/42) quando os dois apresentavam resultados negativos. O valor de kappa foi igual a 0,54.

Na análise por territórios (126 territórios), a concordância entre os exames de EPMTR e de RMC foi de 61% (77/126) quando os dois apresentavam resultados positivos e 21,4% (27/126) quando os dois apresentavam resultados negativos. O valor de kappa foi igual a 0,59.

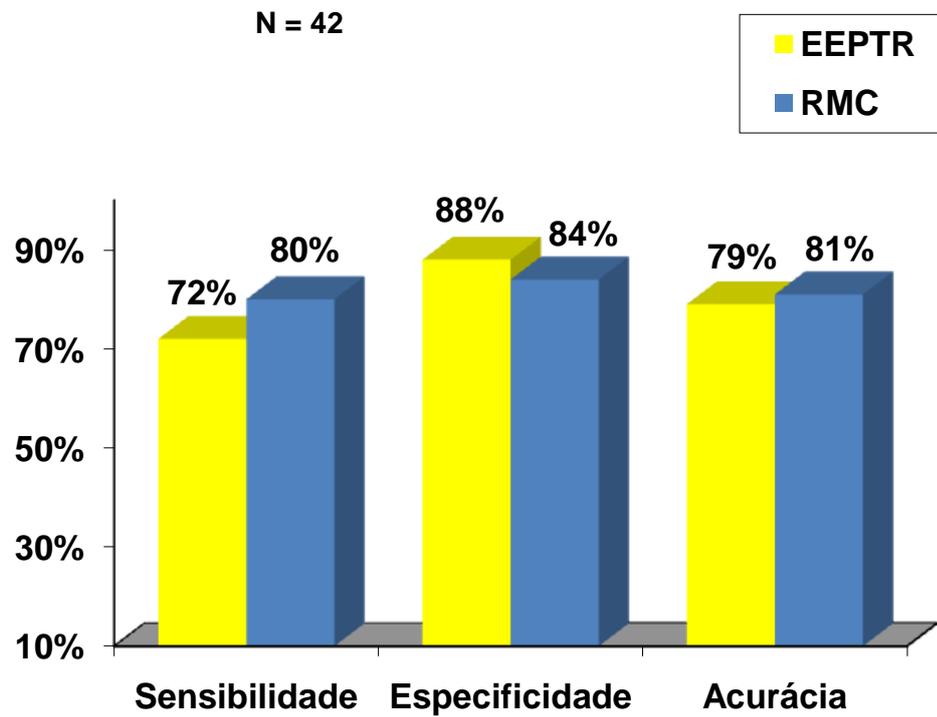


Figura 13. Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR e da RMC para detecção de DAC baseada nas análises da motilidade

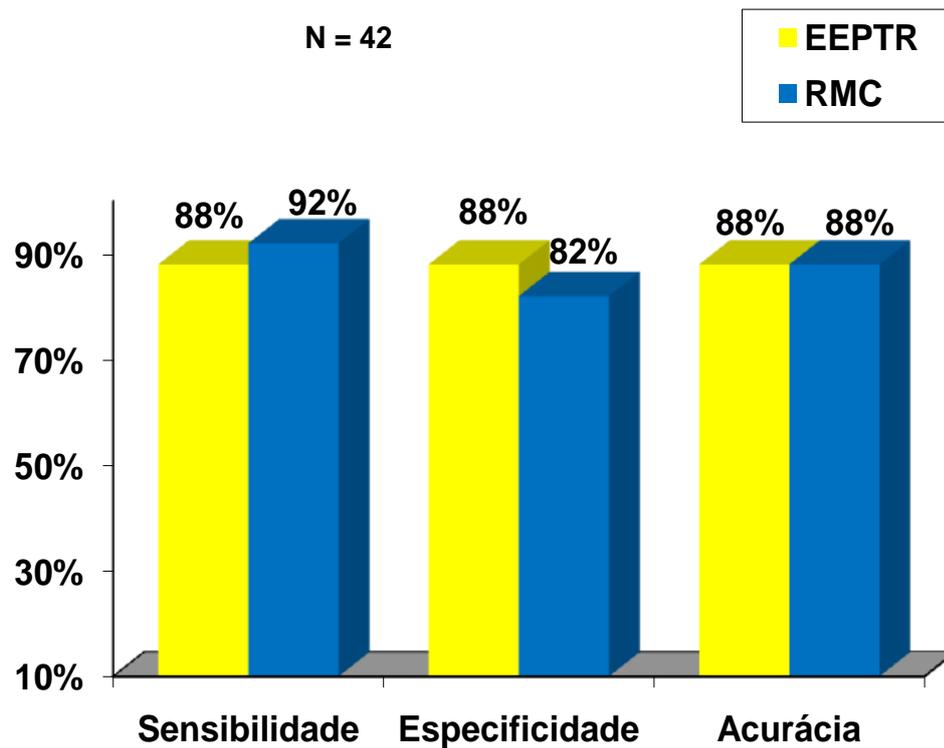


Figura 14. Parâmetros diagnósticos de sensibilidade, especificidade e acurácia da EPMTR e da RMC para detecção de DAC baseada na associação das análises da motilidade segmentar e perfusão miocárdica

As figuras 15 e 16 mostram exemplo de imagem obtida pela EPMTR de um mesmo paciente de 59 anos, diabético, dislipidêmico e apresentando queixas de angina estável. O paciente apresentava motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais em repouso, sendo observada no pico do estresse hipocinesia médio apical anterior e septal e discinesia apical, além de defeitos de perfusão em paredes anterior, septal e lateral.

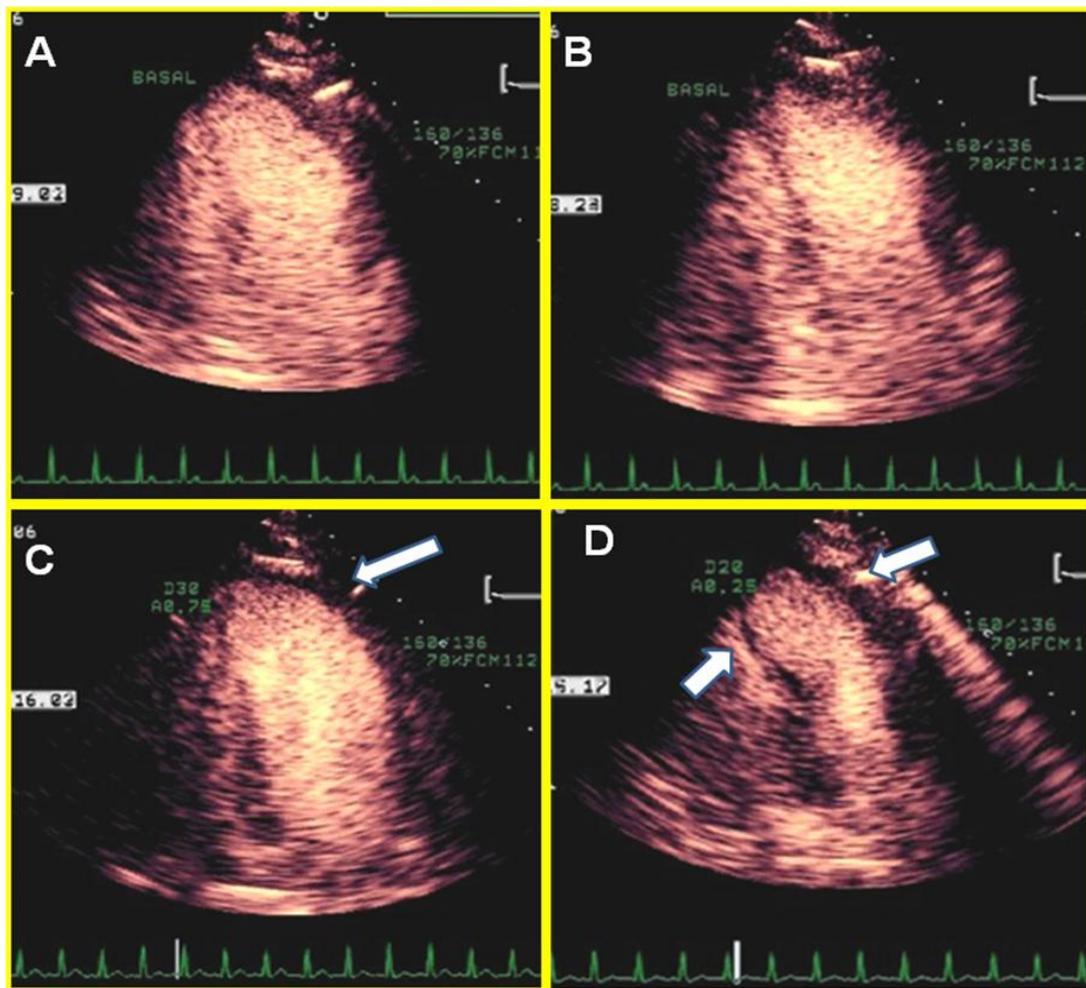


Figura 15. Imagens em apical duas câmaras obtidas na ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real. Em (A) e (B), imagens adquiridas durante o estágio basal na diástole e sístole, respectivamente. Note motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais. Em (C) e (D), imagens adquiridas durante o pico do estresse na diástole e na sístole, respectivamente. As setas indicam a presença de alterações de motilidade segmentar (hipocinesia anterior e discinesia apical) e perfusão miocárdica (segmentos: médio apical anterior, apical e apical inferior)

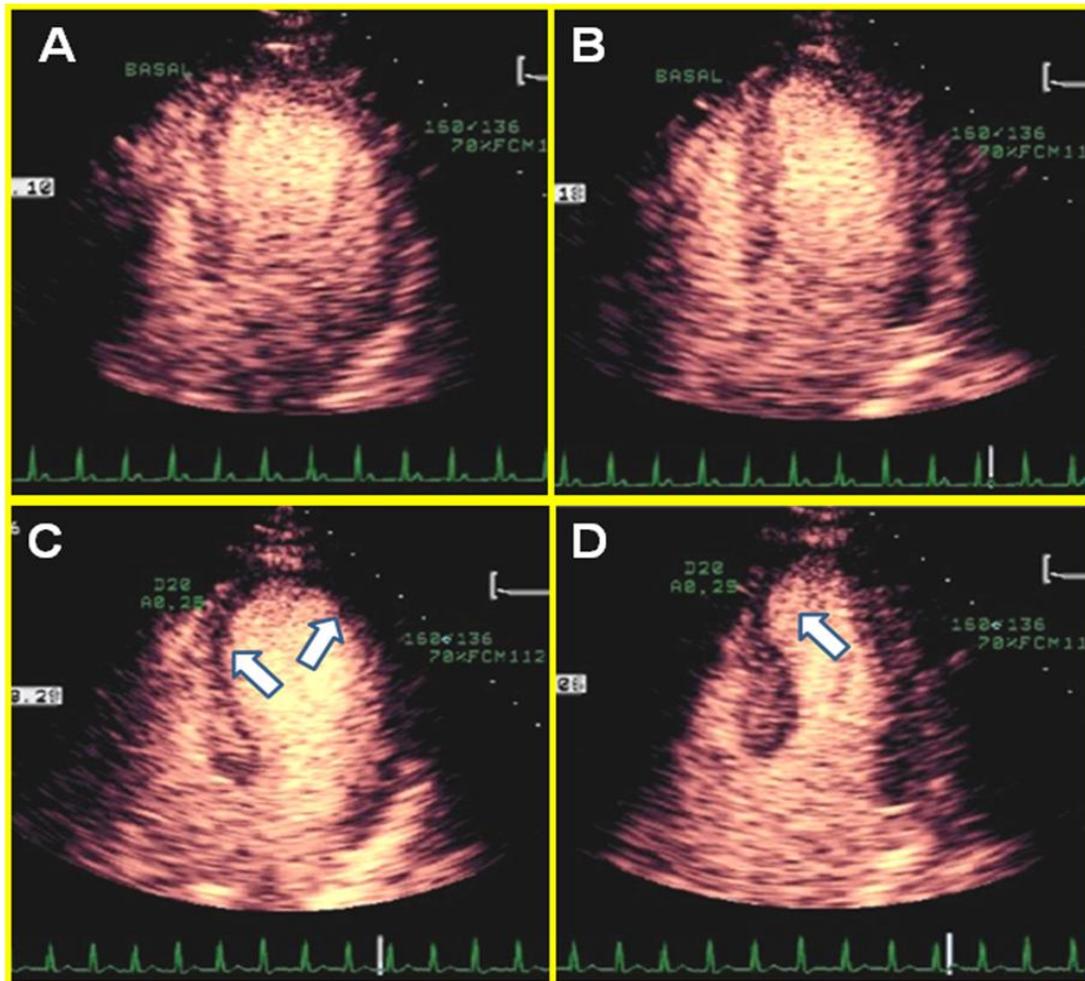


Figura 16. Imagens em quatro câmaras obtidas na ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (mesmo paciente da Figura 15). Em (A) e (B), imagens adquiridas durante o estágio basal na diástole e na sístole, respectivamente. Note motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais. Em (C) e (D), imagens adquiridas durante o pico do estresse na diástole e sístole, respectivamente. As setas indicam a presença de alterações de motilidade segmentar (hipocinesia septal e discinesia apical) e perfusão miocárdica (segmentos: septal, apical e apical lateral)

A figura 17 demonstra exemplo de imagem obtida pela RMC do mesmo paciente das figuras 15 e 16. O paciente apresentava motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais em repouso, sendo observada, no pico do estresse, hipocinesia médio apical anterior e septal e discinesia apical, além de defeitos de perfusão em paredes anterior, septal, ínfero-lateral e lateral.

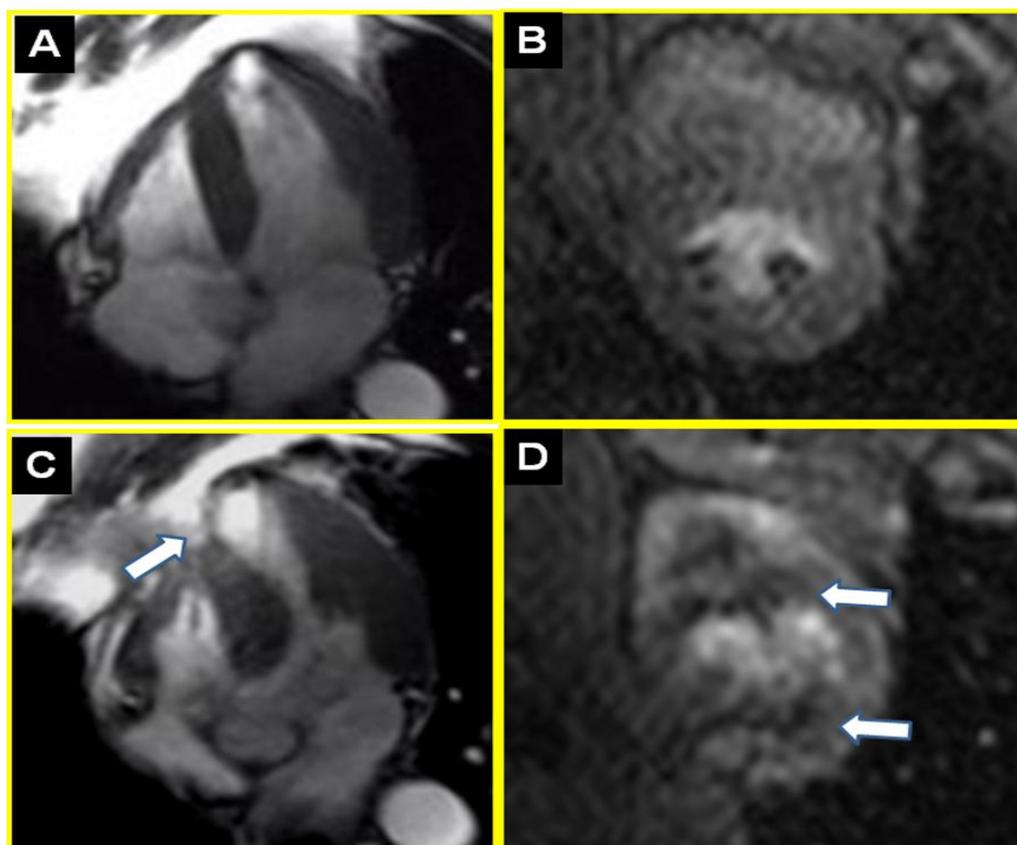


Figura 17. Imagens em apical quatro câmaras (A) e (C) e eixo curtas (B) e obtidas na ressonância magnética cardiovascular do mesmo paciente da figura 15. Em (A) e (B), imagens adquiridas durante o estágio basal: cine na sístole e perfusão de primeira passagem, respectivamente. Note motilidade segmentar e perfusão miocárdica normais. Em (C) e (D), imagens adquiridas durante o pico do estresse: cine na sístole e perfusão de primeira passagem, respectivamente. As setas indicam a presença de alterações de motilidade segmentar (hipocinesia septal e discinesia apical) e perfusão miocárdica (segmentos médios: anterior, septal anterior, lateral e ínfero-lateral)

A angiografia coronária invasiva confirmou lesão significativa em artéria descendente anterior e em artéria circunflexa (figura 18).

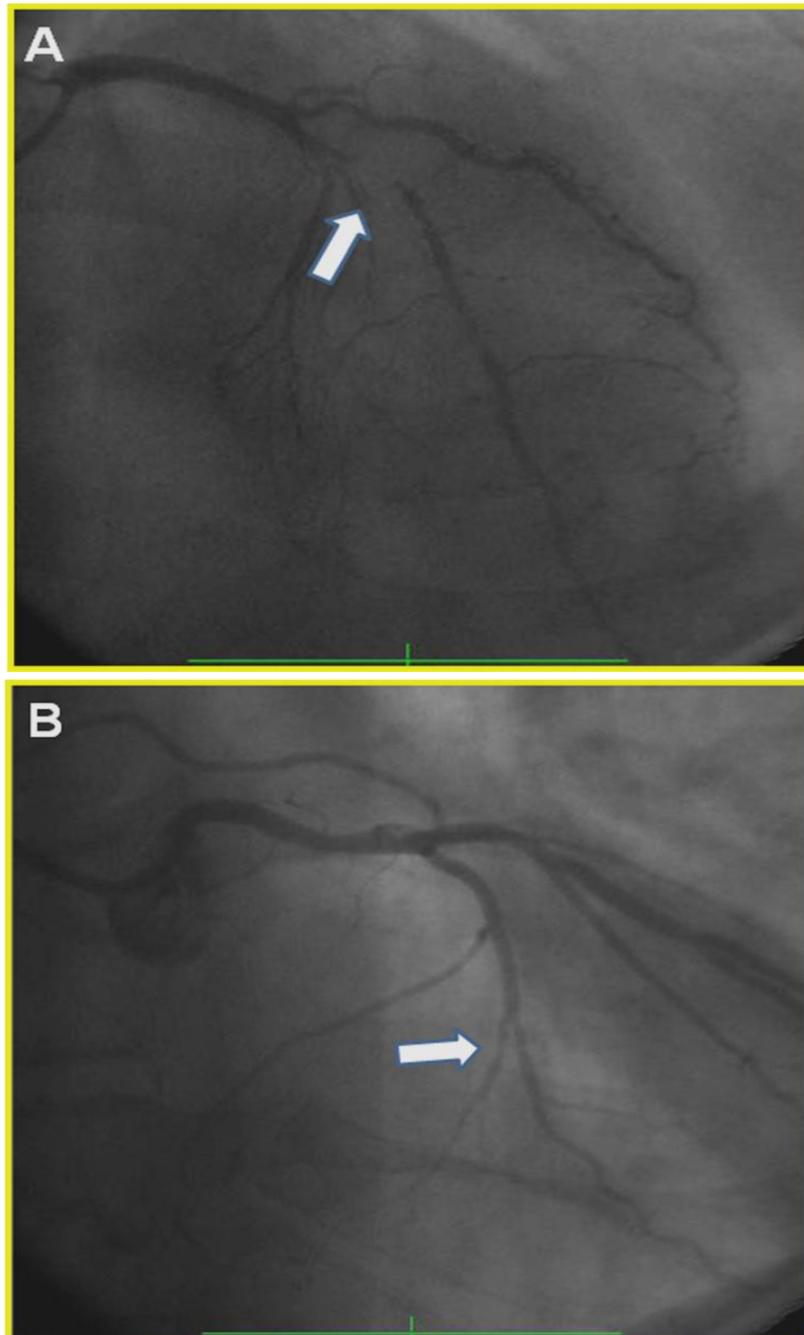


Figura 18. Angiografia coronária invasiva do mesmo paciente da figura 15. Na projeção em oblíqua anterior direita (A), evidencia-se lesão estenótica severa em segmento médio de artéria descendente anterior (seta). Na projeção em oblíqua anterior esquerda caudal (B), evidencia-se lesão estenótica significativa em artéria circunflexa (seta).

Discussão



5. Discussão

A análise da motilidade segmentar e da perfusão miocárdica realizadas de forma isolada são a abordagem usual na avaliação da presença de isquemia miocárdica pelos métodos de imagem não invasivos, incluindo a ecocardiografia, a cintilografia e a ressonância magnética. Sabe-se, entretanto, que o desbalanço entre a oferta e demanda de oxigênio produz uma sequência de eventos conhecidos como cascata isquêmica, que resulta em: alterações na perfusão, alterações na motilidade segmentar e alterações eletrocardiográficas. A análise conjunta de dados de motilidade segmentar e perfusão miocárdica obtidas em um mesmo exame diagnóstico tem sido alvo de muitos estudos e se mostrado bastante promissor ^(70;71).

Nosso trabalho foi o primeiro estudo a avaliar a motilidade segmentar e perfusão miocárdica, no mesmo grupo de pacientes, pela EPMTR e pela RMC, sob o mesmo protocolo de estresse farmacológico com altas doses de dobutamina associada à atropina precoce.

Outro aspecto pioneiro do nosso trabalho foi a determinação do valor adicional da perfusão miocárdica no pico do estresse com dobutamina para a análise de motilidade pela RMC, tendo como método de comparação a angiografia invasiva quantitativa.

Em nosso estudo, do total de 57 pacientes incluídos, onze foram excluídos após a realização da EPMTR, quatro destes por crise de

ansiedade durante a RMC, sendo o restante excluído por evento adverso relacionado à EPMTR. Geleijnse e colaboradores⁽¹³⁾ e Picano e colaboradores⁽¹¹⁾ avaliaram a segurança da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e obtiveram taxa de eventos maiores (morte, infarto, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular sustentada, rotura miocárdica, ataque isquêmico transitório e hipotensão severa sintomática) em torno de 5%, e de eventos menores (náuseas, cefaleia, ansiedade e alucinações), em torno de 40-71%. Nosso estudo apresentou evento maior em 1 paciente (2%) e eventos menores em 06 pacientes (10%), resultado compatível com os achados da literatura.

Dois pacientes foram excluídos por incompetência cronotrópica em um dos exames, perfazendo cerca de 4% da amostra. A baixa taxa de incompetência cronotrópica, a despeito da elevada taxa do uso de betabloqueadores (55%), provavelmente se deveu à associação precoce de atropina ao protocolo sob estresse. Conforme demonstrado por Tsutsui e colaboradores⁽⁵⁵⁾, o uso da atropina precoce diminui o número de exames inconclusivos em relação ao protocolo convencional (associação de atropina após dose máxima de dobutamina).

A não-suspensão do uso de betabloqueadores e bloqueadores de cálcio foi decidida dada a dificuldade de controle pressórico desses pacientes. Fioretti e colaboradores⁽⁷²⁾, em 1994, demonstraram que o uso da atropina equaliza a detecção de isquemia nos pacientes com e sem o uso de betabloqueadores. Dodi e colaboradores⁽⁷³⁾ observaram apenas uma modesta diminuição na sensibilidade e na extensão (temporal e espacial) da

isquemia em pacientes em uso de antianginosos não betabloqueadores no protocolo de estresse sob a dobutamina-atropina. Dessa forma, acreditamos que o uso das medicações pelos pacientes não tenha influenciado, significativamente, o resultado de acurácia dos testes e que o protocolo de estresse sob dobutamina-atropina torne-se o mais adequado no dia a dia clínico, em que nem sempre a suspensão prévia dos medicamentos pode ser feita de forma segura.

5.1. Protocolo de Dobutamina-Atropina

Utilizando o mesmo protocolo sob estresse farmacológico, nosso estudo demonstrou que dois aspectos diferiram na EPMTR e na RMC: a dose das medicações estressoras utilizadas (dobutamina e atropina) e a duração dos exames. Na EPMTR, a dose mediana da dobutamina e da atropina e o tempo de realização foram significativamente menores que as dose administradas e a duração da RMC.

Possíveis explicações para estes achados são: o fato de que na RMC a motilidade segmentar só pode ser visualizada durante a aquisição da imagem; dessa forma, mesmo que algum critério de positividade do teste estivesse presente, ele só foi percebido nos momentos preestabelecidos de aquisição; além disso, o tempo para a aquisição da imagem foi significativamente maior na RMC que na EPMTR, sendo a infusão da dobutamina, durante o pico do estresse, foi mantida por mais tempo, a fim de permitir aquisição da cine-RMC e da PM-RMC.

Schalla e colaboradores ⁽⁷⁴⁾ demonstraram, em estudo comparando a imagem de RMC em tempo real com a RMC convencional, ser possível uma monitorização da imagem em tempo real e uma obtenção de imagens de todo o coração em cerca de 12-16 segundos. Estratégias para redução do tempo de exame se fazem necessárias na RMC, na qual a duração é um fator limitante, tanto do ponto de vista de tolerabilidade do exame, como do custo.

Embora o tempo da RMC tenha sido extenso, o nosso protocolo incluía, também, a realização do realce tardio que contribuiu muito para a duração do exame, uma vez que a aquisição do realce tardio foi iniciada cerca de 10 minutos após a infusão do contraste. É necessário evidenciar que o realce tardio não foi utilizado como parâmetro para diagnóstico no nosso estudo. O realce tardio é uma excelente técnica para detecção de miocárdio infartado e, embora não caracterize isquemia miocárdica, pode identificar pacientes portadores de DAC. Klein e colaboradores ⁽⁷⁵⁾, utilizando o realce tardio combinado à perfusão miocárdica sob estresse pela adenosina, demonstraram aumento da sensibilidade, quando comparado com a análise da perfusão isolada.

Não foi observada diferença significativa entre EPMTR e RMC em relação à frequência cardíaca, à pressão arterial sistólica e ao duplo produto nos estágios basal, pico e recuperação. Desta forma, podemos observar que os pacientes foram submetidos à mesma carga de estresse hemodinâmico, embora a necessidade de maior dose de estressores tenha sido necessária na RMC para se atingir a 85% da FCM ou positividade do teste. Da fisiologia

da arritmia respiratória é bem conhecida a influência da apneia expiratória com estímulo parassimpático produzindo bradicardia. A realização de períodos de apneia expiratória para aquisição da imagem na RMC pode ter sido responsável por estimulação parassimpática e desta maneira influenciado em uma maior demora no aumento da frequência cardíaca.

5.2 Análise da Motilidade e Perfusão pela EPMTR

A análise por paciente da perfusão miocárdica pela EPMTR aumentou a sensibilidade (72% para 88%) e acurácia diagnóstica (80% para 88%) para detecção de DAC , quando comparada à análise isolada da motilidade segmentar, sem alteração na especificidade.

Em comparação a estudos prévios como os de Porter e colaboradores ⁽⁴¹⁾ e Elhendy e colaboradores ⁽²²⁾, nos quais foi realizada a avaliação da análise da motilidade e análise qualitativa da perfusão, obtivemos acurácia diagnóstica discretamente maior tanto para a análise isolada da motilidade segmentar quanto para a análise da perfusão, e essa pequena diferença dos valores de acurácia pode se dever a diferenças na população estudada. Importante ser ressaltado que nossos achados confirmam os resultados de estudos prévios, sendo que a análise da perfusão aumentou a acurácia diagnóstica em relação à análise da motilidade.

De forma semelhante, na avaliação por territórios, obtivemos aumento na sensibilidade (43% para 62%) e na acurácia diagnóstica (73% para 80%) permanecendo inalterada a especificidade. Elhendy e colaboradores ⁽²²⁾ evidenciaram sensibilidade de 46% para análise isolada da motilidade por

território arterial, e aumento da sensibilidade para 74%, com a associação da análise da perfusão.

Em outro estudo, os mesmos autores ⁽⁷⁶⁾, também avaliaram presença de defeitos de perfusão, em pacientes submetidos à protocolo de estresse pela dobutamina na cintilografia com MIBI e simultaneamente na ecocardiografia. Os autores demonstraram que a presença de defeitos de perfusão ocorre em pacientes que não apresentam alteração de motilidade. Esse fato pode explicar o aumento da acurácia diagnóstica quando realizada a associação da análise de perfusão à motilidade, o que é compatível com a fisiologia da cascata isquêmica.

Os achados do nosso estudo estão de acordo com os dados encontrados na literatura, com o diferencial de que utilizamos pela primeira vez, o protocolo de estresse pela dobutamina com injeção precoce de atropina. A associação precoce de atropina apresenta como vantagens menor duração do protocolo e necessidade de menores doses de dobutamina. Nossos resultados de acurácia, semelhantes aos descritos na literatura, sugerem ser possível a utilização da atropina precocemente sem perda de acurácia diagnóstica. Vale ressaltar que, embora isto já tenha sido previamente demonstrado para a análise de motilidade segmentar, os resultados de acurácia com avaliação de perfusão miocárdica ainda não haviam sido descritos.

Outro ponto a ser discutido é que a avaliação da perfusão pode ser realizada tanto de forma qualitativa (análise visual) quanto quantitativa. A

análise quantitativa da perfusão miocárdica permite a quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico como demonstrado por Wei e colaboradores ⁽³⁹⁾, em 1998. Korosoglou e colaboradores ⁽⁷⁷⁾ compararam a análise qualitativa e quantitativa da perfusão com adenosina no diagnóstico de DAC tendo-se como padrão a cintilografia com Tecnécio 99m, e não observaram diferença na acurácia diagnóstica apesar de uma maior sensibilidade da análise quantitativa (67% versus 82%, respectivamente para análise qualitativa e quantitativa). Em 2004, Peltier e colaboradores ⁽⁷⁸⁾, realizaram estudo comparativo da análise qualitativa e quantitativa da perfusão pela ecocardiografia e pela cintilografia com Tecnécio 99m, em pacientes submetidos a estresse pelo dipiridamol, tendo a angiografia coronária invasiva como padrão ouro. Os autores encontraram uma melhora não apenas na sensibilidade (85% para 97%), mas também na acurácia diagnóstica (81% para 87%) com o emprego da análise quantitativa.

Em trabalho recente, Kowatsch e colaboradores ⁽⁷⁹⁾, realizaram estudo comparando motilidade, motilidade associada à perfusão qualitativa e motilidade associada à perfusão quantitativa utilizando protocolo de estresse pela dobutamina associada à atropina precoce e protocolo de estresse pela adenosina. Nesse estudo, a análise qualitativa da perfusão, no protocolo de estresse pela dobutamina, não aumentou a acurácia diagnóstica em comparação com a motilidade. Entretanto, a análise quantitativa da perfusão aumentou na acurácia diagnóstica. Essa diferença observada entre o referido estudo e o nosso pode estar relacionada à experiência na realização da análise qualitativa da perfusão e ao contraste ecocardiográfico utilizado.

Bhatia e colaboradores⁽⁸⁰⁾, em 2008, em um trabalho sobre evidências clínicas para o uso de contraste ecocardiográfico, realizaram a revisão sistemática de 18 trabalhos que compararam a acurácia diagnóstica da perfusão miocárdica pela ecocardiografia com a angiografia coronária invasiva. Foram observados, em um total de 1088 pacientes, presença de DAC em 750 pacientes, sensibilidade de 82% e especificidade de 80%. Nessa revisão, entretanto, os trabalhos diferiram quanto ao agente estressor utilizado (adenosina, dipiridamol ou dobutamina) e quanto à análise realizada (qualitativa e quantitativa). No nosso estudo, optamos pela avaliação da perfusão apenas pela análise qualitativa. A quantificação da perfusão é um método pouco prático que envolve um árduo trabalho em sua análise e com grande demanda de tempo para sua realização. Embora, do ponto de vista de estudos clínicos, possa ser útil por se tratar de uma medida quantitativa do fluxo sanguíneo, em nossa opinião, do ponto de vista da prática clínica, torna-se pouco promissor.

Adicionalmente, ressaltamos que nossos resultados demonstram valor incremental da análise da perfusão miocárdica em relação à análise da motilidade segmentar pela EPMTR, mesmo utilizando apenas a análise qualitativa.

5.3. Análise da Motilidade e Perfusão pela RMC

A análise por paciente da perfusão miocárdica pela RMC demonstrou um aumento na sensibilidade (80% para 92%) e acurácia

diagnóstica (80% para 88%), comparado com a análise isolada da motilidade segmentar, , sem alteração na especificidade.

Em 1999, Nagel e colaboradores ⁽⁸¹⁾ realizaram o primeiro estudo utilizando protocolo de estresse pela dobutamina em altas doses na RMC. Utilizaram a análise das alterações de motilidade segmentar como parâmetro de avaliação e demonstraram sensibilidade de 86%, especificidade de 86% e acurácia diagnóstica de 86% para o diagnóstico de DAC, quando comparado com angiografia coronária invasiva.

Em outro estudo, Hundley e colaboradores ⁽⁸²⁾ avaliaram, pela RMC sob estresse com protocolo convencional de dobutamina-atropina, 153 pacientes com janela acústica inadequada para a realização de ecocardiografia sob estresse. A sensibilidade foi de 83%, e a especificidade foi de 83% para detecção de estenose coronária acima de 50%.

Mandapaka e colaboradores ⁽⁸³⁾, realizaram uma revisão sistemática de cinco estudos em que o protocolo sob estresse pela dobutamina foi utilizado na RMC. Um total de 486 pacientes foi avaliado sendo apenas considerada alteração da motilidade segmentar, com sensibilidade de 87% e especificidade de 83% para o diagnóstico de DAC.

Nosso estudo foi o primeiro a utilizar, na RMC, o protocolo sob estresse pela dobutamina associada à atropina precoce. A atropina, utilizada precocemente no protocolo sob estresse pela dobutamina, permite não apenas um menor número de exames ineficazes, como também reduz o tempo de infusão da dobutamina. Tsutsui e colaboradores ⁽⁵⁵⁾ compararam a

segurança e a eficácia da injeção precoce de atropina ao protocolo convencional, na ecocardiografia sob estresse pela dobutamina, e obtiveram com a injeção precoce de atropina, significativa diminuição no tempo de exame e na dose de dobutamina, além de menor incidência dos efeitos colaterais e acurácia diagnóstica similar. As vantagens desse protocolo sobre o convencional, para a RMC, residiriam na redução do tempo de sala, no menor número de efeitos adversos e no menor número de exames inconclusivos por incompetência cronotrópica. Os dados da análise da motilidade, do nosso estudo, correspondem aos achados da literatura, sugerindo-se que o protocolo sob estresse pela dobutamina, associada à injeção precoce de atropina, é não apenas exequível na RMC, mas apresenta acurácia diagnóstica similar ao protocolo convencional, a exemplo do que ocorre na ecocardiografia. A pequena diferença observada entre os parâmetros diagnósticos (sensibilidade, especificidade e acurácia) e os trabalhos anteriores, provavelmente está relacionada à experiência dos centros na avaliação de RMC sob estresse pela dobutamina-atropina. Ressaltamos ser este o primeiro estudo, no Brasil, a utilizar, na RMC, um protocolo de estresse pela dobutamina-atropina.

Outros estudos têm avaliado, isoladamente, a perfusão miocárdica na RMC, utilizando-se adenosina ou dipiridamol como agente vasodilatador. Rieber e colaboradores ⁽⁸⁴⁾ compararam a perfusão miocárdica com gadolínio, obtida na RMC sob estresse pela adenosina, com a reserva de fluxo fracional obtida diretamente na angiografia coronária invasiva e obtiveram sensibilidade e especificidade para a detecção de lesões

significativas (reserva de fluxo fracional $\leq 0,75$) de 88% e 90%, respectivamente.

Shuij e colaboradores ⁽⁸⁵⁾, em um artigo de revisão, compararam dados obtidos da análise de 10 estudos (654 pacientes), em que foi avaliada a motilidade segmentar na RMC com dados obtidos da análise de 17 trabalhos (502 pacientes), em que foi avaliada, isoladamente, a perfusão miocárdica na RMC, e obtiveram sensibilidade de 89 % e 84% e especificidade de 84% e 85%, respectivamente, para a motilidade segmentar e para a perfusão miocárdica. Entretanto, nenhum destes trabalhos avaliou a associação da motilidade segmentar com a perfusão miocárdica para o diagnóstico de DAC.

Em 2008, Lubbers e colaboradores ⁽⁵¹⁾ avaliaram, em estudo pioneiro, o valor da perfusão de primeira passagem durante o pico da dose de dobutamina na RMC para a detecção de isquemia. O desenho desse estudo consistia em um protocolo sob estresse pela dobutamina com estágios prolongados de 3 a 6 minutos e sem a associação com atropina, sendo a infusão de gadolínio realizada apenas no pico do estresse. Do total de 124 pacientes, foram encontrados defeitos perfusionais associados a alterações na motilidade em 14 pacientes (com controle angiográfico coronário invasivo) e defeitos perfusionais sem associação com alterações de motilidade em 30 pacientes (acompanhados clinicamente para surgimento de eventos em mediana de 12 meses). Dentre as limitações que observamos nesse estudo, estão a falta de controle angiográfico de todos os pacientes (realizaram angiografia coronária apenas os com resultado

positivo para motilidade e perfusão), exclusão do alvo de 85% da frequência cardíaca máxima para critério de término do exame e a ausência da perfusão de repouso ou realce tardio para comparação das alterações de perfusão encontradas no pico do estresse.

Recentemente, Gebker e colaboradores ⁽⁸⁶⁾ publicaram um estudo onde utilizaram, na RMC, protocolo de estresse pela dobutamina-atropina e avaliaram a motilidade segmentar e a associação da motilidade segmentar e perfusão miocárdica. Todos os quase 450 pacientes desse estudo realizaram controle angiográfico invasivo, sendo analisados os resultados para lesões com estenose luminal $\geq 50\%$ e 70% pelo método qualitativo (análise visual). Nesse trabalho, a sensibilidade e acurácia diagnósticas aumentaram de 80% para 87% e de 82% para 85%, respectivamente, quando a análise isolada da motilidade segmentar foi comparada à análise da motilidade segmentar associada com perfusão miocárdica.

Nosso estudo apresentou desenho semelhante ao do estudo supracitado de Gebker e colaboradores. Entretanto, alguns pontos podem ser destacados com diferencial entre os estudos: (1) o protocolo de estresse, utilizado em nosso estudo, foi o da dobutamina associada à injeção precoce de atropina precocemente; (2) a análise dos resultados foi comparada com a avaliação quantitativa das lesões obstrutivas das artérias coronárias e (3) utilizamos, em nosso protocolo, a injeção rápida de metoprolol com o objetivo de melhorar a acurácia diagnóstica nos casos negativos, de forma semelhante ao protocolo já estabelecido na ecocardiografia por Mathias e colaboradores ⁽⁸⁷⁾.

Em nosso trabalho, de forma semelhante com os achados da literatura, a análise da associação da motilidade segmentar e da perfusão miocárdica aumentou a sensibilidade e acurácia diagnóstica, a exemplo da EPMTR. Entretanto, não obtivemos alteração na especificidade, diferentemente do que ocorreu com o estudo de Gebker e colaboradores ⁽⁸⁶⁾, no qual o aumento da sensibilidade e acurácia se associaram a perda de especificidade. Quando avaliamos o valor incremental da análise da perfusão miocárdica à motilidade na RMC, em um modelo de regressão logística, obtivemos um valor adicional diagnóstico significativo.

Além de possibilitar a detecção da presença de DAC em pacientes nos quais não ocorreram alterações de motilidade segmentar, a associação da análise de perfusão com a motilidade é um recurso importante, em especial em centros com menor experiência, em que pequenas alterações na motilidade podem não serem percebidas.

A estratégia da associação de informações possíveis de serem obtidas por meio de um exame, como os dados do presente estudo, tem sido cada vez mais avaliada, em busca da melhor acurácia diagnóstica e da menor variabilidade dos exames. Maiores investigações sobre essas estratégias, na RMC, se fazem necessárias, a fim de se escolher qual associação de informações traduz os melhores resultados e as aplicações clínicas. Em 2008, Klein e colaboradores ⁽⁷⁵⁾ realizaram estudo, em que combinaram imagens da artéria obtidas na RMC com imagens de perfusão miocárdica, utilizando-se adenosina e realce tardio. A combinação do realce tardio com a perfusão aumentou a sensibilidade da perfusão, mas sem melhora na

acurácia diagnóstica para a DAC. A visualização das coronárias pela RMC não apresentou incremento na sensibilidade ou na acurácia diagnóstica.

Uma desvantagem na associação de métodos é o aumento no custo e duração do exame. Por outro lado, o aprimoramento das técnicas diagnósticas que possibilitem aquisição de imagem mais ágil e programas de computadores, capazes de permitir uma análise quantitativa e rápida das alterações perfusionais, devem tornar o método de RMC mais popular e acessível gerando diminuição nos custos. Os investimentos em tecnologias biologicamente isentas de efeitos adversos, como a ecocardiografia e RMC, são fato crescentes, diante da preocupação com a excessiva exposição à radiação ionizante.

5.4. Acurácia Diagnóstica da EPMTR e da RMC na Detecção de DAC em Pacientes Uniarteriais e Multiarteriais

Outro ponto a ser enfatizado de diferencial do nosso estudo em relação aos já publicados foi a avaliação da capacidade da EPMTR e da RMC em diagnosticar DAC em uniarteriais e multiarteriais. Na EPMTR, obtivemos um aumento mais pronunciado na sensibilidade e acurácia diagnóstica nos uniarteriais, embora a associação da análise da motilidade segmentar com a análise da perfusão miocárdica tenha produzido um aumento na sensibilidade e acurácia diagnóstica em todos os pacientes. Alguns fatores podem explicar tal achado: a baixa sensibilidade obtida em nosso estudo, pela análise da motilidade, para diagnóstico dos uniarteriais e a alta sensibilidade encontrada para diagnóstico dos multiarteriais. Estes achados,

entretanto, são muito animadores, pois os pacientes em que reside o maior problema diagnóstico são justamente os uniarteriais.

Na RMC, a associação da análise de perfusão miocárdica aumentou a sensibilidade e a acurácia diagnóstica tanto para uniarteriais, quanto para multiarteriais, mas esse efeito foi menos pronunciado que na EPMTR. Uma possível explicação é o fato de a análise da motilidade na RMC, para uniarteriais, ter apresentado melhor sensibilidade que na EPMTR.

A detecção de doença multiarterial tem importantes implicações terapêuticas e prognósticas. Entretanto, devido a características próprias do protocolo de estresse pela dobutamina que determina o término do exame com achado de alteração de motilidade em dois segmentos contíguos, a detecção de isquemia em outras regiões pode estar limitada. Analisamos, em nosso trabalho, a capacidade de reconhecimento da DAC multiarterial pela EPMTR e pela RMC, utilizando-se a análise de motilidade segmentar e a associação da motilidade segmentar com a análise da perfusão miocárdica. Geileijnse e colaboradores ⁽¹³⁾ encontraram uma ampla faixa de variação (8% a 71%), na sensibilidade da EEDA, em identificar a DAC multiarterial. Em nosso estudo, quando avaliamos a EPMTR na identificação da DAC multiarterial, encontramos sensibilidade de 33% e 67% e acurácia diagnóstica de 74% e 86%, respectivamente, para a análise de motilidade e a associação da análise de motilidade segmentar com perfusão miocárdica. Esses dados são bem parecidos com achados da literatura, como no trabalho de Elhendy e colaboradores ⁽²²⁾, em que a sensibilidade foi de 28% para a análise de motilidade e 67% para perfusão miocárdica.

Quando avaliamos a RMC na identificação da DAC multiarterial, encontramos sensibilidade de 47% e 73% e acurácia diagnóstica de 81% e 90%, respectivamente, para a análise de motilidade e a associação da análise de motilidade segmentar com a análise perfusão miocárdica. Estes achados reforçam a ideia do valor adicional da análise da perfusão miocárdica com a análise da motilidade segmentar, tanto na EPMTR, quanto na RMC, uma vez que possibilitam, não apenas obtenção de maior acurácia diagnóstica, mas informações adicionais com possíveis implicações prognósticas.

5.5. Comparação entre EPMTR e RMC

A análise da associação da motilidade segmentar com perfusão miocárdica nos 42 pacientes estudados demonstrou sensibilidade de 88% e 92% e a especificidade foi de 88% e 82%, respectivamente, para a EPMTR e RMC. Essa tendência à maior sensibilidade da RMC e maior especificidade da EPMTR, provavelmente, se deveram a dois fatores: a melhor qualidade da imagem adquirida na RMC em relação à EPMTR e a menor experiência do grupo de ressonância no protocolo de estresse pela dobutamina.

O grau de concordância entre a EPMTR e a RMC foi moderado tanto para análise por paciente como para análise por território, podendo ter sido influenciado pela pequena amostra de pacientes e pela diferente experiência na análise das alterações de motilidade segmentar e perfusão miocárdica entre os analisadores dos diferentes exames (EPMTR e RMC).

A RMC vem sendo apontada como uma alternativa à EPMTR na avaliação da presença da DAC, e se faz necessário pesquisas para aprimoramento dessas técnicas que permitam, no futuro, sua utilização mais ampla na prática clínica.

5.6. Limitações

A principal limitação do nosso estudo foi a utilização da angiografia coronária invasiva como método de referência na avaliação dos parâmetros diagnósticos para DAC. A angiografia coronária baseia-se em um critério anatômico, enquanto os métodos avaliados em nosso estudo (EPMTR e RMC) utilizam uma base funcional para avaliação da presença de DAC. Essa limitação é sentida mais intensamente nos casos onde as lesões coronárias são descritas na angiografia coronária como intermediárias (entre 50 % e 70%).

As análises da motilidade segmentar e da perfusão miocárdica pela EPMTR e RMC foram realizadas de modo qualitativo. A análise quantitativa poderia aumentar a sensibilidade e especificidade dos métodos e reduzir a variabilidade. No entanto, o nosso objetivo principal foi avaliar a aplicação das metodologias em circunstâncias semelhantes àsquelas usadas na rotina clínica.

Outra limitação de nosso estudo foi a relativamente pequena amostra obtida. Dois fatores, entretanto, são importantes a serem lembrados: 1) existência de dificuldade em realizar dois protocolos de estresse pela dobutamina em um mesmo grupo de pacientes e 2) o número de pacientes

excluídos da análise final. Por outro lado, a grande prevalência de DAC na população estudada, permitiu-nos a análise adequada dos dados obtidos.

Conclusões

6. Conclusões

- 1) A análise da perfusão miocárdica apresenta valor adicional para o diagnóstico de DAC à análise da motilidade segmentar pela EPMTR sob estresse pela dobutamina associada à atropina precoce em pacientes com fração de ejeção normal e suspeita clínica de DAC;
- 2) A análise da perfusão miocárdica apresenta valor adicional para o diagnóstico de DAC à análise da motilidade segmentar pela RMC sob estresse pela dobutamina associada à atropina precoce em pacientes com fração de ejeção normal e suspeita clínica de DAC;
- 3) A EPMTR e RMC sob o mesmo protocolo de estresse pela dobutamina-atropina apresentam acurácia diagnóstica semelhante para detecção de DAC angiograficamente significativa;
- 4) A associação da análise da perfusão miocárdica com a motilidade produziu aumento na sensibilidade e acurácia diagnóstica para detecção de doença uniarterial pela EPMTR e pela RMC.
- 5) A associação da análise da perfusão miocárdica com a motilidade produziu um discreto aumento na sensibilidade e acurácia diagnóstica para detecção de doença multiarterial tanto pela EPMTR e como pela RMC.

Anexos



Anexo A

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

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Comparação das alterações da contração segmentar e da perfusão miocárdica durante o estresse pela dobutamina-atropina, pela ecocardiografia com contraste e pela ressonância magnética, na detecção de doença arterial coronariana obstrutiva**

PESQUISADOR: Dr. Jeane Mike Tsutsui

CARGO/FUNÇÃO: Médica Supervisora Equipe de Ecocardiografia de Adultos

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº : 75682- SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração (InCor)

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	Ž	RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	Ž
RISCO BAIXO	Ž	RISCO MAIOR	Ž		

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : dois anos**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

1) Justificativa e os objetivos da pesquisa:

O entupimento das artérias do coração é uma doença freqüente, causada geralmente pela presença de placas de gordura nas artérias, levando a uma diminuição do sangue para o músculo do coração. Como consequência, pode causar dor no peito, principalmente aos esforços (angina), ou até mesmo o infarto do músculo do coração. Uma das formas de se detectar se o paciente tem entupimento destas artérias é através de exames que avaliem como o músculo do coração se contrae e a quantidade de sangue que chega até o músculo quando se aumenta a freqüência dos batimentos do coração. Isto pode ser feito através do ecocardiograma com dobutamina, que é uma medicação injetada na veia para aumentar a força do músculo do coração e a freqüência dos batimentos. A ressonância magnética também pode ser usada para isto, mas faltam estudos que provem sua utilidade. Assim, iremos avaliar se a ressonância magnética apresenta a mesma capacidade que o ecocardiograma com dobutamina para verificar se o Sr (a) tem doença das artérias do coração. Os resultados destes exames serão comparados com o resultado do cateterismo cardíaco, que o Sr (a) já iria fazer de acordo com a indicação do médico que o acompanha no ambulatório do InCor.

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

O Sr(a) fará inicialmente um ecocardiograma com dobutamina, que é um exame realizado de rotina em nosso serviço, com segurança e eficácia já comprovadas. Para injetar a medicação e o contraste ecocardiográfico, 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 um ultra-som do coração, feito através da colocação de um bastão externamente sobre o seu tórax. Da mesma forma, o Sr (a) será submetido à ressonância magnética, seguindo os mesmos procedimentos, num prazo máximo de 48

horas. A ressonância será feita com o Sr (a) deitado de costas dentro de um grande tubo de metal, sem lhe causar nenhum desconforto, exceto o fato de ficar parado por cerca de meia hora dentro deste tubo. Da mesma forma que o ecocardiograma, este é um exame feito de rotina no InCor, com boa tolerância por parte dos pacientes.

3) desconfortos e riscos esperados:

A injeção de dobutamina geralmente é bem tolerada pela maioria dos pacientes, embora possa em alguns casos causar sensação de palpitação, arrepios pelo corpo, aumento da vontade de urinar, 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 o exame poderá ser interrompido a qualquer momento caso não tolere os sintomas. Se isto ocorrer, o Sr(a) não fará a ressonância, uma vez que os sintomas serão os mesmos. Os riscos esperados em um exame de ecocardiograma com dobutamina são mínimos, com chance de ocorrência de complicações muito pequena, sendo que arritmias graves ou infarto podem ocorrer em cerca de 1 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. A ressonância pode causar sensação de angústia pelo fato do Sr (a) estar deitado em um túnel, apesar do mesmo ser aberto nos dois lados, e bem ventilado. Caso sinta desconforto, o exame será interrompido.

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 se contraindo quando a frequência do coração aumenta. Assim, caso o cateterismo demonstre algum entupimento nas artérias do coração, o seu médico terá informações de como esta doença está afetando o músculo do coração, o que será importante para ele avaliar o tratamento mais adequado para o seu caso. Assim, o Sr (a) poderá ser beneficiado diretamente por este tipo de exame, especialmente pelo ecocardiograma pela dobutamina, que tem comprovado significado em detectar e prever problemas (prognóstico) na evolução da doença das artérias do coração, e é usado de rotina na clínica para isto. Da mesma forma, uma vez que muitas pessoas podem ter problemas de entupimento das artérias do coração, este estudo trará benefícios para outros pacientes, podendo evitar que estas pessoas tenham que fazer o cateterismo cardíaco, no futuro. 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:

Estes exames já estão sendo feitos para aumentar as informações sobre as conseqüências que o entupimento das artérias 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:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. 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 Jeane Mike Tsutsui – Serviço de Ecocardiografia do InCor, telefone 30695274.

Dra Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão- Serviço de Ecocardiografia do InCor, telefone 30695274. Telefone residencial: 30889065; Celular: 94761462

Prof. Dr. Wilson Mathias Junior – Serviço de Ecocardiografia do InCor, telefone 30695274..

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 200 .

assinatura do sujeito da
pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Referências



Referências

- (1) American Heart Association: Heart disease and Stroke Statistics-2006 Update, Dallas. 2006. American Heart Association.
Ref Type: Generic
- (2) Estatísticas Vitais - Mortalidade e nascidos vivos: Mortalidade geral desde 1979. Pesquisa por mortalidade específica por doenças isquêmicas do coração. 2004. <http://www.datasus.gov.br>. Acesso : maio de 2009.
Ref Type: Generic
- (3) Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987 Mar 9;59(7):23C-30C.
- (4) Plein S, Ridgway JP, Jones TR, Bloomer TN, Sivananthan MU. Coronary artery disease: assessment with a comprehensive MR imaging protocol--initial results
2. *Radiology* 2002 Oct;225(1):300-7.
- (5) Vasu MA, O'Keefe DD, Kapellakis GZ, Vezeridis MP, Jacobs ML, Daggett WM, et al. Myocardial oxygen consumption: effects of epinephrine, isoproterenol, dopamine, norepinephrine, and dobutamine. *Am J Physiol* 1978 Aug;235(2):H237-H241.
- (6) Ruffolo RR, Jr., Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE, Murphy PJ. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 Nov;219(2):447-52.
- (7) Tadamura E, Iida H, Matsumoto K, Mamede M, Kubo S, Toyoda H, et al. Comparison of myocardial blood flow during dobutamine-atropine infusion with that after dipyridamole administration in normal men. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jan;37(1):130-6.
- (8) Wei K, Le E, Bin JP, Coggins M, Jayawera AR, Kaul S. Mechanism of reversible (99m)Tc-sestamibi perfusion defects during pharmacologically induced vasodilatation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 Apr;280(4):H1896-H1904.
- (9) Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 Sep;20(9):1021-41.
- (10) Picano E, Lattanzi F, Sicari R, Silvestri O, Polimeno S, Pingitore A, et al. Role of stress echocardiography in risk stratification early after an acute myocardial infarction. EPIC (Echo Persantin International

- Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Groups. *Eur Heart J* 1997 Jun;18 Suppl D:D78-D85.
- (11) Picano E, Mathias W, Jr., Pingitore A, Bigi R, Previtalli M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet* 1994 Oct 29;344(8931):1190-2.
 - (12) Marwick T, D'hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, Wijns W, Detry JM, et al. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol* 1993 Jul;22(1):159-67.
 - (13) Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography GELEIJNSE1997. *J Am Coll Cardiol* 1997 Sep;30(3):595-606.
 - (14) Mairesse GH, Marwick TH, Vanoverschelde JL, Baudhuin T, Wijns W, Melin JA, et al. How accurate is dobutamine stress electrocardiography for detection of coronary artery disease? Comparison with two-dimensional echocardiography and technetium-99m methoxyl isobutyl isonitrile (mibi) perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994 Oct;24(4):920-7.
 - (15) Mathias JW, Doya EH, Ribeiro EE, Silva LA, Gasques A, Salvadori RA, et al. [Detection of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. Correlation with coronary cineangiography]. *Arq Bras Cardiol* 1993 Apr;60(4):229-34.
 - (16) Bach DS, Muller DW, Gros BJ, Armstrong WF. False positive dobutamine stress echocardiograms: characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1994 Oct;24(4):928-33.
 - (17) Smart SC, Knickelbine T, Malik F, Sagar KB. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. *Circulation* 2000 Jan 25;101(3):258-63.
 - (18) Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996 Feb;27(2):330-6.
 - (19) Porter TR, Kricsfeld A, Deligonul U, Xie F. Detection of regional perfusion abnormalities during adenosine stress echocardiography

- with intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *Am Heart J* 1996 Jul;132(1 Pt 1):41-7.
- (20) Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Deligonul U, Kilzer K, Kricsfeld D. Myocardial perfusion abnormalities during low-dose dobutamine after coronary reperfusion can be demonstrated with intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin ultrasound contrast. *Am Heart J* 1996 Jun;131(6):1079-87.
- (21) 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 Nov 1;92(9):2391-5.
- (22) Elhendy A, O'leary EL, Xie F, McGrain AC, Anderson JR, Porter TR. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004 Dec 7;44(11):2185-91.
- (23) Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary E, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1235-42.
- (24) Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994 May;23(6):1440-3.
- (25) Mathias W, Jr., Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. *Echocardiography* 2002 Feb;19(2):109-14.
- (26) Uehara H, Yamamoto T, Hirano Y, Ozasa Y, Yamada S, Ikawa H, et al. [Contrast agent improves diagnostic value of dobutamine stress echocardiography]
10. *J Cardiol* 2001 Mar;37(3):135-41.
- (27) Kassab GS, Fung YC. Topology and dimensions of pig coronary capillary network. *Am J Physiol* 1994 Jul;267(1 Pt 2):H319-H325.
- (28) Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):719-24.
- (29) Bin JP, Le DE, Jayaweera AR, Coggins MP, Wei K, Kaul S. Direct effects of dobutamine on the coronary microcirculation: comparison with adenosine using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 Aug;16(8):871-9.

- (30) Jarhult J, Mellander S. Autoregulation of capillary hydrostatic pressure in skeletal muscle during regional arterial hypo- and hypertension. *Acta Physiol Scand* 1974 May;91(1):32-41.
- (31) Le DE, Bin JP, Coggins MP, Wei K, Lindner JR, Kaul S. Relation between myocardial oxygen consumption and myocardial blood volume: a study using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002 Sep;15(9):857-63.
- (32) Kaul S, Ito H. Microvasculature in acute myocardial ischemia: part I: evolving concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Circulation* 2004 Jan 20;109(2):146-9.
- (33) Henquell L, Honig CR. Intercapillary distances and capillary reserve in right and left ventricles: significance for control of tissue pO_2 . *Microvasc Res* 1976 Jul;12(1):35-41.
- (34) Vanoverschelde JL, Wijns W, Essamri B, Bol A, Robert A, Labar D, et al. Hemodynamic and mechanical determinants of myocardial O_2 consumption in normal human heart: effects of dobutamine. *Am J Physiol* 1993 Dec;265(6 Pt 2):H1884-H1892.
- (35) Krivokapich J, Czernin J, Schelbert HR. Dobutamine positron emission tomography: absolute quantitation of rest and dobutamine myocardial blood flow and correlation with cardiac work and percent diameter stenosis in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996 Sep;28(3):565-72.
- (36) Vatner SF, McRitchie RJ, Braunwald E. Effects of dobutamine on left ventricular performance, coronary dynamics, and distribution of cardiac output in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974 May;53(5):1265-73.
- (37) Bin JP, Pelberg RA, Wei K, Le DE, Goodman NC, Kaul S. Dobutamine versus dipyridamole for inducing reversible perfusion defects in chronic multivessel coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jul 3;40(1):167-74.
- (38) Lafitte S, Matsugata H, Peters B, Togni M, Strachan M, Kwan OL, et al. Comparative value of dobutamine and adenosine stress in the detection of coronary stenosis with myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001 Jun 5;103(22):2724-30.
- (39) 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 Feb 10;97(5):473-83.

- (40) Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation* 2002 Feb 26;105(8):987-92.
- (41) Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):748-53.
- (42) Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. *Radiology* 1987 Jun;163(3):697-702.
- (43) Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation* 1999 Oct 19;100(16):1697-702.
- (44) Schmidt M, Jochims M, Theissen P, Baer FM, Crnac J, Voth E, et al. [Comparison of dobutamine-stress magnetic resonance imaging and dipyridamole-TL-201-SPECT as alternative strategies for the detection of coronary artery dis in patients no suitable for stress echocardiography]. *Nuklearmedizin* 2001 Dec;40(6):198-206.
- (45) Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999 Feb 16;99(6):763-70.
- (46) Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR. First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium-DTPA in patients with coronary artery disease 2. *J Am Coll Cardiol* 1991 Oct;18(4):959-65.
- (47) Schwitter J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001 May 8;103(18):2230-5.
- (48) Giang TH, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, et al. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J* 2004 Sep;25(18):1657-65.

- (49) Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, et al. Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic first-pass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. *Radiology* 2003 Oct;229(1):209-16.
- (50) Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 2004 Aug 17;110(7):835-42.
- (51) Lubbers DD, Janssen CH, Kuijpers D, van Dijkman PR, Overbosch J, Willems TP, et al. The additional value of first pass myocardial perfusion imaging during peak dose of dobutamine stress cardiac MRI for the detection of myocardial ischemia
2. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008 Jan;24(1):69-76.
- (52) Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Jr., Behar V, Weinsaft J, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18;47(8):1630-8.
- (53) Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998 Jan;11(1):97-104.
- (54) Fioretti PM, Poldermans D, Salustri A, Forster T, Bellotti P, Boersma E, et al. Atropine increases the accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients taking beta-blockers. *Eur Heart J* 1994 Mar;15(3):355-60.
- (55) Tsutsui JM, Osorio AF, Lario FA, Fernandes DR, Sodre G, Andrade JL, et al. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. *Am J Cardiol* 2004 Dec 1;94(11):1367-72.
- (56) Mathias W, Jr., Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, et al. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 7;41(9):1583-9.
- (57) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. 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 Dec;18(12):1440-63.
- (58) Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979 Oct;60(4):760-6.
- (59) Folland ED, Parisi AF. Noninvasive evaluation of left ventricular function: the ejection fraction. *Compr Ther* 1979 Jul;5(7):47-54.
- (60) Wahr DW, Wang YS, Schiller NB. Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. *J Am Coll Cardiol* 1983 Mar;1(3):863-8.
- (61) Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, Friedrich MG, Bluemke DA, Biederman RW, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation* 2004 Aug 10;110(6):732-7.
- (62) Giang TH, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, et al. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J* 2004 Sep;25(18):1657-65.
- (63) Slavin GS, Wolff SD, Gupta SN, Foo TK. First-pass myocardial perfusion MR imaging with interleaved notched saturation: feasibility study. *Radiology* 2001 Apr;219(1):258-63.
- (64) Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001 Jan;218(1):215-23.
- (65) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. 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 Jan 29;105(4):539-42.
- (66) Armstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography: current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2005 Jun 7;45(11):1739-47.
- (67) Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Jr., Behar V, Weinsaft J, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed

- enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006 Apr 18;47(8):1630-8.
- (68) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1756-824.
- (69) Haase J, Di MC, Slager CJ, van der Giessen WJ, den BA, de Feyter PJ, et al. In-vivo validation of on-line and off-line geometric coronary measurements using insertion of stenosis phantoms in porcine coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1992 Sep;27(1):16-27.
- (70) Shirai N, Yamagishi H, Yoshiyama M, Teragaki M, Akioka K, Takeuchi K, et al. Incremental value of assessment of regional wall motion for detection of multivessel coronary artery disease in exercise (201)TI gated myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2002 Apr;43(4):443-50.
- (71) Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: a 25-year retrospective. *Circulation* 2008 Jul 15;118(3):291-308.
- (72) Fioretti PM, Poldermans D, Salustri A, Forster T, Bellotti P, Boersma E, et al. Atropine increases the accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients taking beta-blockers. *Eur Heart J* 1994 Mar;15(3):355-60.
- (73) Dodi C, Pingitore A, Sicari R, Bruno G, Cordovil A, Picano E. Effects of antianginal therapy with a calcium antagonist and nitrates on dobutamine-atropine stress echocardiography. Comparison with exercise electrocardiography. *Eur Heart J* 1997 Feb;18(2):242-7.
- (74) Schalla S, Klein C, Paetsch I, Lehmkuhl H, Bornstedt A, Schnackenburg B, et al. Real-time MR image acquisition during high-dose dobutamine hydrochloride stress for detecting left ventricular wall-motion abnormalities in patients with coronary arterial disease. *Radiology* 2002 Sep;224(3):845-51.
- (75) Klein C, Gebker R, Kokocinski T, Dreysse S, Schnackenburg B, Fleck E, et al. Combined magnetic resonance coronary artery imaging, myocardial perfusion and late gadolinium enhancement in patients with suspected coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10(1):45.
- (76) Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JR, van Domburg RT, TenCate FJ, Cornel JH, et al. Dobutamine-induced hypoperfusion without transient

- wall motion abnormalities: less severe ischemia or less severe stress?
J Am Coll Cardiol 1996 Feb;27(2):323-9.
- (77) Korosoglou G, da SK, Jr., Labadze N, Dubart AE, Hansen A, Rosenberg M, et al. Real-time myocardial contrast echocardiography for pharmacologic stress testing: is quantitative estimation of myocardial blood flow reserve necessary? J Am Soc Echocardiogr 2004 Jan;17(1):1-9.
- (78) Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay T, Roelants V, D'hondt AM, et al. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. Comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography and quantitative coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2004 Jan 21;43(2):257-64.
- (79) Kowatsch I, Tsutsui JM, Osorio AF, Uchida AH, Machiori GG, Lopes ML, et al. Head-to-head comparison of dobutamine and adenosine stress real-time myocardial perfusion echocardiography for the detection of coronary artery disease
3. J Am Soc Echocardiogr 2007 Sep;20(9):1109-17.
- (80) Bhatia VK, Senior R. Contrast echocardiography: evidence for clinical use. J Am Soc Echocardiogr 2008 May;21(5):409-16.
- (81) Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography
10. Circulation 1999 Feb 16;99(6):763-70.
- (82) Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. Circulation 1999 Oct 19;100(16):1697-702.
- (83) Mandapaka S, Hundley WG. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance: a review. J Magn Reson Imaging 2006 Sep;24(3):499-512.
- (84) Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, et al. Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve
3. Eur Heart J 2006 Jun;27(12):1465-71.
- (85) Schuijf JD, Poldermans D, Shaw LJ, Jukema JW, Lamb HJ, de RA, et al. Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known

or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 Jan;33(1):93-104.

- (86) Gebker R, Jahnke C, Paetsch I, Kelle S, Schnackenburg B, Fleck E, et al. Diagnostic performance of myocardial perfusion MR at 3 T in patients with coronary artery disease. *Radiology* 2008 Apr;247(1):57-63.
- (87) Mathias W, Jr., Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, et al. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 May 7;41(9):1583-9.