

ALTAMIRO FILHO FERRAZ OSÓRIO

**Avaliação das reservas de fluxo coronariano e miocárdico
pela ecocardiografia com Doppler e com contraste no
território da artéria descendente anterior**

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

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior

São Paulo

2005

“ A alegria está na luta, no esforço e no sofrimento que a luta envolve e não na vitória em si.”

Gandhi

Dedicatória

Dedico esta tese

A meus filhos **Vítor** e **Vinícius** motivos da minha
alegria de viver.

A minha esposa **Rosinda** que teve de doar-se em
dobro para amenizar a minha ausência no convívio
com ela e com nossos filhos.

Ao meu pai **Altamiro da Costa Osório** *in memoriam*
que não teve a oportunidade de dividir comigo esse
momento de alegria e orgulho.

A minha mãe Lucília Ferraz Osório que sempre me
ensinou com serenidade, as virtudes para uma vida de
dignidade.

Aos meus amados irmãos: **Ana Lúcia F. Osório,**
Raimundo Nonato F. Osório, Carlos A.F. Osório
Elza M. F. Osório, José Alberto F. Osório, Tereza
M.F.Osório, Antônio F.Osório.

Em especial aos **pacientes** que tornaram possível a
realização deste objetivo.

Agradecimento especial

Ao **Prof. Dr. Wilson Mathias Júnior** quem, em verdade, cria as idéias e as coloca para que outros realizem seus próprios sonhos. Neste caso, apontou-me este caminho e conduziu-me até o final, sempre priorizando o trabalho e a ciência em sacrifício ao descanso e outros bons momentos da vida.

Agradecimientos

A **Dra. Jeane Mike Tsutsui** minha co-orientadora sempre disposta a ajudar-me naquilo que jamais conseguiria sucesso sem a sua colaboração.

A meus colegas de pós-graduação: **Maria Luciana Z. Hannouche da Trindade**, **Ingrid Kowatsch** e **João Manoel T. dos Santos** pelo companheirismo e apoio emocional, fundamentais para o fortalecimento dos nossos ideais, em especial, **Ingrid**, que me ajudou carregar o fardo quando o peso era difícil para um ombro só.

Aos **Médicos Assistentes** da Unidade de Ecocardiografia, aos **Residentes**, minha eterna amizade e meu muito obrigado especialmente a **Juliana C. Frizeira** e **Raquel**, pela seleção de pacientes.

Ao **Prof. Dr. Luiz Antônio Machado César** - Diretor da Unidade de Cardiopatia Coronariana Crônica, pela seleção dos pacientes desta tese.

Aos **Profs. Drs. Protásio Lemos**, **Orlando Campos Filho** e **José Lázaro Andrade**, pelas sugestões dadas na Banca de qualificação que enriqueceram este trabalho.

Ao **Prof. Dr. Eulógio Martinez** e os colegas do serviço de hemodinâmica, em especial, o **Dr. Pedro Lemos** e as funcionárias **Marlene Santos** e **Patrícia Gomes**, meus agradecimentos pela quantificação das lesões coronarianas.

À equipe de enfermagem da Unidade de Ecocardiografia, em especial, enfermeira **Cristina Akiko Shirahige**, Sra. **Elaine Cristina Rodrigues**, Sra. **Claudete H.S. Rocha** e Sra. **Ivaneide O. N. Farias** e aos funcionárias do setor de diagnóstico por imagem em especial **Sebastiana**, **Maria Inêz** e **Elma**, muito obrigado pela paciência e apoio.

Aos companheiro(a)s de trabalho: **Simone Gonçalves Corrêa, Regiane Alves da Silva, Fernando Daniel Pereira, Claudia Pimenta, Elaine Víctor Matias, Dorotéia Garcia, Márcia Anita Rizzo, Kelly Magalhães dos Santos** pelo prazer da amizade.

Aos funcionários da Comissão de Pós-Graduação: **Juliana, Eva, Neusa.**

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	xv
Lista de símbolos	xvi
Lista de figuras	xvii
Lista de tabelas	xviii
Lista de gráficos	xix
Resumo	xx
Summary	xxiii
INTRODUÇÃO	1
Reserva de Fluxo Coronariano	4
Mecanismo de auto-regulação coronariana	6
Métodos diagnósticos da reserva de fluxo coronariano e miocárdico	8
OBJETIVOS	17
MÉTODO	19
Desenho do Estudo	20
Critérios de inclusão e exclusão	20
Protocolo de estudo e exame ecocardiográfico	22
Contraste Ecocardiográfico a base de microbolhas	24
Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real	25
Determinação quantitativa da perfusão miocárdica pela EPTR	27
Obtenção das velocidades de fluxo coronariano pela ETT	28
Angiografia coronariana	30
Análise Estatística	32
RESULTADOS	34
Quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico pela EPTR	38
Parâmetros diagnósticos para detecção de obstruções na ADA	40
Correlações entre reserva de fluxo coronariano e miocárdico e o grau de lesão pela ACQ	45
DISCUSSÃO	49
Exeqüibilidade e segurança da ETT e da EPTR	52
Avaliação do significado funcional da lesão coronariana pela EPTR	55
Avaliação do significado funcional da lesão coronariana pelo estudo Doppler da ADA	59
Correlação entre as reservas de fluxo coronariano e miocárdico e o grau de lesão copronariana	62
Limitações	64
CONCLUSÕES	68
REFERÊNCIAS	70

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	Artéria Coronária Descendente Anterior
ACQ	Angiografia Coronariana Quantitativa
CASS II	Cardiovascular Angiography Analysis System II
Cm/s	Centímetros por Segundo
DAC	Doença Arterial Coronária
DLM	Diâmetro Luminal Mínimo
DR	Diâmetro de Referência interpolado
ECG	Eletrocardiograma em 12 derivações clássicas
EL	Extensão da Lesão
EPTR	Ecocardiografia com Perfusão miocárdica em Tempo Real
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FC	Frequência Cardíaca
FSM	Fluxo Sangüíneo Miocárdico
GB	Gigabytes
$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	Microgramas por Quilograma por Minuto
mm	Milímetro
ml	Mililitro
mmHg	Milímetros de Mercúrio
PESDA	Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose and Albumin
RFC	Reserva de Fluxo Coronariano

RFM	Reserva de Fluxo Miocárdico
S3 e S8	Transdutor Ecocardiográfico Multifrequencial
US	Ultra-Som
VDM	Velocidade Diastólica Máxima

LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual a
%	porcentagem
>	maior que
<	menor que
≥	maior ou igual a
β	beta

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração esquemática demonstrando as variações do fluxo coronário basal e fluxo coronário máximo induzido farmacologicamente ou por estímulo isquêmico transitório, medidos por fluxômetro eletromagnético	5
Figura 2	Demonstração do reenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos seguintes a um <i>Flash</i> e método de cálculo do fluxo miocárdico regional pela ecocardiografia com contraste miocárdico em tempo-real	15
Figura 3	Protocolo de estudo com medida do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real e medida da velocidade de fluxo coronariano pela ecocardiografia transtorácica no estado basal e durante vasodilatação máxima obtida pela infusão endovenosa de adenosina	24
Figura 4	Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras segundo as recomendações do <i>Joint Committee on American Heart Association</i>	26
Figura 5	Imagem de fluxo da ADA pelo mapeamento de fluxo em cores no plano apical quatro câmaras modificado, em repouso e com contraste, durante a infusão de adenosina ...	29
Figura 6.	Curvas espectrais de velocidades de fluxo da ADA obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica em estado basal (painel à esquerda) e durante a infusão de adenosina (painel à direita)	30
Figura 7	Velocidades de fluxo coronariano da artéria coronária descendente anterior (ADA) obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das características clínicas dos pacientes	36
Tabela 2	Distribuição das variáveis hemodinâmicas dos pacientes com e sem lesão coronariana significativa no estado basal e durante a infusão de adenosina	37
Tabela 3	Variáveis ecocardiográficas dos pacientes com e sem lesão coronariana significativa	37
Tabela 4	Variáveis utilizadas para análise de fluxo miocárdio e coronariano em repouso e após infusão de adenosina	38

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Curva ROC realizada para a determinação do melhor valor de corte para para diferenciar pacientes com e sem lesão significativa na artéria coronária descendente anterior	41
Gráfico 2	Parâmetros diagnósticos para detecção de lesão significativa na artéria descendente anterior baseados na reserva de fluxo coronariano obtida pelo Doppler, reserva de fluxo miocárdico ($A \times \beta$) e reserva de velocidade de fluxo miocárdico (β)	42
Gráfico 3	Correlação entre grau de estenose coronariana, em percentual (%), obtido pela angiografia coronariana quantitativa e a reserva de velocidade de fluxo (β) obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real	45
Gráfico 4	Correlação entre o grau de estenose coronariana, em percentual (%), obtido pela angiografia coronariana quantitativa e a reserva de fluxo miocárdico (RFM) obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real	46
Gráfico 5	Correlação entre o grau de estenose coronariana, em percentual (%), obtido pela angiografia coronariana quantitativa e a reserva de velocidade de fluxo coronariano obtida pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior	47
Gráfico 6	As probabilidades de um indivíduo apresentar lesão coronariana para a reserva β , reserva de fluxo miocárdico, e reserva de fluxo coronariano obtida pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior	48

Resumo

Osório AFF. *Avaliação das reservas de fluxo coronariano e miocárdico pela ecocardiografia com Doppler e com contraste no território da artéria descendente anterior* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 86p.

A ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real (EPTR) é uma técnica desenvolvida recentemente que utiliza baixa energia ultra-sônica e permite a avaliação da perfusão miocárdica e a quantificação do fluxo miocárdico regional. Embora estudos tenham demonstrado a possibilidade da medida da reserva de fluxo miocárdico (RFM) por esta técnica, sua acurácia para detecção de doença arterial coronariana (DAC) e sua correlação com a reserva de fluxo coronariano (RFC) obtida pelo estudo das velocidades de fluxo nos vasos epicárdicos, não estão definidas. Os objetivos deste estudo foram comparar a exeqüibilidade e acurácia da RFM medidas pela EPTR e da RFC obtida pela ecodopplercardiografia transtorácica (ETT) para a detecção de lesão obstrutiva na artéria coronária descendente anterior (ADA), tendo como padrão de referência a angiografia coronária quantitativa (ACQ), e correlacionar os valores ecodopplercardiográficos das reservas de fluxo miocárdico e coronariano com o grau de estenose coronariana. Foram avaliados prospectivamente 71 pacientes, dos quais 56 (20 homens, média etária de 59 ± 11 anos) foram considerados para análise da acurácia. Os pacientes foram submetidos ao estudo da perfusão miocárdica pela EPTR em repouso e durante infusão de adenosina $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, usando como agente de contraste ecocardiográfico microbolhas encapsuladas por albumina e glicose. A quantificação do platô de intensidade miocárdica (A) que reflete o volume sanguíneo miocárdico, a velocidade de preenchimento do miocárdio pelas microbolhas (β) e o fluxo miocárdico ($A \times \beta$) foi realizada utilizando-se um programa computacional específico (Q-Lab 3.0, Philips Medical Systems). As velocidades de fluxo na porção distal da ADA foram avaliadas pela ETT, e a RFC definida como a relação entre a velocidade diastólica máxima durante hiperemia e no estado basal. Os pacientes foram submetidos à ACQ dentro de 30 dias do estudo ecocardiográfico. Lesão coronariana significativa foi definida como presença de obstrução $>50\%$ do diâmetro luminal. No presente estudo, a medida da RFC pelo Doppler da ADA apresentou exeqüibilidade global de 83% , enquanto que a quantificação da RFM pela EPTR mostrou exeqüibilidade de 99% . Os pacientes com lesão angiograficamente significativa na ADA apresentaram valores de RFC ($2,86 \pm 0,71$ versus $1,57 \pm 0,38$; $p = 0,0001$), RFM ($2,43 \pm 0,80$ versus $1,24 \pm 0,48$; $p = 0,0001$) e reserva β ($2,08 \pm 0,82$ versus $1,23 \pm 0,46$; $p = 0,001$) menores que pacientes sem lesão significativa. O valor de corte utilizado para diferenciar pacientes com e sem lesão na ADA foi $1,84$ para a RFC obtida pelo Doppler da ADA, $1,74$ para a RFM e $1,68$ para a reserva β . A sensibilidade, especificidade e acurácia para detecção de lesão angiograficamente significativa na ADA foram de 96% , 93% , e 95% para a RFC obtida pelo Doppler da ADA, 88% , 90% e 89% para a RFM obtida pela

EPTR, e 88%, 84%, e 86% para a reserva β . A análise de regressão logística demonstrou que o estudo com Doppler da ADA foi o parâmetro que melhor diferenciou os pacientes com e sem lesão na ADA (Razão de chances de 1,78, intervalo de confiança de 95% de 1,28 a 2,47). Houve uma boa correlação entre a medida da reserva β ($r = 0,89$; $p < 0,05$), RFM ($r = 0,79$; $p < 0,05$), e RFC ($r = 0,88$; $p < 0,05$) e o grau de estenose obtido pela ACQ. Conclui-se que a avaliação da RFC pelo Doppler da ADA e da RFM pela EPTR quantitativa apresentaram alta exeqüibilidade e foram capazes de diferenciar de modo preciso os indivíduos com e sem lesão angiográfica significativa na ADA. No entanto, a acurácia diagnóstica pelo Doppler da ADA foi discretamente superior aos outros parâmetros analisados e apresentou menor exeqüibilidade. Ambas as reservas de fluxo miocárdico e coronariano correlacionaram-se de modo inverso com o grau de estenose coronariana.

Descritores: 1. ANGIOGRAFIA CORONÁRIA/métodos 2. CORONARIOPATIA/
diagnóstico 3. ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EM CORES/métodos
4. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM/métodos 5. ISQUEMIA MIOCÁRDICA/
diagnóstico 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Summary

Osório AFF. *Evaluation of coronary flow reserve and myocardial flow reserve by Doppler echocardiography and myocardial contrast echocardiography in the left anterior descending coronary artery territory* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005. 86p.

Real-time myocardial contrast echocardiography (RTMCE) is a recently developed technique that utilizes low-mechanical index imaging and allows for noninvasive evaluation of myocardial perfusion as well as for quantification of regional myocardial blood flow. Although previous studies have demonstrated that RTMCE permits determining myocardial blood flow reserve (MBFR), its diagnostic accuracy and correlation with the measurement of coronary flow reserve (CFR) by transthoracic Doppler echocardiography (TTDE) has not been fully demonstrated. The aims of this study were to compare the feasibility and diagnostic accuracy of MBFR obtained by RTMCE and CFR obtained by TTE for detecting angiographically significant obstruction in the left anterior descending coronary artery (LAD), and to determine the correlation between MBFR and CFR and the severity of stenosis determined by quantitative coronary angiography. We prospectively studied 71 patients, among them 56 patients (20 men, 59 ± 11 years) were considered for the determination of diagnostic accuracy. All patients underwent RTMCE at rest and during 140mcg/kg/min of adenosine infusion. Plateau acoustic intensity (A), myocardial replenishment velocity slope (B) and myocardial blood flow ($A \times B$) were quantified using Q-Lab 3.0 (Philips Medical Systems). Coronary flow velocities were evaluated in the distal LAD using TTE and CFR was defined as the ratio between maximal diastolic velocity during hiperemia and baseline. LAD stenosis (obstruction $>50\%$ of luminal diameter) was determined by quantitative coronary angiography (QCA) performed within one month of RTMCE. The feasibility of CFR measurement by TTE was 83%, while the feasibility of MBFR measurement by RTMCE was 99%. CFR was significantly lower in patients with than in patients without angiographically significant LAD stenosis (2.86 ± 0.71 versus 1.57 ± 0.38 ; $p = 0.0001$), as was the MBFR (2.43 ± 0.80 versus 1.24 ± 0.48 ; $p = 0.0001$) and β reserve (2.08 ± 0.82 versus 1.23 ± 0.46 ; $p = 0.001$). Cut-off values for differentiating patients with and without LAD stenosis were 1.84 for CFR, 1.74 for MBFR, and 1.68 for β reserve. The sensitivity, specificity and accuracy for detecting LAD stenosis were 96%, 93%, and 95% for CFR obtained by TTE, 88%, 90%, and 89% for MBFR, and 88%, 84%, and 86% for β reserve. Multivariate logistic regression analysis revealed that CFR as measured by TTE was the best predictor of LAD (Odds ratio = 1.78, 95% confidence interval 1.28 to 2.47). There was a good correlation between β reserve ($r = 0.89$; $p < 0.05$), MBFR ($r = 0.79$; $p < 0.05$), and CFR ($r = 0.88$; $p < 0.05$) and the severity of coronary obstruction determined by QCA. In conclusion, CFR obtained by TTE and MBFR obtained by RTMCE were highly feasible and accurate for differentiating patients with and without angiographically significant LAD obstruction. CFR had a slightly higher diagnostic accuracy than other

evaluated parameters, despite lower feasibility. Both the CFR and MBFR were inversely correlated with the degree of luminal coronary obstruction determined by QCA.

KEY WORDS: 1.CORONARY ANGIOGRAPHY/methods
2.CORONARIOPATHY/diagnostic 3.COLLORDOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY
/methods 4. IMAGING DIAGNOSIS/methods 5.MYOCARDIAL
ISCHEMIA/diagnosis 6.STATISTICS ANALYSIS.

Introdução

A doença arterial coronária (DAC) é responsável por um em cada cinco óbitos e mais de 1.100.000 pessoas morrem por ano de causas cardiovasculares nos Estados Unidos da América do Norte ⁽¹⁾. Um número expressivo desses óbitos está relacionado a indivíduos jovens, sendo que cerca de 60% deles ocorrem de forma súbita na primeira hora após o início dos sintomas.

No Brasil, a DAC apresenta evolução crescente e foi responsável por 64.000 óbitos em 1989, 190.400 em 1995 e 257.160 em 1999, 27% do total de óbitos ⁽²⁾. Além da alta mortalidade, esta patologia resulta em alto índice de morbidade por insuficiência cardíaca ocasionando número significativo de internações hospitalares e longas filas de transplante.

Nos últimos trinta anos, os diagnósticos cardiovasculares por imagem tornaram-se instrumento fundamental na identificação precoce da presença de isquemia e viabilidade miocárdica. Esta detecção assume aqui, portanto, grande potencial para melhorar a avaliação diagnóstica e prognóstica desses indivíduos cardiopatas, bem como contribuir para amenizar um grave problema de saúde pública. No entanto, o acesso a exames mais sofisticados como a Cintilografia Miocárdica, Ressonância Magnética e Cinecoronariografia, ainda é restrito para um número significativo de

indivíduos, em razão essencialmente do quadro geral econômico da área da saúde em nosso país. Esta limitação em ambiente público hospitalar implica, inclusive, a necessidade de utilização de procedimentos coadjuvantes que podem vir a acarretar atrasos na conduta médica e até impossibilitar o diagnóstico adequado do paciente.

Neste contexto, a ecocardiografia é um procedimento de suma importância por ser, sem dúvida, mais acessível e por sua eficácia e versatilidade. Somam-se a estas condições inovações que, atualmente, representam possibilidades de avaliações tão precisas quanto às técnicas mais sofisticadas existentes na avaliação do diagnóstico e prognóstico em pacientes com DAC ^(3,4).

Dentre estas inovações encontra-se a ecocardiografia com contraste miocárdico, que permite o estudo da perfusão miocárdica após injeção endovenosa de agentes de contraste à base de microbolhas ⁽⁵⁻⁷⁾. O desenvolvimento de técnicas que utilizam baixo índice mecânico e resultam em mínima destruição das microbolhas tem permitido a avaliação das microbolhas na microcirculação coronariana em tempo-real. Portanto, uma das características mais importantes da ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real (EPTR) consiste na possibilidade de avaliação simultânea da motilidade ventricular esquerda e perfusão miocárdica, permitindo estudar a viabilidade e isquemia miocárdica.

Graças aos avanços tecnológicos mais recentes, atualmente, é possível realizar a quantificação do fluxo miocárdico pela EPTR e, assim, a determinação da reserva de fluxo miocárdico (RFM).

Reserva de Fluxo Coronariano

O conceito de RFC foi estabelecido por Gould e colaboradores ⁽⁸⁾ em 1974 em um modelo experimental com cães. Os autores demonstraram que uma artéria coronária com obstrução luminal menor que 50% é capaz de aumentar o seu fluxo coronariano em até quatro vezes o valor basal em resposta a um estímulo isquêmico. Esta capacidade reduz-se progressivamente, conforme aumenta o grau de obstrução, exaurindo-se completamente quando a lesão atinge valores superiores a 90%.

A razão entre o fluxo coronariano em estado de hiperemia, induzida por medicamento ou por isquemia transitória, e o fluxo coronariano em estado basal foi definida como RFC e reflete a capacidade funcional do leito coronariano de aumentar a oferta de sangue diante de um aumento da demanda miocárdica de oxigênio (**Figura 1**) ^(9;10).

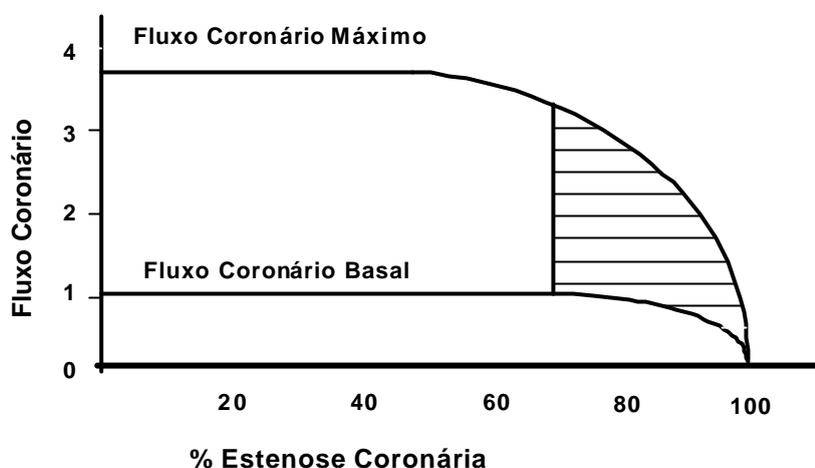


Figura 1 - Ilustração esquemática demonstrando as variações do fluxo coronário basal e do fluxo coronário máximo induzido por medicamento ou por estímulo isquêmico transitório, medidos por fluxômetro eletromagnético, que ocorrem com aumento progressivo da porcentagem de estenose coronariana ⁽⁹⁾

Estes estudos demonstraram que, em estado basal, o fluxo coronariano epicárdico não se reduz até que o grau de obstrução coronária seja maior que 90%. Isto ocorre porque há uma queda da pressão de perfusão distal à estenose ocasionando hipóxia regional e consequente liberação de substâncias endógenas que promovem a vasodilatação compensatória das arteríolas e recrutamento da rede capilar. Estes fenômenos provocam uma queda na resistência coronária em grau proporcional ao grau de obstrução coronariana epicárdica, a fim de manter a pressão hidrostática capilar constante. O fenômeno é conhecido como auto-regulação coronariana e ocorre em todas as camadas do músculo cardíaco ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Mecanismo de Auto-Regulação Coronariana

O sistema circulatório coronariano é composto pelos vasos de maior calibre localizados na região epicárdica (artérias coronárias) com calibre $> 300 \mu\text{m}$, cuja função consiste em conduzir o fluxo sanguíneo ao miocárdio, não oferecendo resistência e, por isto, chamados vasos de condutância e os vasos com calibre $< 200 \mu\text{m}$ de diâmetro que compõem a microcirculação e compreendem as arteríolas, a rede capilar e veias intramiocárdicas menores ou vênulas.

Em um ser humano adulto, o volume de sangue coronariano total é em torno de 45 ml e corresponde, em média, a 4 a 5% do débito cardíaco. Em condições basais, 8% da massa do ventrículo esquerdo é constituída por sangue presente na microcirculação, 90% do qual está dentro dos capilares.

Nos vasos coronarianos, a velocidade do sangue está diretamente relacionada ao calibre dos mesmos, sendo de cerca de 40 cm/s em artérias epicárdicas e de 1 mm/s ou menos nos capilares. A microcirculação não consiste apenas em um canal passivo através do qual o sangue é transportado pelo miocárdio mas, sim, em um local ativo de controle de fluxo sanguíneo. A regulação do fluxo por esta rede é complexa e depende de mecanismos metabólicos e miogênicos.

Para que a troca capilar seja preservada, vários mecanismos fisiológicos mantêm a pressão hidrostática capilar constante no miocárdio,

em torno de 30 mmHg, e pressão pré-capilar e pós-capilar aproximadamente 45 e 15 mmHg, respectivamente.

As arteríolas coronárias atuam como vasos de resistência. Elas têm musculatura lisa e possuem resposta miogênica imediata, por isso a resistência arteriolar pode mudar segundo a segundo mantendo a pressão pré-capilar constante.

Por outro lado, as vênulas coronárias têm resposta miogênica fraca e controlam a resistência local pela mudança das propriedades reológicas do sangue. Os capilares são muito pequenos e oferecem alta resistência, mas, como são arranjados em paralelo, a resistência capilar total diminui com o aumento do número de capilares. Em repouso, aproximadamente, 60% da resistência vascular miocárdica total são oferecidas pelas arteríolas, 25% pelos capilares e 15% pelas vênulas. Pode haver maior ou menor recrutamento capilar, via estímulos retrógrados, em geral mediados pelo consumo de oxigênio, sendo que em condições de repouso quase metade deles encontram-se inoperantes^(14;15).

Durante a hiperemia, em vasos coronarianos normais ou com lesão obstrutiva não crítica (<85% da luz do vaso), ocorre dilatação das arteríolas e vênulas sem mudança no calibre dos capilares que não possuem musculatura lisa em suas paredes. Nesta situação, a resistência vascular miocárdica total, arteriolar e venular caem em relação ao repouso e os capilares agora oferecem a maior resistência ao fluxo coronário (capilares em torno de 75% e as arteríolas oferecem cerca de 25% da resistência

miocárdica vascular total) para manter a pressão hidrostática capilar constante. A presença de uma estenose crítica (obstrução >85% da luz da coronária) é capaz de reduzir o fluxo coronariano em repouso ou durante a hiperemia e, assim, o volume sanguíneo capilar distal à obstrução se reduz, e a vasodilatação arteriolar máxima não ocorre até que seja exaurida a reserva de fluxo coronariano. Desta maneira, o aumento da resistência no local da estenose não é totalmente compensado pela queda da resistência arteriolar e, como consequência, ocorre queda da pressão pré-capilar e aumento da pressão pós-capilar mantendo a pressão capilar média constante.

Sabe-se que a ocorrência de defeito de perfusão durante a hiperemia em pacientes com estenose coronariana é em razão de um maior aumento no fluxo sanguíneo coronariano no leito normal, quando comparado com o do leito suprido por uma coronária com estenose. Na EPTR, a intensidade acústica reflete o volume de sangue miocárdico regional e não o fluxo regional. Assim, os defeitos de perfusão observados por esta e outras técnicas são secundários à queda no volume sanguíneo capilar em um leito suprido por uma artéria coronária com estenose significativa ⁽¹⁵⁾.

Métodos Diagnósticos da Reserva de Fluxo Coronariano e Miocárdico

A avaliação das características anatômicas de uma estenose coronariana possui limitações significativas em predizer sua importância

funcional, sobretudo em casos de lesões com graus intermediários ^(12;16). O significado fisiológico de uma obstrução é resultante de uma complexa relação entre a pressão de perfusão coronariana, tamanho, forma e extensão da lesão, território miocárdico suprido pela artéria em questão, presença ou não de circulação colateral e mecanismos de auto-regulação coronariana.

Alguns autores avaliaram e validaram a medida da RFC em humanos por meio de métodos invasivos no laboratório de cateterismo cardíaco, utilizando o Doppler intracoronário guiado por cateter de ultra-som intravascular ^(10;17;18), com a finalidade de medir a velocidade do fluxo logo após o sítio de obstrução, ou por outros métodos tais como termodiluição do seio coronário e técnicas de angiografia digital ⁽¹⁹⁾. Alguns métodos não invasivos mostraram-se promissores para a medida da RFC, como a tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética, mas ainda com alto custo e baixa disponibilidade ^(20;21).

Outros autores, em busca de técnicas menos invasivas e com menor custo, passaram a estudar a RFC pela ecocardiografia transesofágica, pela medida da velocidade do fluxo na porção mais proximal da artéria coronária, colocando-se a amostra do Doppler na luz da artéria a aproximadamente a um centímetro após sua origem.

Na instituição onde foi realizado este estudo Tsutsui e colaboradores ⁽²²⁾ avaliaram 51 pacientes com lesão importante da ADA pela ecocardiografia transesofágica, imediatamente após angioplastia coronariana e depois seis meses de acompanhamento. Os autores demonstraram que a

RFC apresenta-se diminuída em pacientes com obstruções coronarianas maiores que 50% e é capaz de detectar reestenose em número significativo de pacientes.

Com o advento de transdutores transtorácicos de melhor resolução e o uso de contraste ecocardiográfico que permite melhora na detecção do fluxo coronariano, a medida da RFC tem sido possível pela ecodopplercardiografia transtorácica (ETT). Por este método, é possível medir a velocidade do fluxo da ADA em sua porção distal, após a localização e identificação do fluxo pelo mapeamento de fluxo em cores ⁽²³⁻²⁵⁾, com a vantagem de ser um método não invasivo, de fácil execução, e menor custo.

Nos últimos anos, vários estudos foram publicados sobre a avaliação da RFC pela ETT que permite a avaliação das velocidades de fluxo na ADA, tanto em estado basal como durante a administração de vasodilatadores, com resultados comparáveis aos métodos invasivos.

Hozumi e colaboradores ⁽²⁴⁾ avaliaram 23 pacientes com análise da RFC pelo Doppler intracoronariano, durante o cateterismo cardíaco, e pela ETT. As medidas de RFC foram realizadas durante o procedimento de angiografia coronariana e utilizando o mesmo agente vasodilatador (adenosina endovenosa na dose de 140 µg/kg/min). Nesse estudo, os autores conseguiram obter curvas de velocidade de fluxo pela ETT com qualidade adequada para análise em 78% dos casos e houve excelente correlação entre ambos os métodos para medida da RFC ($r = 0,94$; $p < 0,05$).

Da mesma forma, Kuriki e colaboradores ⁽²³⁾ estudaram 15 pacientes com DAC submetidos à avaliação da RFC pelo Doppler intracoronário e pelo Doppler transtorácico da ADA durante vasodilatação pelo dipiridamol[®], e demonstraram que os parâmetros diagnósticos obtidos pelos dois métodos foram similares.

A introdução do contraste ecocardiográfico à base de microbolhas trouxe grande avanço na ecodopplercardiografia. A ecocardiografia com contraste é um método ultra-sonográfico que utiliza injeção intravenosa de microbolhas contendo gases em seu interior, recobertas por uma camada externa que lhes confere estabilidade. O mecanismo primário pelo qual a injeção de microbolhas produz contraste, é decorrente da introdução de múltiplas interfaces gás-líquido na circulação ^(26,27).

Quando as microbolhas são submetidas ao campo de ultra-som, vibram e refletem as ondas de ultra-som de forma não homogênea, com frequências múltiplas da frequência ultra-sonográfica emitida, chamadas de harmônicas ^(27,28).

Atualmente, os contrastes utilizados são formados à base de microbolhas com tamanhos menores que os das hemácias e contêm gases de alto peso molecular, os perfluorocarbonos ⁽²⁹⁻³¹⁾. Estas microbolhas possuem estabilidade suficiente para, quando injetadas por via intravenosa periférica, atravessar a barreira capilar pulmonar e contrastar as cavidades cardíacas esquerdas e a microcirculação coronariana, sendo, portanto, marcadoras de fluxo sanguíneo miocárdico.

Da mesma forma, a presença do contraste nas artérias coronárias epicárdicas aumenta o sinal do Doppler e melhora a exeqüibilidade da detecção de velocidade de fluxo na ADA pela ETT ^(27,32). Nesta última aplicação, o uso de contraste ecocardiográfico está indicado mesmo quando, em repouso, se obtém curva espectral de velocidade de boa qualidade, visto que, além da melhora do sinal, o contraste ajuda a manter uma boa monitorização do sinal Doppler da ADA durante a fase de hiperemia, quando a hiperpnéia e taquicardia induzidas pelo vasodilatador podem dificultar o registro das velocidades de fluxo ⁽²⁷⁾.

Atualmente, os agentes de contrastes utilizados na prática clínica são de segunda geração, tais como Optison® (GE-Amersham, Princeton, New Jersey, USA), Definity® (Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc., New Billerica, Massachusetts, USA), e PESDA (Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose and Albumin). Este último é um contraste ecocardiográfico não disponível comercialmente, estável, que pode ser produzido com relativo baixo custo e que permite a avaliação da perfusão miocárdica ⁽³³⁻³⁶⁾.

A imagem em segunda harmônica permitiu a demonstração da perfusão miocárdica pela ecocardiografia ⁽³⁷⁾. Entretanto, por utilizar um alto índice mecânico (marcador de intensidade de energia ultra-sônica emitida pelo transdutor), ao redor de um, dois, há destruição completa das microbolhas em um determinado campo a cada pulso de ultra-som, impedindo o completo reenchimento da microcirculação e, conseqüentemente, a avaliação da perfusão miocárdica.

Para que se pudesse avaliar a perfusão miocárdica, tornou-se necessária a visualização das imagens de forma intermitente com emissão de pulsos a cada três, cinco a dez batimentos cardíacos, ocasionando perda de informações com relação à motilidade das paredes do ventrículo esquerdo. A ecocardiografia com contraste com imagem harmônica intermitente foi validada para avaliar a perfusão miocárdica com estudos comparativos, tanto com a angiografia coronariana, como com outros métodos não invasivos de avaliação da perfusão miocárdica ⁽⁴⁸⁻⁴¹⁾.

O recente desenvolvimento de novas modalidades de imagem, como o uso da emissão de baixa energia ultra-sônica como a energia Doppler com imagem em pulso invertido ou em pulso modulado, permitiu a demonstração da perfusão miocárdica em tempo real, com avaliação simultânea da perfusão e da motilidade miocárdicas ^(6,28,42). Estudos recentes têm demonstrado que a análise da perfusão miocárdica pela EPTR aumenta a sensibilidade e acurácia da ecocardiografia sob estresse para a detecção de DAC ^(43,44).

A EPTR utiliza índice mecânico muito baixo, ao redor de 0,1, assim como baixa frequência de pulsos ultra-sônicos. Normalmente, cada elemento de um transdutor emite de 30 a 120 pulsos de ultra-som por segundo, enquanto na EPTR a frequência de pulsos emitida é de 16 a 30 pulsos por segundo. Todas estas características diminuem a destruição de microbolhas e determinam alta sensibilidade em sua detecção, possibilitando a observação de perfusão miocárdica em tempo real. Durante a imagem de

perusão com baixo índice mecânico, pode-se manualmente emitir em torno quatro a cinco pulsos de ultra-som com alta energia (*Flash*) com o objetivo de causar uma rápida e completa destruição das microbolhas no miocárdico. Esta técnica, aliada à infusão contínua de contraste ecocardiográfico a fim de manter a sua concentração constante no sangue, permite a avaliação da reperfusão do miocárdico pelo contraste após sua completa destruição.

A análise da reperfusão miocárdica fornece informações adicionais sobre a dinâmica da velocidade de repleenchimento do miocárdio pelas microbolhas e do volume de sangue miocárdico. O fluxo sanguíneo miocárdico pode ser quantificado utilizando-se modelos matemáticos, parametrizando a intensidade de platô e a velocidade média de repleenchimento da microcirculação pelas microbolhas⁽⁴⁵⁾.

O emprego de programas computacionais específicos para quantificação do contraste miocárdico nos permite a análise de seqüências de imagens e a quantificação do fluxo miocárdico regional, tanto em estado de repouso como após a indução de estresse cardiovascular, fornecendo assim, a quantificação da reserva de fluxo miocárdico (RFM)^(36,46). Assim, curvas exponenciais de intensidade acústica em função do tempo podem ser construídas pela equação: $y = A (1 - e^{-\beta t})$, aonde y representa a intensidade acústica no instante de tempo t , A corresponde ao pico da intensidade acústica no platô da curva de preenchimento e representa a área seccional transversal microvascular, refletindo o volume de sangue miocárdico e β

representa a velocidade de reenchimento das microbolhas e, reflete a velocidade do fluxo sanguíneo para uma determinada região do miocárdio.

Com base nos valores de volume microvascular (A), e na velocidade de reenchimento do contraste (β), é possível calcular-se um índice de fluxo sanguíneo miocárdico pelo produto destas duas grandezas (**Figura 2**)

(36,47,48)

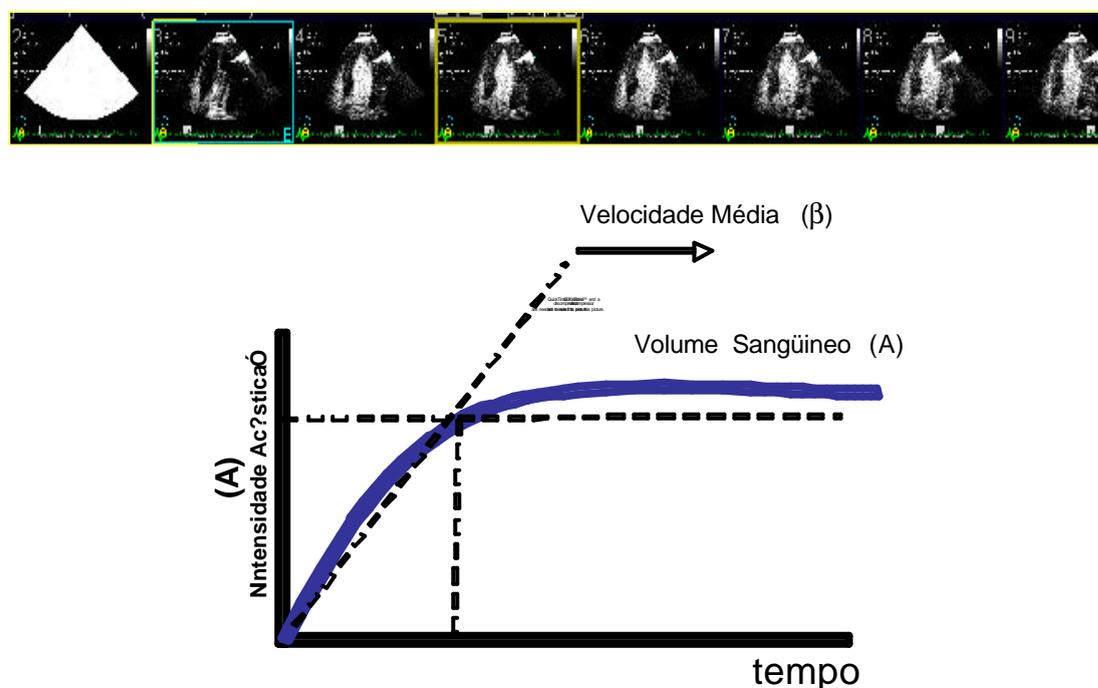


Figura 2 - Demonstração do reenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos seguintes a um *Flash* e método de cálculo do fluxo miocárdico regional pela ecocardiografia com contraste miocárdico em tempo-real. A figura no painel superior representa a seqüência de imagens, iniciando-se com o *Flash* ecocardiográfico de alto índice mecânico para destruição das microbolhas no miocárdio e o posterior reenchimento do miocárdio pelo contraste. O gráfico representa a curva de intensidade acústica miocárdica obtida por métodos quantitativos em função do tempo, com o platô de intensidade acústica (A) refletindo o volume sanguíneo miocárdico e β representando a velocidade de enchimento do miocárdio pelas microbolhas.

Assim, é possível estudar a RFC pela análise das curvas de velocidade de fluxo obtidas pelo Doppler da ADA e também a RFM pela quantificação do fluxo sanguíneo miocárdico obtida pela EPTR. Entretanto, estas técnicas utilizam tecnologias diferentes com graus distintos de complexidade, trazendo implicações em sua acurácia, exeqüibilidade, tempo para aquisição e análise dos dados.

Apesar desses avanços, a ecocardiografia contrastada ainda não se tornou rotina na prática clínica. A literatura ainda carece de estudos comparativos entre essas duas técnicas, e de estudos demonstrando suas correlações com o grau de estenose coronariana, no mesmo grupo de pacientes, e de forma simultânea, a fim de elucidar sua exeqüibilidade e acurácia.

Objetivos

1. Comparar a exequibilidade e acurácia da RFM obtida pela EPTR e da RFC medida pela ETT para a detecção de lesão obstrutiva na ADA, tendo como padrão de referência a angiografia coronária quantitativa (ACQ).
2. Correlacionar os valores ecodopplercardiográficos das reservas de fluxo miocárdico e coronariano com o grau de estenose coronariana.

Método

Desenho do Estudo

Este é um estudo prospectivo e não randomizado, realizado na unidade de Ecocardiografia do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor- HCFMUSP) no período de outubro 2002 a maio 2004. Todos os pacientes participantes do estudo faziam acompanhamento ou vieram encaminhados para avaliação no ambulatório de coronariopatias crônicas do InCor. Após a indicação e solicitação do cateterismo cardíaco, pelo médico assistente, eles foram convidados a participar do estudo por um cardiologista que não estava envolvido na execução do presente estudo.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Os pacientes incluídos tinham indicação clínica de cinecoronariografia a ser feita em um período máximo de 30 dias da realização do estudo ecocardiográfico e possuíam função sistólica do ventrículo esquerdo normal,

em repouso, definida como fração de ejeção $\geq 0,55$, e motilidade global e segmentar do ventrículo esquerdo normais.

Os critérios de exclusão do estudo foram: idade < 18 anos; gravidez ou lactação; uso de xantinas ou derivados 24 horas antes do estudo ecocardiográfico; doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma brônquica; hipertrofia ventricular esquerda; infarto agudo do miocárdio prévio; valvopatias; ou lesões $\geq 50\%$ nos territórios de artérias coronárias circunflexa e direita; doença do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau; evento clínico relevante entre o estudo ecocardiográfico e a cinecoronariografia; qualquer evento clínico agudo ou crônico descompensado.

Todos os participantes foram submetidos a interrogatório clínico, exame físico completo, com registro de todas as medicações em uso e, após serem informados sobre os procedimentos a serem realizados, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Protocolo do Estudo e Exame Ecocardiográfico

O ecocardiograma foi feito com aparelho Sonos 5500 da Philips Medical Systems (Bothell, Washington, USA), equipado com software apropriado para realização de EPTR, utilizando transdutor S3 para EPTR e S8 para estudo Doppler na ADA.

No início fazia um ecocardiograma em repouso para avaliação anatômica, motilidade global e segmentar, análise de fluxos valvares pelo Doppler e mapeamento de fluxo em cores. Os diâmetros das cavidades ventriculares eram obtidos pela ecocardiografia bidimensional de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia ⁽⁴⁹⁾. O cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi feito pelo método de Simpson modificado. A determinação da massa do ventrículo esquerdo foi feita a partir das medidas lineares do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo e espessura do septo interventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo, e calculada pela fórmula da Sociedade Americana de Ecocardiografia corrigida, descrita por Devereaux e colaboradores ⁽⁵⁰⁾. O índice de massa do ventrículo esquerdo foi obtido pela divisão da massa pela área de superfície corpórea do paciente.

Após a avaliação ecocardiográfica inicial, em condições de repouso, era administrado o contraste ecocardiográfico por microbolhas (PESDA) em infusão contínua, por via endovenosa periférica permitindo então a avaliação

da perfusão miocárdica pela EPTR. Logo após, era realizada a aquisição das velocidades de fluxo coronariano pela ETT.

Depois da obtenção das imagens em repouso, adenosina (Adenocard®, Libbs Farmacêutica Ltda) era administrada na dose de 140 µg/Kg/min^(51,52) por via endovenosa periférica durante seis minutos utilizando-se um segundo acesso venoso, diferente do acesso usado para infusão do contraste ecocardiográfico.

Durante as infusões contínuas de adenosina e PESDA, eram avaliadas novamente as mesmas medidas de velocidade pelo Doppler e de perfusão miocárdica pela EPTR. Pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e sintomas eram anotados imediatamente antes e durante cada estágio do protocolo e na fase de recuperação.

Eletrocardiogramas em doze derivações eram realizados no estado basal, durante a infusão de adenosina, na fase de recuperação ou a qualquer outro momento caso o paciente apresentasse dor precordial ou alterações ecocardiográficas sugestivas de isquemia (**Figura 3**). Os resultados da RFC obtida pela ETT e da RFM medida pela EPTR foram correlacionados com os dados da ACQ.

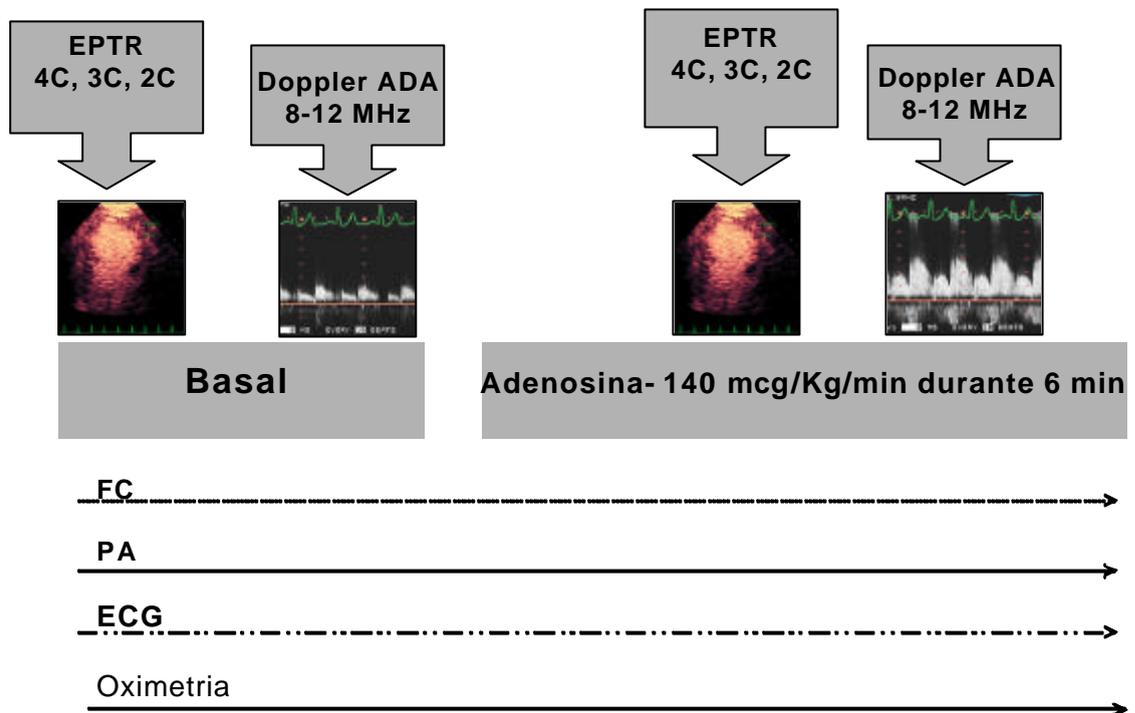


Figura 3 - Protocolo de estudo com medida do fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real e medida da velocidade de fluxo coronariano pela ecocardiografia transtorácica no estado basal e durante vasodilatação máxima obtida pela infusão endovenosa de adenosina. EPTR – ecocardiografia com perfusão em tempo real 4C, 3C e 2C – corte apical de quatro, três e duas câmaras respectivamente; ADA – artéria coronária descendente anterior; FC – frequência cardíaca; PA – pressão arterial; ECG – eletrocardiograma.

Contraste Ecocardiográfico à Base de Microbolhas

Neste estudo, o contraste ecocardiográfico utilizado foi o PESDA, manufaturado em nosso serviço; sua produção e uso já foram previamente descritos e validados.^(31,33,34,53,54) Resumidamente, é composto de mistura submetida à sonificação eletromecânica por 80 segundos, de uma parte de

albumina humana a 5%, duas partes de gás Decafluorobutano (Fluoromed Corporation, Round Rock, Texas, USA) e três partes de glicose a 5%. Deste processo resulta uma solução estável de microbolhas, com concentração média de 0,9 a $1,9 \times 10^9$ microbolhas/ml, com tamanho médio de 3 micros.

O contraste ecocardiográfico para infusão contínua era preparado pela diluição de 0,2 ml/kg de PESDA em bolsa contendo 80 ml de soro fisiológico a 0,9%, e administrado com velocidade de 2 a 10 ml/min, em bomba de infusão. A velocidade de infusão era ajustada para cada paciente, de forma a se obter completo contraste miocárdico do ventrículo esquerdo, sem causar sombra acústica que prejudicasse a adequada avaliação da imagem. Em geral esta era obtida com velocidade de 3 a 4 ml/min, quando a sombra acústica era observada na porção média do átrio esquerdo no plano apical quatro câmaras. A solução resultante em bolsa era constantemente homogeneizada durante a infusão do contraste por meio de movimentação manual.

Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real

A EPTR foi efetuada com aparelho Sonos 5500 equipado com software específico para aquisição de imagens de perfusão miocárdica com baixo índice mecânico (imagem em pulso modulado)⁽⁵⁵⁾. O ventrículo esquerdo foi

avaliado em três planos ecocardiográficos-padrão: apicais quatro, duas e três câmaras, definindo-se 17 segmentos, segundo as recomendações do *Joint Committee on American Heart Association* (**Figura 4**).⁽⁵⁶⁾

Todos os ajustes do aparelho e a infusão de contraste foram otimizados no estado basal e mantidos constantes para permitir comparação válida com as imagens sob estresse pela adenosina.

As imagens ecocardiográficas foram gravadas em fita VHS, utilizando-se um VCR-Panasonic e em disco óptico de 1,2 GB no mínimo.

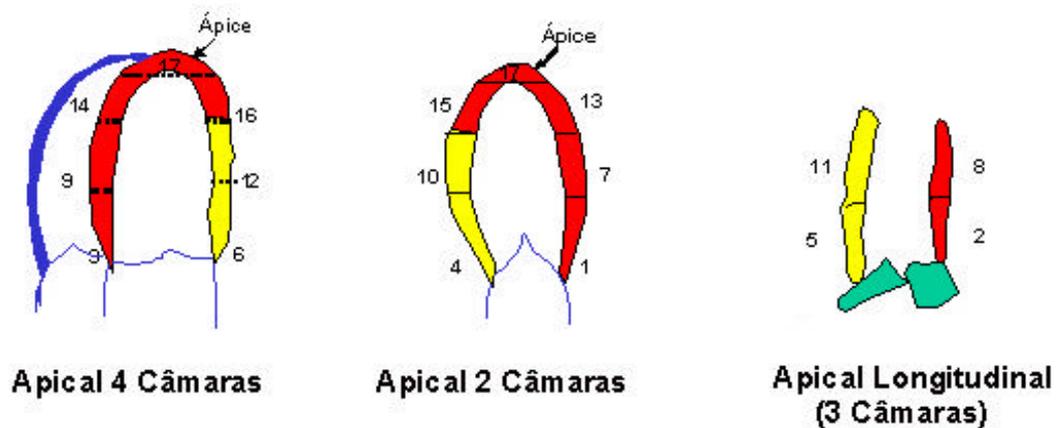


Figura 4 - Divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos nos planos apical quatro, três e duas câmaras segundo as recomendações do *Joint Committee on American Heart Association*. Em vermelho, observa-se a região de distribuição da ADA utilizada neste estudo

Determinação Quantitativa da Perfusão Miocárdica pela EPTR

Ciclos cardíacos contínuos, contendo as três projeções-padrão com no mínimo 16 batimentos cada, eram gravados em videoteipe e digitalizados em disco óptico. A quantificação da intensidade acústica e das velocidades de fluxo microvascular contidas nas imagens de perfusão miocárdica foi realizada usando-se um software específico para análise de imagens digitais (QLab 3.0 - Philips Medical Systems, Bothell, Washington, USA).

Análises quantitativas da perfusão miocárdica foram realizadas no final da sístole com colocação de regiões de interesse (ROI) no miocárdio do ventrículo esquerdo de acordo com a divisão em 17 segmentos.

As ROI eram posicionadas na camada meso e subendocárdica dos segmentos irrigados pela ADA (parede anterior, porção anterior do septo ventricular, porção média e apical do septo inferior e ápice ventricular esquerdo (**Figura 4**). Para cada seqüência de imagens, tanto em repouso como durante hiperemia induzida pela adenosina, foram construídas curvas de intensidade acústica em função exponencial determinadas pela equação $y = A(1 - e^{-\beta t})$ como previamente exposto (**Figura 2**).

Foram calculados: o volume sanguíneo miocárdico (A), a velocidade de enchimento do miocárdio pelas microbolhas (β), e o fluxo sanguíneo miocárdico ($A\beta$). Cada um desses parâmetros (A, β , $A\beta$) foi analisado em todos os segmentos supridos pela ADA e expressos como a média dos

segmentos analisados para cada paciente, tanto em estado basal, como durante a hiperemia.

A RFM pela EPTR foi calculada como a relação entre o fluxo sanguíneo miocárdico ($A \times \beta$) durante a infusão de adenosina e no estado basal. A relação entre o parâmetro A durante a hiperemia e estado basal (reserva de A) e a relação entre o parâmetro β durante a hiperemia e estado basal (reserva de β), foram também calculadas.

Obtenção das Velocidades de Fluxo Coronariano pela ETT

Para a aquisição das velocidades de fluxo na ADA, foi usado um transdutor de frequência alta (S8 – 5 a 8 MHz). A visualização da ADA foi feita nos planos paraesternal transverso modificado e ou apical quatro câmaras modificado guiado pelo mapeamento de fluxo a cores (**Figura 5**). As curvas espectrais de velocidades de fluxo foram obtidas pelo Doppler pulsado com o volume de amostragem de 2 mm colocado na porção distal da ADA, com emprego de contraste para melhorar o sinal do Doppler, tanto em repouso como durante a administração de adenosina.

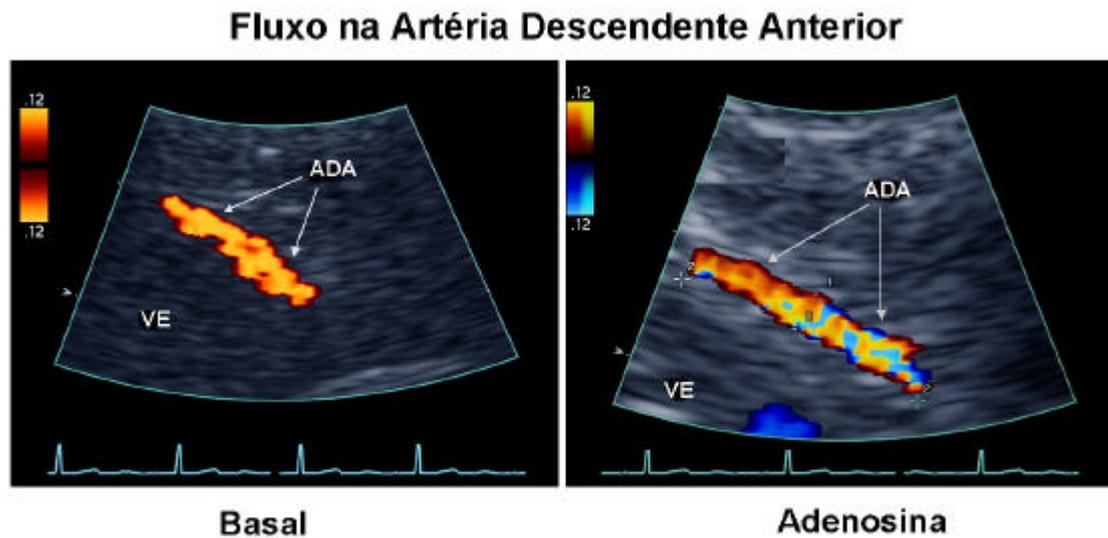
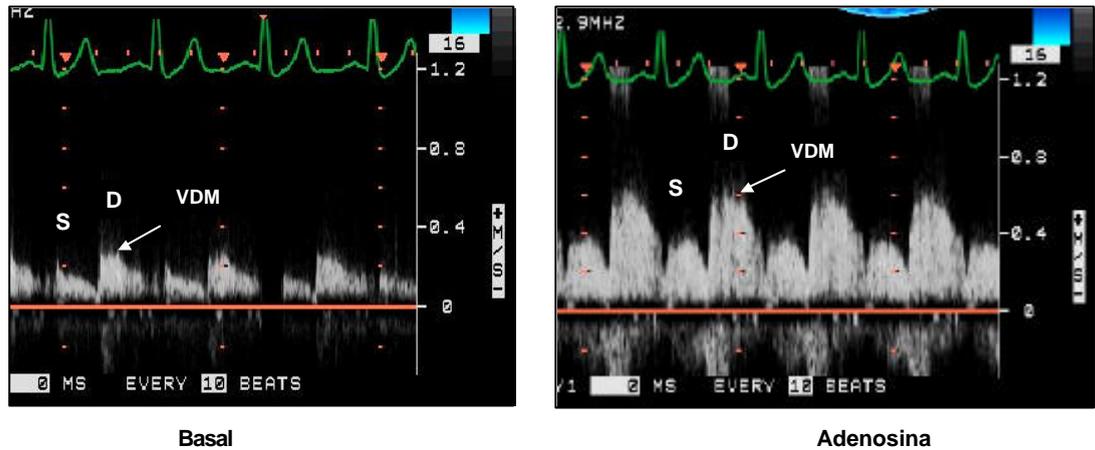


Figura 5 - Imagem de fluxo da ADA pelo mapeamento de fluxo em cores no plano apical quatro câmaras modificado em repouso e com contraste durante a infusão de adenosina

As medidas das velocidades de fluxo foram feitas posteriormente à realização do exame, utilizando-se o sistema computacional contido no ecocardiógrafo. O envelope da curva de fluxo diastólico foi tracejado para se obter a velocidade diastólica máxima em repouso e durante a infusão de adenosina. Para a medida das velocidades em repouso e durante a hiperemia, foram escolhidas as curvas espectrais com maiores velocidades e de melhor qualidade.

Para cálculo, as médias dos valores de três ciclos cardíacos, não necessariamente contínuos, foram consideradas, em repouso e durante a infusão de adenosina. A RFC foi definida como a razão entre a velocidade diastólica máxima durante a infusão de adenosina e em repouso (**Figura 6**).



$$RFC = \frac{VDM_{Adenosina}}{VDM_{Basal}}$$

Figura 6 - Curvas espectrais de velocidades de fluxo da ADA obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica em estado basal (painel à esquerda) e durante a infusão de adenosina (painel à direita). S = sistólico; D = diastólico; VDM = velocidade diastólica máxima; RFC = reserva de fluxo coronariano

Angiografia Coronariana

A análise angiográfica foi realizada no serviço de Hemodinâmica do InCor- HCFMUSP, e a cinecoronariografia foi feita pela técnica de Sones por dissecação braquial ou pela técnica de Judkins por punção femoral.

Após a cateterização seletiva das artérias coronárias, foram feitas 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 foi efetuado com taxa de aquisição de 15 quadros por segundo, utilizando-se equipamento para estudo hemodinâmico Integris H-3000 (Philips, Holanda) com processamento digital das imagens. Após a aquisição, as imagens eram arquivadas para uso posterior em disco óptico LDA (analógico) ou em formato DICOM ("Digital Imaging and Communication"), conforme padrão internacional ⁽⁵⁷⁾.

A interpretação das imagens foi feita, observando-se a anatomia coronária e a presença de estenoses luminais nos diversos segmentos coronários dos três ramos arteriais principais (coronária direita, descendente anterior e circunflexa) e de seus ramos secundários. A análise angiográfica quantitativa foi realizada por meio do sistema computadorizado CAAS II (Cardiovascular Angiography Analysis System II [®], Pie Medical Inc., Maastricht, Holanda), previamente validado em estudos experimentais e clínicos ⁽⁵⁸⁾.

Este sistema utiliza algoritmo matemático de detecção automática de bordos para a delimitação do contorno arterial. A calibração foi realizada empregando-se o diâmetro externo do cateter angiográfico sem contraste. Por este sistema quantitativo o diâmetro de referência e o diâmetro luminal mínimo foram determinados. O diâmetro de referência foi definido como o diâmetro da artéria descendente anterior, proximal à lesão, em um ponto supostamente isento de aterosclerose coronariana e o diâmetro luminal mínimo, como o diâmetro da luz arterial no ponto de maior estenose visual.

O percentual de estenose da luz arterial (% lesão) foi avaliado de forma quantitativa e foi calculada pela angiografia quantitativa, como a diferença entre o diâmetro de referência e o diâmetro luminal mínimo, dividido pelo diâmetro de referência e expresso em percentual (%).

A fim de se determinar a acurácia diagnóstica dos métodos ecocardiográficos na detecção de sinais funcionais de redução de reserva de fluxo miocárdico e coronariano foi estabelecida como significante estenose da luz arterial maior que 50%, na porção proximal ou média da ADA.

Análise Estatística

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%).

As variáveis quantitativas foram descritas em tabelas contendo média e desvio-padrão. A comparação das médias foi realizada com o teste t-Student.

As variáveis que mostraram significância estatística na análise univariada foram utilizadas no ajuste de um modelo de regressão logística.

As curvas ROC (*receiver operator characteristic*) foram construídas adotando-se vários cortes hipotéticos de probabilidade de reserva de velocidade de fluxo miocárdico (β), RFM e RFC com as respectivas

sensibilidades e especificidades. Pela construção da curva ROC foram identificados os valores de corte de reserva de β , RFM e RFC que representavam o ponto de melhor desempenho de cada técnica para identificação de reserva normal ou anormal. Com base nesse valor de reserva de β , RFM e RFC obtida pela curva ROC, foram calculadas a sensibilidade, a especificidade e a acurácia para detecção de pacientes com lesão angiograficamente significativa na ADA.

A correlação entre o grau de lesão coronariana obtida pela ACQ e os valores das reservas de fluxo coronariano e miocárdico foram realizadas pelo coeficiente de correlação de Pearson. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Inicialmente, foram selecionados setenta e um pacientes para este estudo, dentre estes, 15 foram excluídos após a realização da avaliação ecocardiográfica, 11 em razão da impossibilidade técnica de obtenção de fluxo na ADA em repouso e ou durante a adenosina, três pelo fato de recusarem realizar a angiografia coronariana, e um pelos efeitos colaterais intoleráveis relacionados à adenosina, manifestados por taquipnéia, inquietação e excitabilidade e que nos obrigou a interrompê-lo precocemente, embora não tenha sido observado alteração eletrocardiográfica nem hemodinâmica.

A exequibilidade para aquisição adequada dos fluxos Doppler da ADA foi de 83% (59/71), e para obtenção da EPTR foi de 99% (70/71). A população final do estudo constituiu-se de 56 pacientes cujas características clínicas estão apresentadas nos dados da **Tabela 1**.

Sintomas como taquipnéia, dor torácica e sensação de mal-estar mal caracterizados durante a infusão da adenosina foram relatados com frequência. Estes sintomas foram bem tolerados, não necessitando interrupção do exame. Não houve alteração significativa no segmento PR e ST do eletrocardiograma e nenhum episódio de hipotensão significativa nem

foram observados efeitos adversos maiores relacionados ao uso do contraste.

Tabela 1 - Distribuição das características clínicas dos pacientes

Variável	Número	%
Sexo Masc.	20	36
Idade (anos)*	59±11	-
Hipertensão arterial sistêmica	41	73
Dislipidemia	38	68
Diabetes melito	19	34
Tabagismo	16	29
História familiar de doença arterial coronária	14	25
Obesidade	15	27
Angina estável	37	66
Uso de ácido acetil-salicílico	42	75
Uso de nitratos	18	32
Uso de betabloqueador	38	68

* Variável expressa como média ± desvio padrão

Dos cinquenta e seis pacientes estudados, 25 (45%) apresentaram lesão angiograficamente significativa na ADA, ao passo que 31 (55%) não mostraram lesão significativa na ADA. Os fatores de risco para DAC e o uso de medicamentos de ação cardiovascular distribuíram-se igualmente entre os pacientes com e sem lesão significativa na ADA, exceto pela maior incidência do sexo masculino nos pacientes com obstrução coronariana significativa (68% versus 22%; $p < 0,05$).

Não houve diferença entre os dados hemodinâmicos e ecocardiográficos dos pacientes com e sem lesão coronariana significativa (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Distribuição das Variáveis hemodinâmicas dos pacientes com e sem lesão coronariana significativa no estado basal e durante a infusão de adenosina

	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)	FC (bat/min)
Pcts com Lesão >50% (n=25)			
Basal	136,5±22,8	78,7±11,5	66,0±8,2
Adenosina	131,3±17,2	73,0±11,6	93,0±11,1
Pcts sem lesão significativa (n=31)			
Basal	141,5±21,2*	78,8±14,8*	69,0±11,4*
Adenosina	129,8±21,3*	70,7±16,5*	91,0±17,0*

Pcts= pacientes; PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; FC= Frequência cardíaca; dp= desvio padrão. * p=ns em relação aos pacientes com obstruções coronarianas menores que 50%.

Tabela 3 - Variáveis ecocardiográficas dos pacientes com e sem lesão coronariana significativa

	DDVE (mm)	DSVE (mm)	FEVE (%)	IMVE (g/m ²)
Pacientes com lesão >50% (n=25)	45,8±3,8	27,7±5,9	65,3±4,3	90,4±17,3
Pacientes sem lesão significativa (n=31)	46,5±4,0*	27,1±8,1*	66,0±20,7*	90,5±19,5*

DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE= Índice de massa do ventrículo esquerdo; dp= desvio padrão. * p=ns em relação aos pacientes com obstruções coronarianas menores que 50%.

Quantificação do Fluxo Sangüíneo Miocárdico pela EPTR

Dos cinqüenta e seis pacientes que constituíram a população final de estudo, foi possível a quantificação do fluxo sangüíneo miocárdico pela EPTR em 86% (433/504) dos segmentos supridos pela ADA. Os parâmetros das medidas quantitativas de reserva de fluxo estão relacionados nos dados da

Tabela 4.

Tabela 4 Variáveis utilizadas para análise de fluxo miocárdio e coronariano em repouso e após infusão de adenosina

	Pacientes sem lesão significativa (n = 31)	Pacientes com lesão > 50% (n = 25)	P
A basal	5,62±1,77	5,60±1,91	0,991
A adenosina	6,11±1,56	5,88±1,74	0,6659
b basal (cm/s)	0,50±0,15	0,49±0,18	0,9088
b adenosina (cm/s)	1,04±0,54	0,57±0,23	0,0037
Axb basal	2,74±1,38	2,86±1,67	0,804
Axb adenosina	6,37±2,87	3,18±1,59	0,0005
Reserva A	1,17±0,44	1,12±0,38	0,6361
Reserva b	2,08±0,82	1,23±0,46	0,001
RFM (Axb)	2,43±0,80	1,24±0,48	0,0001
VDM basal (cm/s)	24,79±8,49	30,06 ±10,62	0,097
VDM adenosina (cm/s)	68,78±23,37	48,59 ±23,86	0,0094
RFC pelo Doppler ADA	2,86 ±0,71	1,57±0,38	0,0001

A = volume sangüíneo miocárdico. β = velocidade de repleenimento do miocárdio pelas microbolhas. $AX\beta$ = fluxo sangüíneo miocárdico. RFM = reserva de fluxo miocárdico. VDM repouso = velocidade diastólica máxima. RFC = reserva de fluxo coronariano. ADA = Artéria coronária descendente anterior.

Não houve diferença significativa dos valores médios do volume sanguíneo miocárdico (parâmetro A) em repouso e durante a hiperemia nos indivíduos sem lesão significativa na ADA ($5,62 \pm 1,77$ e $6,11 \pm 1,56$, repouso e pico respectivamente) ou nos indivíduos com lesão $>50\%$ na ADA ($5,60 \pm 1,91$ e $5,88 \pm 1,74$, repouso e pico respectivamente).

Nos pacientes sem lesão coronariana significativa, o valor de β aumentou de $0,50 \pm 0,15$ cm/s em repouso para $1,04 \pm 0,54$ cm/s no pico da hiperemia com adenosina ($p < 0,05$ comparado ao repouso), resultando em uma reserva de velocidade de repleenchimento do miocárdio pelas microbolhas de $2,08 \pm 0,82$.

Por outro lado, nos pacientes com lesão significativa na ADA, o valor de β passou de $0,49 \pm 0,18$ cm/s em repouso para $0,57 \pm 0,23$ cm/s no pico de hiperemia ($p = \text{NS}$), resultando em uma reserva de velocidade de repleenchimento do miocárdio pelas microbolhas de $1,23 \pm 0,46$. Assim, a reserva medida pelo valor de β foi significativamente menor nos pacientes com lesão $>50\%$ na ADA que nos pacientes sem lesão significativa ($p = 0,0037$).

Em estado de repouso, não houve diferença significativa entre os valores de fluxo sanguíneo miocárdico ($A \times \beta$) nos pacientes com e sem lesão significativa na ADA. Entretanto, durante a infusão de adenosina ocorreu um incremento maior no fluxo sanguíneo miocárdico nos pacientes sem lesão significativa, passando de $2,74 \pm 1,38$ no repouso para $6,37 \pm 2,87$ durante a adenosina.

Nos pacientes com lesão >50% na ADA, o fluxo sanguíneo miocárdico passou de $2,86 \pm 1,67$ no repouso para $3,18 \pm 1,59$ durante a adenosina. A RFM obtida pela EPTR foi significativamente menor nos pacientes com lesão >50% na ADA que nos pacientes sem lesão significativa ($1,24 \pm 0,46$ versus $2,43 \pm 0,80$; $p = 0,0001$).

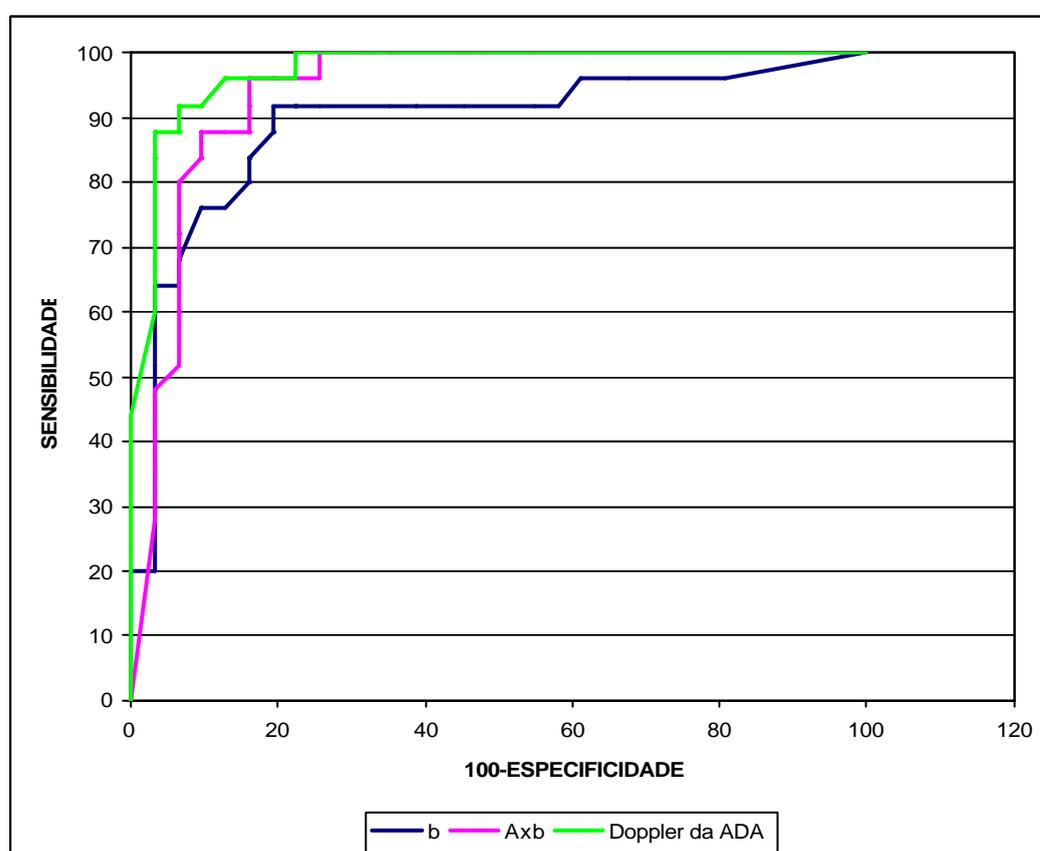
Nos pacientes sem lesão significativa na ADA, a velocidade diastólica máxima na ADA obtida pelo Doppler foi de $24,79 \pm 8,49$ cm/s em repouso, e atingiu $68,78 \pm 23,37$ cm/s após infusão de adenosina, resultando em uma RFC de $2,86 \pm 0,71$. Nos pacientes com lesão significativa na ADA, a velocidade diastólica máxima em repouso foi de $30,06 \pm 10,62$ cm/s e passou para $48,59 \pm 23,86$ cm/s após infusão de adenosina, resultando em uma RFC de $1,57 \pm 0,38$. Portanto, a RFC obtida pela ecodopplercardiografia da ADA foi significativamente menor nos pacientes com lesão significativa na ADA ($p = 0,0001$).

Parâmetros Diagnósticos para Detecção de Obstrução na ADA

A curva ROC demonstrou que o melhor valor de corte da RFC obtido pelo Doppler da ADA para diferenciar pacientes com e sem lesão obstrutiva na ADA foi de 1,84. Para a reserva da velocidade de repleenchimento do miocárdico pelas microbolhas (β), o melhor valor de corte para diferenciar

pacientes com e sem lesão obstrutiva na ADA foi de 1,68, e para a RFM ($Ax\beta$) obtida pela EPTR foi de 1,74 (**Gráfico 1**).

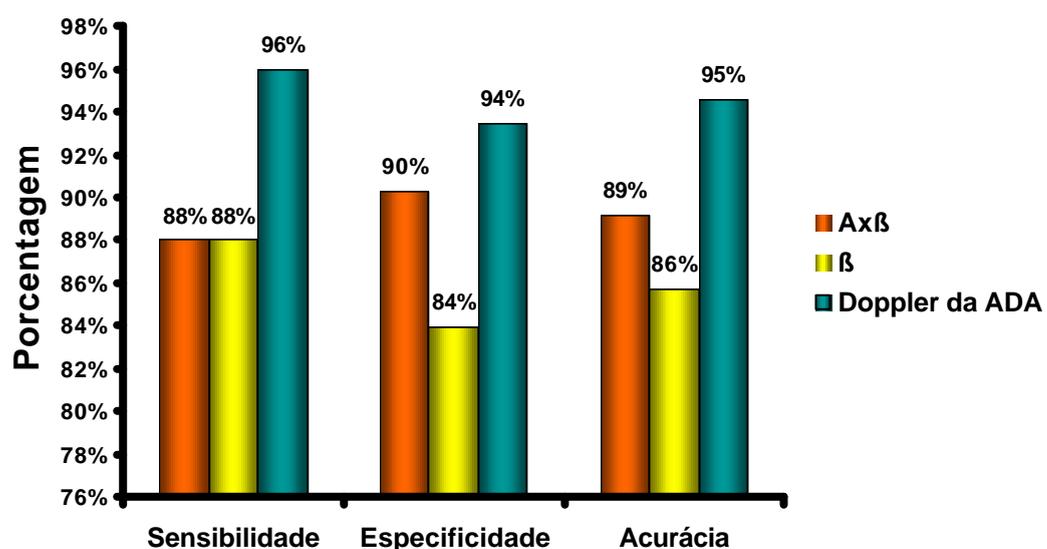
Gráfico 1 - Curva ROC realizada para a determinação do melhor valor de corte para para diferenciar pacientes com e sem lesão significativa na artéria coronária descendente anterior (ADA) considerando-se a reserva de fluxo coronariano obtida pelo Doppler da ADA, reserva da velocidade de fluxo miocárdico (β) e reserva do fluxo sanguíneo miocárdico ($Ax\beta$)



A sensibilidade, a especificidade e a acurácia da RFC obtida pelo Doppler da ADA para detecção da obstrução coronariana significativa no território da ADA foram 96,0%, 93,5% e 94,6%, respectivamente. A

sensibilidade, a especificidade e a acurácia da RFM obtidas pela EPTR para a detecção de lesão na ADA foi de 88,0%, 90,3% e 89,3%, respectivamente, e para a reserva de velocidade de fluxo miocárdico (β) foram de 96,0%, 93,5% e 94,6%, como demonstrado no **Gráfico 2**.

Gráfico 2 - Parâmetros diagnósticos para detecção de lesão significativa na artéria descendente anterior baseados na reserva de fluxo coronariano obtida pelo Doppler, reserva de fluxo miocárdico ($Ax\beta$) e reserva de velocidade de fluxo miocárdico (β) obtidos pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real

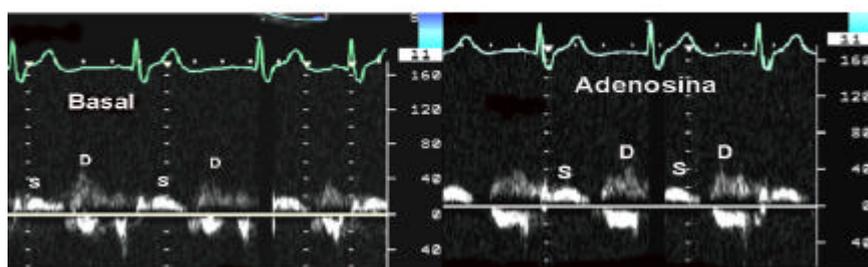


A análise de regressão logística demonstrou que a RFC obtida pelo Doppler da ADA foi o parâmetro que melhor diferenciou os pacientes com e sem lesão significativa na ADA. A razão de chance (RC) e os intervalos de confiança de 95% (IC-95%) para a reserva β foi, 1,39 (1,18-1,64), para a

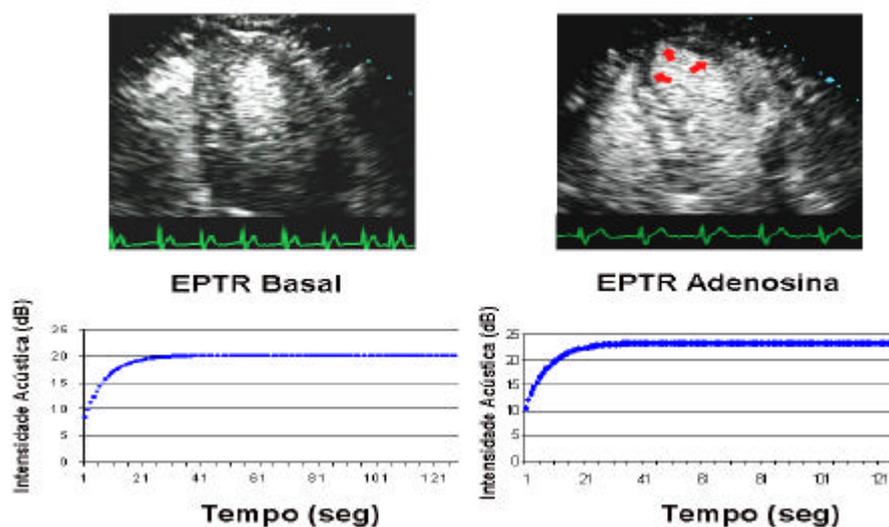
AxB foi 1,72 (1,26-2,35) e para a RFC pelo Doppler da ADA foi 1,78 (1,28-2,47).

A **Figura 7** ilustra os resultados de reserva obtidos pela ecodopplercardiografia transtorácica da ADA (Figura 7A, RFC = 1,2) e pela EPTR (Figura 7B, RFM = 1,3) em um paciente de 68 anos com história de tabagismo, diabetes, dislipidemia e dor precordial aos esforços. A ACQ confirmou presença de lesão significativa na ADA.

A. Reserva de Velocidade de Fluxo na ADA



B. Ecocardiografia com Perfusão em Tempo-Real



C. Angiografia Coronariana



de adenosina. Os gráficos abaixo das imagens representam as curvas de quantificação do fluxo miocárdico (intensidade acústica em função do tempo). Não houve diferença significativa entre o fluxo sanguíneo miocárdico obtido no estado basal e durante a infusão de adenosina, resultando em baixa reserva de fluxo miocárdico (RFM = 1,3). A angiografia coronariana quantitativa (**painel C**) revelou lesão obstrutiva de 90% no terço médio da ADA (setas).

Figura 7. Velocidades de fluxo coronariano da artéria coronária descendente anterior (ADA) obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica (**painel A**), mostrando que não houve diferença significativa entre a velocidade diastólica máxima em repouso e durante a infusão de adenosina, resultando em baixa reserva de velocidade de fluxo coronariano (RFC= 1,2). **B.** Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo-real (EPTR) mostrando perfusão miocárdica normal no estado basal no painel à esquerda, e defeito de perfusão miocárdica na região apical do ventrículo esquerdo (painel à direita, setas) durante a infusão

Correlações entre as Reserva de Fluxo Coronariano e Miocárdico e o Grau de Lesão pela ACQ

Pelo coeficiente de correlação de Pearson, foi demonstrado que houve correlação significativa entre o grau de estenose determinado pela ACQ e a reserva obtida pelo parâmetro β ($r=0,89$), a RFM ($r=0,79$) e a RFC obtida pelo Doppler da ADA ($r=0,88$), como ilustrado nos **Gráficos 3, 4 e 5**, respectivamente.

Gráfico 3 - Correlação entre o grau de estenose coronariana em porcentual (%) pela angiografia coronariana quantitativa e reserva de velocidade de fluxo (β) obtido pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real

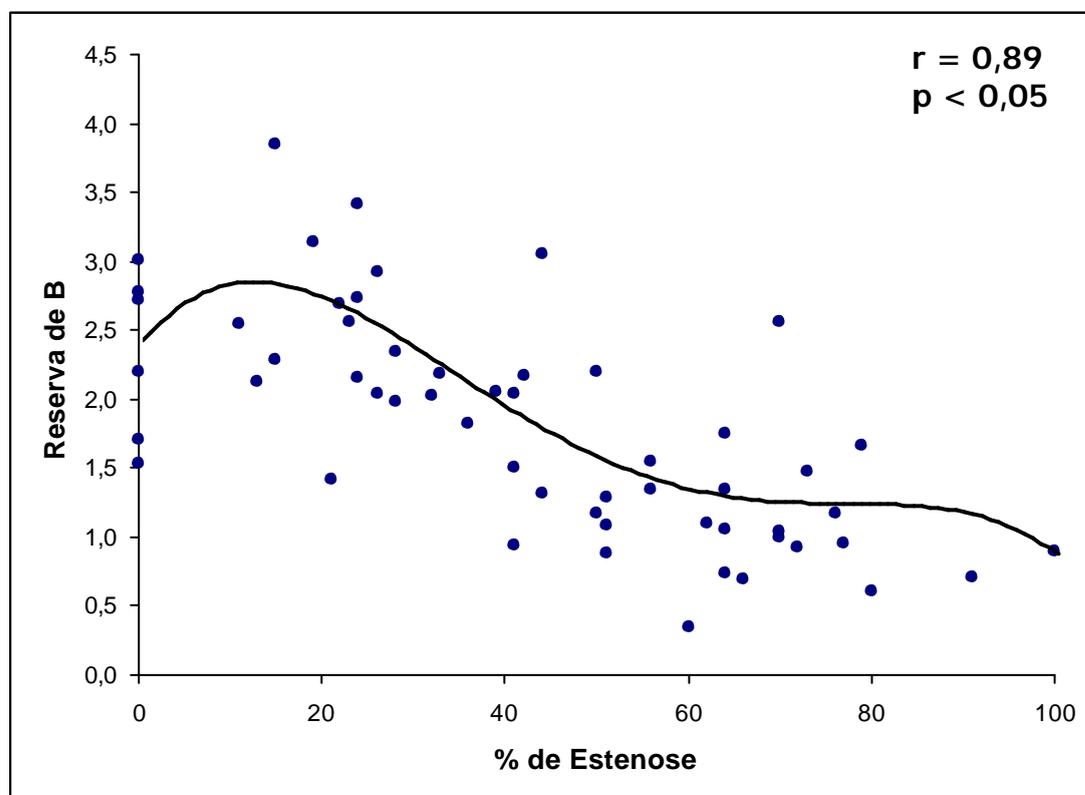


Gráfico 4 - Correlação entre o grau de estenose coronariana em porcentual (%) pela angiografia coronariana quantitativa e reserva de fluxo miocárdico (RFM) obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real

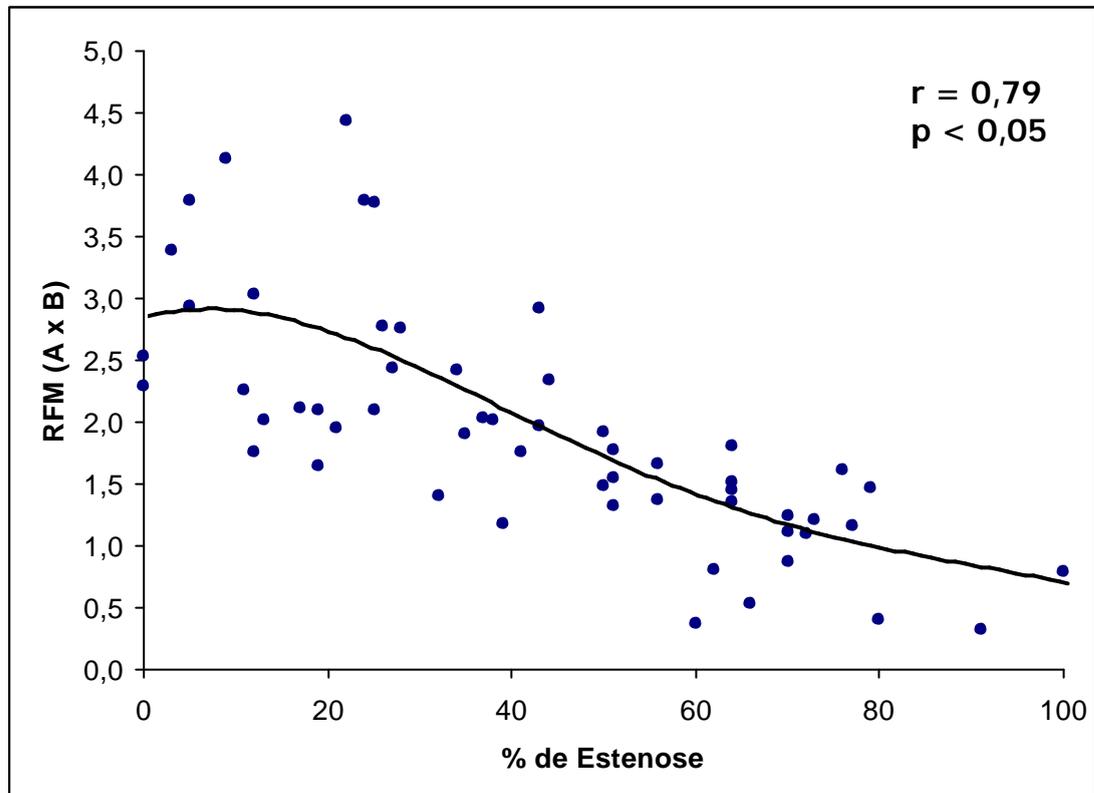
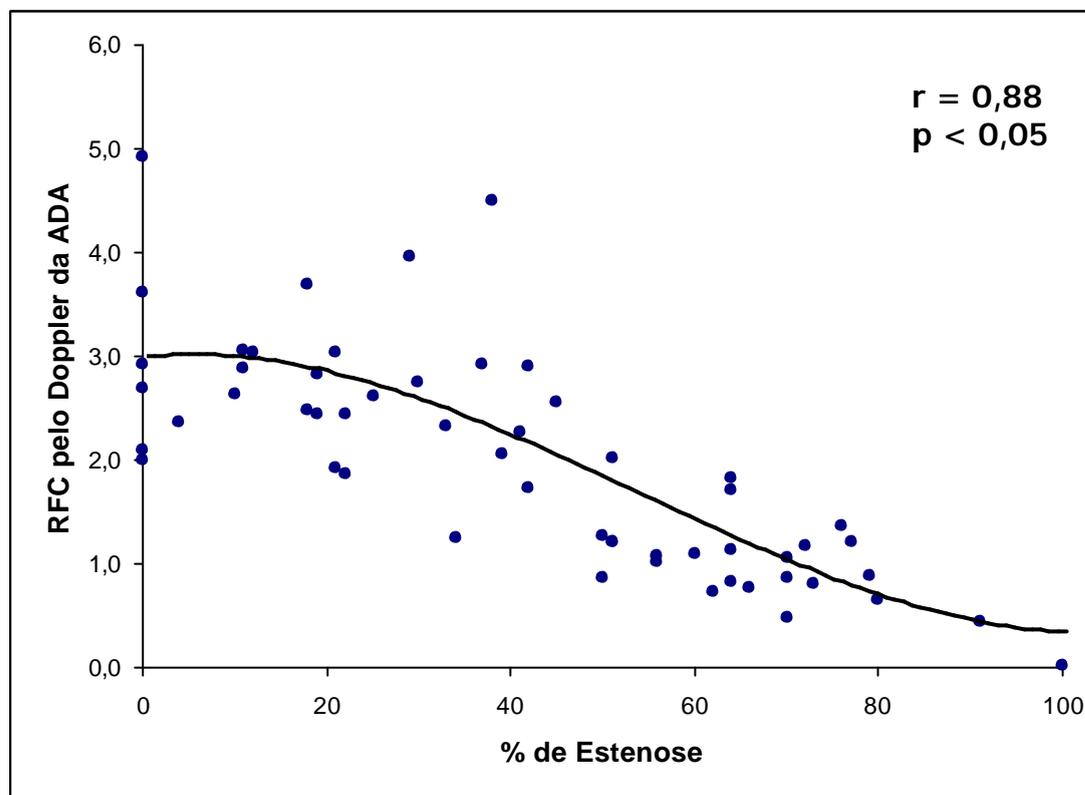


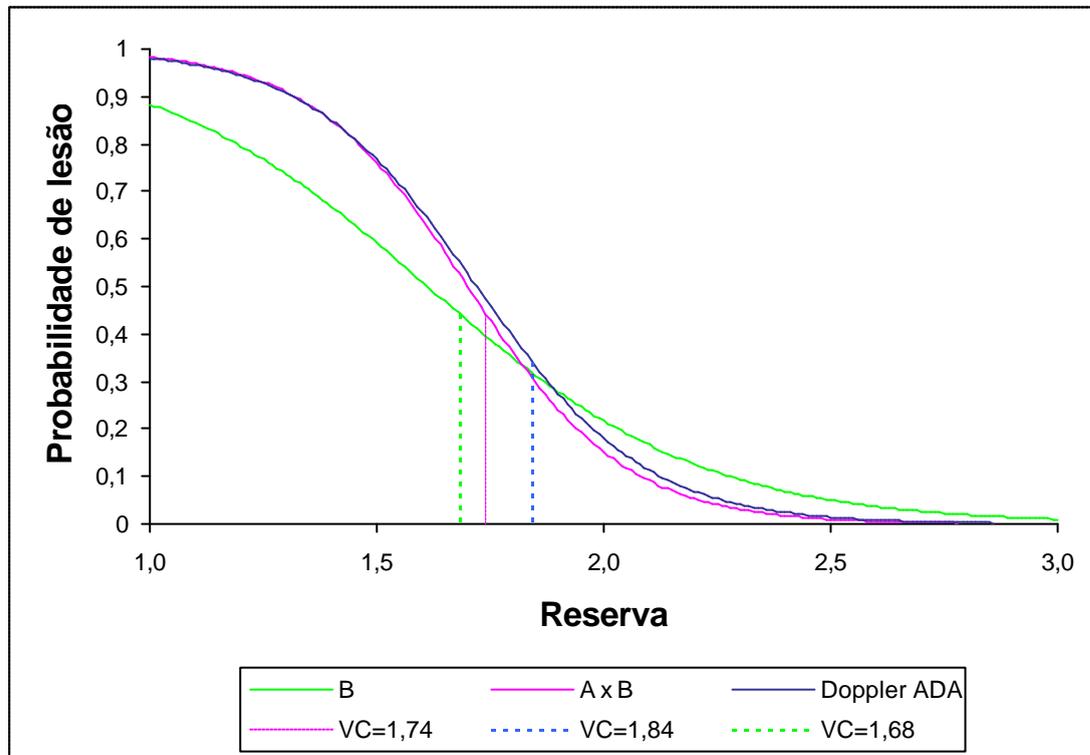
Gráfico 5 - Correlação entre o grau de estenose coronariana em porcentual (%) pela angiografia coronariana quantitativa e reserva de velocidade de fluxo coronariano obtida pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior



As probabilidades de um indivíduo apresentar lesão coronariana para os parâmetros β , $A \times \beta$ e Doppler da ADA estão dispostas nas curvas do

Gráfico 6.

Gráfico 6 - As probabilidades de um indivíduo apresentar lesão coronariana para a reserva β , reserva de fluxo miocárdico, e reserva de fluxo coronariano obtida pelo Doppler da artéria coronária descendente anterior



VC= Valor de corte. A x B= fluxo sanguíneo miocárdico; ADA = artéria descendente anterior.

Discussão

No presente estudo, foram avaliadas a exeqüibilidade e a acurácia diagnóstica de duas técnicas ecocardiográficas introduzidas recentemente, a ecodopplercardiografia transtorácica da ADA e a EPTR, em 71 pacientes com suspeita de DAC.

As reservas de fluxo coronariano e miocárdico foram obtidas durante o mesmo exame ecocardiográfico, utilizando a adenosina como droga vasodilatadora e microbolhas encapsuladas por albumina (PESDA) como agente de contraste.

Desse modo, os resultados do estudo demonstraram que a medida da RFC pela ecodopplercardiografia transtorácica e a análise quantitativa do fluxo miocárdico regional pela EPTR possuem alta exeqüibilidade e são capazes de diferenciar pacientes com e sem lesão angiograficamente significativa na ADA. Pela primeira vez na literatura, foi demonstrado que ambas a RFC e a RFM apresentam boa correlação com o grau de estenose arterial determinada pela ACQ.

A busca de métodos que permitam o estudo funcional da circulação coronariana de forma não invasiva tem sido intensamente perseguida desde os estudos pioneiros de Gould e colaboradores ^(8,9). Em razão de sua

praticidade, baixo custo e por não usar material radioativo, a ecocardiografia apresenta-se hoje como um método altamente promissor para a avaliação da circulação epicárdica e microvascular coronariana.

Graças aos avanços tecnológicos e ao desenvolvimento de agentes de contraste ecocardiográficos de segunda geração, com estabilidade suficiente para conferir-lhes a característica de serem marcadores de fluxo sanguíneo, a quantificação do fluxo miocárdico regional pela ecocardiografia com contrastes tornou-se possível na última década ^(36,47).

Em paralelo ao desenvolvimento da ecocardiografia com perfusão miocárdica, a medida da RFC pela ETT mostrou-se um método útil para avaliação não invasiva de lesão obstrutiva na ADA. Hozumi e colaboradores ⁽²⁴⁾ demonstraram, em estudo envolvendo 36 pacientes, que a medida da RFC $<2,0$ pela ETT apresentou sensibilidade de 92% e especificidade de 82% para detectar a presença de lesão significativa na ADA. Uma das principais limitações iniciais da medida da RFC pelo ETT era a incapacidade de se obter curvas de velocidade de fluxo adequadas para análise em um número significativo de pacientes. A associação com agentes de contraste ecocardiográfico que otimiza a avaliação do sinal Doppler, proporcionou melhora na exequibilidade do método. A comparação direta entre a medida da RFC pela Doppler da ADA e a medida da RFM pela EPTR em um mesmo grupo de pacientes não havia sido previamente realizada.

Exeqüibilidade e Segurança da ETT e da EPTR

No presente estudo, a exeqüibilidade da aquisição das imagens de perfusão miocárdica utilizando a EPTR foi de 99%. Apenas um paciente apresentou efeitos colaterais significativos com o uso de adenosina resultando em interrupção do exame. A exeqüibilidade da quantificação do fluxo miocárdico regional foi de 86% dos segmentos analisados.

A análise das velocidades de fluxo coronariano pelo Doppler da ADA foi realizada com uso de agente de contraste ecocardiográfico PESDA, e apresentou exeqüibilidade de 83%, superior aos resultados descritos inicialmente sem uso de contraste ecocardiográfico.

Crowley e colaboradores⁽⁵⁹⁾ descreveram exeqüibilidade de 56% (18/32 pacientes) para detecção de fluxo na porção distal da ADA utilizando transdutor de 5 MHz.

Hozumi e colaboradores⁽²⁴⁾ demonstraram que a análise das velocidades de fluxo na ADA foi possível em 78% dos casos empregando a colocação do volume de amostragem do Doppler guiada pelo mapeamento de fluxo em cores; e Lim e colaboradores⁽³³⁾ descreveram exeqüibilidade de 80% usando a mesma metodologia.

Os agentes de contraste ecocardiográfico melhoram o sinal Doppler, permitem uma melhor identificação da ADA pela ETT e o registro das curvas espectrais de velocidade de fluxo coronariano pelo Doppler.

Uma das limitações da análise da perfusão miocárdica pela ecocardiografia contrastada consiste na presença de artefatos de imagens na parede lateral do ventrículo esquerdo, relacionada à pobre resolução lateral das técnicas com baixo índice mecânico, assim como a presença de sombra acústica nos segmentos basais das paredes ventriculares causada pelo contraste.

Em estudo prévio analisando a exeqüibilidade da quantificação miocárdica pela EPTR, foi relatado que a maioria dos segmentos (74%) não analisáveis por esse método eram segmentos basais, resultando em exeqüibilidade global de 81% ⁽³⁶⁾. Assim, deve-se considerar que a alta exeqüibilidade da quantificação miocárdica encontrada no presente estudo restringe-se ao território suprido pela ADA.

Apenas um paciente apresentou efeitos colaterais significativos durante a infusão da adenosina necessitando interrupção do exame. Embora a maioria dos pacientes tenha apresentado sintomas, como taquipnéia e dor torácica, estes foram autolimitados e não impediram adequada aquisição de imagens e interpretação dos dados. Um estudo multicêntrico - Adenoscan Trial- envolvendo 9.256 pacientes para avaliar o perfil de segurança do uso de adenosina, efeitos colaterais menores e bem tolerados foram relatados por 81,1% dos casos ⁽⁶⁰⁾. O uso de adenosina dose de 140 µg/kg/min resultou em término do protocolo em 80% dos pacientes, redução da dose em 13% e interrupção precoce em 7%. Houve relato de um infarto agudo do miocárdio, sete episódios de broncoespasmo

e um episódio de edema agudo de pulmão. Bloqueio atrioventricular transitório ocorreu em 706 pacientes (256 de primeiro grau, 378 de segundo grau e 72 de terceiro grau), e que a maioria (72%) resolveu-se espontaneamente sem necessidade de alterar a infusão da adenosina.

O uso de agentes de contraste endovenoso de segunda geração tem se mostrado seguro, sem relatos de complicações importantes sob estresse com drogas vasodilatadoras ^(36,61) ou agentes inotrópicos positivos ^(43,62). Na instituição do estudo, o agente de contraste PESDA vem sendo usado em diversos estudos para avaliação da perfusão miocárdica sem nenhum relato de efeito adverso significativo ^(35,63,64).

Recentemente, Tsutsui e colaboradores ⁽⁴⁴⁾ compararam o perfil de segurança em 1.486 pacientes submetidos à EPTR sob estresse pela dobutamina e 1.012 pacientes submetidos à ecocardiografia sob estresse pela dobutamina convencional, sem uso de agentes de contraste. Os autores demonstraram que não houve diferença na incidência de arritmias ou outros efeitos colaterais entre os dois protocolos, e a exequibilidade da análise da perfusão miocárdica foi de 93% das paredes ventriculares no estado basal e 94% no pico de estresse pela dobutamina.

Avaliação da Presença de Lesões Coronarianas pela EPTR

O recente desenvolvimento de modalidades de imagens ecocardiográficas que utilizam baixa energia ultra-sônica, tem possibilitado a demonstração da perfusão miocárdica em tempo real, com avaliação simultânea da contração miocárdica e quantificação do fluxo miocárdico (27,55). Estas modalidades de imagens baseiam-se na emissão de pulsos ultra-sônicos de polaridade (pulso invertido) ou amplitude (pulso modulado) alternados, e resultam na otimização da aquisição de sinais não-lineares provenientes das microbolhas.

Estudos empregando a EPTR têm apresentado importantes contribuições para o entendimento da fisiopatologia das alterações que ocorrem na microcirculação coronariana responsáveis pelo aparecimento das alterações de perfusão miocárdica durante o estresse cardiovascular induzido por agentes inotrópicos positivos, exercício físico, ou drogas vasodilatadoras (6,36,42).

Porter e colaboradores (6) estudaram 117 pacientes com DAC utilizando a EPTR durante o estresse pela dobutamina. Foi demonstrada concordância entre perfusão miocárdica e ACQ em 83% dos territórios analisados ($\kappa = 0,65$) e concordância entre alteração de contração de parede e ACQ de 72% ($p = 0,07$ versus perfusão). Alterações de perfusão foram observadas sem alteração de contração em 22 territórios analisados e, em

55% dos casos, os defeitos perfusionais apareceram antes das alterações de contração segmentar. Os autores citados concluíram que a detecção de anormalidades de perfusão miocárdica acrescenta qualidade e sensibilidade às alterações de contração para detecção de lesão coronariana.

De forma semelhante, Elhendy e colaboradores ⁽⁴³⁾ avaliaram 170 pacientes com EPTR sob estresse pela dobutamina-atropina e demonstraram que a análise da perfusão miocárdica apresentou maior sensibilidade (91% versus 70%, $p = 0.001$) e maior acurácia diagnóstica (81% versus 71%; $p = 0,01$) que a análise da contração segmentar para detecção de pacientes com DAC.

Shimoni e colaboradores ⁽⁴²⁾ avaliaram 100 pacientes com EPTR durante o exercício físico e compararam os resultados com o SPECT. A concordância entre a análise da perfusão miocárdica pela EPTR e o SPECT foi de 76%. Comparada com a ACQ, a sensibilidade da perfusão miocárdica pela EPTR, a análise da contração segmentar e a SPECT foram semelhantes (75%). A combinação da análise da contração segmentar e perfusão miocárdica pela EPTR apresentou a maior acurácia para detecção de DAC (86%).

Vale enfatizar que esses estudos basearam-se na análise visual da perfusão miocárdica e compararam o volume sanguíneo miocárdico (perfusão miocárdica no pico de intensidade do contraste) em repouso e durante o estresse. A associação da imagem de perfusão miocárdica em tempo-real com pulsos de alta energia ultra-sônica que destroem as

microbolhas permite a quantificação do platô de intensidade acústica (volume sanguíneo miocárdico, A) e da velocidade de replechimento do miocárdio pelas microbolhas (β) oferece a oportunidade única de mensuração do fluxo sanguíneo miocárdico ($A \times \beta$) pela EPTR. Entretanto, em razão de seu recente desenvolvimento e necessidade de programas computacionais específicos de quantificação, poucos dados existem na literatura sobre o uso da EPTR quantitativa para diagnóstico de viabilidade ou isquemia miocárdica ^(65,66).

No presente estudo, demonstra-se que durante o estresse pela adenosina houve aumento significativo do valor do parâmetro β e do fluxo miocárdico ($A \times \beta$) nos pacientes sem lesão significativa no território da ADA, e este aumento foi maior que nos pacientes com lesão na ADA. Mas não houve diferença no platô de intensidade acústica (parâmetro A) entre pacientes com e sem lesão na ADA, tanto em repouso como durante o estímulo hiperêmico, o que pode ser explicado por uma menor alteração do volume sanguíneo total induzida pela adenosina. O que se alterou foi a velocidade (β) e, conseqüentemente, o fluxo sanguíneo microvascular total ($A \times \beta$) durante a vasodilatação máxima. Portanto, o valor de A isoladamente (avaliação isolada do volume sanguíneo miocárdico) não foi útil para diferenciar pacientes com e sem lesão obstrutiva na ADA, enquanto a reserva de β e a RFM foram significativamente menores nos pacientes com lesão na ADA. Os valores dos parâmetros A e β do presente estudo e, conseqüentemente, de $A \times \beta$ foram discretamente inferiores aos descritos

previamente em estudos utilizando quantificação do fluxo miocárdico durante imagem harmônica intermitente ^(47,67).

Uma possível explicação para tal achado é que a contínua monitoração da perfusão miocárdica com imagem em tempo-real pode levar a uma pequena destruição de microbolhas no miocárdio que não ocorre durante a imagem harmônica intermitente, mesmo usando baixo índice mecânico para minimizar esta destruição.

Da mesma forma, a aplicação do *Flash* com alto índice mecânico para destruir as microbolhas no miocárdio pode potencialmente levar a uma destruição parcial das microbolhas na cavidade ventricular. Entretanto, a análise da acurácia diagnóstica da EPTR quantitativa foi baseada na medida das reservas e não nos valores absolutos dos parâmetros. Mesmo que os valores absolutos tenham sido subestimados com a imagem em tempo-real, a razão entre os valores obtidos durante a infusão de adenosina e no estado basal foi capaz de diferenciar os pacientes.

Os valores de corte de 1,74 e 1,68 para a RFM e reserva β , respectivamente, permitiram o diagnóstico de pacientes com lesão angiograficamente significativa na ADA com alta sensibilidade (88%) e especificidade (90% para RFM e 84% para reserva β ; $p = NS$). Estes valores de corte referem-se, especificamente, às reservas obtidas no território da ADA. Peltier e colaboradores ⁽³⁶⁾ avaliaram 35 pacientes com DAC envolvendo todos os territórios arteriais submetidos a EPTR sob estresse pelo dipiridamol e uso de agente de contraste ecocardiográfico PESDA.

Os autores encontraram 2,0 e 1,96 como valores de corte para a reserva β e RFM, e demonstraram que a EPTR quantitativa apresenta acurácia diagnóstica similar ao SPECT para identificação de pacientes com DAC significativa (91%, 91% e 83% para reserva β , RFM e SPECT, respectivamente). A análise quantitativa apresentou acurácia superior à análise qualitativa da perfusão miocárdica (91% versus 80%) e, mais importante, apresentou alta reprodutibilidade. Assim, uma potencial vantagem da EPTR quantitativa encontra-se no fato de tornar a análise da perfusão miocárdica menos subjetiva e dependente da experiência do observador.

Avaliação da Presença de Lesões Coronarianas pelo Doppler da ADA

Estudos recentes validaram o uso da ETT para a medida da RFC, com resultados comparáveis aos métodos invasivos ^(23,24,25). Além da excelente correlação da RFC obtida pela ETT e pelo Doppler intracoronariano, o método apresenta as vantagens de ser não invasivo, de baixo custo, alta versatilidade, e pode, portanto, ser usado para avaliações seriadas da RFC na prática clínica. No presente estudo, a velocidade diastólica máxima obtida em repouso foi levemente maior nos pacientes com lesão significativa na ADA que nos pacientes sem lesão, embora não tenha alcançado significância

estatística. Este achado pode estar relacionado aos mecanismos de autorregulação da circulação coronariana, que resultam em vasodilatação compensatória do leito arterial para manter o fluxo coronariano basal constante mesmo na presença de lesão obstrutiva.

Por outro lado, durante o estímulo hiperêmico com adenosina, os pacientes sem lesão obstrutiva apresentaram maior aumento da velocidade diastólica máxima e maior RFC que os pacientes com lesão. Com base nos valores de RFC obtidos pelo Doppler da ADA, o valor 1,84 foi o ponto de corte encontrado que representou o melhor desempenho do método para identificação de RFC anormal. Pautado no valor de corte, a ETT apresentou alta sensibilidade (96%), especificidade (94%) e acurácia (95%) para o diagnóstico de lesão na ADA. Os resultados do presente estudo, confirmaram os achados prévios, validando a ETT como um método eficaz e acurado para a detecção de DAC ⁽²⁵⁾.

Vários estudos demonstraram diferentes valores de corte para a RFC. Geralmente, para fins de terapia intervencionista, a RFC <2,0 tem sido considerada, na literatura, como um valor anormal aceitável em pacientes com coronariopatia ⁽⁶⁸⁾.

O estudo FACT (*The Functional Angiometric Correlation with Thallium Scans Study*) demonstrou que o valor de RFC <1,7 apresenta correlação alta com achados de alteração de perfusão miocárdica pela cintilografia ⁽¹⁷⁾. Em outro estudo de larga escala, o DEBATE (*Doppler Endpoints Balloon*

Angioplasty Trial Europe Study), o valor de RFC <2,5 foi preditor de eventos clínicos em pacientes submetidos a angioplastia transluminal percutânea ⁽⁶⁹⁾.

Outro fator que deve ser considerado é o tipo de vasodilatador utilizado para medida da RFC que sabidamente pode levar a intensidades diversas de resposta hiperêmica. Neste estudo, a adenosina foi usada como droga vasodilatadora em razão de sua maior capacidade vasodilatadora quando comparada ao dipiridamol ^(52,70). A adenosina é uma purina natural que produz vasodilatação coronariana via estimulação direta dos receptores A₂ que produzem o aumento intracelular do AMP cíclico, é sintetizada no miocárdio e sua concentração intersticial aumenta quando há maior necessidade metabólica de oxigênio e na ocorrência de isquemia. Três propriedades da adenosina têm estimulado seu uso extensivo em estudos animais: a adenosina aumenta a condutância coronariana ao nível máximo, sua meia vida é muito curta, com duração de ação de 15 a 30 segundos, e quando administrada em alta dose produz vasodilatação.

Wilson e colaboradores ⁽⁷¹⁾ estudaram os efeitos da adenosina na circulação coronariana em 35 pacientes usando a via intracoronária em bolus de 2 a 16 µg, via intracoronária em infusão contínua em doses crescentes de 10 a 240 µg /min e em infusão intravenosa periférica em doses crescentes de 35 a 140 µg/kg/min. Demonstraram que a adenosina promove vasodilatação máxima por via intracoronária e em infusão periférica sistêmica na dose de 140 µg/kg/min, semelhantes à vasodilatação atingida com a papaverina intracoronária.

Lim e colaboradores ⁽⁵²⁾ avaliaram 25 pacientes com ETT e compararam as medidas de RFC com infusão de adenosina na dose habitual de 140 µg/kg/min, dipiridamol em baixas doses (0,56 mg/kg) e dipiridamol em altas doses (0,84 mg/kg). Os autores demonstraram, em concordância com dados anteriores ⁽⁷²⁾, que a RFC obtida com adenosina é maior do que com uso de dipiridamol em baixa dose. Aumentando-se a dose de dipiridamol para 0,84 mg/kg, os valores de RFC obtidos foram comparáveis aos da adenosina. Por ser um medicamento de uso seguro e meia vida extremamente curta, a adenosina apresentou-se como droga ideal e permitiu a avaliação de ambas as reservas de fluxo coronariano e miocárdico no presente estudo.

Correlação entre as Reservas de Fluxo Coronariano e Miocárdico e o Grau de Lesão Coronariana

Durante a administração endovenosa de adenosina, foi demonstrado que houve aumento na velocidade do fluxo de sangue na porção distal da ADA pelo estudo Doppler, assim como aumento na velocidade das microbolhas e do fluxo microvascular pela EPTR nos pacientes sem lesão na ADA. À medida que o grau de estenose na ADA aumentava, demonstrava-se que os incrementos nas velocidades de fluxo microvascular e no fluxo

coronariano eram menores, inversamente proporcionais ao grau de estenose coronariana.

Jayaweera e colaboradores ⁽¹⁵⁾ demonstraram, utilizando um modelo experimental em cães que, durante a hiperemia, a resistência ao fluxo sanguíneo é mediada basicamente pelos capilares, que não possuem musculatura lisa nem alteram seu diâmetro com o uso de vasodilatadores. Quando a hiperemia é induzida na presença de uma obstrução coronariana epicárdica, a resistência vascular distal à estenose aumenta, apesar da dilatação das arteríolas e vênulas ^(15,73).

Observa-se que este aumento na resistência é causado por uma diminuição do volume sanguíneo dos capilares distais à estenose. Embora a correlação entre RFM e reserva β obtidas pela quantificação da ecocardiografia com contraste e a gravidade da estenose coronariana tenha sido validada em modelos animais; poucos estudos avaliaram esta correlação em humanos ^(36,67). Wei e colaboradores ⁽⁶⁷⁾ estudaram 11 pacientes com artérias coronarianas normais e 19 pacientes com estenose coronariana determinada pela ACQ submetidos ao estudo de perfusão miocárdica pela ecocardiografia com contraste, utilizando imagem harmônica intermitente. Demonstraram uma boa correlação entre as medidas de reserva pelo Doppler intracoronariano e a reserva β obtida pela ecocardiografia com contraste para todos os pacientes ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

Em outro relato, uma correlação significativa foi encontrada entre a porcentagem de estenose luminal determinada pela ACQ e ambas a reserva

β ($r = 0,85$; $p < 0,001$) e a reserva $A \times \beta$ ($r = 0,81$; $p < 0,001$)⁽³⁶⁾. Estes resultados demonstraram que houve uma boa correlação entre a medida da reserva β ($r = 0,89$; $p < 0,05$), RFM ($r = 0,79$; $p < 0,05$), e RFC ($r = 0,88$; $p < 0,05$) e o grau de estenose obtido pela ACQ. Estes dados suportam o uso de ambos os métodos não só para o diagnóstico de lesão obstrutiva na ADA, mas também para a avaliação do significado funcional desta obstrução.

Embora a análise de regressão logística tenha demonstrado que a determinação da RFC pela ETT foi o método que melhor diferenciou pacientes com e sem lesão significativa na ADA, enfatiza-se que a quantificação do fluxo miocárdico pela EPTR apresentou excelente exeqüidade e acurácia, com a vantagem de poder ser estudada em outros territórios arteriais onde o Doppler da ADA mostra restrições de uso.

Limitações

O fluxo sanguíneo da ADA e o feixe de ultra-som não são paralelos, e a angulação entre eles é variável em cada indivíduo, permitindo que se produzam curvas de fluxo Doppler falsamente menores, seja em um indivíduo normal ou com lesão na ADA.

Na literatura, o uso de recurso para correção deste ângulo quando ele é superior a 20 graus ainda é discutível^(23,25). Neste estudo, optou-se pela

não utilização da correção de ângulo uma vez que o mesmo pode levar a grandes erros na estimativa das velocidades de fluxo. Como a RFC é determinada por uma proporção entre a velocidade diastólica máxima, obtida com infusão de adenosina e em estado basal, considera-se que esta possível subestimação é automaticamente corrigida.

A RFC obtida pelo Doppler da ADA refere-se a uma reserva de velocidade de fluxo, e não a uma reserva de fluxo volumétrico total. A medida do fluxo volumétrico total implicaria obtenção do diâmetro da ADA para determinação da área de secção transversa do vaso, tanto em estado basal como durante a infusão de adenosina, o que não foi realizado nesse trabalho.

Estudos anteriores ^(10,74) demonstraram que a alteração do diâmetro dos vasos epicárdicos com o uso de vasodilatadores é mínima, por agirem mais nos vasos de resistência coronariana do que nos vasos de condutância. A análise de 117 segmentos arteriais angiograficamente normais mostrou que a magnitude da vasomotricidade é maior em artérias epicárdicas de 2 a 2,8 mm de diâmetro, ou nos vasos de médio calibre (de 1 a 2 mm de diâmetro), do que nas artérias epicárdicas de grande calibre como a ADA (4 a 5 mm de diâmetro), ou o tronco da artéria coronária esquerda ⁽⁹⁾.

Em outro estudo, realizado em pacientes com e sem doença arterial acometendo o tronco da coronária esquerda, o uso de adenosina intravenosa não aumentou significativamente o diâmetro luminal dos vasos epicárdicos proximais, medido por angiografia ⁽³³⁾. Assim, considera-se que as alterações

de velocidade de fluxo, medidas pelo Doppler da ADA que refletem de forma fidedigna as alterações de fluxo coronariano, levando-nos a avaliar a reserva de velocidade como RFC.

A acurácia da EPTR para detecção de lesão obstrutiva no território da ADA baseou-se apenas na medida quantitativa do fluxo miocárdico, não sendo realizada a avaliação visual da perfusão miocárdica. Entretanto, considera-se que já existem dados suficientes na literatura comprovando o valor da análise visual da perfusão miocárdica pela EPTR para a detecção de DAC ^(6,42,43). Este estudo teve como objetivo a comparação das variáveis quantitativas da RFC e RFM obtidas pela ecodopplercardiografia transtorácica e EPTR, respectivamente, para o diagnóstico de lesão coronariana obstrutiva. Assim, apenas dados quantitativos de fluxo miocárdico pela EPTR foram analisados.

Os resultados dos valores de reserva coronariana podem ser afetados por fatores como casuística selecionada, a metodologia empregada para a medida da reserva, e a presença de fatores que sabidamente alteram o fluxo coronariano. Os resultados deste estudo basearam-se na análise da RFM em pacientes que apresentavam condições associadas que poderiam levar à diminuição da RFM, mesmo na ausência de estenose coronariana significativa, por alterações da microcirculação coronariana, como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e dislipidemia ^(75,76).

Adicionalmente, múltiplos fatores relacionados à geometria e extensão do acometimento aterosclerótico afetam o fluxo coronariano, podendo levar

à diminuição da reserva miocárdica mesmo sem a demonstração de lesão significativa à angiografia coronariana ⁽⁷⁷⁾. A alta incidência de fatores de risco para DAC na população deste estudo poderia resultar em valores de reserva menores dos que os apresentados por indivíduos sem estes fatores de risco e assintomáticos. No entanto, enfatiza-se que não houve diferença entre as características clínicas dos pacientes com e sem lesão na ADA, exceto pela maior incidência de pacientes do sexo masculino no grupo com lesão. Além disto, os dados obtidos pela ecocardiografia em repouso incluindo função ventricular sistólica e índice de massa ventricular esquerda, e os dados hemodinâmicos em repouso e durante a infusão de adenosina foram semelhantes nos dois grupos. Adicionalmente, deve-se considerar que na prática clínica são pacientes com estas características que são encaminhados para avaliação não invasiva de isquemia miocárdica como indicador de lesão coronariana significativa.

Conclusões

- 1 As avaliações da RFC pelo Doppler da ADA e a RFM pela EPTR quantitativa apresentaram alta exeqüibilidade e foram capazes de diferenciar precisamente os indivíduos com e sem lesão angiograficamente significativa na ADA. No entanto, apesar de menor exeqüibilidade, a acurácia diagnóstica pelo Doppler da ADA foi superior aos outros parâmetros analisados.

- 2- Houve correlação inversa dos valores ecodopplercardiográficos das reservas de fluxo miocárdico e coronariano com o grau de estenose coronariana.

Referências ¹

¹ De acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

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

-
- (1) Morbidity & Mortality 2002. *Chartbook in cardiovascular, lung and blood diseases* - NIH. 2002.
 - (2) *Estatísticas Vitais- Mortalidade e Nascidos Vivos: Mortalidade geral - desde 1979*. 2002.
 - (3) Kolia TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 Nov 1;36(5):1594-9.
 - (4) 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.
 - (5) Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000 Apr;13(4):331-42.

-
- (6) Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, Oleary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):748-53.
 - (7) Firschke C, Lindner JR, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S. Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of a second-generation echocardiographic contrast agent. *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):959-67.
 - (8) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974 Feb;33(1):87-94.
 - (9) Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974 Jul;34(1):48-55.
 - (10) Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, Chilian WM, Holida MD, Hartley CJ. Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 1985 Jul;72(1):82-92.
 - (11) Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984 Aug;70(2):153-9.

-
- (12) White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984 Mar 29;310(13):819-24.
- (13) Rouleau J, Boerboom LE, Surjadhana A, Hoffman JI. The role of autoregulation and tissue diastolic pressures in the transmural distribution of left ventricular blood flow in anesthetized dogs. *Circ Res* 1979 Dec;45(6):804-15.
- (14) 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.
- (15) Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 2):H2363-H2372.
- (16) Danzi GB, Pirelli S, Mauri L, Testa R, Ciliberto GR, Massa D, Which variable of stenosis severity best describes the significance of an isolated left anterior descending coronary artery lesion? Correlation between quantitative coronary angiography, intracoronary Doppler measurements and high dose dipyridamole echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998 Mar 1;31(3):526-33.

-
- (17) Heller LI, Cates C, Popma J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997 Jul 15;96(2):484-90.
- (18) Ofili EO, Kern MJ, St Vrain JA, Donohue TJ, Bach R, al Joundi B, Differential characterization of blood flow, velocity, and vascular resistance between proximal and distal normal epicardial human coronary arteries: analysis by intracoronary Doppler spectral flow velocity. *Am Heart J* 1995 Jul;130(1):37-46.
- (19) Vogel R, LeFree M, Bates E, O'Neill W, Foster R, Kirlin P, Application of digital techniques to selective coronary arteriography: use of myocardial contrast appearance time to measure coronary flow reserve. *Am Heart J* 1984 Jan;107(1):153-64.
- (20) Schwitter J, DeMarco T, Kneifel S, von Schulthess GK, Jorg MC, Arheden H. Magnetic resonance-based assessment of global coronary flow and flow reserve and its relation to left ventricular functional parameters: a comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2000 Jun 13;101(23):2696-702.
- (21) Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J* 1995 Aug;16 Suppl I:7-21.

-
- (22) Tsutsui JM, Mathias W, Jr., Frimm CC, Lemos PA, Leal SM, De Andrade JL. Coronary blood flow reserve response to left anterior descending coronary artery stenting and its value in predicting coronary restenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 May;16(5):469-75.
- (23) Kuriki S, Nasu M, Fukami KK, Hiramori K. Noninvasive measurement of left coronary blood flow reserve by transthoracic Doppler Echocardiography: comparison with Doppler Guidewire Ultrasonography. *Echocardiography* 1999 Aug;16(6):547-57.
- (24) Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998 Dec;32(5):1251-9.
- (25) Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998 May 28;97(16):1557-62.
- (26) Meltzer RS, Tickner EG, Sahines TP, Popp RL. The source of ultrasound contrast effect. *J Clin Ultrasound* 1980 Apr;8(2):121-7.

-
- (27) Becker H, Burns P. *Handbook of contrast echocardiography - LV function and myocardial perfusion*. 1 ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 2000.
- (28) Tiemann K, Lohmeier S, Kuntz S, Koster J, Pohl C, Burns P. Real-Time Contrast Echo Assessment of Myocardial Perfusion at Low Emission Power: First Experimental and Clinical Results Using Power Pulse Inversion Imaging. *Echocardiography* 1999 Nov;16(8):799-809.
- (29) Porter TR, D'Sa A, Turner C, Jones LA, Minisi AJ, Mohanty PK. Myocardial contrast echocardiography for the assessment of coronary blood flow reserve: validation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993 Feb;21(2):349-55.
- (30) Illiceto S, Caiati C, Aragona P, Verde R, Schlieff R, Rizzon P. Improved Doppler signal intensity in coronary arteries after intravenous peripheral injection of a lung-crossing contrast agent (SHU 508A). *J Am Coll Cardiol* 1994 Jan;23(1):184-90.
- (31) 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.

-
- (32) Caiati C, Aragona P, Iliceto S, Rizzon P. Improved Doppler detection of proximal left anterior descending coronary artery stenosis after intravenous injection of a lung-crossing contrast agent: a transesophageal Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1996 May;27(6):1413-21.
- (33) 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.
- (34) Porter TR, Xie F, Kilzer K. Intravenous perfluoropropane-exposed sonicated dextrose albumin produces myocardial ultrasound contrast that correlates with coronary blood flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1995 Sep;8(5 Pt 1):710-8.
- (35) Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004 Sep;17(9):923-32.
- (36) 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.
- (37) Porter TR, Xie F, Kricsfeld D, Armbruster RW. Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1996 May;27(6):1497-501.
- (38) Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997 Aug 5;96(3):785-92.
- (39) Ronderos RE, Boskis M, Chung N, Corneli DB, Escudero EM, Ha JW, et al. Correlation between myocardial perfusion abnormalities detected with intermittent imaging using intravenous perfluorocarbon microbubbles and radioisotope imaging during high-dose dipyridamole stress echo. *Clin Cardiol* 2002 Mar;25(3):103-11.
- (40) Ay T, D'Hondt AM, Pasquet A, Melin JA, Vanoverschelde JL. Heterogeneity of contrast effect during intermittent second harmonic myocardial contrast echocardiography in healthy patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2002 Dec;15(12):1448-52.

-
- (41) Sieswerda GT, Klein LJ, Kamp O, Aiazian EA, Lepper W, Visser FC, et al. Quantitative evaluation of myocardial perfusion in patients with revascularized myocardial infarction: comparison between intravenous myocardial contrast echocardiography and ^{99m}Tc-sestamibi single photon emission computed tomography. *Eur J Echocardiogr* 2004 Jan;5(1):41-50.
- (42) Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001 Mar 1;37(3):741-7.
- (43) Elhendy A, O'Leary D, Xie F, McGrain AC, 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 1;44:2185-91.
- (44) Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary EL, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial perfusion echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. In press 2005.

-
- (45) Wei K. Assessment of myocardial blood flow and volume using myocardial contrast echocardiography. *Echocardiography* 2002 Jul;19(5):409-16.
- (46) Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Verani MS, Quinones MA, et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation* 2003 Feb 4;107(4):538-44.
- (47) 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.
- (48) Leistad E, Ohmori K, Peterson TA, Christensen G, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary artery stenoses by intravenous myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001 Feb;37(2):624-31.
- (49) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on

- Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989 Sep;2(5):358-67.
- (50) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986 Feb 15;57(6):450-8.
- (51) Shryock JC, Snowdy S, Baraldi PG, Cacciari B, Spalluto G, Monopoli A, A2A-adenosine receptor reserve for coronary vasodilation. *Circulation* 1998 Aug 18;98(7):711-8.
- (52) Lim HE, Shim WJ, Rhee H, Kim SM, Hwang GS, Kim YH, Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J Am Soc Echocardiogr* 2000 Apr;13(4):264-70.
- (53) Porter TR, Li S, Kilzer K. Smaller intravenous perfluorocarbon-containing microbubbles produce greater myocardial contrast with intermittent harmonic imaging and better delineation of risk area during acute myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 Oct;10(8):792-7.
- (54) 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.
- (55) Rafter P, Phillips P, Vannan MA. Imaging technologies and techniques. *Cardiol Clin* 2004 May;22(2):181-97.
- (56) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, 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.
- (57) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, 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.
- (58) Haase J, Di Mario C, Slager CJ, van der Giessen WJ, den Boer A, de Feyter PJ, 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.

-
- (59) Crowley JJ, Shapiro LM. Transthoracic echocardiographic measurement of coronary blood flow and reserve. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 May;10(4):337-43.
- (60) Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994 Feb;23(2):384-9.
- (61) Tsutsui JM, Xie F, McGrain AC, Mahrous H, Hankins J, O'Leary E, Comparison of low-mechanical index pulse sequence schemes for detecting myocardial perfusion abnormalities during vasodilator stress echocardiography. *Am J Cardiol* 2005 Mar 1.
- (62) Tsutsui JM, Xie F, O'Leary E, Elhendy A, McGrain AC, Porter TR. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography* 2005 Jan 3.
- (63) Costa JM, Tsutsui JM, Novaza E, Morhy SB, Andrade JL, Ramires JA, Contrast echocardiography can save non-diagnostic exams in mechanically ventilated patients. *Echocardiography*. In press 2005.
- (64) Sbano JC, Tsutsui JM, Andrade JL, Nicolau JC, Meneguetti JC, Ramires JA, et al. Detection of functional recovery using low-dose dobutamine

and myocardial contrast echocardiography after acute myocardial infarction treated with successful thrombolytic therapy. *Echocardiography*. In press 2005.

- (65) Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan GM, Ohmori K, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol* 2001 Jan;37(1):262-9.
- (66) Van Camp G, Ay T, Pasquet A, London V, Bol A, Gisellu G, Quantification of myocardial blood flow and assessment of its transmural distribution with real-time power modulation myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003 Mar;16(3):263-70.
- (67) Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001 May 29;103(21):2560-5.
- (68) Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999 Jan;33(1):82-7.
- (69) Serruys PW, Di Mario C, Plek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis

- in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997 Nov 18;96(10):3369-77.
- (70) Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton TC. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991 Sep;18(3):718-29.
- (71) Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990 Nov;82(5):1595-606.
- (72) Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Bigalli G, Marzilli M, Distante A, Assessment of coronary reserve by transoesophageal Doppler echocardiography. Direct comparison between different modalities of dipyridamole and adenosine administration. *Eur Heart J* 1997 Mar;18(3):514-23.
- (73) Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Basis for detection of stenosis using venous administration of microbubbles during myocardial contrast echocardiography: bolus or continuous infusion? *J Am Coll Cardiol* 1998 Jul;32(1):252-60.

-
- (74) Feldman RL, Marx JD, Pepine CJ, Conti CR. Analysis of coronary responses to various doses of intracoronary nitroglycerin. *Circulation* 1982 Aug;66(2):321-7.
- (75) Pereira V, de C, Rodrigues A, Tsutsui JM, Curi M, Mady C, Coronary flow velocity reserve in hypertensive patients with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Cardiol* 2002 Mar;25(3):95-102.
- (76) Strauer BE. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990 Mar 15;15(4):775-83.
- (77) Coletta C, Galati A, Ricci R, Sestili A, Aspromonte N, Richichi G, Coronary flow reserve of normal left anterior descending artery in patients with ischemic heart disease: A transesophageal Doppler study. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 Sep;12(9):720-8.