

JOÃO MANOEL THEOTONIO DOS SANTOS

Avaliação da reserva de fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com disfunção ventricular esquerda, antes e após reabilitação cardiovascular por exercício físico supervisionado

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

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, João Manoel Theotonio dos

Avaliação da reserva de fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com disfunção ventricular esquerda, antes e após reabilitação cardiovascular por exercício físico supervisionado / João Manoel Theotonio dos Santos. -- São Paulo, 2009.

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

Área de concentração: Cardiologia.
Orientador: Wilson Mathias Júnior.

Descritores: 1.Insuficiência cardíaca 2.Cardiomiopatia dilatada 3.Disfunção ventricular esquerda 4.Ecocardiografia de contraste 5.Exercício 6.Circulação coronária 7.Microcirculação 8.Fisiologia cardiovascular 9.Endotélio

USP/FM/SBD-006/09

Dedicatória

Dedico esta tese

Aos meus filhos **Lucas** e **Matheus**, motivos de orgulho e admiração, ambos muito responsáveis, carinhosos e amigos, amenizando-me assim o peso por privá-los de minha presença na fase mais importante de suas vidas.

À minha esposa **Valéria** que, com grande doação e amor, superou momentos difíceis agravados por minha ausência e soube conduzir nosso lar e a educação de nossos filhos; também foi tolerante nos momentos de privações impostas por minha dedicação a este trabalho, levando-me a amá-la, respeitá-la e admirá-la ainda mais.

Ao meu pai **José Theotônio dos Santos** *in memoriam* que, pela precocidade de sua morte, não pôde dividir comigo este momento de alegria e orgulho, mas, como em todas as minhas conquistas, preparou-me para chegar até aqui.

À minha mãe **Eletiz Pereira Theotônio dos Santos** que, por seu espírito de luta, ensinou-me que por mais árdua que seja a tarefa, devemos sempre lutar para realizá-la, porque habitualmente a realizaremos.

À minha irmã **Marignês Theotônio dos Santos Dutra**, pelo apoio e carinho dispensados em todos os momentos de nossas vidas.

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Wilson Mathias Junior, meu orientador, por ter-me proporcionado a oportunidade desta grande realização e, pela atenção dispensada nestes seis anos de intensa convivência.

À Profa. Dra. Jeane Mike Tsutsui que, com a maestria reconhecida por todos que com ela convivem, teve uma participação decisiva na conclusão desta Tese.

Aos meus amigos: **Dra. Maria Luciana Z. Hannouche da Trindade, Dra. Ana Clara Tude Rodrigues, Dr. Altamiro Filho Ferraz Ozório, Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, Dra. Ana Lúcia Martins Arruda, Dr. João César Nunes Sbrano, Dr. Natanael Vilela de Moraes e Nancy Meyer Vassão Canavesi**, pelo carinho, apoio e incentivo presentes nestes seis anos de convivência.

À Dra. Ingrid Kowatsh, pelo espírito científico, coleguismo e propriedade com que me auxiliou na avaliação dos dados obtidos neste projeto.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão, pelo apoio e atenção dispensados na elaboração, execução e conclusão desta Tese.

Ao Prof. Dr. Charles Mady, pelo apoio, incentivo e cooperação, desde a elaboração desta Tese.

Ao Dr. Clóvis de Carvalho Frimm, sempre disposto a colaborar, teve participação fundamental para que esta Tese fosse concluída.

Aos Doutores Henry Abensur, Maria Urbana Pinto Brandão Rondon e Ana Lúcia Martins Arruda, pelas sugestões feitas na Banca de Qualificação desta Tese, enriquecendo este trabalho.

À equipe de enfermagem da Unidade de Ecocardiografia: enfermeira **Cristina Akiko Shirahige**, enfermeira **Helena Leiko Ogino**, Sra. **Elaine C. Rodrigues**, Sra. **Claudete H. D. S. Rocha**, Sra. **Ivaneide O. N. Farias**, Sra. **Ivani Félix Cunha**, Sra. **Clarice Pereira**, Sra. **Neusa R. G. dos Santos**, Sra. **Dayana C. Assunção** e Sra. **Erli C. Rocha**.

Aos funcionários da Unidade de Ecocardiografia e funcionários do CDI: Sra. **Telma Cristina Bastos de Souza**, Sra. **Sandra Regina Pedro**, Sr. **Roberto da Anunciação**, Sra. **Maria Alice Lopes de Almeida**, Sra. **Maria Inez** e Sra. **Elma**.

Às funcionárias da Comissão de Pós-Graduação: **Neusa Rodrigues Dini**, **Juliana Lattari Sobrinho** e **Eva Malheiros G. de Oliveira**.

À **Profa. Elaine Cristina Gardinali Santos**, pela dedicação e grande profissionalismo dispensados na revisão ortográfica e formatação deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP,
pelo Auxílio-Pesquisa e Bolsa de Doutorado Direto concedidos para que eu
pudesse desenvolver este trabalho.

Agradecimento Especial

**Aos Pacientes que, acreditando na honestidade de
nosso trabalho e na busca da melhor solução para
suas enfermidades, concordaram em participar
deste projeto, tornando possível sua realização.**

“Vós, investigadores, não deveis confiar em autores que, apenas pelo emprego da imaginação, se fazem intérpretes entre a natureza e o homem, mas somente naqueles que exercitaram seu intelecto com os resultados de experimentos.”

Leonardo da Vinci

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

Referências: 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. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo:Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

	Lista de símbolos e siglas	
	Lista de figuras	
	Lista de tabelas	
	Resumo	
	Summary	
1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	A microcirculação coronariana.....	4
1.1.2	A microcirculação coronariana na DVE	5
1.2	A reserva de fluxo coronariano.....	6
1.2.1	Avaliação da reserva de fluxo coronariano na DVE.....	8
1.2.2	A reserva de fluxo coronariano e o treinamento físico.....	9
1.3	A Ergoespirometria na avaliação de pacientes com DVE.....	11
1.4	Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR).....	12
1.5	Programa de reabilitação cardiovascular por exercício físico supervisionado (PRCVEFS) como terapêutica coadjuvante na insuficiência cardíaca por DVE	13
2	OBJETIVO.....	16
3	MÉTODO.....	18
3.1	Pacientes.....	19
3.1.1	Critérios de Inclusão.....	20
3.1.2	Critérios de Exclusão.....	20
3.2	Desenho do estudo.....	21
3.3	Ecocardiograma no estado basal e com perfusão miocárdica em tempo real	22

3.3.1	Ecocardiograma no estado basal.....	23
3.3.2	Reserva de Fluxo Miocárdico pela Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real (EPMTR).....	24
3.3.3	Determinação quantitativa da perfusão miocárdica pelo contraste ecocardiográfico.....	30
3.4	Ergoespirometria.....	34
3.5	Protocolo de Treinamento Físico.....	36
3.6	Análise Estatística	37
4	RESULTADOS.....	38
4.1	Casuística.....	39
4.2	Características clínicas.....	40
4.2.1	Ecocardiograma Transtorácico dos grupos Treinamento e Controle.....	43
4.3	Dados hemodinâmicos.....	46
4.4	Efeitos adversos.....	48
4.5	Análise Quantitativa do Fluxo Sangüíneo Miocárdico	49
5	DISCUSSÃO.....	54
5.1	A reserva microvascular coronariana em pacientes com DVE	56
5.2	Limitações deste estudo.....	60
5.3	Implicações clínicas.....	60
6	CONCLUSÃO.....	63
7	REFERÊNCIAS.....	65

LISTA DE SÍMBOLOS

μm	Micrometro
CO_2	Dióxido de carbono
MET	Taxa metabólica – função de intensidade da atividade física desenvolvida pelo corpo humano
MHz	Megahertz
Mm	Milímetros
PetCO_2	Pressão parcial de CO_2 no final da expiração
PetO_2	Pressão parcial de oxigênio de pressão no final da expiração
VE/VCO_2	Valores de equivalente ventilatório de CO_2
VCO_2	Produção de dióxido de carbono
VE/VO_2	Valores de equivalente ventilatório de oxigênio
VO_2	Medidas diretas de consumo de oxigênio

LISTA DE SIGLAS

DATASUS	Banco de dados do Sistema Único de Saúde
DVE	Disfunção ventricular esquerda
EPMTR	Ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo físico supervisionado
LA	Limiar anaeróbio
PET	Tomografia com emissão de pósitrons
PRCVEFS	Programa de reabilitação cardiovascular por Exercício
RFC	Reserva de fluxo coronariano
RFM	Reserva de Fluxo Miocárdico
ROI	Regiões de interesse

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ilustração esquemática demonstrando as variações do fluxo coronariano basal e fluxo coronariano máximo que ocorrem com aumento progressivo da porcentagem de estenose coronariana.....	8
Figura 2	Adaptações periféricas promovidas pelo treinamento físico em pacientes com DVE.....	14
Figura 3	Desenho do estudo.....	22
Figura 4	Ilustração do modelo de avaliação da perfusão miocárdica onde, com infusão contínua de contraste, ocorre saturação do miocárdio pelas microbolhas. Com a aplicação de pulsos ultra-sônicos de alta energia(flash) ocorre a destruição das microbolhas no miocárdio e o subsequente reenchimento.....	25
Figura 5	Demonstração do reenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos seguintes a um <i>Flash</i> (A) e método de cálculo do fluxo miocárdico regional pela EPMTR (B) e gráfico representando a curva de intensidade acústica obtida por métodos quantitativos em função do tempo, com o platô de intensidade acústica A refletindo o volume sanguíneo miocárdico e B representando a velocidade de preenchimento do miocárdio pelas microbolhas (C).....	27
Figura 6	Plano apical 4, 2 e 3 Câmaras, com divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos.....	28
Figura 7	Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR), sob estresse pelo dipiridamol. As imagens nos planos apical quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) foram adquiridas no estado basal e após a infusão de dipiridamol, com monitorização da frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, eletrocardiograma e oximetria de pulso.....	30

Figura 8	Características do aparelho ecocardiográfico e seus respectivos ajustes, para que com a interação do ultra-som com o contraste possa ser obtida a seqüência de imagens desde o <i>flash</i> de alta energia com destruição completa das microbolhas, até o preenchimento do miocárdio.....	31
Figura 9	Imagem do plano apical de quatro câmaras, obtido pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real, mostrando a colocação de regiões de interesse (ROI) nos diferentes segmentos miocárdicos.....	32
Figura 10	Cálculo da RFM a partir do Q-Lab (Philips Medical Systems), onde temos o Platô de intensidade acústica (A_n), Velocidade de preenchimento (β) e Fluxo sanguíneo miocárdico ($A_n \times \beta$).....	33
Figura 11	Dos 40 pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para entrada no Protocolo de Pesquisa apenas 23 concluíram o estudo (13 no Grupo Treinamento e 10 no Grupo Controle).....	40
Figura 12	Padrão de função diastólica obtida pela ecocardiografia Doppler nos grupos treinado (A) e controle (B).....	45
Figura 13	Reserva A_n , expressa em dB, obtida pela ecocardiografia contrastada quantitativa nos grupos treinamento e controle.....	50
Figura 14	Reserva β , expressa em seg^{-1} , obtida pela ecocardiografia contrastada quantitativa nos grupos treinamento e controle.....	51
Figura 15	Reserva $A_n \times \beta$, expressa em dB/seg, obtida pela ecocardiografia contrastada quantitativa nos grupos treinamento e controle.....	52
Figura 16	Consumo máximo de oxigênio (VO_2) de pico obtido pelo teste ergoespirométrico nos grupos treinamento e controle.....	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados clínicos dos pacientes do Grupo Controle e Grupo Treinamento.....	41
Tabela 2	Terapêutica farmacológica utilizada nos pacientes do Grupo Treinamento e Grupo Controle.....	42
Tabela 3	Dados ecocardiográficos dos pacientes do Grupo Controle e Grupo Treinamento.....	43
Tabela 4	Dados hemodinâmicos dos pacientes dos grupos treinamento e controle, submetidos à ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pelo dipiridamol.....	47
Tabela 5	Efeitos adversos observados durante a ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pelo dipiridamol nos grupos treinamento e controle.....	48
Tabela 6	Valores médios e desvios padrão das médias de A_n , β e $A_n \times \beta$ no estado de repouso e durante o pico de estresse pelo dipiridamol em cada fase do estudo para os dois grupos de pacientes.....	49

RESUMO

Santos, JMT. *Avaliação da reserva de fluxo miocárdico pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real em pacientes com disfunção ventricular esquerda, antes e após reabilitação cardiovascular por exercício físico supervisionado [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 78p.

Introdução: A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica, complexa e progressiva, que pode resultar de qualquer distúrbio funcional ou estrutural do coração que altere sua capacidade de enchimento e/ou ejeção, sendo que a maior parte dos pacientes evolui com disfunção ventricular esquerda (DVE). O exercício físico é aceito como um importante coadjuvante no tratamento desta condição clínica por promover significativa melhora da capacidade funcional dos pacientes, entretanto os mecanismos pelos quais isto ocorre ainda não estão totalmente elucidados. Neste contexto, a Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real (EPMTR) pode ser um método bastante útil tanto na avaliação de parâmetros hemodinâmicos quanto de perfusão miocárdica, facilitando o melhor entendimento das alterações fisiopatológicas promovidas pela reabilitação cardiovascular por exercício físico supervisionado (RCVEFS) e conseqüentemente, seu impacto terapêutico no prognóstico deste grave grupo de pacientes.

Objetivo: Avaliar se a RCVEFS pode melhorar a reserva de fluxo miocárdico, medida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real, em pacientes com DVE de etiologia não isquêmica.

Métodos: Avaliamos prospectivamente 40 pacientes maiores de 18 anos, com disfunção ventricular esquerda definida por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) calculada pelo método de Simpson $\leq 45\%$ e sem limitações para a prática de exercício físico, que foram convidados para um programa de RCVES por um período de 4 meses. Os pacientes foram randomizados para Grupo Treinamento ou Grupo Controle. Foram realizados, na sua entrada no estudo e após 04 meses de acompanhamento dos grupos, ergoespirometria e EPMTR. A análise da perfusão foi realizada por um examinador independente (cego), que verificou o pico de intensidade miocárdica normalizado pela intensidade acústica da cavidade (A_N), velocidade de repleenimento das microbolhas após sua destruição completa com um feixe de alta energia ultrassônica (β) e o fluxo sanguíneo miocárdico ($A_N \times \beta$), utilizando o programa Q-Lab Philips Ultrasson.

Resultados: Dos 40 pacientes inicialmente selecionados, 23 concluíram o estudo, sendo 13 no Grupo Treinamento (idade média 53 ± 13 anos, sendo 09 do sexo masculino, 15% tabagistas, 38% dislipidemia, 85% Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), 15% Diabetes Melito (DM) e 31% Doença de

Chagas) e 10 no Grupo Controle (idade média 59 ± 12 anos, sendo 04 do sexo masculino, 10% tabagistas, 50% dislipidemia, 90% HAS, 30% DM e 10% Doença de Chagas). Não houve melhora da FEVE no Grupo Treinamento (26 ± 14 para 26 ± 13) e no Grupo Controle (26 ± 6 para 27 ± 6). No Grupo Treinamento houve aumento do A_N de 1,21 dB para 1,43 dB ($p=0,02$), do β de $1,51 \text{ Seg}^{-1}$ para $2,20 \text{ Seg}^{-1}$ ($p= 0,0001$) e do $A_N \times \beta$ de 1,81 dB/Seg para 3,05 dB/Seg ($p= 0,001$); também houve melhora do VO_2 Pico de 21,75ml/Kg/min para 24,76 ml/Kg/min ($p= 0,0005$). No Grupo Controle houve aumento do A_N de 1,14 dB para 1,15 dB ($p=0,91$), diminuição do β de $1,72 \text{ Seg}^{-1}$ para $1,46 \text{ Seg}^{-1}$ ($p= 0,03$) e diminuição do $A_N \times \beta$ de 1,89 dB/Seg para 1,55 dB/Seg ($p= 0,01$); também houve piora do VO_2 Pico de 21,14 ml/Kg/min para 20,7 ml/Kg/min ($p= 0,58$).

Conclusão: O programa de reabilitação cardiovascular por treinamento físico supervisionado melhorou a reserva de fluxo miocárdico em pacientes com Disfunção Ventricular Esquerda de etiologia não isquêmica.

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca 2. Cardiomiopatia dilatada 3. Disfunção ventricular esquerda 4. Ecocardiografia de contraste 5. Exercício 6. Circulação coronária 7. Microcirculação 8. Fisiologia cardiovascular 9. Endotélio

SUMMARY

Santos, JMT. *Assessment of Myocardial Flow Reserve by Echocardiography with Real Time Myocardial Perfusion in Patients with Left Ventricular Dysfunction, before and after Cardiovascular Rehabilitation by Supervised Exercise Training [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 78p.

Introduction: Heart failure is a clinical, complex and progressive syndrome, which may result from any structural or functional heart disorder that changes its capacity of filling and/or ejection, and the majority of patients perform evolution with left ventricular dysfunction (DVE). The exercise training is accepted as an important adjuvant in the treatment of this clinical condition by promoting significant improvement in patients functional capacity; however the mechanisms by which this occurs are still not fully elucidated. In this context, Echocardiography with Real Time Myocardial Perfusion (EPMTR) can be a very useful method as much the evaluation of hemodynamic parameters as myocardial perfusion, facilitating a better understanding of the physiopathologic changes promoted by the cardiovascular rehabilitation by supervised exercise training (RCVEFS) and consequently, its therapeutic impact on the prognosis of this critical group of patients.

Objective: Evaluate if the RCVEFS can improve the myocardial flow reserve, measured by echocardiography with real time myocardial perfusion, in patients with non-ischemic etiology DVE.

Methods: We prospectively evaluated 40 patients over 18 years old with left ventricular dysfunction defined by ejection fraction of left ventricle (LVEF) calculated by Simpson Method $<45\%$ and without limitations of physical exercise practice, that were invited to a RCVES program in a period of 4 months. Patients were randomly assigned to a training group or control group. There were performed in their study beginning and after 04 months of group attendance, ergo spirometry and EPMTR. The perfusion analysis was performed by an independent examiner (blind), that verified the myocardial peak intensity regularized by the acoustic cavity intensity (A_n), micro bubbles refilling speed after their complete destruction with a high ultrasonic energy beam (b) and myocardial blood flow ($A_n \times \beta$), using Q-Lab Philips Ultrasound Program.

Results: From 40 patients initially selected, 23 concluded the study, being 13 in training group (average age 53 ± 13 years, 09 male, 15% smokers, 38% Dyslipidemia, 85% high blood pressure (HBP), 15 % mellitus diabetes (DM) and 31% Chagas' disease) and 10 in the control group (mean age 59 ± 12 years, 04 male, 10% smokers, 50% dyslipidemia, hypertension 90%, 30% and 10% DM Chagas' disease). There was no LVEF improvement in the group training (26 ± 14 to 26 ± 13) and the control group (26 ± 6 to 27 ± 6). In

the training group there was A_n increase of 1.21 dB to 1.43 dB ($p = 0.02$) of β from 1.51 seg^{-1} to 2.20 seg^{-1} ($p = 0.0001$) and $A_n \times \beta$ of $1.81 \text{ dB / seg}^{-1}$ to $3.05 \text{ dB / seg}^{-1}$ ($p = 0.0001$), there was also VO_2 peak improvement of $21.75 \text{ ml / kg / min}$ to $24.76 \text{ ml / kg / min}$ ($p = 0.0005$). In the control group there was A_n increase of 1.14 dB to 1.15 dB ($p = 0.91$), β decrease from 1.72 seg^{-1} to 1.46 seg^{-1} ($p = 0.03$) and reduction in $A_n \times \beta$ of $1.89 \text{ dB / seg}^{-1}$ to $1.55 \text{ dB / seg}^{-1}$ ($p = 0.01$), there was also VO_2 peak deterioration 21.14 ml/kg/min to 20.7 ml/kg/min ($p = 0.58$).

Conclusion: The Cardiovascular Rehabilitation Program by Supervised Physical Training improved the myocardial flow reserve, in patients with Left Ventricular Dysfunction of non-ischemic etiology.

Key-words: 1.Heart Failure 2.Dilated cardiomyopathy 3.Left ventricular dysfunction 4.Contrast echocardiography 5.Exercise 6.Coronary circulation 7.Microcirculation 8.Cardiovascular Physiology 9. Endothelium

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica, complexa e progressiva, que pode resultar de qualquer distúrbio funcional ou estrutural do coração que altere sua capacidade de enchimento e/ou ejeção, caracterizada clinicamente por dispnéia, fadiga, edema e redução da sobrevida e que, na maior parte das vezes, é o estágio final de qualquer doença cardiovascular. Sua prevalência vai aumentando progressivamente com a idade, e se torna exponencial acima dos 60 anos.⁽¹⁾

Nos Estados Unidos afeta aproximadamente cinco milhões de pessoas, com 550 mil novos casos anuais.⁽²⁾

No Brasil, segundo o DATASUS, existem atualmente cerca de 6,5 milhões de pacientes com insuficiência cardíaca de várias causas, como doença arterial coronária (33%), miocardiopatia dilatada (26%), hipertensão arterial sistêmica (7%), doença de Chagas (6%), outras (28%); sendo que a maior parte destes apresenta disfunção ventricular esquerda (DVE). Aproximadamente um terço dos pacientes com DVE é hospitalizado anualmente, e sua mortalidade oscila em torno de 10% para grupos não selecionados e de 30 a 40% para grupos em classe funcional IV da *New York Heart Association* adequadamente tratados.⁽³⁾

O estudo de Framingham demonstrou mortalidade de 37% para homens e 38% para mulheres após dois anos do diagnóstico de insuficiência cardíaca descompensada por DVE. Após seis anos, 82% dos homens e 67%

das mulheres haviam falecido. Essa mortalidade foi quatro a oito vezes maior que a da população geral da mesma idade.⁽¹⁾

Nos últimos anos, ampliaram-se os conhecimentos sobre a insuficiência cardíaca por DVE permitindo assim melhor compreender as razões que determinam o caráter progressivo da doença e o seu mau prognóstico. Estabeleceu-se assim que, aos distúrbios hemodinâmicos inicialmente deflagrados por redução do débito cardíaco, associam-se alterações neuro-humorais, tais como ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, aumento da atividade nervosa simpática, de endotelina, vasopressina, ativação de mecanismos pró-inflamatórios, fator do crescimento; levando a vasoconstrição, edema, hipertrofia e remodelamento cardíaco, evoluindo para alterações do miócito (apoptose), alterações musculares esqueléticas com predomínio de fibras musculares com baixo potencial oxidativo e alterações na microcirculação coronariana, com conseqüente redução da reserva microvascular por disfunção endotelial.^(4 – 12)

A dispnéia e a fadiga durante o exercício constituem os principais sintomas clínicos da DVE, induzindo os pacientes a interromperem precocemente o esforço físico, levando-os progressivamente à restrição das atividades cotidianas, com conseqüente redução da capacidade física e piora da qualidade de vida. Estas manifestações clínicas, em particular a intolerância ao esforço, podem ser acentuadas pelos componentes periféricos associados à disfunção miocárdica, principalmente o comprometimento da musculatura esquelética que apresenta atrofia e, na

maioria das vezes, leva a caquexia. Isto ocorre por diminuição da capacidade oxidativa do músculo, menor perfusão muscular e presença de disfunção endotelial.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Portanto, a DVE é condição clínica freqüente, incapacitante e representa importante problema de saúde pública, considerando-se os custos para seu cuidado, índices de hospitalização, alta morbi-mortalidade e sua crescente prevalência.

O tratamento da DVE envolve medidas farmacológicas, cirúrgicas e não farmacológicas, dependendo do estágio e natureza da doença. O tratamento farmacológico inclui o uso de drogas como os inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos, betabloqueadores, inibidor competitivo da aldosterona, antagonistas dos receptores AT1 da angiotensina II, digitálicos, agentes vasodilatadores, inodilatadores, anticoagulantes e antiarrítmicos. O tratamento cirúrgico inclui estimulação cardíaca artificial por marcapasso, implante de desfibriladores, resincronização de câmaras cardíacas, correção da patologia responsável pela DVE, ventriculectomia, cardiomioplastia e transplante cardíaco. O manuseio não farmacológico inclui a reabilitação cardiovascular por exercícios físicos.⁽¹⁶⁾

1.1 A MICROCIRCULAÇÃO CORONARIANA

A microcirculação coronariana é formada por vasos sanguíneos menores que 1 mm de diâmetro; na maioria das vezes, menores que 140 µm. Estes minúsculos vasos dão origem às artérias do nódulo sinusal, do nódulo atrioventricular, irrigam os feixes de Bachmann e as paredes atriais; são responsáveis pela irrigação da região subendocárdica do ventrículo esquerdo e promovem as anastomoses entre ramos das artérias coronárias, irrigando diferentes regiões do miocárdio. Entretanto, nos seres humanos, não existe comunicação intercapilar, fazendo com que capilares distintos sejam responsáveis pela irrigação de porções separadas de miocárdio e a principal consequência disso é que lesões funcionais acometendo o capilar coronariano, como o microespaço arteriolar, da mesma forma que lesões estruturais, podem provocar o aparecimento de lesão miocárdica. ^(17 - 18)

1.1.2 A microcirculação coronariana na DVE

Alterações na microcirculação coronariana são encontradas em pacientes com disfunção ventricular esquerda devido à cardiomiopatia dilatada idiopática, cardiomiopatia secundária à hipertensão arterial sistêmica, Diabete Melito, e na cardiomiopatia chagásica. Entretanto, o significado fisiopatológico, bem como a importância prognóstica de lesões na microcirculação coronariana associadas às cardiomiopatias, ainda precisam ser mais bem esclarecidos. ^(19 - 23)

1.2 A RESERVA DE FLUXO CORONARIANO

A reserva de fluxo coronariano (RFC) foi definida inicialmente por Gould e col. como a relação entre o fluxo coronariano em estado de vasodilatação máxima e o fluxo coronariano em repouso, e representa a capacidade funcional do leito coronariano de elevar a oferta de sangue diante de um aumento da demanda miocárdica de oxigênio e tem se mostrado um indicador preciso do significado fisiológico das alterações da microcirculação, assim como das lesões coronarianas obstrutivas.^(24 – 26)

O fluxo sanguíneo coronariano está diretamente relacionado ao consumo miocárdico de oxigênio, e sua regulação é resultante da interação entre a pressão de perfusão, a contração ventricular e o tônus vasomotor das artérias coronárias.^(27 – 28)

A maior parte da resistência coronariana é regulada por arteríolas e pequenos vasos intramurais com diâmetros de 10 a 140 μm e mediada por fatores neurais, metabólicos, farmacológicos e miogênicos, assim como por substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras liberadas pelo endotélio. Entre os principais mediadores da vasodilatação coronariana está a adenosina, resultante do metabolismo miocárdico do trifosfato de adenosina, sendo que já foi demonstrado, experimentalmente, que há aumento da concentração de adenosina em paralelo com a resposta hiperêmica coronariana.⁽²⁹⁾

Neste mecanismo de auto-regulação, as artérias coronárias epicárdicas de grande calibre agem primariamente como vasos de condutância, no entanto são responsáveis por cerca de 10 a 25% da resistência coronariana. Essas artérias armazenam parte do conteúdo sanguíneo quando ocorre a compressão dos vasos intramiocárdicos pela musculatura cardíaca durante a sístole ventricular. Sendo assim, o fluxo coronariano normal das artérias epicárdicas possui caracteristicamente padrão bifásico e, ao contrário do fluxo das artérias sistêmicas periféricas, seu maior componente é o diastólico.⁽³⁰⁻³⁴⁾

Devido aos mecanismos de auto-regulação da resistência arterial coronariana, em condições normais o organismo é capaz de aumentar o fluxo sanguíneo em cinco a seis vezes o fluxo em repouso (fluxo coronariano máximo). Essa capacidade vasodilatadora é então conhecida como RFC (Figura 1).⁽²⁴⁾

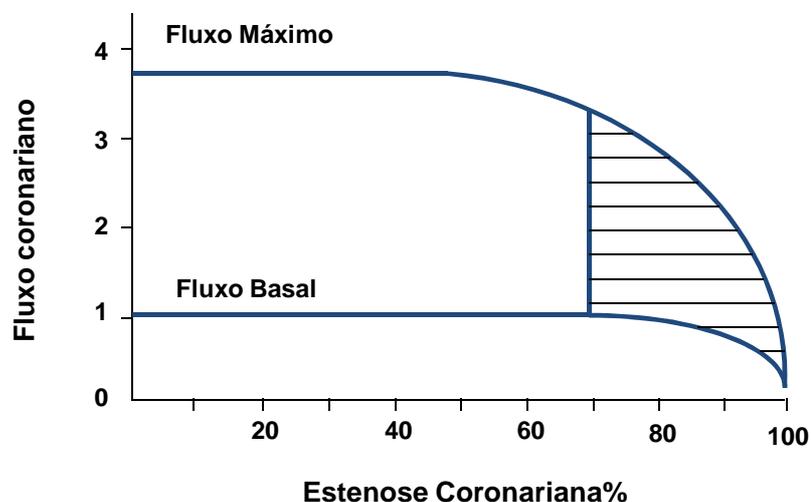


Figura 1: Ilustração esquemática demonstrando as variações do fluxo coronariano basal e fluxo coronariano máximo que ocorrem com aumento progressivo da porcentagem de estenose coronariana. GOULD et al., Am. J. Cardiol 33:87-94, 1974²⁴

1.2.1 Avaliação da reserva de fluxo coronariano na DVE

Estudos recentes validaram o uso de ecoDopplercardiograma transtorácico para a medida da reserva de fluxo coronariano, com resultados comparáveis aos métodos invasivos. Recentemente, a ecocardiografia transtorácica sob estresse pelo dipiridamol provou ser exequível e acurada para avaliação simultânea da reserva de fluxo coronariano na artéria descendente anterior e da motilidade e espessamento regional de parede através da ecocardiografia sob estresse. Esta técnica exige tecnologia avançada, mas fornece informação precisa e

reproduzível em mãos experientes tanto para função regional como para reserva de fluxo coronariano. ^(35- 37)

Uma das principais limitações da medida da reserva de fluxo coronariano pela ecoDopplercardiografia transtorácica é a incapacidade de obter curvas adequadas de velocidade de fluxo para a análise de todos os pacientes e a obtenção das mesmas nas artérias coronárias circunflexa e direita.

A introdução do contraste ecocardiográfico à base de microbolhas demonstrou grande avanço na ecoDopplercardiografia, permitindo melhor delineamento dos bordos endocárdicos, a avaliação da perfusão miocárdica e a intensificação do sinal Doppler. Os contrastes utilizados atualmente são soluções contendo microbolhas de gás cuja interface com o meio líquido é altamente refringente, melhorando o sinal ecocardiográfico do meio que as contém. Essas microbolhas, que medem cerca de 3 micra de diâmetro, possuem um comportamento no meio intravascular semelhante ao das hemácias. Quando injetadas por via endovenosa, possuem estabilidade suficiente para atravessar a barreira capilar pulmonar, atingir e contrastar as câmaras cardíacas esquerdas e a circulação coronariana, sendo um marcador de fluxo sanguíneo miocárdico. ^(38 - 42)

1.2.2 A reserva de fluxo coronariano e o treinamento físico

Em estudo realizado por Czernin e colaboradores⁽⁴³⁾ o aumento de RFC após treinamento com exercício foi demonstrado em 21 pacientes sem disfunção ventricular, após hiperemia provocada por dipiridamol, utilizando-se a tomografia com emissão de pósitrons (PET). Estes foram divididos em dois grupos, sendo que 13 pacientes submeteram-se a uma dieta hipogordurosa e a um programa de seis semanas de reabilitação cardiovascular e 8 pacientes mantiveram-se sedentários por um período de seis semanas. Observou-se que no grupo submetido a exercício houve um importante aumento da RFC ($2,82 \pm 1,07$ para $3,39 \pm 0,91$, $p < 0,05$) acompanhado de importante aumento do equivalente metabólico expresso em METs (10 ± 3 para $14,4 \pm 3,6$, $p < 0,01$); o que não ocorreu no Grupo Controle.

Em outro estudo Hambrecht e colaboradores⁽⁴⁴⁾ estudaram 19 pacientes com disfunção endotelial coronariana, diagnosticada por uma vasoconstrição anormal induzida pela acetilcolina. Estes foram randomizados para programa de reabilitação cardiovascular por exercícios (10 pacientes) ou para Grupo Controle (09 pacientes). O tratamento clínico não foi modificado por 04 semanas antes de iniciar o estudo e nas 04 semanas de duração do estudo. Após 04 semanas, demonstraram que o treinamento físico restabeleceu a função endotelial, pela reversão da ação vasoconstritora paradoxal à infusão de acetilcolina, comparado ao Grupo Controle. O restabelecimento da função endotelial foi demonstrado pela melhora da RFC após hiperemia induzida pela adenosina ($2,8 \pm 0,2$ para $3,6 \pm 0,2$, $p < 0,01$).

1.3 A ERGOESPIROMETRIA NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DVE

Desde os estudos iniciais de Mancini⁽⁴⁵⁾ e colaboradores a ergoespirometria tem sua indicação norteada pelas informações obtidas no teste cardiopulmonar, ou seja, as medidas diretas de consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), ventilação minuto, equivalentes ventilatórios de oxigênio e de dióxido de carbono, assim como o limiar anaeróbio (LA), definido como o momento no qual a produção de CO_2 e ácido láctico se aceleram, têm otimizado, sobremaneira, o manuseio desses pacientes, propiciando importantes informações diagnósticas e prognósticas. Valores do VO_2 pico, quando inferiores a 14 ml/kg/min, têm sido relacionados a mau prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, incluindo aqueles que aguardam o transplante cardíaco⁽⁴⁶⁾. O LA corresponde ao VO_2 no qual o metabolismo anaeróbio suplementa e supera o metabolismo aeróbio durante o exercício, podendo ser determinado pela taxa de VCO_2 “versus” VO_2 . Esta é uma variável de importância, pois juntamente com o VO_2 de pico, possibilita verificar a capacidade funcional na insuficiência cardíaca. Outro limiar ventilatório bastante útil e que ocorre entre o LA e o VO_2 max é o ponto de compensação respiratória, identificado quando ocorre elevação do equivalente ventilatório de dióxido de carbono e a queda da pressão expiratória final de CO_2 . Traduz a alcalose respiratória

gerada para compensar a acidose metabólica induzida pelo esforço máximo e, juntamente com o LA, são referências particularmente úteis para a prescrição de diferentes intensidades de exercício durante programas de reabilitação cardiovascular.^(47 – 48)

1.4 ECOCARDIOGRAFIA COM PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM TEMPO REAL (EPMTR)

A EPMTR é uma técnica ecocardiográfica que permite o uso de contraste por microbolhas, durante a realização do exame, por diminuir a destruição destas pelo ultra-som e determina alta sensibilidade na detecção das mesmas, possibilitando a observação da perfusão miocárdica em tempo real. Durante a imagem contínua de perfusão, com baixo índice mecânico, a emissão de um único pulso de ultra-som com alta energia (“flash”) leva à destruição completa das microbolhas no miocárdio e permite a avaliação do reenchimento do miocárdio pelo contraste. O reenchimento das microbolhas no miocárdio em função do tempo pode, então, ser medido pelo aumento da intensidade acústica a cada quadro da seqüência de imagens, o que resulta em uma curva de intensidade acústica pelo tempo de reenchimento do miocárdio pelas microbolhas e que pode ser matematicamente aferido, permitindo a coleta de dados por programas computacionais específicos para a quantificação do contraste miocárdico.

Este procedimento 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, desse modo, a quantificação da reserva de fluxo miocárdico (RFM).

1.5 PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR POR EXERCÍCIO FÍSICO SUPERVISIONADO (PRCVEFS) COMO TERAPÊUTICA COADJUVANTE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA POR DVE

A atividade física foi contra-indicada em pacientes portadores de insuficiência cardíaca por DVE durante décadas até que, do final da década de 70 até meados da década de 80, investigadores começaram a verificar que o treinamento físico era seguro e benéfico para estes pacientes. Contudo, somente após trabalhos pioneiros com ergoespirometria e medidas hemodinâmicas, no final dos anos 80, o treinamento físico na DVE passou a ser mais bem avaliado e aceito. ^(49 – 50)

O exercício físico, como terapêutica coadjuvante no tratamento da insuficiência cardíaca por DVE promove adaptação periférica caracterizada por diminuição da atividade nervosa simpática muscular⁽⁵¹⁾ e melhora da função endotelial.⁽⁴⁴⁾ Essas duas alterações provocam aumento expressivo da condutância vascular, levando à redução das espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, à diminuição dos níveis de citocinas na

musculatura esquelética. Em conjunto, o aumento da condutância vascular e a diminuição das citocinas provocam melhora significativa da capacidade oxidativa muscular e, em última instância, da capacidade física de pacientes com insuficiência cardíaca por DVE (Figura 2).⁽⁵²⁾

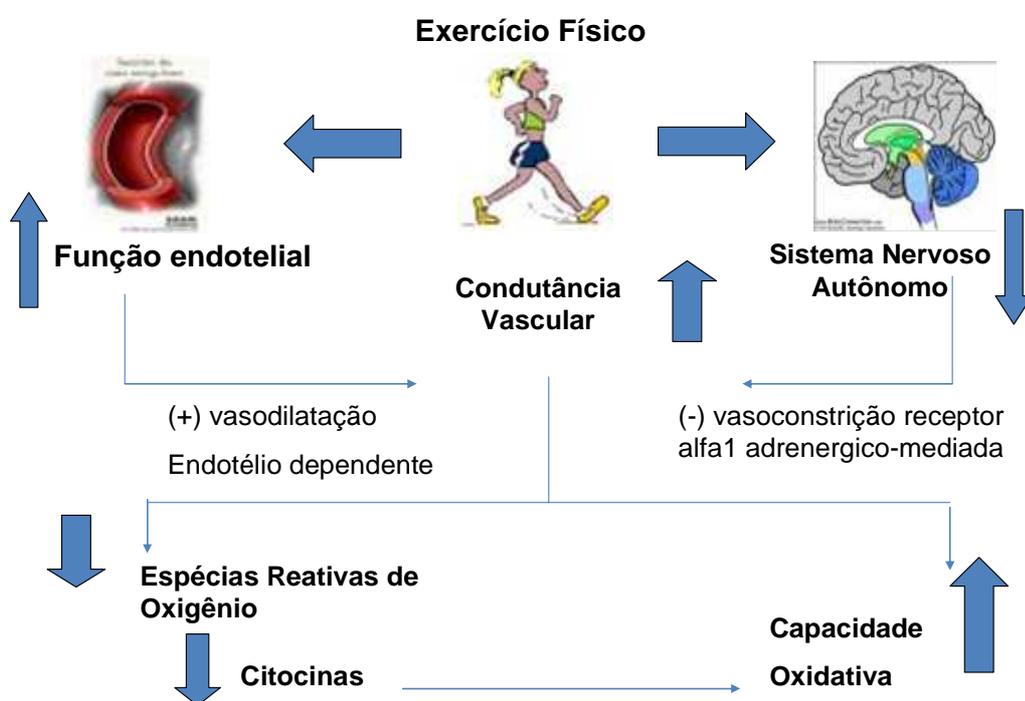


Figura 2- Adaptações periféricas promovidas pelo treinamento físico em pacientes com DVE

Entretanto, os mecanismos pelos quais tais modificações ocorrem continuam a ser estudados e, neste contexto, a EPMTR pode ser um método bastante útil tanto na avaliação de parâmetros hemodinâmicos quanto de perfusão miocárdica, facilitando o melhor entendimento da fisiopatologia da

reabilitação cardiovascular e conseqüentemente, seu impacto na terapêutica e no prognóstico deste grave grupo de pacientes.

Vários pesquisadores têm estudado a RFM em pacientes com disfunção ventricular esquerda, mas não há até o momento um estudo prospectivo e randomizado mostrando o comportamento da RFM em seres humanos com insuficiência cardíaca por DVE de etiologia não isquêmica, submetidos a um PRCVEFS.

2 OBJETIVO

Avaliar se o PRCVEFS pode melhorar a RFM medida pela EPMTR, em pacientes com insuficiência cardíaca por DVE de etiologia não isquêmica.

3 MÉTODO

Este estudo foi realizado no Instituto do Coração (InCor) – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, envolvendo a Unidade de Ecocardiografia, Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício e Unidade Clínica de Cardiopatias Gerais.

3.1 PACIENTES

No período de junho de 2005 a novembro de 2007 foram selecionados 40 pacientes com DVE e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) calculada pelo método de Simpson $\leq 45\%$, de etiologia não isquêmica, com pelo menos 01 ano do início dos sintomas.

Todos estavam com tratamento farmacológico otimizado para insuficiência cardíaca, e com sintomas clínicos compensados e estáveis ao menos há duas semanas. O tratamento foi mantido sem alterações durante o período de treinamento.

Os pacientes foram randomizados para participar de um PRCVEFS mantendo o tratamento farmacológico inalterado, por um período de 16 semanas (Grupo Treinamento), ou foram mantidos apenas sob o tratamento

farmacológico inalterado, também por um período de 16 semanas (Grupo Controle).

Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos a serem realizados e 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.

Todas as análises deste estudo: medidas lineares e FEVE do estudo ecocardiográfico, medidas da RFM e ergoespirometria foram realizadas por um único investigador cada, os quais desconheciam os dados clínicos dos pacientes, seu grupo de estudo (Controle ou Treinamento) e o momento do protocolo (exame de entrada ou de saída).

3.1.1 Critérios de Inclusão

Idade ≥ 18 anos; pacientes sem contra-indicações clínicas ou limitações físicas para prática de exercícios; com disfunção ventricular esquerda e fração de ejeção $\leq 45\%$ pela ecocardiografia, conforme o método de Simpson, assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.1.2 Critérios de Exclusão

Episódio recente (<1 mês) de fibrilação ventricular; fibrilação atrial; doenças concomitantes limitando o prognóstico; valvopatia grave (estenose ou insuficiência aórtica, estenose mitral); doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou asma brônquica grave; uso de xantinas ou derivados 24 h antes do início do protocolo; gravidez ou lactação; doença do nó sinusal ou bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro grau; hipertensão arterial sistêmica não controlada, definida por pressão arterial sistólica maior que 180 mmHg e diastólica maior que 110 mmHg em repouso; pacientes com conhecida hipersensibilidade ao octafluoropropano (gás que compõe o contraste ecocardiográfico); pacientes portadores de *shunts* cardíacos; pacientes portadores de hipertensão arterial pulmonar grave; doença arterial coronária; pacientes com ecocardiograma transtorácico inadequado para avaliar a contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo em repouso; desistência do PRCVEFS ou aderência menor que 85% de presença nas sessões de reabilitação; desistência de realizar qualquer dos exames de entrada ou de saída para os pacientes de ambos os grupos.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de um estudo prospectivo, randomizado, controlado e cego, onde os pacientes portadores de DVE inicialmente realizaram EPMTR para

avaliação da RFM e ergoespirometria, posteriormente foram encaminhados para um PRCVEFS, mantendo o tratamento clínico já prescrito inalterado (Grupo Treinamento) ou para se manterem apenas sob o tratamento clínico já prescrito inalterado (Grupo Controle) durante 16 semanas. Finalmente, foram submetidos a nova EPMTR e ergoespirometria para verificar o comportamento da RFM e parâmetros ergoespirométricos do Grupo Treinamento e Grupo Controle (Figura 3).

Desenho do estudo

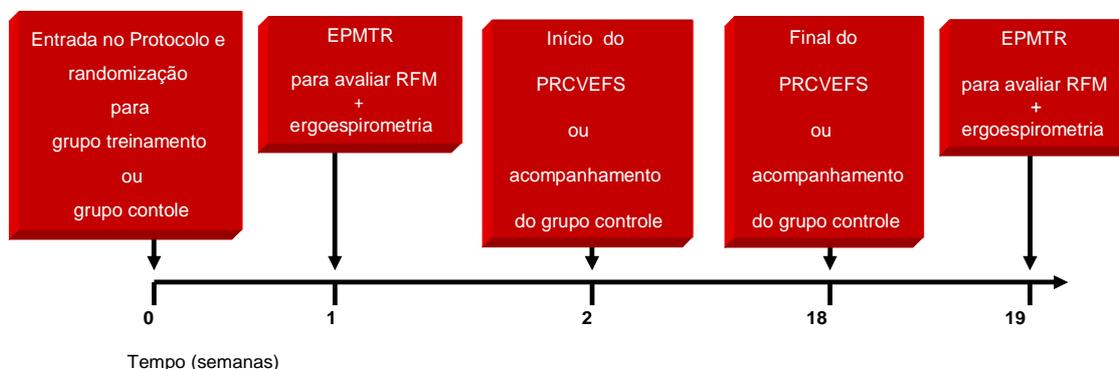


Figura 3 - Desenho do estudo

3.3 ECOCARDIOGRAMA NO ESTADO BASAL E COM PERFUSÃO MIOCÁRDICA EM TEMPO REAL

Os estudos ecocardiográficos transtorácicos basal e sob estresse farmacológico pelo dipiridamol com uso de contraste por microbolhas foram realizados com aparelho Sonos 7500, da Philips Medical System, equipado com transdutor transtorácico de banda larga S3 (1.8 - 3.6) MHz para avaliação da RFM. As imagens ecocardiográficas foram gravadas em fita VHS e em disco óptico.

Para todos os pacientes estudados foi requisitado jejum de 6 horas antes do exame e abster-se de comidas e bebidas que contêm xantina por pelo menos 24 horas antes do estudo. Todas as medicações utilizadas pelos pacientes foram mantidas no dia do exame e anotadas em seus registros.

3.3.1 Ecocardiograma no estado basal

A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pela motilidade regional de parede no estado basal, pela fração de ejeção e os volumes sistólico e diastólico finais foram calculados pelo exame bidimensional, planos duas e quatro câmaras pelo método de Simpson.

A função diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pelo Doppler pulsado, medindo-se a velocidade do fluxo mitral no plano apical 04

câmaras, com o tamanho de amostra fixado em 2 mm e posicionado adjacente às extremidades das cúspides da valva mitral em diástole. Foram analisadas a velocidade diastólica de pico precoce (onda E), a velocidade de pico tardio (onda A), e a razão entre elas. Baseado nas medidas do Doppler, cinco padrões de velocidade do fluxo mitral foram definidos: padrão normal, caracterizado por razão das velocidades E/A entre 1 e 2 e sem reversão após manobra de Valsalva; o padrão de alteração de relaxamento, caracterizado por razão das velocidades E/A menor que 1; padrão pseudonormal, caracterizado por razão das velocidades E/A entre 1 e 2 e reversível para menor que 1 após manobra de Valsalva; padrão restritivo reversível, caracterizado pela razão das velocidades E/A maior que 2 e com redução da diferença de velocidades reversível por manobra de Valsalva; e padrão restritivo irreversível, caracterizado pela razão das velocidades E/A maior que 2 e sem redução da diferença de velocidades após manobra de Valsalva.

3.3.2 Reserva de Fluxo Miocárdico pela Ecocardiografia com Perfusão Miocárdica em Tempo Real (EPMTR)

A ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) utiliza índice mecânico muito baixo, ao redor de 0,2, assim como baixa frequência de pulsos ultra-sônicos. Normalmente, um transdutor emite de

30 a 120 pulsos de ultra-som por segundo, enquanto que na EPMTR a frequência de pulso emitida é em torno 25 pulsos por segundo.

Todas estas características diminuem a destruição de microbolhas pelo ultra-som e determinam alta sensibilidade na detecção das mesmas, possibilitando a observação de perfusão miocárdica em tempo real. Durante a imagem contínua de perfusão com baixo índice mecânico, a emissão de um único pulso de ultra-som com alta energia ("flash") leva à destruição completa das microbolhas no miocárdio e permite a avaliação do reenchimento do miocárdio pelo contraste (Figura 4).⁽⁵³⁾

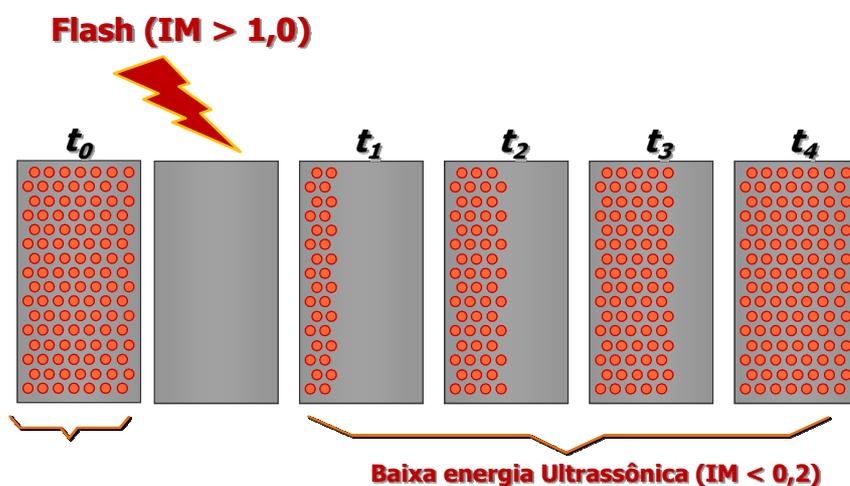


Figura 4 - Ilustração do modelo de avaliação da perfusão miocárdica onde, com infusão contínua de contraste, ocorre saturação do miocárdio pelas microbolhas. Com a aplicação de pulsos ultra-sônicos de alta energia (flash) ocorre a destruição das microbolhas no miocárdio e o subsequente reenchimento de acordo com Kaul et al. Circulation 97:473-483, 1998. t=tempo; IM= Índice Mecânico

O reenchimento das microbolhas no miocárdio em função do tempo pode, então, ser medido pelo aumento da intensidade acústica a cada quadro da seqüência de imagens, o que resulta em uma curva de intensidade acústica pelo tempo de reenchimento do miocárdio pelas microbolhas e que pode ser matematicamente aproximada pela função abaixo:

$$y = A \cdot (1 - e^{-B \cdot t}) \text{ onde,}$$

- t é o instante de tempo;
- y é a intensidade acústica no instante de tempo t ;
- A é a intensidade acústica no platô (concentração máxima das microbolhas);
- B é a taxa de reenchimento das microbolhas (taxa de crescimento de y).
- e representa o reenchimento das microbolhas em função do tempo.

Assim, o parâmetro A é proporcional ao volume sanguíneo na microcirculação miocárdica e o parâmetro B é proporcional à velocidade sanguínea na microcirculação miocárdica, sendo que o produto $A \times B$ seria, conseqüentemente, proporcional ao fluxo sanguíneo miocárdico.⁽⁵⁴⁾

A partir de tais princípios, desenvolveram-se programas computacionais específicos para a quantificação do contraste miocárdico,

permitindo 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, desse modo, a quantificação da RFM (Figura 5).

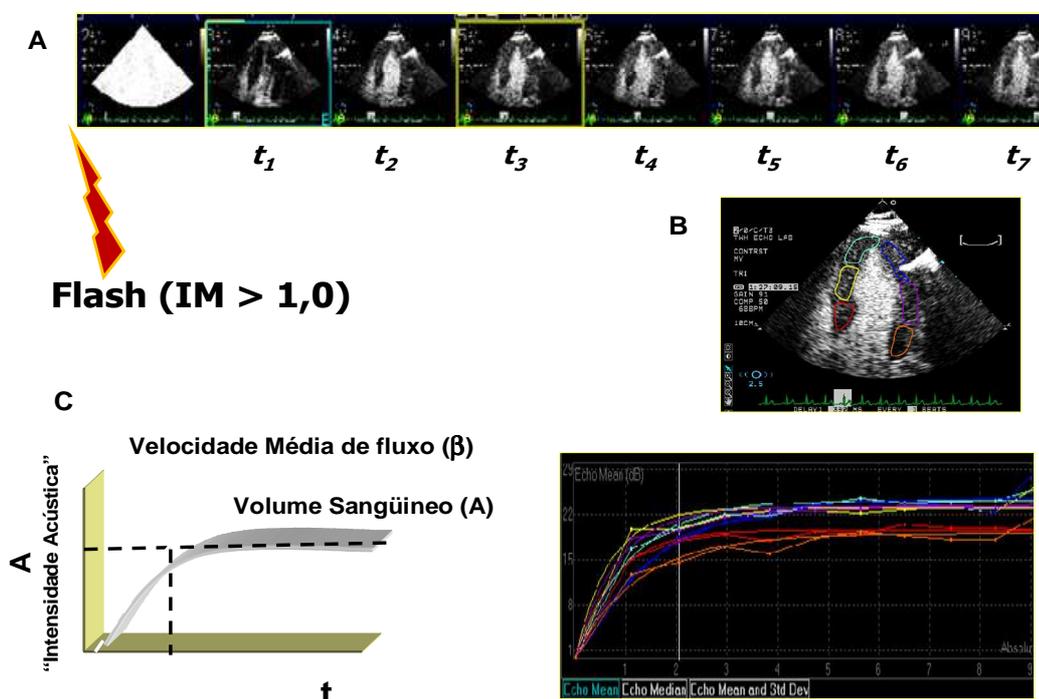


Figura 5- Demonstração do preenchimento miocárdico pelas microbolhas nos batimentos seguintes a um *Flash* (A) e método de cálculo do fluxo miocárdico regional pela EPMTR (B) e gráfico representando a curva de intensidade acústica obtida por métodos quantitativos em função do tempo, com o platô de intensidade acústica **A** refletindo o volume sanguíneo miocárdico e **B** representando a velocidade de preenchimento do miocárdio pelas microbolhas (C). Wei et al. Circulation 103:2560-5, 2001

O ventrículo esquerdo foi avaliado em três planos ecocardiográficos padrões: apicais quatro, duas e três câmaras, definindo-se 17 segmentos

miocárdicos, conforme recomendações do *American Heart Association Committee on standards* (Figura 6).⁽⁵⁵⁾

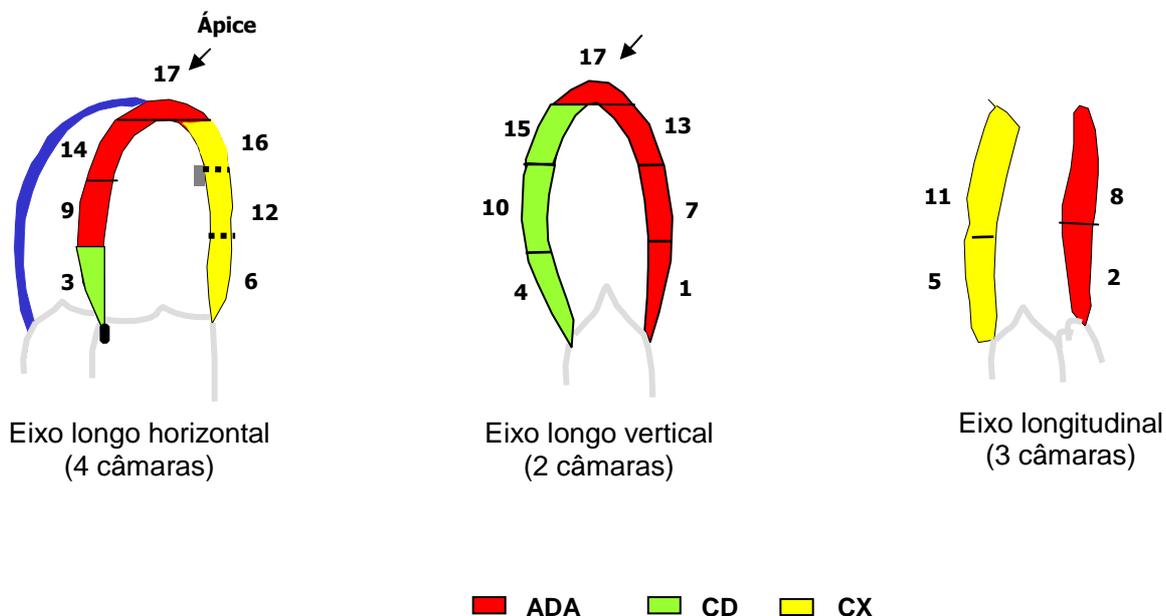


Figura 6- Plano apical 4, 2 e 3 Câmaras, com divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos, segundo recomendações do *Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association 2002*. Cerqueira et.al, *Circulation* 2002;105:539-42

A avaliação da perfusão miocárdica pela EPMTR em repouso foi feita em seguida, com administração do contraste DEFINITY® (Bristol-Myers Squibb Medical Imaging, Inc.), diluindo-se 1,5 ml de Definity em 58,5 ml de Soro Fisiológico 0,9% e mantendo infusão contínua, por via endovenosa periférica nas fases de repouso, pico e recuperação da EPMTR. Em seguida à fase de repouso, foi administrado dipiridamol, por via endovenosa periférica utilizando um segundo acesso venoso, diferente do acesso usado para infusão do contraste ecocardiográfico. Durante a infusão do dipiridamol

foi avaliada novamente a perfusão miocárdica pela EPMTR em repouso. O tempo de administração de dipiridamol foi de 10 minutos, seguindo o protocolo de 0,56 mg/Kg em 04 minutos, 04 minutos sem infusão da droga e 0,28 mg/Kg em 02 minutos, com obtenção de todas as imagens ecocardiográficas ao final da infusão.

A dose cumulativa de dipiridamol foi, portanto, de 0,84 mg/kg em dez minutos. O protocolo farmacológico foi finalizado com a infusão de aminofilina (70-240mg em 1 a 3 minutos) para reversão dos efeitos do dipiridamol.

Pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e sintomas foram anotados imediatamente antes e durante cada estágio da infusão do contraste e dipiridamol.

Eletrocardiogramas de 12 derivações foram realizados antes e após cada estágio ou a qualquer momento caso o paciente tivesse apresentado dor precordial ou alterações ecocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica (Figura 7).

Ao final dos exames, todos os pacientes permaneceram em observação e monitorização clínica por um período mínimo de 30 minutos.

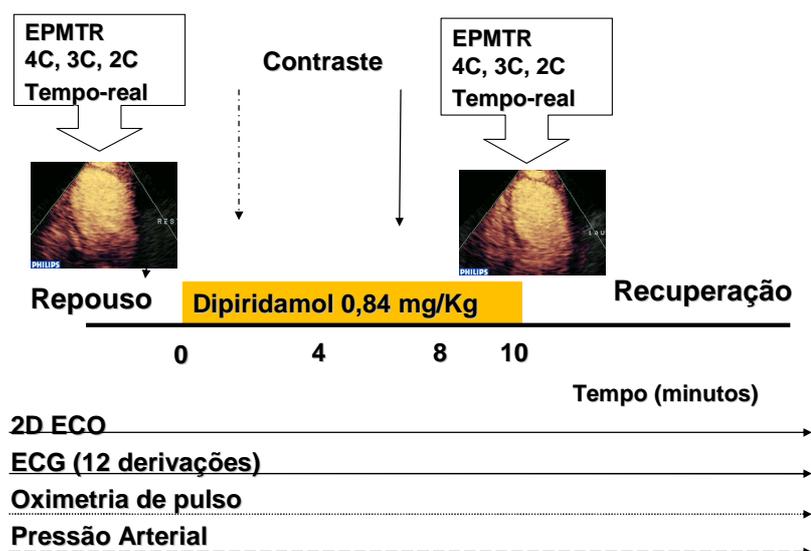


Figura 7- Protocolo de estudo de ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR), sob estresse pelo dipiridamol. As imagens nos planos apical quatro câmaras (4C), três câmaras (3C) e duas câmaras (2C) foram adquiridas no estado basal e após a infusão de dipiridamol, com monitorização da frequência cardíaca, pressão arterial sistêmica, eletrocardiograma e oximetria de pulso

3.3.3 Determinação quantitativa da perfusão miocárdica pelo contraste ecocardiográfico

A determinação quantitativa da perfusão miocárdica foi realizada através de um *software* específico (Q-Lab 3.0, Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA). A intensidade acústica de sinal e a velocidade de reenchimento da microcirculação pelas microbolhas foram quantificadas nos planos apical de quatro, duas e três câmaras, tanto em repouso como durante o estresse pelo dipiridamol, no final da sístole. Foram analisadas

seqüências de imagens digitais contendo um mínimo de 15 ciclos cardíacos, desde o *flash* ecocardiográfico até o 15º batimento (Figura 8).

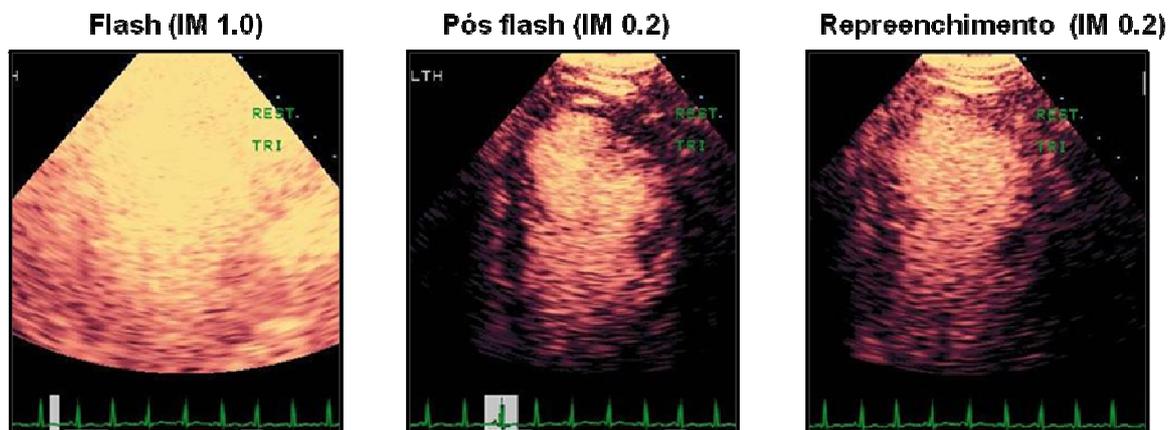


Figura 8- Características do aparelho ecocardiográfico e seus respectivos ajustes, para que com a interação do ultra-som com o contraste possa ser obtida a seqüência de imagens desde o *flash* de alta energia com destruição completa das microbolhas, até o reenchimento do miocárdio

Inicialmente, foi feito um alinhamento das imagens ao final da sístole, e, então, foram colocadas regiões de interesse transmuralis nos diferentes territórios arteriais, com o cuidado de evitar os bordos endocárdicas e epicárdicas para que a intensidade do sinal fosse analisada de forma correta, não refletindo a intensidade acústica de regiões não pertencentes ao miocárdio (Figura 9).

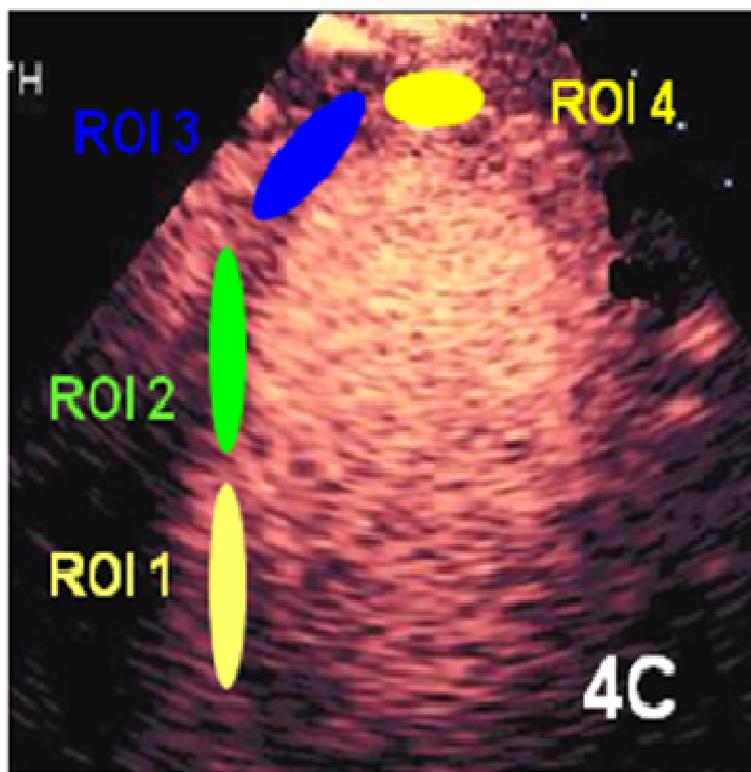


Figura 9- Imagem do plano apical de quatro câmaras, obtido pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real, mostrando a colocação de regiões de interesse (ROI) nos diferentes segmentos miocárdicos

A intensidade de sinal a cada quadro após o *flash* foi colocada em uma função exponencial descrita como: $y = A (1 - e^{-\beta t})$, onde y é a intensidade acústica total no tempo t , A é a intensidade acústica total no platô e representa o volume sanguíneo microvascular do miocárdio, e β reflete a taxa de aumento da intensidade acústica e representa a velocidade de preenchimento do miocárdio pelas microbolhas. O parâmetro “A” foi subsequentemente normalizado (A_n) pela intensidade acústica do volume sanguíneo da cavidade ventricular utilizando-se a seguinte equação descrita por Peltier e colaboradores:⁽⁵⁶⁾

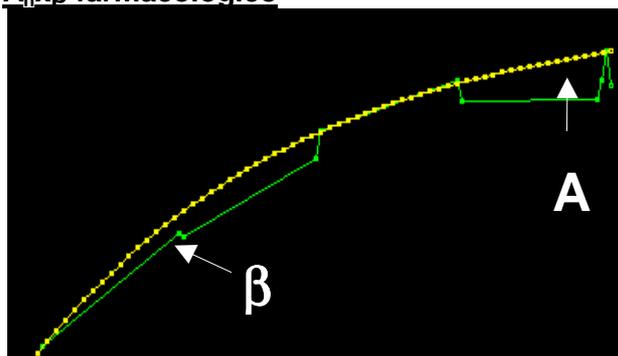
$$A_n = 10^{([A - \text{blood pool}]/10)} \times 100$$

Finalmente, foi calculado o fluxo sanguíneo miocárdico, obtido pelo produto $A_n \times \beta$.

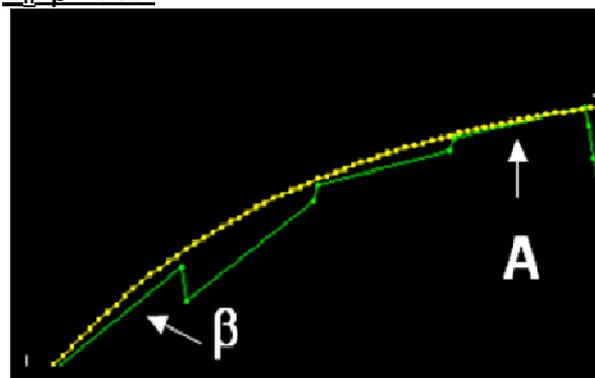
A reserva $A_n \times \beta$, definida como a razão entre o fluxo sanguíneo miocárdico durante a infusão de dipiridamol e o fluxo sanguíneo miocárdico no estado basal, reflete a RFM.

Além da RFM, determinou-se por meio da mesma razão as reservas de velocidade de fluxo miocárdico (reserva β) e de volume microvascular (reserva A_n) (Figura 10).

$A_n \times \beta$ farmacológico



$A_n \times \beta$ Basal



$$RFM = \frac{A_n \times \beta \text{ farmacológico}}{A_n \times \beta \text{ basal}}$$

Figura 10- Cálculo da RFM a partir do Q-Lab (Philips Medical Systems), onde temos o Platô de intensidade acústica (A_n), Velocidade de replechimento (β) e Fluxo sanguíneo miocárdico ($A_n \times \beta$)

Os valores médios das reservas para cada variável analisada (A_n , β e $A_n \times \beta$) em cada grupo de pacientes estudados (Treinamento e Controle) corresponderam aos valores obtidos a partir da média das reservas de cada paciente. Estas, por sua vez eram calculadas por meio da média das reservas de cada um dos segmentos quantificados. Assim sendo, quando um segmento, em qualquer fase do estudo (basal, dipiridamol tanto para o exame inicial como para o final) não fosse analisável, o segmento era considerado como inexecutável e, portanto, não era computado na análise final.

3.4 ERGOESPIROMETRIA

Foi realizado inicialmente um eletrocardiograma em repouso utilizando-se as doze derivações. A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório. Em seguida, os indivíduos realizaram um teste ergométrico, em bicicleta ergométrica (Cicloergômetro modelo 360, EMBREEX, Brasil), seguindo protocolo de rampa com aumento constante de carga (watts) a cada minuto até a exaustão, sendo os incrementos de carga calculados pela carga máxima predita (menos 10% e dividida por 10 minutos). Os protocolos de carga utilizados foram 5,0 – 7,5 e 10 watts.

Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiograma, com as doze

derivações simultâneas. A frequência cardíaca (FC) foi registrada em repouso, ao final de cada minuto de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que comprometesse o protocolo experimental, o indivíduo seria excluído do estudo. A avaliação da capacidade aeróbia máxima foi realizada através da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico).

Simultaneamente ao teste de esforço, o paciente estava conectado a um ergoespirômetro computadorizado, Vmax 229 Pulmonary Function - Cardio-Pulmonary Exercise Testing Instruments (SensorMedics, Bilthoven, The Netherlands), por um sistema de válvula e sensor onde a ventilação pulmonar (VE) era medida a cada expiração. Através de sensores de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) foram analisadas as concentrações de O_2 e CO_2 , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da VE e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO_2 e a produção de CO_2 . VO_2 pico foi considerado o consumo de O_2 obtido no pico do exercício, quando o indivíduo não mais conseguiu continuar o exercício.

Além da determinação da capacidade funcional máxima do paciente, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR) que foram utilizados para prescrição da intensidade de treinamento físico. O LA foi considerado no minuto em que o paciente apresentou valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio de pressão no final da expiração ($P_{et}O_2$) mais

baixos, isto é, antes de iniciarem um aumento progressivo e incremento não-linear do valor da razão de troca respiratória (RER).

O PCR foi considerado no minuto em que o indivíduo apresentou valores de equivalente ventilatório de CO₂ (VE/VCO₂) mais baixos, isto é, antes de iniciar um aumento progressivo nessa razão e pressão parcial de CO₂ no final da expiração (PetCO₂) mais alto, isto é, antes de iniciar uma queda progressiva nessa resposta.

3.5 PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO

Uma sessão de treinamento físico para pacientes com insuficiência cardíaca deve conter 05 minutos de exercícios de flexibilidade e alongamento muscular, 30 a 40 minutos de exercício aeróbio em bicicleta ergométrica ou esteira rolante, 15 minutos de exercícios de resistência muscular localizada e 05 minutos de relaxamento.

Após as avaliações iniciais os pacientes foram submetidos a um período de 16 semanas de treinamento físico, com incremento da carga de exercício inicial definida pelos parâmetros da ergoespirometria, com uma frequência de 3 sessões semanais.

Após o término do protocolo de treinamento todos os pacientes foram submetidos a nova ergoespirometria e EPMTR.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). Sua associação foi avaliada por meio do teste qui-quadrado ou do teste exato de Fisher.

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

Para comparação entre os grupos foram utilizados teste t-Student ou ANOVA.

Toda a análise dos dados foi realizada com o programa SPSS 13.0 para Windows (SPSS Inc. Chicago, IL).

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Dos 40 pacientes inicialmente incluídos no estudo, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foram randomizados para participar de um PRCVEFS e manterem o tratamento farmacológico que estavam utilizando (Grupo Treinamento), ou manterem apenas o tratamento farmacológico que estavam utilizando (Grupo Controle), ambos por um período de 16 semanas. Destes, 09 foram excluídos do protocolo conforme critérios estabelecidos nesta pesquisa (05 fizeram a EPMTR mas não fizeram a ergoespirometria; 02 tinham imagens obtidas pela Ecocardiografia inadequadas para avaliação da RMC; 01 com BAV de segundo grau no ECG prévio ao início do Dipiridamol e 01 indivíduo apresentou broncoespasmo no momento do exame, sem história progressiva de asma brônquica). Trinta e um indivíduos iniciaram o protocolo, sendo que 16 estavam randomizados para o Grupo Treinamento e 15 para o Grupo Controle. Após o início do acompanhamento destes grupos, foram excluídos 03 pacientes do Grupo Treinamento (02 por imagens da EPMTR inapropriadas para avaliação da RMC após concluírem o treinamento e 01 por não concluir o programa de treinamento) e 05 pacientes do Grupo Controle por não terem retornado para realizar a EPMTR e a Ergoespirometria de acompanhamento evolutivo após as 16 semanas. Portanto o estudo foi completamente concluído com 23

pacientes, sendo 13 no Grupo treinamento e 10 no Grupo Controle (Figura 11).

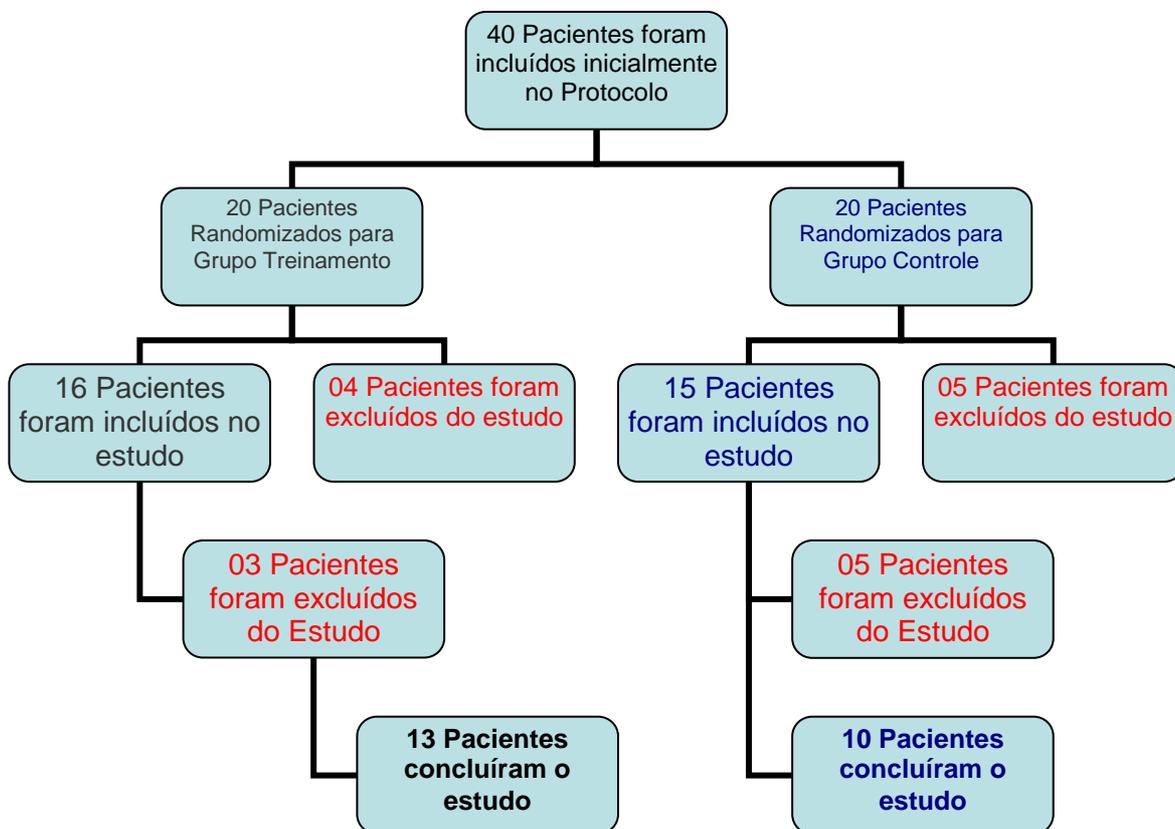


Figura 11- Dos 40 pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para entrada no Protocolo de Pesquisa apenas 23 concluíram o estudo (13 no Grupo Treinamento e 10 no Grupo Controle)

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Dos 23 pacientes que concluíram o estudo, a idade média foi de 55 ± 12 , sendo 13 do Grupo Treinamento, com idade média de 53 ± 13 anos e 10 do Grupo Controle, com idade média de 59 ± 12 anos. Houve diferença

estatisticamente significativa entre os grupos apenas quanto à prevalência do sexo masculino no Grupo Treinamento. Os antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemia, tabagismo e Doença de Chagas foram obtidos pela história clínica e por dados do prontuário médico. As características clínicas dos grupos treinamento e controle, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1- Dados clínicos dos pacientes do Grupo Controle e Grupo Treinamento

	Grupo Treinamento (n = 13)	Grupo Controle (n = 10)
Idade (anos)	53 ± 13	59 ± 12
Sexo Masculino	9 (69%)	4 (40%) *
IMC (Kg/m ²)	27 ± 2	26 ± 2
Tabagismo	2 (15%)	1 (10%)
Dislipidemia	5 (38%)	5 (50%)
Hipertensão arterial	11 (85%)	9 (90%)
Diabete melito	2 (15%)	3 (30%)
Doença de Chagas	4 (31%)	1 (10%)

Dados expressos como média ± desvio padrão ou número (porcentagem) de pacientes.

* = p < 0,05 entre grupos treinamento e controle. IMC = Índice de Massa Corpórea.

Todos estavam clinicamente compensados com terapêutica farmacológica, utilizando digital, inibidor da enzima de conversão da angiotensina (I-ECA), bloqueador β adrenérgico (Beta bloqueador), antagonista dos receptores AT I da angiotensina II (BRA), espironolactona e outros diuréticos (Tabela 2).

Tabela 2- Terapêutica farmacológica utilizada nos pacientes do Grupo Treinamento e Grupo Controle

Medicações em uso	Grupo	Grupo
	Treinamento	Controle
Inibidor da enzima de conversão da Angiotensina (I-ECA)	13 (100%)	07 (70%)
Beta-bloqueador	13 (100%)	10 (100%)
Digital	05 (38%)	04 (40%)
Espironolactona	11 (85%)	04 (40%)
Diuréticos (Furosemida e/ou Hidroclorotiazida)	11 (85%)	09 (90%)
Diuréticos (Espironolactona + Furosemida e/ou Hidroclorotiazida)	13 (100%)	10 (100%)
Antagonista dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA)	03 (23%)	03 (30%)

Dados expressos com números e % (Porcentagem) de pacientes. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos treinamento e controle

4.2.1 Ecocardiograma Transtorácico dos grupos Treinamento e Controle

As medidas lineares das estruturas cardíacas, do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, do volume sistólico final do ventrículo esquerdo e da FEVE obtidas pelo ecocardiograma transtorácico em repouso estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3- Dados ecocardiográficos dos pacientes do Grupo Controle e Grupo Treinamento

	<i>Grupo Treinamento</i>		<i>Grupo Controle</i>	
	Início do Protocolo	Final do Protocolo	Início do Protocolo	Final do Protocolo
DDVE (cm)	6,26 ± 0,89	6,26 ± 0,85	6,38 ± 0,49	6,41 ± 0,51
DSVE (cm)	5,12 ± 0,99	4,94 ± 0,96	5,47 ± 0,59	5,43 ± 0,63
Septo (cm)	0,99 ± 0,19	0,96 ± 0,16	0,97 ± 0,17	0,95 ± 0,18
Parede (cm)	0,99 ± 0,19	0,96 ± 0,16	0,97 ± 0,17	0,95 ± 0,18
Aorta (cm)	3,21 ± 0,37	3,23 ± 0,36	3,18 ± 0,37	3,27 ± 0,36
Átrio esquerdo (cm)	4,20 ± 0,54	4,23 ± 0,49	4,45 ± 0,54	4,36 ± 0,49
VDF (ml)	260 ± 137	259 ± 130	263 ± 61	267 ± 64
VSF (ml)	173 ± 118	167 ± 105	197 ± 50	199 ± 52
FEVE (%)	26 ± 14	26 ± 13	26 ± 6	27 ± 6

Dados expressos como média \pm desvio padrão. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos treinamento e controle ou entre os exames de início e final do protocolo. DDVE = Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE = Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; VDF = Volume Diastólico Final; VSF= Volume Sistólico Final; FEVE = Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo pelo método de Simpson.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos Treinamento e Controle quanto às medidas do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, espessura diastólica do septo interventricular, espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo, diâmetro da raiz da aorta durante a diástole, diâmetro do átrio esquerdo em sístole, do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, do volume sistólico final do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo calculada pelo método de Simpson.

Houve melhora da função diastólica do ventrículo esquerdo no Grupo Treinamento, onde se observou, no ecocardiograma pré-treinamento, disfunção diastólica grau I em 77% dos pacientes, disfunção diastólica grau II em 15% dos pacientes e disfunção diastólica grau III em 8% dos pacientes. No ecocardiograma pós-treinamento, disfunção diastólica grau I em 92% dos pacientes e disfunção diastólica grau II em 8% dos pacientes ($p < 0,05$). No Grupo Controle houve piora da função diastólica do ventrículo esquerdo, onde se observou, no ecocardiograma de entrada no protocolo de pesquisa (condição pré), disfunção diastólica grau I em 60% dos pacientes e disfunção diastólica grau II em 40% dos pacientes, e no ecocardiograma de conclusão do protocolo de pesquisa (condição pós), disfunção diastólica

grau I em 50% dos pacientes, disfunção diastólica grau II em 40% dos pacientes e disfunção diastólica grau III em 10% dos pacientes ($p = \text{NS}$); conforme a (Figura 12).

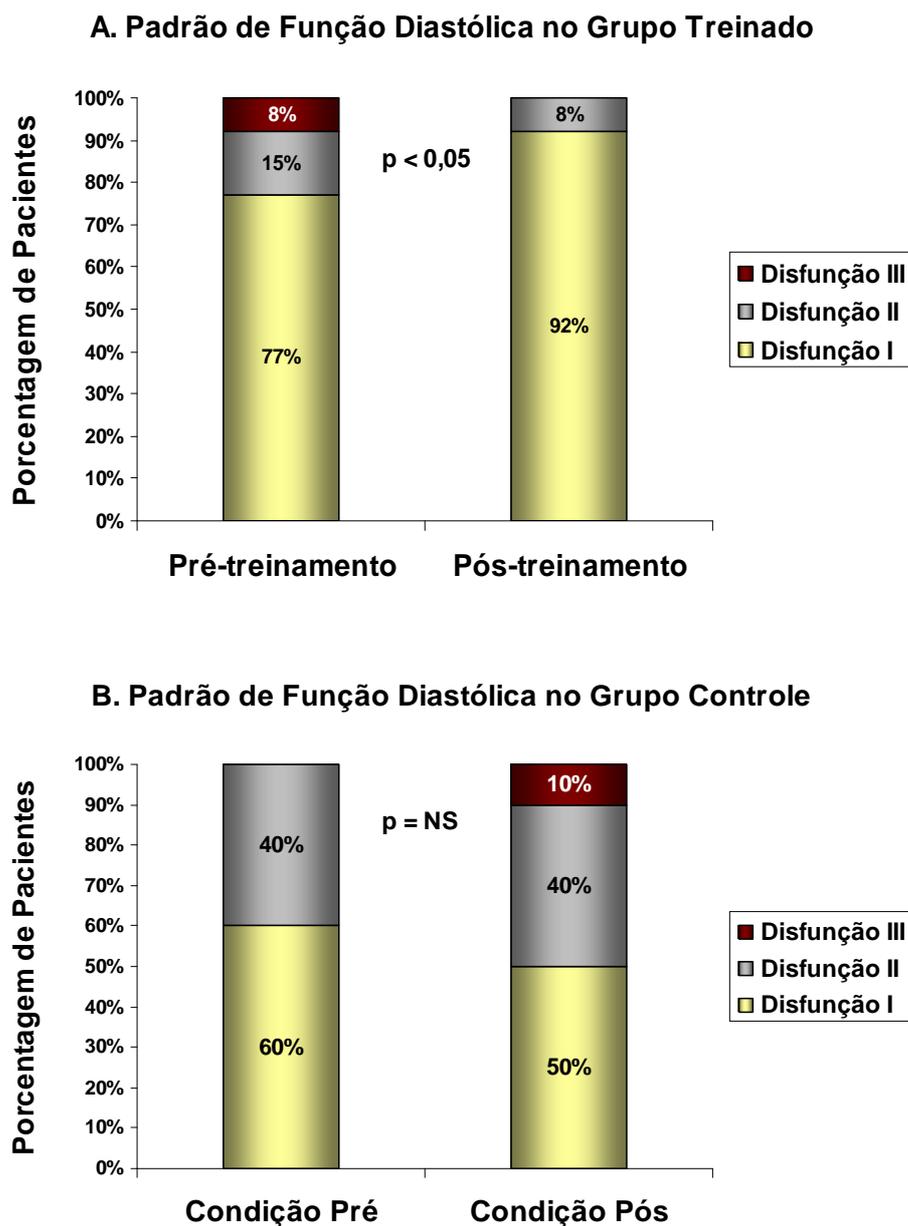


Figura 12- Padrão de função diastólica obtida pela ecocardiografia Doppler nos grupos treinado (A) e controle (B)

4.3 DADOS HEMODINÂMICOS

O comportamento hemodinâmico no estado basal, no pico do estresse e na recuperação, observado durante a EPMTR sob estresse pelo dipiridamol está demonstrado na Tabela 4. Não houve diferença estatisticamente significativa nas frequências cardíacas basal, pico do dipiridamol e recuperação; também não houve diferença estatisticamente significativa na pressão arterial sistólica de recuperação, duplo produto no pico do dipiridamol e no duplo produto da recuperação. Houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo Pré-treinamento e Grupo Controle na condição pré, na pressão arterial sistólica no pico do dipiridamol, pressão arterial diastólica no pico do dipiridamol e na pressão arterial diastólica na recuperação. Houve diferença estatisticamente significativa entre o Grupo Pós-treinamento e Grupo Controle na condição pós, na pressão diastólica no pico do dipiridamol. Houve diferença estatisticamente significativa no Grupo Controle em condição pré e condição pós, na pressão arterial sistólica basal, pressão arterial diastólica basal e no duplo produto basal. Não houve diferença estatisticamente significativa entre Pré-treinamento e Pós-treinamento quanto a pressão arterial sistólica basal, pressão arterial diastólica basal e duplo produto (Tabela 4).

Tabela 4- Dados hemodinâmicos dos pacientes dos grupos treinamento e controle, submetidos à ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pelo dipiridamol

	Grupo Treinamento (n = 13)		Grupo Controle (n = 10)	
	Início do Protocolo	Final do Protocolo	Início do Protocolo	Final do Protocolo
FC Basal (bpm)	68±15	69±15	72±14	67±15
PAS Basal (mmHg)	135±23	132±21	142±28	126±16¶
PAD Basal (mmHg)	81±15	78±11	88±20	76±15¶
DP Basal (mmHg/min)	9387±3047	9200±2696	10459±3493	9390±2072¶
FC Dipiridamol (bpm)	82±14	82±14	83±19	85±15
PAS Dipiridamol (mmHg)	115±15	121±18	132±18*	129±15
PAD Dipiridamol (mmHg)	66±10	69±11	82±13*	81±13†
DP Dipiridamol (mmHg/min)	9455±2045	10048±2584	10898±2897	10929±2276
FC Recuperação (bpm)	78±12	78±12	79±14	76±14
PAS Recuperação (mmHg)	119±20	124±17	130±16	128±17
PAD Recuperação (mmHg)	69±10	72±11	80±13*	78±13
DP Recuperação (mmHg/min)	9479±2879	9796±2586	10221±2233	9654±2365

Valores expressos em média e desvio padrão. FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; DP = duplo produto. * p<0,05 entre grupos treinamento e controle no início do protocolo. † = p<0,05 entre grupos treinamento e controle no final do protocolo. ¶ = p<0,05 no Grupo Controle entre início do protocolo e final do protocolo. Não houve diferença entre início e final do protocolo no Grupo Treinamento.

4.4 EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos observados na EPMTR estão descritos na Tabela 5. Oito pacientes apresentaram extra-sístoles ventriculares no pré-treinamento (61%), seis no pós treinamento (46%), três no Grupo Controle em condição pré (30%) e quatro no Grupo Controle em condição pós (40%). Nenhum paciente apresentou complicações como taquicardia ventricular, taquicardia supra-ventricular, fibrilação atrial, flutter atrial, hipotensão arterial, hipertensão arterial e dor precordial. Os exames foram bem tolerados e nenhum paciente apresentou complicações maiores relacionadas com o estresse pelo dipiridamol ou com o uso do contraste.

Tabela 5- Efeitos adversos observados durante a ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pelo dipiridamol nos grupos treinamento e controle

Variáveis	Grupo Treinamento (n = 13)		Grupo Controle (n = 10)	
	Eco inicial	Eco Final	Eco Inicial	Eco final
Extra-sístoles ventriculares	8 (61%)	6 (46%)	3 (30%)	4 (40%)
Cefaléia	4 (31%)	4 (31%)	2 (20%)	2 (20%)
Náusea	1 (8%)	1 (8%)	0	0

Valores expressos como número (%) de pacientes.

4.5 ANÁLISE QUANTITATIVA DO FLUXO SANGÜÍNEO MIOCÁRDICO

Os parâmetros de perfusão pelo contraste A_n , β e $A_n \times \beta$ foram quantificados no estado de repouso e durante o pico de estresse pelo dipiridamol em cada fase do estudo, e serviram de base para o cálculo das reservas de fluxo de cada um dos segmentos miocárdicos, sendo respectivamente, a reserva de volume sanguíneo microvascular (reserva A_n), a reserva de velocidade de fluxo (reserva β) e a RFM (reserva $A \times \beta_n$). Na tabela 6 observa-se os valores médios e desvios padrão das médias destas variáveis.

Tabela 6- Valores médios e desvios padrão das médias de A_n , β e $A_n \times \beta$ no estado de repouso e durante o pico de estresse pelo dipiridamol em cada fase do estudo para os dois grupos de pacientes

Grupo Treinamento									
	<i>Exame Inicial</i>				<i>Exame Final</i>				
	<u>Basal</u>		<u>Dipiridamol</u>		<u>Basal</u>		<u>Dipiridamol</u>		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
A_n (dB)	5,42	0,82	6,42	0,93	4,16	0,5	5,78	0,96	
β (Seg⁻¹)	0,63	0,08	0,93	0,13	0,58	0,1	1,26	0,12	
$A_n \times \beta$ (dB/Seg)	3,47	0,46	5,9	2,12	2,48	0,6	7,31	0,19	

Grupo Controle									
	<i>Exame Inicial</i>				<i>Exame Final</i>				
	<u>Basal</u>		<u>Dipiridamol</u>		<u>Basal</u>		<u>Dipiridamol</u>		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
A_n (dB)	5,27	0,74	5,9	0,95	4,45	0,7	4,69	0,49	
β (Seg⁻¹)	0,65	0,03	1,11	0,09	0,74	0,1	1,03	0,14	
$A_n \times \beta$ (dB/Seg)	3,32	0,37	6,33	0,78	3,24	0,5	4,81	0,48	

DP= desvio padrão; dB= decibél; β = beta; A_n = Intensidade acústica máxima do miocárdio (A) normalizado para a intensidade acústica máxima da cavidade ventricular esquerda.

Houve diferença estatisticamente significativa no Grupo Treinamento, com melhora da média das reservas médias de A_n após o treinamento, (Figura 13).

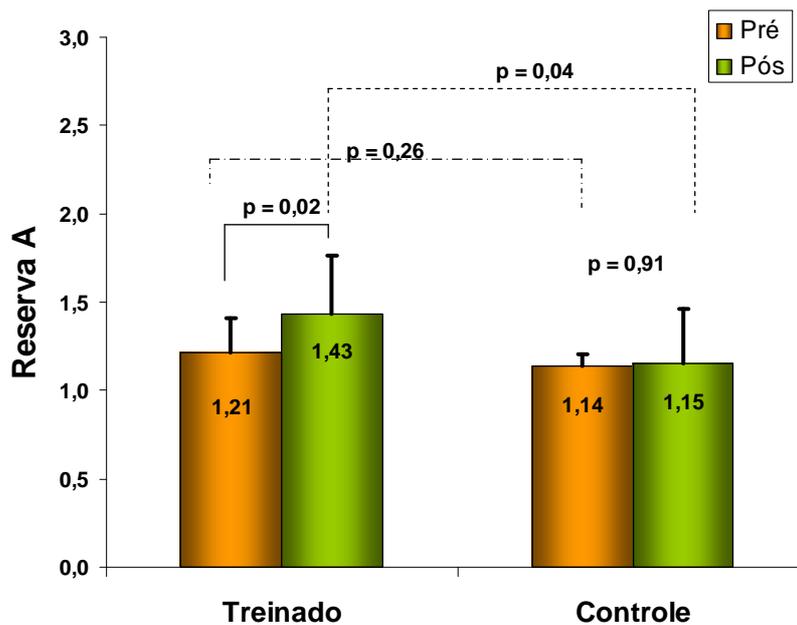


Figura 13- Reserva A_n , expressa em dB, obtida pela ecocardiografia contrastada quantitativa nos grupos treinamento e controle

Houve diferença estatisticamente significativa no Grupo Treinamento, com melhora da média das reservas médias de β (Beta) após o treinamento, (Figura 14).

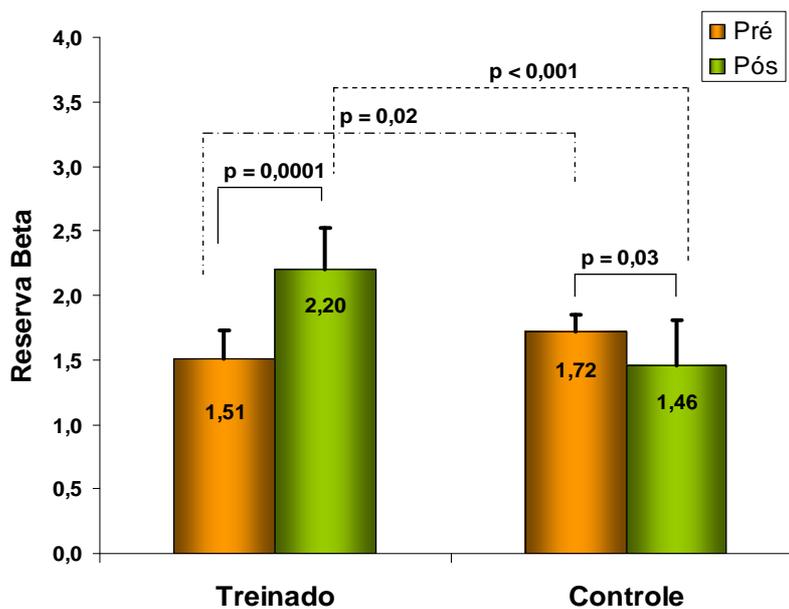


Figura 14- Reserva Beta, expressa em seg^{-1} , obtida pela ecocardiografia contrastada quantitativa nos grupos treinamento e controle

Houve diferença estatisticamente significativa no Grupo Treinamento, com melhora das médias da reservas médias de $A_n \times \beta$ (Beta) após o treinamento (Figura 15).

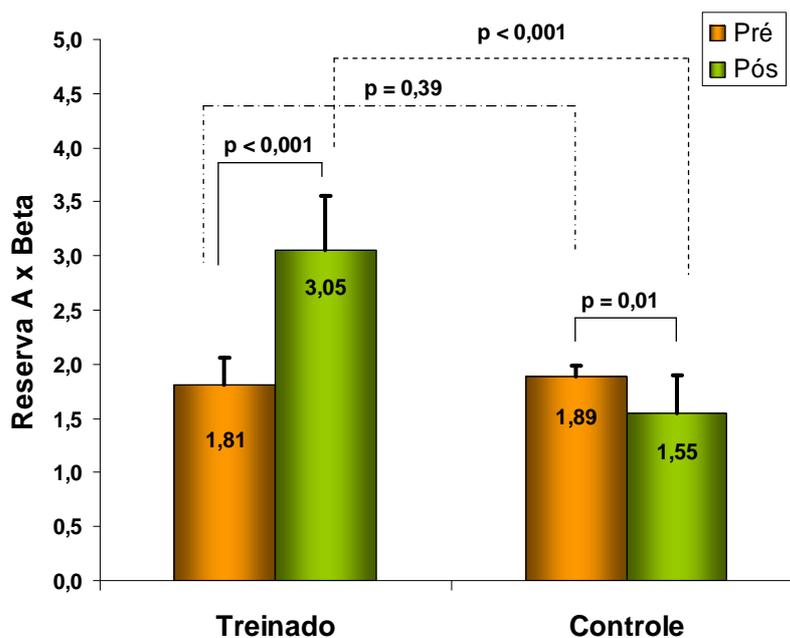


Figura 15- Reserva $A_n \times \beta$, expressa em dB/seg , obtida pela ecocardiografia contrastada quantitativa nos grupos treinamento e controle

Também houve melhora do VO₂ Pico após o treinamento neste mesmo grupo, com diferença estatisticamente significativa (Figura 16).

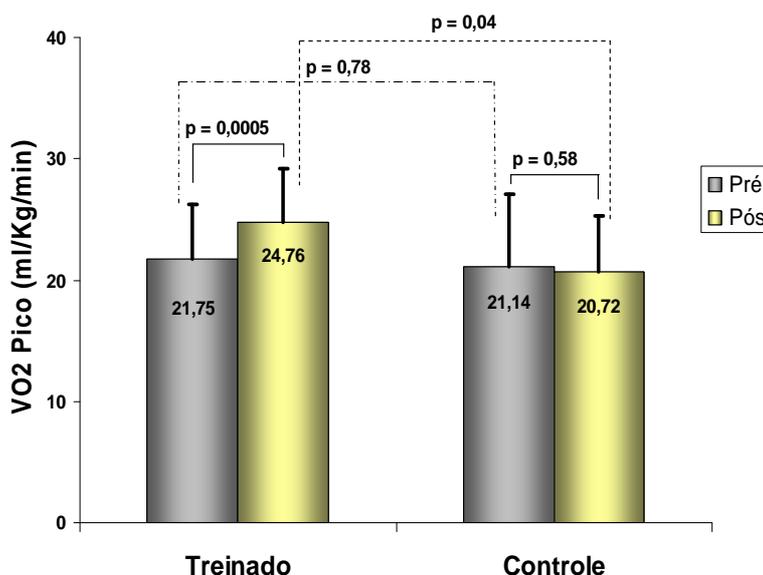


Figura 16- Consumo máximo de oxigênio (VO₂) de pico obtido pelo teste ergoespirométrico nos grupos treinamento e controle

Houve diferença estatisticamente significativa no Grupo Controle com piora das reservas β (Beta) e $A_n \times \beta$ (Beta) na condição pós. Não houve diferença estatisticamente significativa do VO₂ Pico entre as condições pré e pós, no Grupo Controle.

Quando comparamos os grupos vemos que as reservas A corrigido, β (Beta) e $A_n \times \beta$ (Beta) após as 16 semanas de protocolo, foram maiores no Grupo Treinamento que no Grupo Controle, com diferença estatisticamente significativa; e antes de iniciar o treinamento, a reserva β (Beta) estava maior

no Grupo Controle em condição pré, com diferença estatisticamente significativa.

5 DISCUSSÃO

A insuficiência cardíaca por DVE é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Fatores que contribuem para aumentar a incidência desta condição incluem melhor tratamento de pacientes com infarto agudo do miocárdio e aumento da longevidade da população. Nos últimos vinte anos, houve um grande progresso no desenvolvimento de medidas farmacológicas, cirúrgicas e não farmacológicas para o tratamento da insuficiência cardíaca por DVE, sendo que muitas pesquisas vêm sendo realizadas para um melhor entendimento do benefício de um PRCVEFS traz aos pacientes que têm esta condição clínica.

Em 1990, Coats e colaboradores⁽⁵⁷⁾ realizaram o primeiro estudo prospectivo com exercícios domiciliares em 11 pacientes com DVE; nos anos subsequentes, outros pequenos estudos também foram publicados, todos demonstrando ganhos no consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), no débito cardíaco máximo e no balanço autonômico, com conseqüente melhora dos sintomas da DVE com os exercícios físicos regulares e contestaram a indicação de repouso no tratamento da doença.^(58 – 59)

Dois estudos recentes avaliaram os efeitos do treinamento físico em pacientes com DVE, o primeiro de revisão sistemática englobando 29 estudos envolvendo 1.126 indivíduos e o segundo realizando meta-análise de 40 estudos envolvendo 812 pacientes. A análise dos resultados comprovou melhora da qualidade de vida e aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), da distância percorrida no teste de caminhada de seis

minutos, da carga de trabalho mensurada em watts e do tempo de exercício dos participantes no primeiro estudo e reversão do remodelamento ventricular esquerdo nos participantes do segundo estudo.^(60 - 61)

5.1 A RESERVA MICROVASCULAR CORONARIANA EM PACIENTES COM DVE

Alguns estudos demonstraram que a reserva microvascular coronariana pode estar reduzida em pacientes com disfunção ventricular esquerda predominantemente sistólica.^(62 - 66) Destes, destacamos dois importantes estudos conduzidos por Picano e colaboradores, que avaliaram a reserva de fluxo coronariano medida pelo Doppler da artéria descendente anterior e a reserva contrátil, medida pelo índice do escore de motilidade parietal em pacientes com DVE de etiologia não isquêmica avaliados pela ecocardiografia sob estresse por dipiridamol, os autores observaram grande associação destas variáveis com mau prognóstico. No primeiro estudo foram avaliados 129 pacientes (85 homens, idade 62 ± 11 anos), todos com DVE de etiologia não isquêmica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% (média 32 ± 7) e em classe funcional \leq III pela classificação da NYHA. A RFC ($2,0 \pm 0,5$) foi obtida pela avaliação do fluxo da artéria coronária descendente anterior, antes e após a infusão de dipiridamol na dose de 0,84 mg/Kg. A reserva de fluxo coronário menor que 2,0

caracterizou o grupo de pacientes que tiveram pior prognóstico, considerando-se morte e piora de classe funcional durante acompanhamento de 75 meses ($p < 0,0001$). No segundo estudo foram avaliados 132 pacientes (90 homens, idade 62 ± 11 anos), todos com DVE de etiologia não isquêmica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo abaixo de 40% (média 33 ± 7) e em classe funcional \leq III pela classificação da NYHA. A RFC ($2,0 \pm 0,5$) foi obtida pela avaliação do fluxo da artéria coronária descendente anterior, antes e após dipiridamol na dose de 0,84 mg/Kg. A reserva inotrópica média medida pelo índice do escore de motilidade de parede no exame basal foi $2,0 \pm 0,33$ e após a infusão de dipiridamol foi $1,8 \pm 0,04$, $p < 0,000$). Somente 42 (32%) dos pacientes apresentaram sinais de reserva inotrópica (contrátil) caracterizada como uma redução $> 0,25$ no índice do escore de motilidade de parede no pico em relação ao exame de basal e 48 (36%) apresentaram reserva de fluxo coronário $> 2,0$. Numa análise em modelo de Cox a diferença entre os índices do escore de motilidade de parede $< 0,25$ se correlacionou com uma chance de eventos cardiovasculares (morte ou piora da classe funcional) 2,3 vezes maior e uma reserva de fluxo coronariano menor que 2,0 se correlacionou com chance de eventos cardiovasculares 2,8 vezes maior.

Na avaliação da RFM pela EPMTR deve-se considerar o tipo de vasodilatador utilizado para a medida da RFC, que sabidamente pode levar a intensidades diversas de resposta hiperêmica. A maioria dos estudos de avaliação da RFC pelo ecocardiograma transesofágico utilizou como agente vasodilatador o dipiridamol, na dose de 0,56 mg/kg, que é menos efetivo

para induzir hiperemia do que a infusão contínua de adenosina. A adenosina possui farmacocinética mais adequada que o dipiridamol (meia-vida curta) e é indutora de resposta vasodilatadora máxima semelhante à da papaverina.^(67 – 72)

Em estudo recente de LIM et al.⁽⁷³⁾ foram comparadas 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, que a RFC obtida com adenosina é maior que com uso de dipiridamol em baixa dose. No entanto, aumentando-se a dose de dipiridamol para 0,84 mg/kg, os valores de RFC obtidos foram comparáveis aos da adenosina.

Avaliando a acurácia diagnóstica da EPMTR pelo dipiridamol e sua correlação com a angiocoronariografia quantitativa, Peltier e colaboradores⁽⁵⁶⁾ estudaram a RFM de 35 pacientes por esta técnica. Verificaram um menor aumento na reserva β ($1,7\pm 0,7$ versus $2,7\pm 0,9$) e na RFM ($1,6\pm 0,7$ versus $2,7\pm 0,9$) nos pacientes com lesão coronariana > 70%. Também verificaram que um valor de corte de 2,00 para a reserva β e de 1,96 para RFM apresentaram uma acurácia diagnóstica semelhante por paciente para DAC (91%). Adicionalmente, demonstraram que havia uma ótima correlação inversa entre o grau de estenose coronariana, medida pela angiografia quantitativa, e a reserva de fluxo microvascular.

Visto que a EPMTR é um método de ecocardiografia invasiva, seguro e com boa exequibilidade, permitindo a avaliação seriada da RFC em

pacientes com DVE e baseados no trabalho de Peltier e colaboradores, optou-se pelo uso do dipiridamol em alta dose como droga indutora de hiperemia, que permitiu a avaliação da RFC em curto espaço de tempo e com poucos efeitos colaterais. Esta estratégia teve por fim avaliar mudanças sutis na RFM antes e após a reabilitação cardiovascular por exercício físico supervisionado. Adicionalmente, decidiu-se avaliar o comportamento do VO_2 de Pico verificado pela ergoespirometria em todos os pacientes e em todas as fases do estudo, por já estar consagrado na literatura como um ótimo marcador de melhora de classe funcional em pacientes com DVE submetidos a PRCVEFS.

No presente estudo, a RFM no exame de entrada do protocolo foi $1,81 \pm 0,27$ para o Grupo Treinamento e foi $1,89 \pm 0,17$ para o Grupo Controle.

No ecocardiograma inicial de todos os pacientes tanto do Grupo Treinamento como no Grupo Controle não houve diferença estatisticamente significativa com relação às medidas lineares das estruturas cardíacas, do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, do volume sistólico final do ventrículo esquerdo e da FEVE calculada pelo método de Simpson.

Com relação à avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, observou-se melhora no Grupo Treinamento ($p < 0,05$) e piora no Grupo Controle ($p = \text{NS}$).

A RFM ($A_n \times \beta$) inicial do Grupo Treinamento e Grupo Controle foi igual, respectivamente, 1,81 e 1,89 ($p = 0,39$). Na avaliação da RFM ($A_n \times \beta$)

após 16 semanas, houve expressiva melhora no Grupo Treinamento de 1,81 para 3,05 ($p < 0,001$) e piora no Grupo Controle de 1,89 para 1,55 ($p = 0,01$).

Houve melhora do VO_2 de Pico no Grupo Treinamento (21,75 ml/Kg/min para 24,76 ml/Kg/min, $p = 0,0005$) e piora no Grupo Controle de 23,94 para 23,37 ($p = 0,26$).

5.2 LIMITAÇÕES DESTE ESTUDO

Na população selecionada para participar do estudo, 42% dos pacientes foram excluídos após randomização, o que poderia trazer diferenças entre os grupos estudados.

Por tratar-se, na maioria das avaliações ecocardiográficas, de pacientes com grande volume diastólico final e com miocárdio adelgado, diferentemente de outros estudos que empregaram esta técnica de quantificação da RFM, não foi possível verificar todos os 17 segmentos do ventrículo esquerdo.

5.3 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Embora o pequeno número de pacientes estudados tenha sido uma limitação, é importante enfatizar que este foi o primeiro ensaio clínico

randomizado e prospectivo avaliando a RFM pela EPMTR com dipiridamol em pacientes com DVE antes e após um PRCVEFS. Os resultados encontrados mostraram melhora da reserva de fluxo miocárdico induzido pelo exercício físico e isto pode ter importantes implicações na abordagem de pacientes com insuficiência cardíaca por DVE.

A EPMTR para avaliação da reserva microvascular apresenta boa exeqüibilidade e é capaz de documentar mudanças nos parâmetros de fluxo microvascular. Assim, torna-se importante ferramenta para a avaliação da RFM na prática clínica e torna-se fundamental como ferramenta de pesquisa, pois abre portas para a avaliação de inúmeras estratégias terapêuticas em cardiologia.

6 CONCLUSÃO

Pacientes com disfunção ventricular esquerda de etiologia não isquêmica que apresentam redução da reserva de fluxo microvascular coronariana, submetidos a um programa de reabilitação cardiovascular por treinamento físico supervisionado apresentaram melhora da reserva de fluxo miocárdico, medida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real.

7 REFERÊNCIAS

- (1) Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22 Suppl A:6A-13A.
- (2) American Heart Association. Heart disease and stroke statistics 2005update. Dallas (Tex): American Heart Association.
- (3) Estatísticas Vitais – Mortalidade e Nascidos Vivos: Mortalidade geral – desde 1979. Disponível em: < <http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 08 de setembro de 2008.
- (4) Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, Swan JW, Adamopoulos S, Piepoli M, Coats AJS. Determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *EurHeart J* 1994; 15:801–9.
- (5) Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: The central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1092–102.
- (6) Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeira MM, Hellewell PG, Coats AJS. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:997–1001.

- (7) Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance in cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96:526–34.
- (8) Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H, Packer M. Elevated circulating levels of tumour necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236–41.
- (9) McMurray J, Abdullah I, Dargie HJ, Shapiro D. Increased concentrations of tumour necrosis factor in 'cachectic' patients with severe chronic heart failure. *Br Heart J* 1991;66:356–8.
- (10) Opasich C, Pasini E, Aquilani R, et al. Skeletal muscle function at low work level as a model for daily activities in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:1626.
- (11) Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori P, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002;105:186–193.
- (12) Egton, P. A.; Anthonises, N. R. – Carbon dioxide effects on the ventilatory response to sustained hypoxia. *J. Appl. Physiol* 1988; 64: 1451–56.

- (13) Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J AM Coll Cardiol* 1997; 30: 1758-64.
- (14) Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Poehlman ET. Skeletal muscle atrophy and peak oxygen consumption in heart failure. *Am. J. Cardiol* 1997, 79: 1267-9.
- (15) Ferrari R, Bacchetti T, Agnoletti L et al. Endothelial function and dysfunction in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:G41-7.
- (16) Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca – 2002.
- (17) James TN. Small arteries of the heart. *Circulation* 1977;56:2-14.
- (18) Factor SM, Okun EM, Minase T, Kirk ES. The microcirculation of the human heart: end-capillary loops with discrete perfusion fields. *Circulation* 1982;66:1241-8.

- (19) Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Yamanaka T, Kakoi H, Takabatake Y. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1993 Jan;125(1):93-8.
- (20) Suzuki H, Hoba S, Katagiri T. Ultrastructural changes of blood capillaries in patients with microvascular angina, hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiovasc Path* 1995;5:19-26.
- (21) Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;75:1130-9.
- (22) Factor SM, Minase T, Sonnemblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980;99:446-58.
- (23) Rossi MA, Bestetti RB. The challenge of chagasic cardiomyopathy. *Cardiology* 1995;86:1-7.
- (24) Gould, L.; Lipscomb, K.; Hamilton, G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol*, v 33, p 87-94, 1974.

- (25) Gould, L.; Kirkeeide, R.L.; Buchi, M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*, v.15, p.459-74, 1990.21.
- (26) Strauer, B.E. The significance of coronary reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol*, v.15, p.775-83, 1990.
- (27) Eckenhoff JE, Harfkenschiel JH, Landmesser CM, et al. Cardiac oxygen metabolism and control of the coronary circulation. *Am J Physiol* 1947;149:634 .
- (28) Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971;27:416-32.
- (29) Berne RM. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ. Res.*1980, v.47, p. 807-13.
- (30) Arora GD, Reeves WC, Mohaved A. Alteration of coronary perfusion reserve in hypertensive patients with diabetes. *J Hum Hypertens* 1994;8:51-7.
- (31) Pitkänen OP, Nuutila P, Raitakari OT, et al. Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM. *Diabetes* 1998;47:248-54.

- (32) Chilian WM, Bohling BA, Marcus ML. Capacitance function of epicardial coronary arteries. *Fed Proc* 1981;40:603.
- (33) Chilian WM, Marcus ML. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res* 1982;50:775-81.
- (34) Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacologic ^{99m}Tc-Sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-60.
- (35) Kuriki, S; Nasu, M; Fukami, KI; Hiramori, K. Noninvasive measurement of left coronary blood flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography. *Echocardiography*, v.16,p 547-57, 1999.
- (36) Rigo F, Pratali L, Palinkas A, Picano E, Cutaia V, Venneri L, Ravieli A. Coronary flow reserve and brachial artery reactivity in patients with chest pain and "false positive" exercise-induced ST-segment depression. *Am J Cardiol*, v 89, p 1141-4, 2002.
- (37) Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia V, Zanella C, Della Valentina P, Di Pede F, Ravielle A, Picano E. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dural imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003 in press.

- (38) Porter TR, Li S, Jiang L, Grayburn P, Deligonul U. Real-time visualization of myocardial perfusion and wall thickening in human beings with intravenous ultrasonographic contrast and accelerated intermittent harmonic imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, v.12, p.266-71, 1999.
- (39) Mathias W, Arruda AL, Andrade JL, Campos O, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion through use of contrast echocardiography. *Echocardiography* 2002 Feb;19(2):109-14.
- (40) Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfield D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*, v.37, p.748-53, 2001.
- (41) Porter TR, Xie F, Kricsfield A, Deligonul U. Detection of regional perfusion abnormalities during adenosine stress echocardiography with intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *Am Heart J*, v.132 41, p.132-7, 1996b.
- (42) Porter TR, Xie F, Kricsfield, A, Deligonul, U, Kilzer K, Kricsfield 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*, v.131, p.1079-87, 1996c.

- (43) Czernin J, Barnard RJ, Sun KT, Krivokapich J, Nitzsche E, Dorsey D, Phelps ME, Schelbert HR. Effect of Short-term Cardiovascular Conditioning and Low-Fat Diet on Myocardial Blood Flow and Flow Reserve. *Circulation*. 1995;92:197-204.
- (44) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:454-60.
- (45) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- (46) Pina IL. Optimal candidates for heart transplantation: is 14 the magic number? *J Am Coll Cardiol* 1995;26:436-7.
- (47) Beaves WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020-7.
- (48) Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971;27:416-32.

- (49) Lee AP, Ice R, Blessey R, Sanmarco ME. Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function. *Circulation* 1979;60:1519-26.
- (50) Conn EH, Williams RS, Wallace AG. Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol* 1982;49:296-300.
- (51) Roveda F, Middleleukauff HR, Rondon MUPB, Reis SF, Souza M, Nastari L. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854-60.
- (52) Negrão CE, Franco FGM, Braga AM, Roveda F. Evidências atuais dos benefícios do condicionamento físico no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2004;1:147-57.
- (53) Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998; 97:473-483.

- (54) Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 2001; 103: 2560-5.
- (55) Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-42.
- (56) 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; 43:257-64.
- (57) Coats AJS, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990;335:63-6.
- (58) Belardinelli R, Giorgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:975-82.
- (59) Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on

cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles.

J Am Coll Cardiol 1995;25:1239-49.

(60) Rees K, Taylor RS, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S. Exercise based rehabilitation for heart failure (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.

(61) Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones, LW, McAlister FA, Clark AM. A Meta-Analysis of the Effect of Exercise Training on Left Ventricular Remodeling in Heart Failure Patients. The Benefit Depends on the Type of Training Performed. J. Am. Coll. Cardiol 2007; 49(24): 2329 – 2336 M.

(62) Neishi Y, Akasaka T, Tsukiji M, Kume T, Wada N, Watanabe N, Kawamoto T, Kaji S, Yoshida K. Reduced coronary flow reserve in patients with congestive heart failure assessed by transthoracic Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(1):15-19.

(63) Shizukuda Y, Sonnenblick EH, Le Jentel TH, Forman R. Coronary flow reserve of nonischemic heart failure. Congest Heart Fail 1999;5(5):208-215.

(64) Lung GK, Watzinger N, Saeed M, Reddy GP, Yang M, Araoz PA, Curatola D, Bedigian M, Higgins CB. Chronic heart failure: global left

perfusion and coronary flow reserve with velocity-encoded cine MR imaging: initial results. *Radiology* 2003;227:209-215.

(65) Rigo, F; Gherardi, S; Galderisi, M; Pratali, L; Cortigiani, L; Sicari, R; Picano, E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal* 2006; 27:1319-1323.

(66) Rigo, F; Gherardi, S; Galderisi, M; Sicari, R; Picano, E. The Independent Prognostic Value of Contractile and Coronary Flow Reserve Determined by Dipyridamole Stress Echocardiography in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, Volume 99, Issue 8, Pages 1154 - 1158 F.

(67) Iliceto, S; Marangelli, V; Memmola, C; Rizzon, P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilatation. *Circulation*, v.83, p.61-9, 1991.

(68) Wilson, RF; Wyche, K; Christensen, BV; Zimmer, S; Laxson, DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation*, v.82, p.1595-606, 1990.

- (69) 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.*, v.18, p.718-29, 1991.
- (70) Hutchison, SJ.; Soldo, SJ.; Gadallah, S; Kawanishi, DT; Chandraratna, AN. Determination of coronary flow measurements by transesophageal echocardiography: dependence of flow velocity reserve on the location of stenosis. *Am. Heart J.*, v.133, p.44-52, 1997.
- (71) Mundigler, G; Zehetgruber, M; Christ, G; Siostrzonek, P. Comparison of transesophageal coronary sinus and left anterior descending coronary artery Doppler measurements for the assessment of coronary flow reserve. *Clin. Cardiol.*, v.20, p.225-31, 1997.
- (72) Kozàkovà, M; Palombo, C; Pratali, L; Bigalli, G; Marzilli, M; Distante, A; L'abbate, A. Assessment of coronary reserve by transesophageal Doppler echocardiography. Direct comparison between different modalities of dipyridamole and adenosine administration. *Eur. Heart J.*, v.18, p.514-23, 1997.
- (73) Lim, HE; Shim, WJ.; Rhee, H.; Kim, SM; Hwang, GS; Kim, YH; Seo, HS; Oh, DJ; Ro, YM. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic

Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, v.13, p.264-70, 2000.