

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Medicina

Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cardiologia

**Viabilidade Miocárdica Residual Pós-
Infarto do Miocárdio: Busca e Resgate pelo
Eco-Stress e pela Adenossinergia**

por

Marco Antonio Rodrigues Torres

MED
T
WG300
T693v
1995

Porto Alegre, 28 de Setembro de 1995

T693v Torres, Marco Antonio Rodrigues

Viabilidade miocárdica residual pós-infarto do miocárdio: busca e resgate pelo eco-stress e pela adenossinergia. Porto Alegre: UFRGS, 1995.
f. 142

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina:
Cardiologia.

1. Viabilidade miocárdica.
2. Eco-stress farmacológico.
3. Dipyridamol.
4. Adenossinergia.
5. Dobutamina.
6. Dobutamina-atropina.
7. Fisiopatologia: Miocárdio isquêmico *hibernado* e *nocauteado*.
8. Cintilografia de perfusão miocárdica com Tálcio-201.
9. Tomografia de emissão de pósitrons com amônia radio-ativa e 18 F-Fluorodesoxiglicose.
10. Prognóstico pós-infarto do miocárdio.
11. Terapêutica do miocárdio isquêmico com adenosina.

C.D.D. 616.124

C.D.U. 616.127-005.8

Viabilidade Miocárdica Residual Pós-Infarto do Miocárdio: Busca e Resgate pelo Eco-Stress e pela Adenossinergia

Professores Orientadores:

Dr Alcides José Zago

(UFRGS, Porto Alegre)

e

Dr Eugenio Picano

(IFC del CNR, Pisa)

- Tese de Doutorado defendida junto à UFRGS.
- Comissão examinadora:
- Professores:
 - Dr Benedito Carlos Maciel
 - Dr Jorge Pinto Ribeiro.
 - Dr José Antonio Marin-Neto
- Aprovação com conceito final: "A"

Porto Alegre, 28 de Setembro de 1995

À minha querida esposa Cecília e aos
nossos filhos **Beatriz, Flavio e Paula:**
as suas luminosas presenças sempre
me deram o verdadeiro sentido para
seguir bem além de tantos limites.

AGRADECIMENTOS

Aos orientadores:

No Brasil, o Prof Alcides José Zago - companheiro de jornada há 11 anos - um entusiasta do estudo da cardiopatia isquêmica, exemplo de capacidade de trabalho, o amigo que em todos os momentos sempre me estimulou, dando todo o necessário apoio sem o que este estudo não teria sido realizado.

Na Itália, o Dr Eugenio Picano - que com seu pioneirismo e genialidade vislumbrou em 1983 na ecocardiografia a ferramenta adequada para se avaliar fisiopatologicamente a cardiopatia isquêmica. Muito mais do que um período de estudo e trabalho envolventes, estes oito meses de sua co-orientação no *Istituto di Fisiologia Clinica del Consilio Nazionale delle Ricerche*, em Pisa, me revelaram uma personalidade científica e humana verdadeiramente fascinantes, possivelmente impar. Reservo-lhe pois, o meu fraternal respeito e amizade.

Ao CPG da Faculdade de Medicina - Clínica Médica: Cardiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul : na pessoa do Prof Jorge Pinto Ribeiro, seu atual Coordenador.

Aos amigos:

Seria injusto mencionar apenas alguns e deixar de lado -por limitações de espaço - tantos outros. Muito obrigado.

À família:

Novamente seria injusto mencionar apenas alguns nomes entre tantos nomes de entes queridos. Muito obrigado a todos vocês.

Aos colegas:

Como mencionar em tão pouco espaço tantos nomes relevantes? Muito obrigado a todos.

Aos alunos:

Saibam todos que estou à espera de vocês para continuarmos juntos nossa caminhada neste Universo do estudo da ecocardiografia e da cardiopatia isquêmica.

RESUMO

Este trabalho compreende 4 estudos com o eco-stress para a avaliação da viabilidade miocárdica pós-infarto do miocárdio. Inclui também um estudo experimental numa preparação animal para testar o papel da adenossinergia e seu efeito cardioprotetor.

Demonstramos que mesmo uma dose "*ultra baixa*" de dipiridamol, incapaz de modificar parâmetros hemodinâmicos, pode recrutar reserva inotrópica em segmentos basalmente dissinérgicos. Sua sensibilidade e especificidade é análoga à do eco-stress-dobutamina em baixa dose e inferior à cintilografia miocárdica com Tálzio ²⁰¹, mais sensível. Porém, quando associados (pois exibem mecanismos farmacológicos diversos), a sensibilidade do novo teste aumentou, equiparando-se à da técnica rádio-isotópica - sem perda de especificidade.

A dose "*ultra-baixa*" de dipiridamol é neutra nos parâmetros hemodinâmicos sistêmicos mas não no fluxo coronário, aumentando-o nos segmentos miocárdicos com viabilidade (numa magnitude pequena de cerca de 25%), e não modificando o fluxo nos territórios funcionalmente não-responsivos, conforme avaliado com a análise da Doppler-fluxometria pelo ecocardiograma transesofágico. Com a dose "*baixa*" detectamos também uma reserva coronária (mensurada com amônia rádio-ativa e tomografia de emissão de positrons) nos segmentos viáveis (por critério de um marcador independente - a captação da glicose marcada), mas uma considerável superposição de achados ocorreu, com segmentos que exibiam reserva coronária não exibindo resposta funcional. Estes dois achados motivaram a investigação dos mecanismos metabólicos da ação do dipiridamol - protótipo de droga adenossinérgica - testando o assim chamado "fator glicose" pelo *clamp insulínemico isoglicêmico*. Contudo, contrária e surpreendentemente à hipótese de trabalho, a glicose não melhorou a função nos segmentos isquêmicos e inclusive aboliu a melhora funcional induzida pelo dipiridamol.

A seguir, analisamos a evolução de 7 ± 5 meses numa coorte de 705 pacientes do estudo EDIC avaliados pelo eco-stress dobutamina-atropina no período de 10 ± 7 dias pós-infarto do miocárdio. Constatamos que a função ventricular não mostrou significado discriminatório mas sim a presença de viabilidade miocárdica residual, que previu a recorrência de *angina pectoris* e tendeu a estar mais associada com reinfarcto não fatal.

No último estudo, conduzimos uma análise dos efeitos cardioprotetores da adenosina numa preparação porcina de isquemia-reperfusão, comparando-se tamanho do infarcto/área de risco, bem como fluxos regionais, quando a adenosina foi injetada sistemicamente e por retroinfusão coronária. Pelos achados deste estudo - aqui patentes - o grupo de segmentos miocárdicos que obteve o maior efeito cardioprotetor foi também o que exibiu o menor incremento de fluxo coronário - quando o farmaco foi administrado localmente, na grande veia cardíaca, não havendo efeito cardioprotetor quando a mesma dose de adenosina foi feita por via sistêmica - embora o maior incremento do fluxo regional tenha sido aí detectado.

ABSTRACT

This monograph includes four stress-echo studies to evaluate post-infarct myocardial viability. It also includes an experimental study in an animal preparation to test adenosine and its cardioprotective property. We demonstrated that even an "infra low" dipyridamole dose, which did not induce hemodynamic changes, elicited an inotropic response in basally dissynergic segments. Its sensitivity and specificity are analogous to low dose dobutamine and inferior to Thallium ²⁰¹ scintigraphy, with higher sensitivity. However, when dipyridamole was associated to dobutamine (both drugs exhibiting different pharmacological mechanisms of action), the sensitivity of the new test increased to the same level of the radioisotopic technique - without losing specificity. The "infra-low" dipyridamole dose is neutral in the systemic hemodynamic parameters but not in the coronary blood flow, that increased in the viable myocardial segments not modifying in the non-responders' segments, as evaluated by Doppler-flowmetry analysis and transesophageal echocardiography of the left anterior descending coronary flow. With a regular dipyridamole low dose protocol a coronary flow reserve could also be detected (measured by ¹³N-ammonia and positron emission tomography) in the viable segments (by an independent marker as the uptake of the ¹⁸F-fluorodeoxyglucose), in spite of a considerable overlap of results in segments that were viable by the uptake criteria only, not exhibiting a contractile reserve. These findings oriented even more our research to the question of the metabolic actions of adenosine, investigating the so called "glucose factor" by the *insulinemic isoglycemic clamp*. However, surprisingly and against our working hypothesis, glucose did not recruit contractile function in ischemic segments and even blunted the dipyridamole-induced improvement. After this, we analyzed the follow-up of 7±5 months of a cohort of 705 patients of the EPIC study, submitted to a dobutamine-atropine stress-echo study 10±7 days post-acute myocardial infarction. The basal left ventricular function did not show any discriminatory power but the myocardial viability detection was clearly associated with the recurrence of *angina pectoris* and tended to be more associated with the non fatal reinfarct. In the last study of this monograph, the cardioprotective effects of adenosine in a porcine model of ischemia-reperfusion was analyzed. Comparison of the infarct size in relation to the area at risk and the regional myocardial blood flows by micro sphere technique with adenosine injection by the systemic and coronary venous route in the same dose schedule was made. We found that in the group of segments with higher cardioprotection the increment in flow was the smallest, as compared with the group of segments with higher flow increment that exhibited the smaller benefit in cardioprotection, when adenosine was administered by coronary venous and systemic infusion, respectively.

SUMÁRIO

Folha de rosto	2
Dedicatória	3
Agradecimentos	4
Resumo	5
Abstract	6
Sumário	7
Introdução	8
Fundamentos	12
Objetivos	26
Metodos	28
Estudo 1-a	30
Estudo 1-b	37
Estudo 2	50
Estudo 3-a	61
Estudo 3-b	70
Estudo 3-c	78
Estudo 4	89
Estudo 5	101
Discussão	112
Conclusões	118

INTRODUÇÃO

"É importante tanto para o orientador como para o orientando conhecer a origem do problema a ser pesquisado. É interessante que o pesquisador coloque isto num pequeno texto".

(Ivani Fazenda, 1989, p. 16)

Viabilidade Miocárdica Residual Pós-Infarto do Miocárdio: Busca e Resgate pelo Eco-Stress e pela Adenossinergia

INTRODUÇÃO

A revolução industrial obrigou o fabricante a exercer um controle de qualidade do que é produzido, porque os materiais que no estado latente ou estático não revelam defeitos estruturais, podem ter os mesmos desvelados nas condições de sobrecarga da vida real. Neste sentido, portanto, se propõe o stress, a carga extra que pode indicar onde está localizado o defeito.

Como para qualquer suspeita clínica, se propõe um teste quando existe a possibilidade da doença. Na cardiopatia isquêmica o ecocardiograma sob infusão de farmacos - o eco-stress farmacológico - visa identificar a vulnerabilidade potencial do miocárdio à isquemia. Mas, se o infarto do miocárdio já ocorreu, o eco-stress pode ser a escolha, com outra finalidade, o objetivo seletivo de identificar e localizar o tecido miocárdico viável residual, propondo as medidas necessárias para o seu efetivo resgate.

Abordagem do estudo da viabilidade

A célula é considerada morta quando alguns aspectos básicos do seu comportamento não mais funcionam. Estes aspectos básicos podem ser metabolismo intermediário (avaliados através de métodos de imagem com a captação de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose e tomografia de emissão de positrons) ou integridade da membrana (avaliados através da captação de Tório ^{201}Tl e gama-câmera) (1). O aspecto básico do comportamento celular que oferece o substrato para o reconhecimento da viabilidade pelo eco-stress é a função contrátil regional. Em repouso, cerca de 60% dos fosfatos de alta energia produzidos pelo metabolismo celular são usados para o desenvolvimento da força contrátil, e 20% para a manutenção e reparação (2). Em várias condições, quando a balança de oferta-demanda celular está criticamente ameaçada, a célula gasta o mínimo em trabalho cardíaco e economiza tudo que lhe resta para a manutenção da sua integridade. A função deprimida é indistinguível do estado de infarto (3), mas diversamente da necrose, a célula pode "se fingir de morta", como um pequeno marsupial - o *Philander oposum* (ou "cuíca verdadeira") - que exhibe uma reação simpático-inibitória na presença de uma agressão. Ela parece estar morta, mas ainda se mantém metabolicamente viável.

As principais diferenças entre o miocárdio *nocauteado* e *hibernado* estão sumarizadas na Figura 1.

No seu sentido mais simples, o miocárdio *nocauteado* (4) pode ser considerado - de acordo com D. J. Hearse (5) - a expressão da "ressaca" pós-isquêmica, uma fase de malfuncionamento do órgão e recuperação, que inevitavelmente segue um período de trauma. Se causado por um excesso de álcool, um episódio de influenza, ou isquemia transitória, existem poucos estados patológicos em que uma recuperação completa e instantânea é observada tão logo a causa do problema seja removida (6).

No seu sentido mais objetivo, o coração *hibernado* (7, 8) é um "coração inteligente", que reduz o débito energético para equilibrar-se com uma redução crítica no fornecimento de energia esperando - segundo Leonel Opie - no seu estado não-contrátil o retorno do verão após o inverno, estando pronto a se contrair normalmente quando da chegada do quente sangue coronário (9).

"... esse acordo do interno com o externo ..."

(Machado de Assis, Dom Casmurro, p. 265)

Embora sua separação seja conceitualmente clara do ponto de vista fisiopatológico, nem sempre são distinguíveis quanto ao quadro clínico. Elas podem coexistir no mesmo paciente no espaço (com ilhas de tecido *hibernado* e *nocauteado* entremeadas com células necróticas e/ou normais) e no tempo (com o fenômeno inicial de *nocaute* agudo levando progressivamente à *hibernação* crônica, como pode ocorrer após um infarto agudo do miocárdio com estenose residual crítica da artéria relacionada ao infarto). O que é clinicamente relevante é a distinção entre os segmentos que são dissinérgicos, porém são

viáveis, dos segmentos que são dissinérgicos, mas são necróticos.

A ecocardiografia pode responder a esta pergunta: "*vivo ou morto?*".

Nós acreditamos que sim, e por isto conduzimos este trabalho.

FUNDAMENTOS

"O coração tem razões que a própria razão desconhece".
(Pascal, in: Alcides Pan: A Expressão Oral e Escrita, 1980, p. 347)

FUNDAMENTOS

Breve resumo histórico

O eco-stress farmacológico nasceu em 1983 no *Istituto di Fisiologia Clínica del Consiglio Nazionale delle Ricerche* em Pisa, Itália. Ao contrário da ecocardiografia de exercício, cujos primeiros artigos surgiram na literatura cerca de 10 anos antes, com vários pais - muitos que depois a relegaram - a característica realmente diversa do eco-stress farmacológico foi ter sido sempre uma filha amada do mesmo pai - o Dr Eugenio Picano - e de ter sido amplamente aceita e rapidamente incorporada à vida clínica do *IFC del CNR de Pisa*.

Na figura 2 pode ser observado o número corrente de procedimentos por ano, no referido centro, atingindo o atual número nos últimos 3 anos

DADOS SOBRE ECO-STRESS (IFC del CNR)

NUMERO ANUAL DE EXAMES

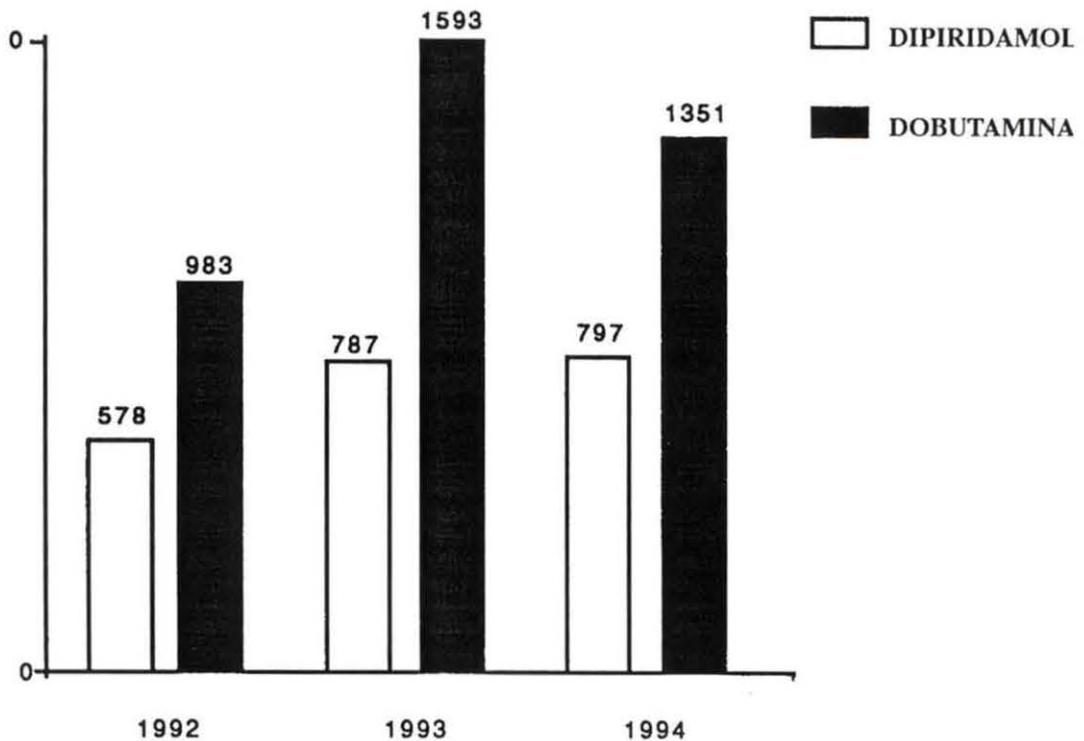


FIGURA 2

Em que bases de raciocínio se apóia o eco-stress?

O eco-stress se apóia sobre três linhas de evidência dispostas em três diferentes níveis: *bioquímico, fisiopatológico e clínico.*

Bases bioquímicas

Em repouso, cerca de 60% dos fosfatos de alta energia produzidos pelo metabolismo miocárdico são usados para o desenvolvimento da força contrátil, 15% para relaxamento, 3-5% para manutenção da atividade elétrica e os restantes 20% para manutenção e reparo (2). A prioridade da célula é se auto-reparar. Na isquemia, por isto, a célula minimaliza o gasto energético com o trabalho cardíaco e utiliza todo o remanescente para manutenção da sua integridade. No coração normal em condições de repouso o cálcio intracelular permanece sequestrado principalmente no retículo sarcoplasmático, onde ele não pode ser usado para a contração miocárdica, (mediado pelo sistema actina-miosina). A excitação e despolarização da membrana celular é seguida por um rápido decréscimo (de acordo com o gradiente de concentração) do influxo do cálcio extracelular ativando a liberação do cálcio intracelular do retículo sarcoplasmático; isto ativa a contração após a interação da troponina com o cálcio, que expõe o local de acoplamento entre a actina e a miosina. Para ocorrer o relaxamento, o cálcio intracelular deve ser sequestrado contra-corrente, (isto é, com gasto energético, contra um gradiente de concentração), para o retículo sarcoplasmático; nesta fase o efluxo de cálcio através da membrana celular também ocorre. Quando ocorre isquemia, o processo de contração e relaxamento tem sua velocidade diminuída por dois eventos intracelulares bioquímicos: a redução dos fosfatos de alta energia (devido ao bloqueio do metabolismo aeróbio mitocondrial - que requer oxigênio) e a concentração aumentada dos ions hidrogênio (devido à ativação da glicólise anaeróbia). Os ions hidrogênio competem com os ions cálcio pelos locais de ativação da troponina - desta maneira reduzindo a interação da actina-miosina - enquanto a redução dos fosfatos intracelulares de alta energia reduz a taxa de re-captção ativa energia-dependente do cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático - determinando um comprometimento do relaxamento (2).

Bases fisiopatológicas

Fluxo sanguíneo miocárdico e função regional: heterogeneidade fisiológica

A função miocárdica do coração normal não é uniforme mas bastante heterogênea em diferentes níveis (base-ápice) e, dentro do mesmo segmento, em diferentes camadas (subendocárdio - subepicárdio) das paredes ventriculares (10). As mensurações do espessamento intramiocárdico demonstram que normalmente 67% do espessamento ocorre na metade mais interna da parede (11), sendo modesta a contribuição do subepicárdio para o

espessamento global. Um gradiente "funcional" - embora menos significativo - também existe nos vários níveis do ventrículo esquerdo, com um espessamento sistólico maior nos segmentos apicais em relação aos basais (12), enquanto não há variações significativas na função nos diferentes níveis. Esta heterogeneidade da função é espelhada pela perfusão - já que a contração é um dos maiores determinantes do consumo de oxigênio miocárdico - pois existe um perfeito acoplamento batimento a batimento entre o consumo de oxigênio miocárdico e o fluxo sanguíneo coronário (13). Por isto, o fluxo sanguíneo coronário é maior no subendocárdio que no subepicárdio, bem como também é maior no ápice que na base, ao passo que não se observa nenhuma variação inter-regional significativa.

Não somente no espaço mas também no tempo, com variações mínimas, contínuas, na contração e perfusão, fluxo e função tendem a mostrar uma variabilidade fisiológica. A relação entre fluxo sanguíneo regional e função mantém-se atrelada não somente nos estados fisiológicos, quando por definição existe um acoplamento perfeito entre suprimento de oxigênio e demanda, mas também em condições patológicas determinantes de um desajuste entre estes dois parâmetros.

Relação entre fluxo e função regional na isquemia miocárdica

Durante isquemia (ocorrendo em repouso devido a estenoses ateroscleróticas coronárias progressivas ou durante stress, na presença de uma obstrução crítica) pode ser observada uma estreita associação entre o fluxo sanguíneo transmural médio e o espessamento regional da parede. Acima dos níveis de perfusão normais, o desempenho funcional aumenta. Mas, qualquer que seja o incremento do fluxo - até 2-, 3-, 4- vezes os valores de repouso - o espessamento não aumentará mais que 50% (14). Por outro lado, quando a perfusão está abaixo dos valores normais, o espessamento regional parece se relacionar quase que linearmente com o fluxo (15): em particular, o fluxo subendocárdico determina o espessamento regional, que ocorre principalmente às custas da camada subendocárdica. Em média, uma redução no fluxo sanguíneo subendocárdico de cerca de 20% produz uma redução de 15-20% no espessamento da parede ventricular; uma redução de 50% no fluxo sanguíneo subendocárdico causa uma redução de cerca de 40% no espessamento da parede, e quando o fluxo sanguíneo subendocárdico é reduzido em 80% se observa acinesia parietal. Reduções posteriores no fluxo sanguíneo subendocárdico são seguidas por discinesia; neste caso o déficit de fluxo é geralmente propagado à camada subepicárdica.

Recuperação pós-isquêmica da função contrátil

A recuperação pós-isquêmica da função miocárdica está relacionada a duas variáveis maiores: a duração do episódio isquêmico e à eficácia da reperfusão pós-isquêmica. Em animais, duplicando o tempo de isquemia se quadruplica o tempo de recuperação. Para uma determinada duração e gravidade da isquemia, a recuperação da função contrátil será também mais rápida se o restabelecimento do fluxo coronário for completo. No modelo experimental, a reperfusão de uma artéria previamente ocluída por uns poucos segundos ou minutos é seguida de uma hiperemia reativa completa e uma pronta recuperação da função contrátil, transitoriamente mesmo acima dos níveis basais. No homem, a resolução da isquemia transitória - devida por exemplo a vasospasmo coronário - é também acompanhada por um rebote pós-isquêmico de curta duração nas áreas previamente isquêmicas (16, 17). Ao contrário, uma estenose coronária severa tornará significativamente mais lenta a reperfusão e, conseqüentemente, a recuperação da função contrátil. Assim, as evidências experimentais confirmam que uma recuperação mais lenta, algumas vezes parcial, da função regional pode estar associada com um período mais longo de isquemia e/ou com vasos coronários marcadamente doentes.

Em todas estas condições, fluxo e função variam simetricamente nos estados de repouso, isquemia e recuperação. Há contudo, um ponto em que não há volta - além do qual a restauração do fluxo é incapaz de restaurar a função regional devido a danos irreversíveis da célula miocárdica. Entre a isquemia completamente reversível e a isquemia que dura mais de 20 minutos, esta última invariavelmente associada com o fenômeno necrótico, existe uma zona de transição nebulosa onde a isquemia é muito curta para causar necrose miocárdica mas bastante longa para induzir uma disfunção contrátil persistente - que dura horas, dias e até semanas - após a restauração do fluxo: o assim chamado miocárdio *nocauteado* (4). O miocárdio *nocauteado* difere do miocárdio *hibernado* - onde a perfusão miocárdica está cronicamente reduzida (por meses ou anos), mas permanece adiante do limiar crítico indispensável para manter o tecido viável, embora com desempenho deprimido (6, 7). Enquanto no miocárdio *nocauteado* a causa é uma alteração metabólica que leva a um desequilíbrio entre o suprimento de energia e o trabalho produzido, a célula do miocárdio *hibernado* se adapta a um suprimento cronicamente reduzido de energia, e a sua sobrevivência é garantida por causa da função contrátil reduzida ou abolida. A disfunção ventricular persistirá até a restauração do fluxo. Ambas estas condições desafiam o dogma central da ecocardiografia na cardiopatia isquêmica, que é um comprometimento funcional transitório. Esta peculiaridade é o "selo d'água" - conferida pela autoridade monetária ao papel-moeda para lhe garantir uma inimitabilidade - conferida pelo Criador ao miocárdio, para opor a situação de isquemia à da necrose. É interessante contudo, salientar o comportamento dinâmico da função segmentar após um estímulo inotrópico (tal qual a infusão de dobutamina) que pode ajudar diferenciando os mecanismos metabólicos heterogêneos subjacentes à dissinergia regional crônica (18). Ao contrário do miocárdio necrótico, o tecido viável pós-isquêmico retém uma reserva contrátil.

O miocárdio viável tipicamente reage com um transitório aumento na função regional que prediz a sua recuperação funcional.

Determinantes da dissinergia regional

No infarto crônico, semelhante à isquemia transitória, a extensão transmural da lesão miocárdica é correlacionada ao maior grau da dissinergia regional. Uma necrose restrita a menos do que 29% da espessura miocárdica está associada apenas à leve hipocinesia (19). A discinesia está associada com uma extensão mais transmural da necrose; envolvendo pelo menos 30-40% da espessura miocárdica na direção vertical (endocárdio-epicárdio). Este dado experimental tem uma correlação clínica: num infarto sem ondas Q as alterações estabelecidas do segmento ST-T, com dor torácica prolongada e elevação enzimática, podem ser acompanhadas em 20% dos casos por um ecocardiograma perfeitamente normal (20).

Isquemia, infarto, *nocaute e hibernação* não são as únicas causas possíveis de dissinergia regional (19). Uma série de outros fatores - tanto intrínsecos como extrínsecos da região isquêmica - podem mimetizar ou mascarar os sinais de isquemia na parede miocárdica, ou de alguma forma alterar a linearidade da relação entre o fluxo regional e a função.

As anormalidades do movimento septal podem ser observadas na sobrecarga de volume do ventrículo direito, no bloqueio de ramo esquerdo, no portador de marcapasso endocárdico, na síndrome de Wolff-Parkinson-White e após cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Na insuficiência aórtica, o movimento da parede anterior e do septo também pode ser comprometido. Na grande maioria dos casos que leva a um dano anatômico regional da parede, tais como miocardite ou cardiomiopatia, ambos movimento e espessamento estão comprometidos: neste caso o substrato anatômico é, à semelhança da necrose miocárdica, a perda do miocárdio normal que é substituído pelo tecido fibroso.

A disfunção regional pode ser modulada por fatores extrínsecos à parede, tais como a pressão arterial sistólica que ao afetar a pós-carga, modifica a entidade da disfunção regional sem necessariamente afetar o grau de isquemia. Por exemplo, duas causas potencialmente importantes de uma movimentação "normal" da parede ventricular após infarto agudo do miocárdio são a ruptura do septo ventricular e a insuficiência mitral. Aqui, devido à maior facilidade encontrada pelo ventrículo esquerdo para se esvaziar, existe a tendência de haver um "mascaramento" da anormalidade contrátil regional induzida pela isquemia ou pelo infarto.

Por fim, durante isquemia aguda a extensão das alterações mecânicas excede a extensão das anormalidades metabólicas ou de fluxo. De fato, existe uma zona fronteira onde o músculo permanece perfundido normalmente mas mostra espessamento menor, representando a continuidade entre o miocárdio isquêmico e o hipercontrátil. O fenômeno da disfunção adjacente está espacialmente limitado às regiões imediatamente vizinhas da área isquêmica e ocorreria por um mecanismo puramente passivo, pelo qual a região isquêmica age como uma resistência paralela limitando a função do miocárdio contíguo.

Bases clínicas

A disfunção mecânica segmentar ou global como um marcador de isquemia ganhou reconhecimento clínico na era pré-ecocardiográfica, através da rádioventriculografia isotópica. Embora esta técnica para detecção da disfunção mecânica se baseie num detector longe do ideal, e tenha caído em desuso, ela mostrou claramente as vantagens do novo marcador mecânico *versus* o antigo eletrocardiográfico. Com o desenvolvimento das técnicas de imagens pelo ultrassom ficou claro que se poderia explorar o marcador mecânico da isquemia através do transdutor ecocardiográfico. Uma série de estudos estabeleceu uma moldura de conceitos para as posteriores e extensas aplicações da ecocardiografia:

(a) durante isquemia, as alterações ecocardiográficas regionais geralmente ocorrem mais precocemente que as alterações eletrocardiográficas, que podem inclusive estar ausentes na presença de dissinergia regional bem caracterizada (16, 21, 22);

(b) as alterações do movimento parietal são tão confiáveis quanto os mais sensíveis índices invasivos do desempenho ventricular - tais como a dp/dt da contração ventricular (23);

(c) o exame ecocardiográfico durante stress farmacológico é perfeitamente possível em todos os pacientes com uma janela acústica aceitável em repouso.

Sinais ecocardiográficos de isquemia e da viabilidade

A ecocardiografia oferece as informações em casos selecionados, pois afilamento e discinesia em condições de repouso estão obviamente associadas com necrose, enquanto que - no espectro oposto da dissinergia regional - uma leve hipocinesia está quase sempre associada com algum grau de miocárdio viável. A ecocardiografia pode também detectar a viabilidade miocárdica de um modo razoavelmente acurado, mesmo nos segmentos mais desafiadores, acinéticos ou severamente hipocinéticos, com espessuras parietais normais.

A resposta da função ventricular à isquemia é monótona e independente do stress empregado. Tal resposta pode ser identificada em separado pelo ecocardiograma bidimensional e pelas ondas pulsáteis do Doppler - geralmente empregado para a avaliação do fluxo trans-mitral; o Doppler contínuo sendo melhor para a avaliação do fluxo aórtico; e o Doppler a cores - ideal para o diagnóstico da insuficiência mitral aguda. No entanto, ao contrário da eletrocardiografia, os mesmos sinais ecocardiográficos podem ser vistos na isquemia transitória e no infarto agudo. A diferença está na seqüência de tempo, sendo a isquemia miocárdica do ponto de vista ecocardiográfico, um infarto do miocárdio "reversível".

Entre os sinais da isquemia, detectados com a ecocardiografia bidimensional, podemos distinguir os sinais da parede (a dissinergia regional - sem dúvida o sinal mais importante - e o afilamento diastólico) e os sinais cavitários.

A dissinergia regional

O miocárdio normal exibe espessamento sistólico e movimento endocárdico em direção ao centro da cavidade.

A hipercinesia é um aumento da motilidade e do espessamento normais.

Na isquemia miocárdica transitória a dissinergia regional pode ser de 3 graus:

- **hipocinesia:** redução da motilidade e do espessamento sistólico
- **acinesia:** ausência de motilidade e espessamento sistólico
- **discinesia:** movimentação paradoxal centrífuga e, possivelmente, afilamento.

O "selo d'água" da viabilidade miocárdica é a reserva inotrópica: o miocárdio dissinérgico, mas viável, retém uma reserva contrátil, que pode ser evocada por um estímulo apropriado ("o beijo do Príncipe Encantado") (24) - que desperta o miocárdio aparentemente morto.

Dez anos antes do relato do miocárdio *hibernado* por Rahimtoola (7) vários estudos reconheceram a reserva inotrópica como um marcador da disfunção miocárdica reversível após revascularização - durante cateterismo cardíaco. A motilidade parietal segmentar era avaliada pela ventriculografia contrastada e o estímulo inotrópico era de natureza física (exercício), elétrico (potencialização pós-extrasistólica), ou farmacológico (adrenalina ou nitratos) (25-28). Em 1982, utilizamos o modelo eletrofisiológico para avaliar o miocárdio *nocauteado*, através do estímulo inotrópico do batimento pós-extrasistólico detectando a reserva funcional de segmentos isquêmicos (29). Muitos anos após, o mesmo mecanismo é empregado para o reconhecimento da viabilidade miocárdica através do eco-stress farmacológico.

Bases fisiopatológicas da recuperação funcional

A recuperação da função pode ocorrer através de um estímulo inotrópico primário (determinando um incremento secundário do fluxo para atender à maior demanda) ou através de um estímulo primário vasodilatador (determinando o incremento secundário da função). O protótipo de um stress inotrópico para detectar viabilidade é a dobutamina em baixa dose; mas, outros estímulos poderiam ser usados, tais como o isoproterenol (β -agonista) e enoximona (um inibidor da fosfodiesterase que aumenta a concentração do AMP cíclico independentemente da ativação do β -receptor) (30, 31). Com a dobutamina, o estímulo é um efeito mediado por β -receptores nas células miocárdicas, que é posteriormente equilibrado por um aumento do fluxo. O protótipo do stress vasodilatador é o dipiridamol (32, 33). mas outros estímulos com mecanismos de ação semelhantes podem ser propostos, tais como a adenosina (34) e nitratos. Com dipiridamol, o estímulo primário é sobre o receptor A_2 , mediador do efeito da adenosina nas células da musculatura lisa da arteríola coronária, levando a um aumento no fluxo.

A possibilidade de recrutar uma reserva inotrópica com um stress vasodilatador poderia parecer paradoxal na presença de *hibernação*, caracterizada por função e fluxo regional cronicamente deprimidos, pois o conceito tradicional é que uma redução no fluxo sanguíneo coronário que acompanha uma redução na pressão de perfusão abaixo do limite mínimo para a autoregulação indicaria que a reserva vasodilatadora foi exaurida (35). Entretanto, vários laboratórios consistentemente demonstraram uma significativa reserva de fluxo transmural durante infusão de agentes vasodilatadores nas pressões de perfusão abaixo da faixa de auto-regulação (36-38). Assim sendo, a exaustão da reserva autoreguladora vasodilatadora não significa necessariamente exaustão da reserva vasodilatadora farmacológica. Estes dados experimentais foram confirmados recentemente no homem. Parodi et al demonstraram com a técnica de microsferas, que uma reserva de fluxo residual pode ser detectada por injeção intracoronária de papaverina em pacientes com estenose coronária severa e função ventricular basal deprimida (39). O incremento na função após um stress vasodilatador se deve à conhecida relação entre perfusão coronária e contração miocárdica - como originariamente descrito por Gregg (40).

O mecanismo exato do fenômeno de Gregg ainda é desconhecido; a explanação clássica envolve modificações na distensão vascular afetando o comprimento dos sarcômeros e desta forma influenciando a função contrátil ("mini-Starling"), mas foi recentemente proposto um mecanismo bioquímico mais complexo.

Segmentação do ventrículo esquerdo

Como ocorre com todos os métodos de imagem cardíaca, da ventriculografia à cintilografia, para os propósitos de exame ecocardiográfico o ventrículo esquerdo pode ser subdividido em uma série de fatias ou segmentos. Como, infelizmente, até o presente momento não se chegou a um acordo definitivo sobre uma segmentação aceita por todos, o número de segmentos e os cortes ecocardiográficos empregados para a sua identificação variam marcadamente na literatura. A segmentação do ventrículo esquerdo foi proposta em 5, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 20 segmentos (41-43). A resolução da abordagem segmentar é uma função do número de segmentos, podendo variar de 20% (no caso do modelo de 5 segmentos) até 5% (no caso do modelo de 20 segmentos). Contudo, aumentando o número de segmentos e então reduzindo os seus tamanhos, podemos chegar a uma complicação inaceitável da análise com uma necessidade maior de aproximação e interpolação. Uma escolha que parece razoável entre acurácia e facilidade de utilização é aquela representada pelo modelo de 16-segmentos proposto pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (44). Os segmentos parietais são identificados de acordo com marcos anatômicos internos do ventrículo esquerdo, nos cortes de referência:

- **parasternal** (eixo longitudinal e transversais nos seus três níveis - mitral, músculo papilar médio e apical),
- **apical** (5-, 4-, 3- e 2- câmaras) e
- **subcostal** (longitudinal e transversal).

Cada segmento pode geralmente ser visto em mais do que um corte ecocardiográfico e por diferentes abordagens, para uma avaliação confiável e mais completa do movimento da parede. Como uma regra, a motilidade segmentar parietal pode ser estudada com confiabilidade e reproducibilidade quando o bordo endocárdico é claramente visto em pelo menos 50% da sua extensão.

O modelo de 16- segmentos da Sociedade Americana de Ecocardiografia permite-nos atingir nossos objetivos porque:

- é bastante simples - para ser empregado na prática,
- tem uma base anatômica,
- os segmentos podem ser facilmente identificados com base nos seus marcos anatômicos internos,
- tem uma boa correspondência com a distribuição das artérias coronárias,
- e, o modelo passou no teste dos estudos cooperativos multicêntricos (43).

A relação entre os segmentos ventriculares e os leitos de perfusão coronária é mostrada na figura 3.

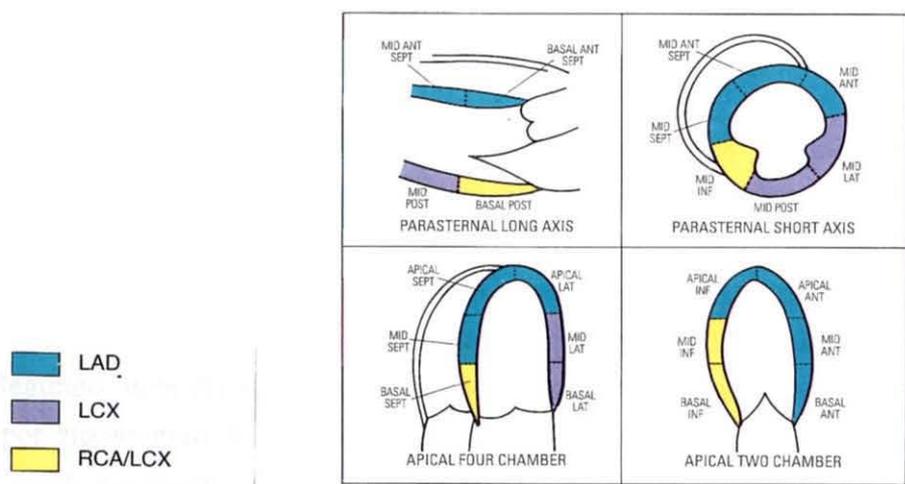


Figura 3: Relação entre segmentos do ventrículo esquerdo e perfusão coronária, em que os tres grandes ramos coronarianos (coronária direita, descendente anterior e circunflexa) se responsabilizam pela irrigação dos diversos segmentos do ventriculo esquerdo.

No corte longitudinal parasternal, o septo interventricular e a parede inferior são supridos predominantemente pela artéria descendente anterior e a artéria coronária direita ou a artéria circunflexa, respectivamente, dependendo do padrão de dominância do sistema. A porção mais proximal do septo interventricular é perfundida pela primeira perfurante septal, e freqüentemente com uma obstrução significativa da descendente anterior, a porção proximal do septo interventricular pode ser envolvida. Ao ecocardiograma bidimensional, o corte parasternal transversal é o mais adequado para se identificar a distribuição das artérias principais. A descendente anterior supre predominantemente a porção anterior do septo interventricular e a parede ântero-lateral. A descendente posterior supre a porção posterior e a porção inferior do septo inferior; além da parede inferior. A parede lateral pode ser suprida pela artéria circunflexa. No corte apical 2- câmaras, a parede anterior e o ápice são supridos pela descendente anterior. Se a porção proximal da parede anterior exhibe dissinergia, deve-se suspeitar de uma estenose significativa proximal da descendente anterior, antes da origem da primeira perfurante septal. A parede inferior neste corte é predominantemente suprida pela artéria coronária direita. No corte apical 4- câmaras, a distribuição da circunflexa supre a parede póstero-lateral. O septo distal e o ápice são freqüentemente supridos pela descendente anterior, e a porção posterior do septo proximal ocasionalmente pode ser suprida pela coronária direita. A relação anatômica descrita acima, embora freqüentemente vista, não é sempre uniforme: podem ser encontrados diferentes padrões anatômicos em diferentes pacientes. O ápice é um território heterogêneo em termos de perfusão coronária, e o seu segmento ínfero-apical pertence freqüentemente à artéria coronária direita. O ramo diagonal da artéria descendente anterior e o ramo *intermedius* podem facilmente se sobrepor à circunflexa; a circunflexa pode se sobrepor substancialmente à artéria coronária direita. Contudo, como uma regra, a presença de uma dissinergia induzida por stress prediz com acurácia a presença e a localização de uma estenose coronária, especialmente no caso da descendente anterior.

Cada uma das projeções empregadas tem méritos e limitações próprias para a avaliação da motilidade parietal, mas vejamos uns poucos e básicos princípios, antes de se passar adiante.

Primeiro: a resolução do ecocardiograma bidimensional é ótima na direção axial: as regiões de interesse devem ser escolhidas perpendicularmente à direção do feixe de ultrassom.

Segundo: uma dissinergia regional pode ser mimetizada por um artefato decorrente de um mal posicionamento do transdutor. Assim, a presença de uma dissinergia transitória deve ser confirmada em várias projeções, obtendo imagens da mesma região em diferentes ângulos de incidência. O corte parasternal longitudinal permite uma ótima individualização do septo anterior e da parede posterior, já que o endocárdio está perpendicular neste corte. Uma limitação desta projeção é a suscetibilidade da interferência respiratória induzida pela hiperventilação.

O corte transversal parasternal ao nível da porção média dos músculos papilares permite uma abordagem simultânea da área pertencente aos territórios de distribuição de todas as 3 artérias coronárias, sendo particularmente adequada para análise quantitativa do

movimento parietal, embora difícil de se obter nos pacientes da faixa etária em que mais incide a cardiopatia isquêmica. Ainda menos utilizado é o corte transversal parasternal ao nível do plano mitral, onde com frequência se vê uma dissinergia transicional espúria do segmento ínfero-basal. A causa desta pseudo-dissinergia é o encurtamento fisiológico do ventrículo esquerdo numa direção base-ápice, pois a imagem da parede ventricular é obtida em diástole enquanto na sístole o átrio esquerdo se interpõe no plano da imagem. Como um detalhe técnico adverso, salienta-se que durante alguns tipos de eco-stress o encurtamento base-ápice é mais marcado que em repouso. Assim, a menos que o segmento ínfero-basal esteja dissinérgico também em outros cortes, confirmando em novas projeções a impressão primeira, o julgamento da motilidade parietal anormal baseado apenas no corte parasternal transversal ao nível do plano mitral deve ser feito com muita cautela.

O corte apical (4- e 2- câmaras) é a projeção mais usada e a mais útil na ecocardiografia de stress.

O corte apical 2- câmaras, que se usado propriamente não deve permitir a visualização do arco aórtico (45), é análogo à projeção oblíqua anterior direita usada na ventriculografia de contraste e claramente mostra as paredes inferior e anterior.

O corte subcostal 4- câmaras se identifica muito com a imagem obtida com o corte apical 4- câmaras, sendo os cortes parasternais semelhantes aos parasternais transversais. A principal vantagem é que esta janela acústica dificilmente se "fecha" (46). Sem ela, o ecocardiograma seria de outra forma difícil ou impossível de se obter em obesos ou broncopneumopatas e enfisematosos. Esta projeção é certamente útil para se detectar dissinergia ventricular direita, que é usualmente acompanhada por dilatação aguda do ventrículo direito.

Todas as várias projeções podem, e devem, ser empregadas no eco-stress; elas garantem a grande confiabilidade deste procedimento quando as imagens são interpretáveis.

Em 95% dos pacientes submetidos ao eco-stress com avaliação integrada e completa de todos os segmentos do ventrículo esquerdo se atinge uma exeqüibilidade ideal.

Índice de pontuação da cinética

A segmentação do ventrículo esquerdo também representa o substrato anatômico para a avaliação rápida (em tempo real) semi-quantitativa, da motilidade parietal. Valores numéricos podem ser dados a todos os segmentos que são bem vistos, correspondendo ao grau de anormalidade do movimento da parede. Desta forma, de acordo com a recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia (44), usa-se:

- 1= normo ou hipercinesia,
- 2= hipocinesia,
- 3= acinesia,
- 4= discinesia.

Os valores dados para todos os segmentos são somados para obtermos o numerador da fração em que o denominador é o número de segmentos estudados. Com esta fração calcularmos o chamado "índice de pontuação da cinética" (IPC) proposto pela Sociedade Americana de Ecocardiografia. Por exemplo, no modelo de 16 segmentos, um ventrículo normal tem um índice de 1 (16 pontos/16 segmentos); a hipocinesia de apenas um segmento dar um índice de 1.06 (17 pontos/16 segmentos); discinesia de 4 segmentos corresponde a um índice de 1.75 (28 pontos/16 segmentos). O IPC pode ser calculado tanto em repouso como sob stress e representa uma medida integrada da extensão e gravidade da isquemia ou da viabilidade - embora muito simples e fácil de se obter. Não requer o uso de um computador e nem leva em consideração modelos geométricos às vezes complexos, tais como os indispensáveis para o cálculo da fração de ejeção; nos dá um índice da função global do ventrículo esquerdo mas é altamente sensível, ao contrário da fração de ejeção. É sensível até a variações mínimas da função regional (por ex. a hipocinesia de 1 segmento não afeta significativamente a fração de ejeção mas gera um IPC anormal). Além disto, o IPC não requer que se consigam todos os cortes: somente que cada segmento seja visto em pelo menos um deles. Isto é uma grande vantagem para estudos clínicos, onde identificar toda a silhueta ventricular num dado plano pode ser um problema em condições de repouso e, ainda pior, durante o stress.

As maiores limitações para um uso mais disseminado do IPC são uma falta de standardização e a não familiaridade de muitos cardiologistas com este índice. O IPC tem seu emprego para a avaliação da função global do ventrículo esquerdo exclusivamente no domínio dos ecocardiografistas. E inclusive dentro da comunidade dos ecocardiografistas não existe um consenso quanto ao número dos segmentos e quanto ao critério de pontuação. Alguns autores usam valores que são mais positivos com a gravidade crescente da anormalidade da cinética parietal, enquanto outros aplicam o critério inverso. Alguns distinguem graus diferentes de hipocinesia, enquanto outros estendem a pontuação levando em consideração a hipercinesia e a dilatação aneurismáticas. Após as uniformizações necessárias (projeções, segmentos, pontuação) o IPC vai ter uma aceitação crescente no eco-stress, tanto na área clínica como na área de pesquisa.

Protocolo do eco-stress

Conforme previamente apontado, muitos testes foram propostos em combinação com a ecocardiografia - mas somente poucos tem um papel na prática clínica. Os testes mais largamente empregados para a indução de vasospasmo coronário são ergonovina e hiperventilação. Para o diagnóstico de cardiopatia isquêmica, os mais populares são dobutamina e dipiridamol. Entre os testes não-farmacológicos, o exercício dinâmico é obviamente o mais importante para a detecção de isquemia - porém não é factível às vezes. Também para a detecção da isquemia há o "pacing" trans-venoso ou transesofágico. As formas combinadas de stress (ou dipiridamol+exercício ou dipiridamol+dobutamina) permitem o diagnóstico da isquemia em pacientes com formas mais brandas, embora

hemodinamicamente significativas de cardiopatia isquêmica.

No estudo da viabilidade miocárdica, só se aplicam os testes farmacológicos - e com ênfase naqueles que não modifiquem o estado hemodinâmico basal do paciente

Protocolo geral do teste para estudo da viabilidade miocárdica

No *Istituto di Fisiologia Clínica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFC del CNR)*, o eco-stress é geralmente realizado no laboratório de ecocardiografia, que está situado a uns poucos metros da unidade coronariana. O paciente se deita em decúbito lateral esquerdo - necessário para se obter uma boa janela acústica, com aproximação do ápice à parede torácica. Os eletrodos eletrocardiográficos são colocados nas posições padronizadas (membros e região precordial), apenas desviando-se um pouco (ou para cima ou para baixo) algumas derivações que possam interferir com a posição do transdutor. Deve se obter um eletrocardiograma de 12 derivações a cada minuto ao longo do procedimento. É também continuamente registrada no vídeo do equipamento de ecocardiografia uma derivação de eletrocardiograma - para permitir ao operador um referencial para as alterações do segmento ST-T e arritmias. É tomada a pressão arterial por esfigmomanometria em repouso, e a cada minuto, se possível com um aparelho automático de leitura digital. É monitorizada a cinética das paredes ventriculares com o ecocardiograma no corte apical (4- e 2-câmaras) e parasternal (eixos longitudinal e transversal). Em casos selecionados, é empregado o corte subcostal. No basal, as imagens são registradas em todos os cortes conhecidos. Na presença de uma dissinergia evidente ou suspeita, se faz um exame completo, registrando-se todos os cortes obtidos, para se ter uma boa documentação da presença e extensão da dissinergia basal e das suas modificações dinâmicas. O ecocardiograma é continuamente realizado e intermitentemente registrado. Estas mesmas projeções são obtidas e registradas também na fase de recuperação, após a interrupção do stress ou administração do antídoto (aminofilina para dipiridamol, propranolol para dobutamina). A área que se revela transitoriamente dissinérgica durante o stress pode ser avaliada através de uma tripla comparação: stress *versus* repouso, stress *versus* fase de recuperação, pico de stress, com os segmentos circunvizinhos normalmente contráteis. Com uma boa uniformização dos procedimentos teremos a agenda de tempo ideal, melhorando a qualidade global do desempenho diagnóstico do laboratório de eco-stress. A presença da enfermeira no laboratório de ecocardiografia ajuda muito. Ela explica o procedimento e os objetivos do teste ao paciente; assinala as janelas acústicas; prepara as doses dos farmacos, inclusive dos antídotos; faz o eletrocardiograma completo e mede a pressão arterial. Após a punção venosa e instalação de um gotejamento de solução glicosada ou fisiológica, o médico ecocardiografista registra o ecocardiograma basal e se inicia o procedimento. Ao longo do estudo, a enfermeira escreve no livro de protocolos do estudo os eventos clínicos, drogas injetadas, alterações do eletrocardiograma e do ecocardiograma notadas pelo médico, infunde as drogas nas concentrações determinadas - controlando a bomba de infusão, mede a pressão arterial e avalia, a cada minuto, o eletrocardiograma de 12 derivações.

OBJETIVOS

"Lá onde cresce o perigo, cresce também a salvação".
(Hölderlin in: Alcides Pan: A Expressão Oral e Escrita.
1980, p. 355)

OBJETIVOS

- 1°. Avaliar o papel do eco-stress no diagnóstico da viabilidade miocárdica.
- 2°. Comparar com os outros métodos de imagem disponíveis.
- 3°. Estudar mecanismos fisiopatológicos envolvidos nos testes adenossinérgicos.
- 4°. Estimar o valor prognóstico dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo eco-stress na fase aguda do infarto do miocárdio.
- 5°. Estudar as potencialidades da adenossinergia na cardioproteção do miocárdio isquêmico.

METODOLOGIA

"Vou atrás, cioso das coisas que ele carrega, as minhas coisas; parte da minha vida, pelo menos parte material, do que sobrou de tanta atividade dispersa: o meu cabedal".

(Fernando Sabino in: Alcides Pan, A Expressão Oral e Escrita, 1980, p. 269)

METODOLOGIA

Os objetivos enumerados foram abordados em 5 projetos de estudo:

Projeto de estudo 1

Para responder ao 1º objetivo. Foi dividido em dois estudos:

- (a) Determinar uma baixa dose para a detecção da viabilidade miocárdica com o eco-stress adenossinérgico.
- (b) Investigar a acurácia do eco-stress sob infusão combinada de farmacos para detectar a viabilidade miocárdica.

Projeto de estudo 2

Testou o 2º objetivo

Comparou-se o eco-stress adenossinérgico, com o eco-stress dobutamina e a cintilografia miocárdica com Tálcio ²⁰¹ em repouso, tendo como *padrão-ouro* a recuperação contrátil pós-revascularização.

Projeto de estudo 3

Mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao eco-stress adenossinérgico foram investigados em 3 sub-projetos que estudaram: (a) e (b) - a via hemodinâmica, (c) - a via metabólica da adenossinergia.

(a) mensuração do fluxo coronário miocárdico absoluto pela tomografia de emissão de positrons com ¹³N-amônia em repouso e pós-dipiridamol.

(b) mensuração do fluxo coronário regional através da ecocardiografia transesofágica e Doppler-fluxometria da artéria descendente anterior.

(c) "*clamp*" *insulinêmico isoglucêmico* como um regime para administração de *glico-insulino-terapia (GIK)*.

Projeto de estudo 4

Questionou o valor prognóstico do eco-stress numa coorte de 705 pacientes no período precoce pós-infarto do miocárdio.

Projeto de estudo 5

Estudo desenvolvido no laboratório de pesquisa do Dr Eliot Corday (Cedars-Sinai Medical Center, University of California at Los Angeles, EEUU) para estimar a redução da área infartada com infusão de adenosina.

Eco-stress sob dose ultra-baixa de dipiridamol: a busca do protocolo ideal para avaliação seletiva da viabilidade miocárdica

Resumo

Dipiridamol em doses "baixa" (0.56mg/Kg IV em 4') e "alta" (0.84mg/Kg IV em 10') pode identificar o miocárdio viável através da recuperação contrátil de regiões basalmente dissinérgicas porém também induz isquemia em pacientes susceptíveis. O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial de uma dose "ultra-baixa" de dipiridamol para identificar seletivamente a viabilidade miocárdica, avaliada independentemente pela comparação com dobutamina em baixas doses.

Métodos: Quarenta pacientes com dissinergia em repouso e cardiopatia isquêmica confirmada angiograficamente (3- vasos em 18, 2- vasos em 12, e 3- vasos em 10) foram submetidos separadamente ao ecocardiograma sob infusão de dobutamina em baixa dose (5-10 μ g/Kg IV por 3' cada) e a um ecocardiograma com dose "ultra-baixa" de dipiridamol (0.28 mg/Kg IV em 4').

Resultados: A pressão arterial sistêmica (repouso 131 ± 19 mmHg) alterou-se levemente após dobutamina (136 ± 12 mmHg, $p \leq .05$ vs repouso) e permaneceu estável após dipiridamol (130 ± 17 mmHg, $p=ns$ vs repouso). A frequência cardíaca (repouso 68 ± 13 bpm) também não se modificou após dipiridamol (69 ± 17 , $p=ns$ vs repouso) e elevou-se levemente após dobutamina (71 ± 15 , $p < .05$ vs repouso e vs dipiridamol). Nenhum paciente desenvolveu sinais ecocardiográficos ou eletrocardiográficos de isquemia após dipiridamol ou dobutamina. Dos 243 segmentos com dissinergia basal, 70 foram "responsivos" (isto é, exibiram uma melhora ≥ 1 , variando de 1= normal a 4= discinesia, num modelo de 16-segmentos do ventrículo esquerdo) a ambas as duas modalidades de testes, 157 foram "não-responsivos" (isto é, não se modificaram) ao eco-stress e 16 exibiram resultados discordantes (5 "responsivos" apenas ao dipiridamol, 11 somente à dobutamina). A taxa de concordância global entre dipiridamol e dobutamina foi de 93%. Um seguimento >6 semanas após uma revascularização eficiente (angioplastia em 17, enxerto coronário em 3) em 19 pacientes mostrou uma melhora de ≥ 1 em 50 segmentos "viáveis" e nenhuma modificação em 50 segmentos "necróticos". A sensibilidade da dobutamina e do dipiridamol para a previsão de recuperação foi 76 e 78%, respectivamente ($p=ns$); a especificidade de ambos os testes foi 94%.

Conclusão: O ecocardiograma sob dose "ultra-baixa" de dipiridamol é um estado neutro hemodinamicamente, não afetando nem a frequência cardíaca nem a pressão arterial sistólica; permite explorar seletivamente a viabilidade miocárdica sem provocar isquemia; mostra uma excelente concordância como um todo com a dobutamina em dose baixa e tem uma boa sensibilidade e excelente especificidade para a previsão da recuperação funcional após revascularização miocárdica.

Introdução

As técnicas que não se apóiam em imagens falharam na identificação do miocárdio viável. Conseqüentemente, e para cobrir a lacuna neste importante aspecto da cardiopatia isquêmica, surgiram e se desenvolveram com rapidez os métodos de imagem para a detecção da viabilidade miocárdica em segmentos com disfunção isquêmica em repouso.

Entre estas técnicas, as abordagens ecocardiográfica e rádio-isotópica forneceram desde o início resultados encorajadores na identificação pré-operatória dos segmentos viáveis. Com respeito à cardiologia nuclear, os protocolos de re-injeção ou com cintilografias tardias mostraram que o Tálcio ²⁰¹ é um marcador confiável da viabilidade miocárdica. A ecocardiografia de stress, ou eco-stress, durante infusão de dobutamina mostrou-se capaz de desvelar miocárdio viável em pacientes com infarto do miocárdio agudo ou com infarto do miocárdio prévio. De maneira semelhante, a fase inotrópica do dipiridamol pode detectar a viabilidade miocárdica residual através da demonstração de uma recuperação da função sistólica, mediada por incremento de fluxo, na fase inicial do teste. Contudo, o número de pacientes até agora estudado e publicado é extremamente pequeno e a maioria dos estudos se basearam em diferentes grupos de pacientes e em diferentes *padrões-ouro* para a avaliação da viabilidade. Entre estes padrões, poucos dados são disponíveis sobre a melhora da função regional após revascularização, um marcador absoluto e clinicamente relevante de viabilidade miocárdica. Além disto, inicia-se uma discussão consensual, porque avizinha-se o dia em que as várias modalidades de imagem continuarão com trajetórias em paralelo.

Para fazermos uma análise razoável do custo-benefício, nós precisamos avaliar as diferentes técnicas sob condições idênticas nos mesmos pacientes *versus* um *padrão-ouro* independente, isto é, a melhora funcional pós-operatória.

O presente estudo foi baseado numa comparação "*cabeça-a-cabeça*" entre o eco-stress sob infusão de dobutamina numa dose de 5-10 µg/Kg IV por 3' para cada dose e dipiridamol numa dose "*ultra-baixa*" de 0.28 mg/kg IV em 4', porque é necessário identificar uma dose que não interfira com os parâmetros hemodinâmicos sistêmicos.

Métodos

Casuística

Quarenta pacientes (33 homens e 7 mulheres, idade: 35 a 74 anos, média ± desvio padrão = 58±10 anos) com história de infarto do miocárdio, coronariopatia confirmada por angiografia contrastada, janelas acústicas tecnicamente satisfatórias e dissinergia do ventrículo esquerdo em repouso foram catalogados neste estudo. Trinta e oito pacientes tinham evidência de infarto do miocárdio prévio (> 3 meses), enquanto 2 foram examinados mais precocemente (dentro do período de 3 meses) após um infarto do miocárdio; 32 pacientes com infarto com onda-Q e 8 sem onda-Q no eletrocardiograma basal. A sede do infarto do

miocárdio foi anterior em 19 e inferior em 21 casos. A terapêutica foi interrompida pelo menos 48 horas antes do ecocardiograma em 26 pacientes, e 14 pacientes continuaram em uso de terapia: nitratos em 2 casos, e terapia combinada em 12 casos (nitratos + antagonistas de cálcio em 7, antagonistas de cálcio + β -bloqueadores em 5). A cinecoronariografia demonstrou estenose significativa ($\geq 50\%$ do diâmetro interno pela angiografia qualitativa) de 1 vaso em 18, 2 vasos em 12 e 3 vasos em 10 pacientes. A fração de ejeção média calculada com o corte apical 4- câmaras pelo método área seccional transversa e o comprimento foi $41 \pm 14\%$. Foi obtido um ecocardiograma de controle no seguimento em 19 pacientes, pelo menos 6 (9 ± 1) semanas após uma revascularização miocárdica eficaz.

Exame ecocardiográfico basal

Os estudos ecocardiográficos foram feitos com equipamentos comercialmente disponíveis (Hewlett-Packard 77020, 77025 ou Dasonics, com transdutores de 2.5 e 3.5 MHz). As imagens ecocardiográficas foram registradas em fitas VHS por vídeo-teipe para revisão e análise. A motilidade regional foi avaliada de acordo com um modelo de 16-segmentos da Sociedade Americana de Ecocardiografia (44). Em todos os estudos, a motilidade segmentar recebeu uma pontuação semi-quantitativa segundo a escala: normal = 1; hipocinético, redução marcante da motilidade endocárdica e do espessamento = 2; acinético, virtual ausência do movimento centrípeto e do espessamento = 3; e discinesia, movimento paradoxal centrífugo em relação ao centro do ventrículo esquerdo na sístole = 4. O ecocardiograma basal foi obtido antes da angioplastia ou do enxerto coronário. Os segmentos inadequadamente vistos não foram considerados para leitura.

Eco-stress farmacológico

Todos os pacientes foram submetidos, em sessões diferentes, e antes de revascularização miocárdica, ao eco-stress sob infusão de dobutamina ($5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ seguido de $10 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$, cada dose por 3', e de dose "ultra-baixa" de dipiridamol IV ($0.28 \text{ mg}/\text{Kg}$ em 4').

Os ecocardiogramas foram continuamente obtidos e intermitentemente registrados durante a administração dos farmacos. No estudo basal, bem como durante stress, todos os cortes ecocardiográficos de referência foram quase sempre obtidos. Durante o procedimento, a pressão arterial e o eletrocardiograma foram registrados a cada minuto. Os vídeo-teipes foram analisados por dois cardiologistas-ecocardiografistas independentes, que desconheciam os demais dados dos pacientes. Foi utilizado um sistema digital de aquisição de imagens de interesse, com uma disposição "lado-a-lado" das imagens em repouso e no pico do stress num formato "cine-loop" (Figura 4). Foi calculado o IPC em repouso e no pico do stress (0 a 1 minuto após o final de cada infusão) em todos os pacientes, como descrito previamente. Para ser considerado como viável, um determinado segmento reduziu em pelo menos ≥ 1 a leitura da cinética no pico do stress, por exemplo, um segmento hipocinético que ficou

normal, ou um acinético que passou a hipocinético.

Ecocardiograma no seguimento

A revascularização miocárdica foi feita em 22 pacientes (enxerto coronário em 4 e angioplastia em 18). Um paciente morreu imediatamente após a intervenção cirúrgica e reoperação, de insuficiência cardíaca aguda e fibrilação ventricular, e um paciente apresentou re-estenose em 1 mês. No seguimento, foi obtido um ecocardiograma de controle num período de cerca de 6 (9 ± 1) semanas após a revascularização em 19 pacientes. Nenhum deles exibiu quaisquer evidências de infarto do miocárdio peri-revascularização, e todos foram considerados adequadamente tratados por uma das duas abordagens. Para a análise semi-quantitativa da cinética regional um cardiologista-ecocardiografista seguiu os mesmos critérios de leitura do exame basal, desconhecendo os dados do caso. As imagens do ecocardiograma pré e pós-revascularização foram dispostas "lado-a-lado", com auxílio dos programas de aquisição digital das imagens, existente nos equipamentos. No seguimento, uma melhora da cinética segmentar foi definida como uma excursão endocárdica e espessamento sistólico parietal (pontuação 1 ou 2) em áreas de acinesia ou discinesia (pontuação 3 ou 4) no basal, ou normalização de excursão endocárdica e espessamento sistólico de segmento hipocinético em condições basais.

Análise estatística

Os valores são expressos como média \pm desvio padrão. As diferenças nos valores hemodinâmicos antes e depois das infusões e no IPC sob diferentes condições foram testadas para significância por análise de variância e de subgrupo pelo teste F de Scheffé. Os cálculos da sensibilidade, especificidade e acurácia foram realizados de acordo com definições de referência (47). Um valor $p < .05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Achados dos ecocardiogramas basais

Por critério de inclusão, todos os pacientes tinham uma dissinergia regional no ecocardiograma de repouso. Foram detectados 243 segmentos com dissinergia basal: 10 discinéticos, 137 acinéticos, e 96 segmentos com hipocinesia marcante.

Achados clínico-hemodinâmicos durante eco-stress

Nenhum dos 40 pacientes apresentou efeitos colaterais significativos ou desenvolveu sinais de isquemia no ecocardiograma ou no eletrocardiograma com dipiridamol ou dobutamina. Em comparação com o basal, a pressão arterial sistólica (repouso 131 ± 19

mmHg) elevou-se levemente após dobutamina (136 ± 12 mmHg, $p < .005$ vs repouso), mas não se modificou significativamente após dipiridamol (130 ± 17 mmHg; $p=ns$ vs repouso; $p < .05$ versus dobutamina). A frequência cardíaca (repouso = 68 ± 13 bpm) também não se modificou após dipiridamol (69 ± 17 ; $p = ns$ versus repouso), mas se elevou levemente após dobutamina (71 ± 15 ; $p < .05$ versus repouso e dipiridamol).

Achados ecocardiográficos

O IPC foi 1.64 ± 0.32 em repouso e melhorou significativamente após dobutamina (1.51 ± 0.38 , $p < .05$ versus repouso) e após dipiridamol (1.52 ± 0.39 , $p < .05$ versus repouso, $p = ns$ versus dobutamina). Dos 243 segmentos com dissinergia basal, 70 foram "responsivos" (isto é, com melhora de ≥ 1) a ambos o dipiridamol e dobutamina, 157 foram "não-responsivos" tanto ao dipiridamol quanto à dobutamina; e 16 exibiram resultados discordantes (5 "responsivos" apenas ao dipiridamol; e 11 "responsivos" apenas à dobutamina). A concordância global do dipiridamol e da dobutamina nos 243 segmentos dissinérgicos nos ecocardiogramas basais foi 93%.

Ecocardiograma de controle no seguimento

Obteve-se um seguimento ecocardiográfico em 19 pacientes após uma revascularização coronária adequada. No ecocardiograma basal, quando da admissão no protocolo, estes 19 pacientes exibiram um total de 100 segmentos dissinérgicos. A motilidade parietal regional melhorou pelo menos ≥ 1 em 50 segmentos "viáveis" e nos remanescentes 50 "necróticos" não pôde ser observada nenhuma melhora. Dos segmentos viáveis, a dobutamina e o dipiridamol identificaram corretamente 37 e 33, respectivamente. Dos 50 segmentos "necróticos", a dobutamina e o dipiridamol identificaram corretamente 47 e 47, respectivamente. A sensibilidade da dobutamina e do dipiridamol foi 76% e 78% ($p=ns$), respectivamente. A especificidade de ambos os testes foi 94%. Dos 40 segmentos identificados como "viáveis" pela dobutamina, 37 também o foram pelo dipiridamol; dos 60 segmentos "necróticos" pela dobutamina, 56 foram também "necróticos" pelo dipiridamol. A concordância global do dipiridamol e da dobutamina nos segmentos dissinérgicos no ecocardiograma basal foi 93%.

Análise dos resultados

Nossos resultados estão em concordância com outros estudos clínicos e experimentais que demonstram que a disfunção ventricular em presença de tecido viável - seja por hibernação miocárdica ou *nocauté* - pode ser melhorada por um estímulo inotrópico com uma acurácia de cerca de 80% na previsão de recuperação funcional espontânea ou induzida por revascularização (48, 49). Nosso estudo mostrou também uma acurácia semelhante da dobutamina e do dipiridamol na previsão da recuperação. Isto está consistente com

publicações prévias mostrando acurácia comparável de dipiridamol e baixa dose de dobutamina para avaliação da viabilidade miocárdica (47, 50, 51).

Além disto, o presente estudo demonstra, pela primeira vez, a possibilidade, tolerabilidade e acurácia de um regime de dose muito baixa de dipiridamol, especialmente projetado para a exploração seletiva da viabilidade miocárdica com um estímulo coronário-vasodilatador.

Este achado tem grande potencialidade clínica e relevância fisiopatológica.

Sob o ponto de vista clínico, o eco-stress vasodilatador em baixa dose poderia ser uma alternativa disponível ao eco-stress dobutamina, para a avaliação seletiva da viabilidade miocárdica, especialmente indicado nos pacientes com história de arritmias malignas, nos que estão em uso de β -bloqueadores, ou naqueles que tem efeitos adversos limitantes ao uso da dobutamina em baixa dose (52). Sob o ponto de vista fisiopatológico, os dados do presente estudo fornecem um suporte indireto, em bases clínicas, ao conceito de que fluxo e função permanecem "acoplados" no coração *hibernado* (3, 53), e a reserva contrátil pode ser desvelada em uma maneira igualmente efetiva com um estímulo inotrópico leve, secundariamente levando a aumento do fluxo (como na dobutamina), ou com um estímulo vasodilatador, secundariamente melhorando a função (como com dipiridamol em baixa dose) (Figura 4).

O mecanismo do reconhecimento da viabilidade pelo dipiridamol

A viabilidade miocárdica foi desvelada neste estudo com doses muito baixas de dipiridamol, com uma acurácia semelhante à detecção da viabilidade com uma dose alta de dipiridamol. Num modelo canino de miocárdio *nocauteado*, Jeremy et al mostraram uma melhora semelhante no -% espessamento sistólico na área dissinérgica, detectado com doses muito baixas de adenosina e comparável ao uso de uma dose de adenosina 100 vezes maior (54). Isto poderia explicar porque a reserva inotrópica pode ser recrutada com uma eficácia semelhante por doses "ultra-baixa" e altas de dipiridamol - de forma muito diversa do efeito isquêmico, que rapidamente se manifesta com aplicação de doses mais altas (49). A dose "ultra-baixa" de dipiridamol podem recrutar uma reserva inotrópica através de 2 possíveis mecanismos: hemodinâmico (vinculado ao aumento do fluxo coronário) ou metabólico (devido à acumulação da adenosina endógena). O dipiridamol pode melhorar a função isquêmica pelo incremento do fluxo através do "fenômeno de Gregg" (40): modificações na distensão vascular afetam o comprimento dos sarcômeros e por este motivo influem na função contrátil. Esta interpretação é consistente com estudos experimentais (36, 37, 38, 55) e clínicos (39) demonstrando que uma reserva de fluxo residual pode ser detectada na presença de uma estenose coronária severa e função basal deprimida. O segundo mecanismo, não requer aumento no fluxo coronário como um requisito para a melhora funcional. Num estudo experimental do modelo canino de miocárdio *nocauteado*, Zughaib et al mostraram que a maior concentração de adenosina endógena atenua o miocárdio *nocauteado* independentemente do fluxo coronário ou dos efeitos hemodinâmicos (56). Esta conclusão é

corroborada pelo estudo de Ely et al, que mostraram os efeitos benéficos da adenosina na melhora da isquemia na injúria da reperfusão em corações isolados com fluxo coronário constante (57). Vários efeitos benéficos independentes do fluxo foram sugeridos: bloqueio dos canais lentos do cálcio (com redução da acumulação citosólica de cálcio); estimulação da glicólise; inibição da geração de radicais livres entre outros (53- 56).

Limitações do Estudo

O estudo pelo ecocardiograma da cinética parietal no seguimento foi usado como o *padrão-ouro* no julgamento da acurácia da resposta observada pelo eco-stress. Nós não usamos um referencial independente tais como a captação da ^{18}F -Fluorodesoxiglicose ou do Tálcio ^{201}Tl . Também, cerca de metade dos pacientes que entraram neste estudo não foram submetidos à revascularização coronária e portanto não entraram no programa de seguimento.

Alguns destes pacientes não tiveram evidência de viabilidade miocárdica por ambos os testes. outros tiveram o miocárdio viável detectado, mas não tinham indicação para revascularização. De fato, a identificação do miocárdio viável não é *per se* uma indicação para a revascularização. Como com qualquer outro paciente com cardiopatia isquêmica, esta decisão deve ser baseada no quadro clínico, anatomia coronária, função ventricular esquerda, e evidência de isquemia induzível (8). A população estudada envolveu um número substancial de pacientes com comprometimento leve a moderado da função ventricular esquerda, pois a fração de ejeção média foi $41 \pm 14\%$.

Após o presente estudo em que se demonstrou a possibilidade do seu uso, o teste com dose "*ultra-baixa*" deve ser avaliado em pacientes com disfunção ventricular esquerda severa, nos quais a questão clínica da extensão do miocárdio viável é mais importante (8).

Dipiridamol em dose "ultra-baixa": um stress hemodinamicamente neutro

A função regional pode ser modulada por condições extrínsecas tais como a pressão ventricular sistólica, tracionamento dos segmentos circunvizinhos, alterações da pré-carga, modificações da frequência cardíaca (58). Nas doses altas, isquêmicas, do dipiridamol ou dobutamina, os efeitos de tracionamento dos segmentos circunvizinhos e do anel epicárdico tornam o incremento da função regional mais evidente mas menos preditivo do estado real do miocárdio, e da subsequente recuperação funcional. Por isto, o stress ideal para viabilidade deve ser pouco influenciado por todos estes fatores, porque a manipulação da motilidade parietal e do espessamento sistólico deve ser independente dos efeitos inotrópicos locais. Tanto a dobutamina como o dipiridamol em dose "*ultra-baixa*", preenchem perfeitamente estes pré-requisitos. A dobutamina afetou apenas de forma mínima, e o dipiridamol não afetou absolutamente, a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica, e nenhum dos dois testes induziu isquemia em nenhum paciente.

Eco-stress dipiridamol+dobutamina: proposição de um novo teste para identificação seletiva da viabilidade miocárdica

Resumo condensado

Trinta e quatro pacientes com dissinergia em repouso, coronáriopatia confirmada angiograficamente e ecocardiograma no seguimento de uma eficiente revascularização miocárdica, foram submetidos a um protocolo de eco-stress sob dobutamina em baixa dose, dipiridamol em dose "ultra-baixa", e dipiridamol+dobutamina juntos, para prever o comportamento pós-revascularização de segmentos dissinérgicos basais. A acurácia foi de 82%, 81% e 92%, respectivamente, para cada tipo de teste. Em 24 pacientes a concordância entre a captação de Tálcio ²⁰¹ e uma resposta positiva ao ecocardiograma foi de 71% para dipiridamol, 73% para dobutamina e de 86% para a associação de dipiridamol+dobutamina.

Resumo

Fundamentos: O eco-stress com baixas doses de dobutamina ou dipiridamol já foi proposto para o reconhecimento da viabilidade miocárdica.

O propósito deste estudo foi avaliar os efeitos da administração combinada de baixas doses de dipiridamol e dobutamina para avaliação da viabilidade miocárdica.

Métodos e resultados: 34 pacientes com dissinergia em repouso no ecocardiograma, e com coronáriopatia comprovada à angiografia se submeteram a eco-stress com: 1) dobutamina (5-10 µg/Kg/minuto, 3' cada); 2) dose "ultra-baixa" de dipiridamol (0.28 µg/Kg, em 4'); 3) a combinação de dose "ultra-baixa" de dipiridamol seguida imediatamente pela infusão de baixa dose de dobutamina. Num outro grupo de 24 pacientes com avaliação pré-revascularização por Tálcio ²⁰¹, a taxa de concordância entre uma captação adequada do rádio-isótopo e uma resposta contrátil positiva no eco-stress em 167 segmentos com dissinergia em repouso foi 71% para dipiridamol, 73% para dobutamina e 86% para a associação de dipiridamol+dobutamina ($p < .01$, para todos os valores).

Conclusão: O dipiridamol quando adicionado à dobutamina recruta uma reserva inotrópica em segmentos dissinérgicos que eram "não-responsivos" à dobutamina ou dipiridamol isoladamente, mas cujo destino é a recuperação da função após a revascularização, e que tem captação de Tálcio ²⁰¹ preservada

Introdução

A identificação do miocárdio viável tem sido reconhecida como um objetivo de importância *em crescendo* na clínica cardiológica. A reversibilidade em potencial da disfunção miocárdica em certas condições da cardiopatia isquêmica já está bem estabelecida. O desafio que permanece, contudo, é o desenvolvimento de uma técnica confiável, e com acurácia, para diferenciar a disfunção reversível da disfunção irreversível. A ecocardiografia de stress - o eco-stress - com baixa dose de dobutamina é uma maneira atraente e cada vez mais utilizada de identificar o miocárdio viável baseado na sua capacidade de responder à estimulação β -adrenérgica com um incremento do espessamento miocárdico. A especificidade da dobutamina em baixa dose predizer a recuperação funcional é excelente, mas a sensibilidade é abaixo da ideal. Em outras palavras, se um segmento melhora sua cinética com dobutamina, é quase certo que exibirá melhora funcional pós-revascularização, todavia, se o miocárdio não exibe melhora contrátil com dobutamina, a viabilidade pode ainda estar presente.

Estudos experimentais e clínicos demonstraram que também o estímulo vasodilatador pode recrutar uma reserva contrátil nos segmentos profundamente isquêmicos. Assim sendo, em pacientes com cardiopatia isquêmica crônica, uma maneira teoricamente atrativa de melhorar a sensibilidade da ecocardiografia de stress farmacológico seria a adição do dipiridamol ao regime de dose "ultra-baixa" de dobutamina. Estes dois farmacos agem através de mecanismos diversos, potencialmente sinérgicos, a dobutamina sendo um estimulador inotrópico leve a moderado mediado pelos receptores β 1-adrenérgicos do miocárdio que secundariamente induzem incremento do fluxo, enquanto que o dipiridamol é uma droga adenossinérgica que incrementa a concentração intersticial de adenosina. O dipiridamol bloqueia o receptor A₂ da adenosina tendo um efeito vasodilatador leve a moderado nas arteríolas coronárias, secundariamente aumentando a função miocárdica. A combinação das duas modalidades de stress farmacológico - dipiridamol+dobutamina - para a detecção do fenômeno seria bastante segura considerando-se que doses substancialmente mais altas de dipiridamol e de dobutamina foram usados combinadamente num único teste para o diagnóstico de cardiopatia isquêmica com excelente acurácia e tolerabilidade.

Pelos motivos enunciados, nós separadamente realizamos estudos ecocardiográficos sob infusão de dobutamina na dose IV de 5 e a seguir 10 μ g/Kg, por 3' cada, a seguir, dipiridamol em dose "ultra-baixa" (0.28 mg/Kg em 4') e depois uma combinação de ambas as drogas com baixa dose de dipiridamol+dobutamina em 51 pacientes consecutivos encaminhados ao laboratório de ecocardiografia para a detecção de viabilidade miocárdica. Destes, 17 pacientes não se submeteram à revascularização miocárdica, sendo possível obtermos um ecocardiograma pós-revascularização em 34 pacientes.

Nossas hipóteses de trabalho foram que:

- a combinação de uma dose "ultra-baixa" de dipiridamol+dobutamina em dose baixa seria segura e bem tolerada;
- a combinação de dipiridamol+dobutamina teria uma sensibilidade maior do que

o eco-stress dipiridamol e dobutamina isoladamente, quando realizados para detectar a presença de viabilidade miocárdica.

Métodos

Casuística

Foram inicialmente considerados 51 pacientes admitidos no *Instituto de Doenças Cardiovasculares da Universidade de Belgrado, Iugoslávia*, ou no *Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa*, com história de infarto do miocárdio, lesões coronárias comprovadas na angiografia, janela acústica tecnicamente satisfatória e dissinergia ventricular esquerda em ecocardiograma basal, em repouso. Destes, 17 realizaram o eco-stress mas não entraram no programa ecocardiográfico de seguimento porque não foram revascularizados, com base na decisão independente do médico assistente. Como no caso de qualquer outro paciente com cardiopatia isquêmica, esta decisão foi baseada em dados clínicos, anatomia coronária, e evidência de indução de isquemia - além da avaliação da presença de viabilidade miocárdica, que não foi em si e *per se* uma indicação para revascularização.

Da população inicial de 51 pacientes, 34 (30 homens e 4 mulheres, idade média de 55 ± 11 - 35 a 73 anos), foram submetidos à revascularização e protocolados no estudo. Todos os pacientes tinham evidência de infarto do miocárdio prévio (> 3 meses). 22 pacientes tinham infarto com onda-Q e 12 sem onda-Q. O local da onda-Q do infarto foi anterior em 12 e inferior em 10 pacientes. A terapêutica foi interrompida pelo menos 48 horas antes do eco-stress em 18 pacientes, sendo mantida em 16 (nitratos em 1, β -bloqueadores em 2 casos, e terapêutica combinada em 13: nitratos+antagonistas do cálcio em 9, nitratos+ β -bloqueadores em 3, e 1 paciente sob um triplo regime de nitrato+antagonista de cálcio+ β -bloqueador). A coronariografia demonstrou estenose significativa ($\geq 50\%$ de redução do diâmetro por angiografia coronária quantitativa) de 1 vaso em 18, 2 vasos em 10 e 3 vasos em 6 pacientes. A fração de ejeção ventricular esquerda, calculada pelo corte apical 4- câmaras foi $43 \pm 12\%$. A revascularização miocárdica foi realizada em todos os 34 pacientes: através de enxerto (n = 9) e angioplastia coronária (n = 25). Dos 34 pacientes submetidos à revascularização, e que entraram no programa de seguimento, 4 foram excluídos por terem tido problemas próprios da revascularização. Dois pacientes morreram no período pós-operatório, num paciente ocorreu re-estenose precoce (período de 1 mes), enquanto um quarto paciente teve um novo infarto peri-operatório complicado com fibrilação ventricular. Em 30 pacientes obteve-se um ecocardiograma de controle pelo menos 4 (7 ± 3) semanas após revascularização. Nenhum destes pacientes exibiu evidências clínicas, enzimáticas ou eletrocardiográficas de um infarto do miocárdio peri-operatório, e por estarem assintomáticos e com total negatividade de todos os testes para detecção de isquemia, inclusive eco-stress com dose máxima alta, concluímos que a revascularização foi completa neste grupo. Também estudamos uma coorte adicional de 24 pacientes consecutivos (idade 60 ± 9 anos; 24 homens; fração de ejeção média 37 ± 12) do *Istituto di Fisiologia Clínica del CNR, Pisa* por cintilografia em repouso com Tálío 201,

além de eco-stress sob infusão de dipiridamol, dobutamina e dipiridamol+dobutamina. Estes pacientes preencheram os critérios previamente enunciados de inclusão/exclusão: todos tinham evidência de infarto do miocárdio prévio (> 3 meses); 13 deles com onda-Q e 11 sem onda-Q no eletrocardiograma. O local dos infartos com ondas-Q foi anterior em 7 e inferior em 6 casos; 5 pacientes tinham doença de 1 vaso; 10 de 2 vasos; e 9 doença de 3 vasos coronários.

Exame ecocardiográfico basal

Os ecocardiogramas foram obtidos por aparelhos comercialmente disponíveis (Hewlett-Packard Sonos 1000, 1500 ou 2500, ou Disonics, transdutores de 2.5 e 3.5 MHz). As imagens ecocardiográficas foram registradas em fitas VHS por vídeo-teipe para subsequente revisão e análise. A motilidade parietal regional foi avaliada de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia com um modelo de 16-segmentos (44). Em todos os estudos, foi atribuída à cinética segmentar do ventrículo esquerdo uma pontuação, como segue: normal = 1; hipocinético, marcada redução da motilidade endocárdica e do espessamento sistólico = 2; acinético, redução virtual da motilidade endocárdica e do espessamento = 3; e discinético, movimentação paradoxal centrífuga em relação ao centro do ventrículo esquerdo = 4. Foi calculado o IPC - um índice que considera as diferentes pontuações da movimentação parietal - dividindo-se a soma dos pontos que cada segmento individualmente recebeu pelo número de segmentos interpretáveis. O ecocardiograma basal foi obtido antes da angioplastia coronária ou da cirurgia de enxerto coronário. Os segmentos vistos inadequadamente não receberam nenhuma pontuação, quando da leitura do ecocardiograma.

Eco-stress farmacológico

Todos os pacientes realizaram, em sessões separadas, e antes de revascularização miocárdica, o protocolo seguinte:

- eco-stress sob infusão de dobutamina em baixa dose (5µg/Kg/minuto seguido de 10µg/Kg/minuto, cada etapa por 3')
- dipiridamol em dose "ultra-baixa" (0.28 mg/Kg em 4')
- dose "ultra-baixa" de dipiridamol seguida por dose baixa de dobutamina., conforme representado na Figura 5, a seguir.

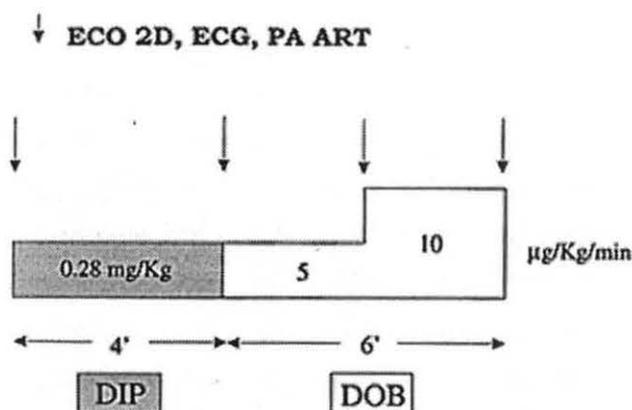


Figura 5: Modelo do protocolo de administração do dipiridamol+dobuamina.

Os ecocardiogramas bidimensionais foram obtidos continuamente e registrados intermitentemente durante a administração dos fármacos. Nos estudos basais, bem como durante stress, quando possível foram obtidas todos os cortes de referência. Durante o procedimento, a pressão arterial e o eletrocardiograma foram registrados a cada minuto. Os vídeo-teipes foram analisados por um cardiologista-ecocardiografista, que não sabia os dados clínicos e angiográficos dos pacientes. Foi feita uma aquisição digital de imagens de interesse "on-line" ou "off-line" por um computador, baseado no sistema "array-processor" (Mipron, Kontron, Alemanha), com disposição das imagens *lado-a-lado* num formato "cine-loop". Calculou-se o IPC nos ecocardiogramas em repouso e após stress (0 a 1 minuto do final de cada infusão) em todos os pacientes, como previamente descrito no exame ecocardiográfico basal. Se um segmento melhorou ≥ 1 no pico do stress (por exemplo, um segmento hipocinético que passou a se contrair normalmente, ou um acinético que tornou-se hipocinético) foi considerado viável.

Ecocardiograma de controle no seguimento

A leitura da cinética segmentar no ecocardiograma de controle foi feita por um ecocardiografista experiente que desconhecia os resultados dos testes de eco-stress previamente feitos. Foi feita a aquisição digital das imagens com uma disposição *lado-a-lado* dos ecocardiogramas (basal = pré-revascularização e controle = pós-revascularização).

Por definição, ocorreu melhora da motilidade segmentar quando se observou uma cinética = 1 ou = 2 (normal ou hipocinesia) em áreas que anteriormente tinham, respectivamente, uma leitura = 2 ou = 3 (hipo ou acinesia) no ecocardiograma basal.

Correlação da cintilografia com Tálcio ²⁰¹ com a ecocardiografia

Para esta secção do estudo, o ventrículo esquerdo foi dividido em 13- segmentos para ambas as análises (ecocardiográfica e cintilográfica), de acordo com um modelo previamente descrito em detalhes e que permite se sobrepor as informações obtidas com as duas técnicas (48, 49). Brevemente, este modelo se baseia num septo superior e inferior para o ecocardiograma bidimensional e num ápice único para ambas as técnicas. Os pacientes receberam, em repouso, uma dose média IV de 2.5mCi de Tálcio ²⁰¹ seguidos por 10 ml de solução salina. As imagens de redistribuição tardia em repouso foram obtidas a partir do intervalo de tempo de 14 ± 2 horas (entre 14 e 18 horas) após a injeção, na projeção anterior, seguida seqüencialmente pelas incidências oblíqua anterior esquerda 45° e 70°. Todas as imagens foram obtidas no pico de foto *kev 80* com uma janela de 30%, armazenadas numa matriz de 128x128 bytes, usando uma gama-câmera com pequeno campo-de-imagem (APEX 210 M, Elscint, Israel) equipado com um colimador de baixa energia, alta resolução.

Para análise quantitativa, após subtração ambiental, as atividades das contagens dentro dos setores miocárdicos foram expressas como uma percentagem da atividade medida em cada incidência. Os segmentos viáveis e necróticos ao Tálcio ²⁰¹ foram agrupados de acordo como uma percentagem de atividade no pico, > e < que 55%, respectivamente, de acordo com critérios previamente descritos (50, 59).

Análise estatística

Os valores foram expressos em média \pm desvio padrão. As diferenças nos parâmetros hemodinâmicos antes e depois das infusões e no IPC sob diferentes condições foram testadas para significância por análise de variância e análise de subgrupos pelo teste F de Scheffé. Os cálculos das sensibilidades, especificidades e acurácia foram realizados de acordo com definições padronizadas. As diferenças na sensibilidade, especificidade e acurácia foram avaliadas com o teste de χ^2 .

Um valor de $p < .05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os principais dados clínicos, angiográficos e ecocardiográficos dos 34 pacientes estudados são apresentados na tabela 4.

Achados dos ecocardiogramas basais

Por critérios de inclusão, todos os pacientes apresentaram uma dissinergia regional no ecocardiograma de repouso. Detectaram-se 168 segmentos com dissinergia basal: discinesia em 6; acinesia em 83; e hipocinesia marcante em 79 segmentos.

Achados clínicos-hemodinâmicos durante eco-stress

Nenhum dos 34 pacientes exibiu efeitos colaterais significativos ou desenvolveu alterações isquêmicas no ecocardiograma ou eletrocardiograma após infusão de dipiridamol ou dobutamina isoladamente, mas em dois casos surgiram novas anormalidades na cinética regional e no eletrocardiograma com o stress dipiridamol+dobutamina.

Os achados hemodinâmicos sistêmicos (pressão arterial, frequência cardíaca) nas condições basal e durante eco-stress, em comparação com o basal, não se alteraram muito. A pressão arterial sistólica aumentou levemente após dobutamina, mas não se alterou significativamente após dipiridamol e dipiridamol+dobutamina. A pressão diastólica não se modificou significativamente após qualquer destes testes. A frequência cardíaca também não se modificou após dobutamina e dipiridamol, mas sofreu leve aumento com a infusão combinada de dipiridamol+dobutamina.

Achados ecocardiográficos

Vinte e sete pacientes tiveram melhora na motilidade segmentar durante o eco-stress, e em 7 pacientes não foi identificada nenhuma reserva contrátil. Em todos os casos a melhora na motilidade parietal ocorreu na distribuição do vaso que foi dilatado ou submetido a enxerto.

O IPC foi 1.48 ± 0.25 em repouso e melhorou significativamente após dobutamina (1.33 ± 0.32 , $p < .05$ vs repouso), após dipiridamol (1.34 ± 0.32 , $p < .05$ vs repouso, $p = ns$ versus dobutamina) e dipiridamol+dobutamina (1.29 ± 0.30 , $p < .05$ vs repouso, $p = ns$ versus dobutamina e versus dipiridamol).

Na Figura 6, a seguir, observam-se as imagens ecocardiográficas no formato "quad-screen" de um paciente com a viabilidade miocárdica demonstrada pelo eco-stress dipiridamol+dobutamina.

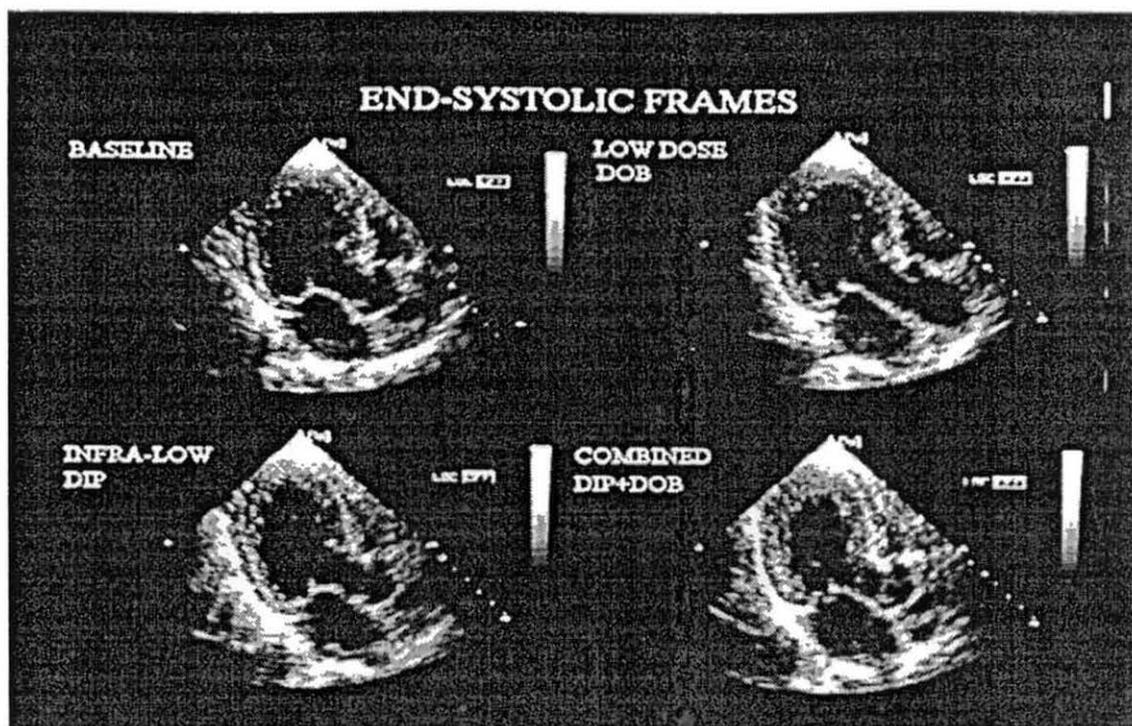


Figura 6: Observam-se as imagens ecocardiográficas no formato “quad-screen” de um paciente que exhibe viabilidade miocárdica ao eco-stress dipiridamol+dobutamina (ver a imagem inferior à direita, onde se detecta maior espessamento sistólico final em todas os segmentos, além de redução do diâmetro interno da cavidade)..

Ecocardiogramas no seguimento

Na figura 7, a seguir, apresentam-se sob a forma de gráficos de barra os dados obtidos em 30 pacientes: um ecocardiograma em repouso pós-revascularização serviu como “*padrão-ouro*” após a revascularização, comparado com o eco-stress dobutamina, dipiridamol e dipiridamol+dobutamina, respectivamente.

No ecocardiograma basal pré-revascularização, os 30 pacientes tinham 145 segmentos dissinérgicos. A motilidade parietal regional melhorou ≥ 1 em 82 segmentos “viáveis” ao passo que nos remanescentes 63 “necróticos” não se modificou. Dos 82 segmentos viáveis, dobutamina e dipiridamol identificaram corretamente 60 e 58 segmentos, respectivamente, ao passo que o teste dipiridamol+dobutamina identificou 77. Dos 63 segmentos “necróticos”, dobutamina e dipiridamol identificaram corretamente 59 e 60, respectivamente, e a associação dipiridamol+dobutamina 56 segmentos. A sensibilidade da dobutamina e do dipiridamol foi 73% e 71% ($p = ns$), respectivamente. Contudo, com a introdução do método combinado a sensibilidade melhorou marcadamente (94%), ($p < .01$ vs dobutamina e vs dipiridamol). A especificidade do dipiridamol e da dobutamina foi 95% e 94%, respectivamente, e de 89% com dipiridamol+dobutamina ($p = ns$). A acurácia da dobutamina, dipiridamol e do teste dipiridamol+dobutamina para prever o comportamento pós-revascularização dos segmentos miocárdicos dissinérgicos no ecocardiograma basal foi

82%, 81% e 92% respectivamente (dipiridamol+dobutamina $p < .05$ vs dobutamina e $p < .05$ vs dipiridamol). Após revascularização, 22 pacientes exibiram melhora na motilidade segmentar e em 4 casos isto foi corretamente previsto somente pelo eco-stress dipiridamol+dobutamina.

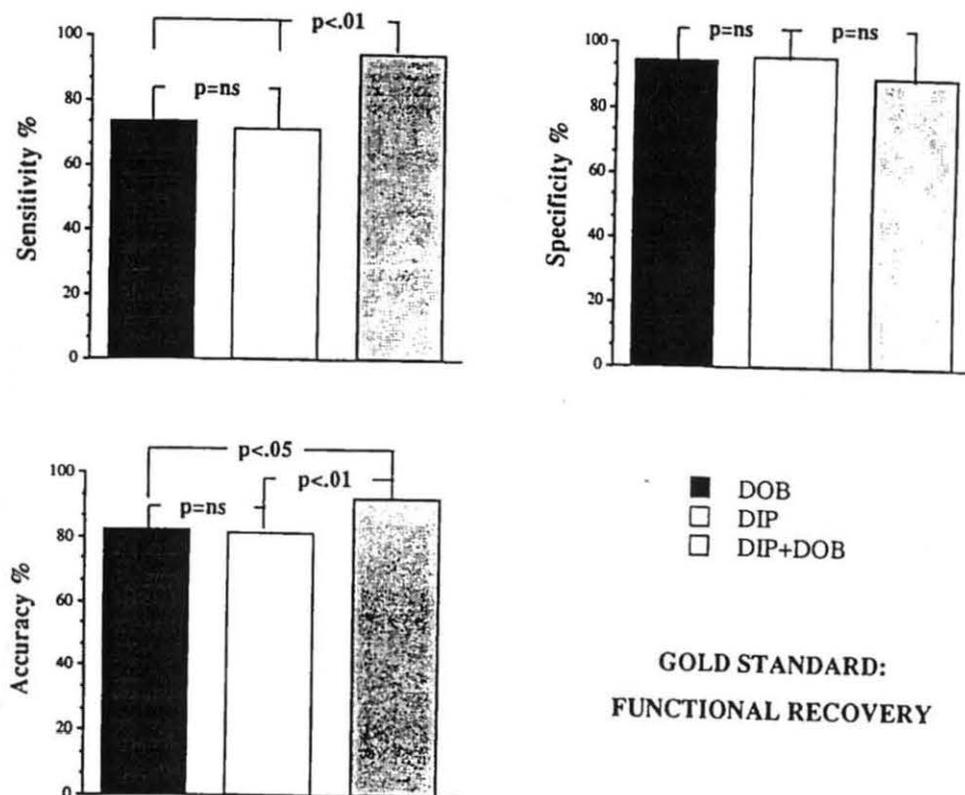


Figura 7: Apresentação gráfica dos dados obtidos em 50 pacientes. Foram comparados os resultados da sensibilidade (primeiro à esquerda), especificidade (à direita) e acurácia diagnóstica (inferior) dos 3 testes, tomando-se como "padrão-ouro" a melhora induzida pela revascularização na contração regional.

Correlação entre os dados do eco-stress e da cintilografia com Tálío 201

Nos 24 pacientes avaliados no pré-operatório por ambas as técnicas (com o modelo de 13-segmentos do ventrículo esquerdo), 167 segmentos tinham anormalidades da cinética regional em repouso.

O número de segmentos com dissinergia que foram considerados viáveis pelo Tálío 201 foi significativamente maior que o número de segmentos que mostraram uma melhora contrátil em resposta ao dipiridamol (78 vs 51%; $p < .0001$) ou dobutamina (78% versus 56%, respectivamente; $p < .0001$).

Contudo, o número de segmentos viáveis pelo Tálío 201 foi semelhante ao número de segmentos com uma resposta contrátil ao eco-stress dipiridamol+dobutamina.

Como se mostra na Figura 8 a discordância entre os testes foi devida principalmente ao achado de segmentos considerados viáveis pelo Tálío 201 que não mostraram melhora contrátil com dipiridamol e nem com dobutamina mas exibiram melhora na cinética regional com dipiridamol+dobutamina.

	+ DIP -		+ DOB -		+ DIP-DOB -	
+	82	46	88	40	112	16
f						
-	3	36	5	34	8	31

Figura 8: Comparação segmento por segmento entre a captação de Tálío-201 e diferentes formas de eco-stress em baixas doses. DIP= Dипiridamol, DOB= dobutamina; DIP-DOB= ambos.

Análise dos resultados

Nossos resultados estão de acordo com estudos clínicos prévios que mostram que a disfunção ventricular por miocárdio viável pode ser melhorada por um estímulo inotrópico com uma acurácia de cerca de 80% para prever a recuperação funcional após revascularização (59-67)

Além disto, o presente estudo demonstra a possibilidade, tolerabilidade e acurácia do eco-stress sob uma combinação de dipiridamol+dobutamina em doses baixas, bem como sua acurácia superior *versus* cada modalidade de stress em separado, quando realizado para estimar a recuperação funcional. Uma proporção significativa de segmentos com captação preservada de Tálío 201 exibiram uma resposta inotrópica somente ao dipiridamol+dobutamina, não tendo modificado a cinética ao dipiridamol ou à dobutamina isoladamente.

Este achado tem relevância e potencialidade clínicas.

Mecanismo do reconhecimento da viabilidade pelo dipiridamol+ dobutamina

O porquê da escolha de dipiridamol+dobutamina como um estímulo eficaz para o estudo da viabilidade pelo eco-stress nasceu de dois pressupostos:

- a dose "ultra-baixa" do dipiridamol é capaz de recrutar uma reserva contrátil nos segmentos assinérgicos, mas viáveis;
- a dose "ultra-baixa" de dipiridamol tem efeitos parcialmente independentes e

aditivos à dobutamina em dose baixa para desvelar a viabilidade em regiões basalmente dissinérgicas.

Dipiridamol em baixa dose como um teste para viabilidade

Demonstramos que o dipiridamol é capaz de detectar a viabilidade miocárdica na dose ultra-baixa de 0.28mg/Kg IV, em 4', com excelente acurácia e sem interferência significativa com os parâmetros hemodinâmicos.

O efeito aditivo do dipiridamol+dobutamina

Nenhum dado experimental apóia o efeito aditivo no inotropismo do miocárdio viável com dipiridamol+dobutamina. Mas, teoricamente o dipiridamol e a dobutamina poderiam ter ações potencialmente sinérgicas, pois eles agem em alvos celulares e moleculares diversos: β_1 -adreno-receptores do miócito para a dobutamina, A₂-adeno-receptores da célula muscular lisa das arteríolas coronárias para dipiridamol. Além deste aspecto, a administração de dipiridamol em alta dose não bloqueia a resposta hemodinâmica e potencializa o poder de indução de isquemia da dobutamina em alta dose (68). Mills et al mostraram, num modelo porcino de redução crônica na pressão de perfusão e do fluxo, que o fluxo sanguíneo miocárdico regional distal à estenose estava reduzido em ambas as camadas endocárdica e epicárdica em comparação com a zona normal (55). O fluxo transmural elevou-se em média 280% acima dos valores basais em resposta à adenosina mais adrenalina, e somente cerca de 50% em resposta à adenosina isoladamente. Como o aumento do fluxo é acompanhado por um aumento na função no miocárdio *nocauteado e hibernado* (6), os dados experimentais de Mills et al poderiam prover embasamento indireto aos nossos achados empíricos sobre os efeitos aditivos - pelo menos parciais - do dipiridamol+dobutamina para detectar o miocárdio viável através da reserva contrátil do miocárdio.

Limitações do estudo

A melhora da movimentação parietal documentada ecocardiograficamente no seguimento foi usada como *padrão-ouro* para julgar a acurácia do eco-stress para detectar a recuperação funcional do miocárdio.

Apesar do fato de não termos utilizado a captação da ¹⁸F-Fluorodeoxiglicose como um referencial de viabilidade no subgrupo de pacientes, utilizamos alternativamente a captação do Tálcio ²⁰¹. Como já demonstrado por Panza et al (65) confirmou-se que a proporção de pacientes com captação de Tálcio ²⁰¹ preservada é significativamente maior que aqueles que mostram uma resposta positiva à dobutamina. Do grupo de segmentos com miocárdio viável, de acordo com a captação do Tálcio ²⁰¹, somente 64% deles exibiram uma resposta contrátil ao eco-stress dipiridamol, mas esta proporção pode aumentar substancialmente com a administração combinada de dipiridamol+dobutamina. Outra

limitação é o fato dos pacientes não terem realizado uma coronariografia de controle no seguimento. Alguns segmentos, que não se recuperaram, poderiam estar sendo perfundidos por artérias que novamente se ocluíram, levando-nos ao achado de um valor subestimado da especificidade do teste para a previsão de viabilidade. Mesmo assim, a especificidade foi excelente para todas as modalidades de eco-stress (dobutamina, dipiridamol, e dobutamina+dipiridamol), sugerindo que este problema potencial não teve um papel tão relevante nesta população estudada. Além do que, todos os pacientes estavam assintomáticos no seguimento e com negatividade dos testes funcionais de isquemia (eco-stress sob doses máximas - para isquemia), sugerindo a patência dos seus vasos.

O teste farmacológico ideal para detecção seletiva da viabilidade miocárdica deve ser hemodinamicamente neutro, sem nenhum efeito na frequência cardíaca, e na pressão arterial sistólica, pois a manipulação de variáveis hemodinâmicas pode induzir variações na motilidade parietal e no espessamento, independentemente do efeito inotrópico local.

O teste também não deve induzir isquemia, pois isto causaria problemas para a avaliação da viabilidade.

O eco-stress combinado dipiridamol+dobutamina desviou-se apenas levemente deste perfil ideal, pois induziu um leve, mas significativo, incremento na frequência cardíaca, e induziu isquemia em 2 pacientes, que haviam tolerado bem o eco-stress dipiridamol e dobutamina, quando realizado separadamente. A população estudada envolve um número substancial de indivíduos que tinham apenas comprometimento moderado da função ventricular, com uma fração de ejeção média de $43 \pm 12\%$ nos pacientes que foram avaliados no seguimento e $37 \pm 12\%$ nos pacientes submetidos aos estudos pelo ecocardiograma e cintilografia.

Após o presente estudo que demonstra a possibilidade de se utilizar esta associação de farmacos, o eco-stress dipiridamol+dobutamina deve ser avaliado em pacientes com disfunção ventricular severa, nos quais a questão clínica em relação à extensão do tecido viável é mais importante.

Este estudo, na verdade, está em andamento, em base multi-cêntrica com o projeto VIDA ("Viability Identification with Dipyridamole-Dobutamine Administration").

Aplicações clínicas

Existe um consenso que os protocolos de exercício, stress-redistribuição ou repouso-redistribuição com Tálío²⁰¹ podem prover informação sobre a viabilidade miocárdica com um excelente custo-benefício, na maioria dos pacientes com disfunção ventricular isquêmica crônica (8). Mais recentemente, o eco-stress vem ganhando uma crescente aceitação, graças aos seus méritos de baixo custo, disponibilidade disseminada e uso de energia não-ionizante que, na era atual de contenção de custos, tenderá a prevalecer sobre as reconhecidas limitações da tecnologia do ultrassom que depende muito da capacitação do médico examinador (8) e da janela acústica do paciente. Mas uma limitação mais substancial do eco-stress seria a sua sensibilidade abaixo do ideal para a previsão de recuperação funcional após

a revascularização.

O presente estudo demonstra que o eco-stress com a combinação de uma dose ultra-baixa de dipiridamol e baixa dose de dobutamina, aumenta a acurácia diagnóstica do teste em relação ao eco-stress sob dobutamina em baixa dose, determinando uma ascensão crítica da sensibilidade, sem perda da especificidade, com um potencial de tornar o eco-stress ainda mais atrativo para a detecção da viabilidade miocárdica. Como uma limitação potencial do teste, devemos considerar o custo direto da droga, o tempo de preparação e o tempo de obtenção das imagens, que são obviamente maiores com a administração combinada de dipiridamol+dobutamina, que com cada droga usada em separado. Contudo, quando comparado com a dobutamina isoladamente, o tempo de obtenção das imagens é acrescido de apenas 4' (até um total de 10', para obtenção de todas as imagens). O tempo de preparação é aumentado de forma somente trivial porque a mesma veia puncionada e apenas um equipo de polietileno será utilizada para administração seriada da dobutamina e do dipiridamol. O custo financeiro maior por adicionar dipiridamol varia substancialmente nos vários países. Na Itália, o custo unitário de 20 mg (dose média utilizada para um teste com dose ultra-baixa - ou o equivalente a 2 ampolas de 10mg de dipiridamol) - é inferior a US\$1.00.

Finalizando, o eco-stress dipiridamol+dobutamina nos parece ser seguro, não requer muito tempo para ser executado, e vai de encontro à opção de custo-benefício no diagnóstico da viabilidade miocárdica que o eco-stress farmacológico descortina. O eco-stress sob o regime combinado de dipiridamol+dobutamina minimiza a fonte maior de discordância entre a cintilografia com Tálcio ²⁰¹, isto é, o número de segmentos com captação de Tálcio ²⁰¹ preservada e sem reserva contrátil após a infusão de dobutamina ou de dipiridamol isoladamente.

Relação entre a captação de Tálzio 201 e reserva contrátil no miocárdio viável

Resumo

A viabilidade miocárdica pode ser detectada clinicamente por técnicas que exploram vários aspectos da fisiologia celular: cintilografia com Tálzio ²⁰¹, eco-stress dobutamina e dipiridamol visam a membrana celular, com respostas inotrópicas mediadas por receptores β_1 -adreno e A₂-adenosina, respectivamente.

Métodos: Para investigar a relação entre marcadores rádio-isotópicos e ecocardiográficos da viabilidade miocárdica, 24 pacientes com cardiopatia isquêmica crônica e dissinergia basal foram estudados por cintilografia com Tálzio ²⁰¹ em repouso, eco-stress dobutamina e dipiridamol, e ecocardiograma de controle no seguimento, 11 ± 2 semanas após a eficiente revascularização miocárdica. Os critérios para estudo da viabilidade num modelo de segmentação de 13- segmentos foram: captação normal a moderadamente reduzida do Tálzio ²⁰¹ e redução na motilidade parietal segmentar ≥ 1 (na escala semi-quantitativa: normal = 1, hipocinético = 2, acinético = 3, discinético = 4).

Resultados: Antes da revascularização, 108 segmentos exibiram em repouso dissinergia regional. Destes segmentos, 56 exibiram melhora funcional pós-revascularização e foram definidos como viáveis. O Tálzio ²⁰¹ exibiu a maior sensibilidade (93%) na identificação da viabilidade; dobutamina e dipiridamol exibiram sensibilidades semelhantes (77 e 75%, respectivamente, $p < .05$ vs Tálzio ²⁰¹). A especificidade foi a mesma para todas as técnicas (82%).

Conclusão: A estimulação adrenérgica e adenossinérgica recrutam reserva contrátil no miocárdio viável com eficácia comparável. Contudo, a proporção dos segmentos que mostram reserva inotrópica é significativamente menor que aqueles com captação de Tálzio ²⁰¹. Os mecanismos celulares responsáveis pela resposta inotrópica positiva sob diferentes estímulos requerem um grau mais elevado de integridade dos miócitos que aqueles responsáveis pela captação de Tálzio ²⁰¹ e recuperação funcional.

Introdução

A impossibilidade das técnicas que não se apóiam em imagens para identificar o miocárdio viável exigiu o desenvolvimento dos métodos de imagem para a detecção da viabilidade miocárdica em segmentos com disfunção isquêmica em condições basais. Entre estas técnicas, as abordagens ecocardiográfica e pela cintilografia miocárdica com rádio-isótopos permitiu inicialmente resultados encorajadores na identificação dos segmentos viáveis. Em relação à cardiologia nuclear, os protocolos de re-injeção mostraram que o Tálcio 201 é um marcador confiável da viabilidade miocárdica. A cintilografia miocárdica com um protocolo de re-distribuição e o eco-stress durante dipiridamol e durante dobutamina em doses baixas foi então realizado em separado e randomizadamente num grupo de 24 pacientes com infarto do miocárdio antigo (> 3 meses) e os seus resultados foram comparados "cabeça-a-cabeça" contra um estudo ecocardiográfico em repouso realizados no período pós-revascularização.

O presente estudo foi idealizado para comparar numa população de 24 pacientes as sensibilidades, especificidades e acurácia diagnóstica dos três métodos de imagem acima enunciados na detecção do miocárdio viável pré-revascularização.

Métodos

Casuística

Foram estudados 24 pacientes (idade variável entre 35 e 69 anos), com angina de esforço estável pós-infarto do miocárdio (>3 meses), isquemia ao esforço e função ventricular esquerda reduzida. não foram incluídos pacientes com angina instável, hipertensão arterial severa, < 3 meses de acidente vascular cerebral, grave broncospasma, cardiomiopatia ou doença orovalvular. Estes pacientes foram admitidos neste protocolo por terem sido encaminhados a estudo no laboratório de medicina nuclear para estabelecer a presença de miocárdio viável. A terapêutica médica foi interrompida pelo menos 48 horas antes e nenhum fazia uso de β -bloqueadores. Todos os exames foram realizados numa seqüência aleatória, em diferentes dias, durante um tempo médio de hospitalização de 08 dias. Para cada técnica empregada os observadores sempre desconheciam os demais resultados de exames.

Eco-stress

Execução, Critérios de interrupção, Análise

Foram usados equipamentos comercialmente disponíveis (Hewlett-Packard Sonos 1500, USA, ou Esaote SIM, 7000, Itália, transdutores eletrônicos 2.5 e 3.5 MHz). O ventrículo esquerdo foi dividido em 13- segmentos: ápice, septo proximal e distal, ânterolateral, pósterolateral, posterior e inferior. Esta segmentação foi adotada a partir de um

modelo de 16- segmentos proposto pela Sociedade Americana de Ecocardiografia com o ápice sendo considerado um único segmento e somente 2 segmentos septais sendo considerados para haver identificação com a segmentação nuclear. A função contrátil regional foi estimada numa escala de pontuação, em que 1= normal, 2= hipocinético, 3= acinético, 4= discinético. Os critérios para viabilidade foram uma diminuição ≥ 1 na motilidade parietal sob infusão de dobutamina ou dipiridamol. As imagens dos ecocardiogramas bidimensionais foram obtidas em condição basal em todos os cortes padronizados para identificar e acompanhar a motilidade dos segmentos basalmente dissinérgicos antes, durante e após a infusão de dobutamina ou dipiridamol, através da observação contínua no vídeo e gravações intermitentes em fitas VHS, quando ocorria alguma modificação e/ou no início do teste, 5 e 10 minutos para dobutamina e início, metade, 4 minutos e recuperação para dipiridamol. Aminofilina e β -bloqueadores, antídotos do dipiridamol e da dobutamina, eram mantidos à disposição, para uso se necessário. Foi feita a monitorização contínua do eletrocardiograma de 12 derivações e foi usado um esfigmomanômetro automático intermitente de leitura digital da pressão arterial sistêmica em todos os pacientes. Os testes eco-stress dobutamina e dipiridamol foram realizados numa seqüência randomizada e em dias diferentes.

A interrupção do teste ocorreu por sinais óbvios de isquemia (angina severa, desvio significativo ≥ 1.5 mV da linha de base), quando foi atingida uma freqüência cardíaca desejada ou diante de aspectos limitantes (sintomáticos: náusea, cefaléia ou assintomáticos: arritmias ventriculares complexas, hipertensão arterial ou hipotensão severa).

Após serem registrados em vídeo-teipe, foram feitas aquisições das imagens utilizando-se um sistema "on-line", com os programas disponíveis nos equipamentos comerciais utilizados. O sistema permite a criação de um "cine-loop" contínuo de uma seqüência de quadros do ciclo cardíaco completo. Para permitir a avaliação simultânea das imagens obtidas nos mesmos cortes ecocardiográficos em repouso e durante stress foi usado um formato "quad-screen", que facilitou bastante a análise posterior e no caso de alguma dúvida na leitura chegou-se a um consenso entre dois examinadores. Todos os segmentos foram comparados aos seus homônimos basais e classificados em "responsivos" ou "não-responsivos" à dobutamina e/ou ao dipiridamol. Quando as leituras revelaram redução de ≥ 1 , à exceção de alterações de discinesia para acinesia, considerou-se o segmento como "responsivo".

A variabilidade dos dois métodos foi publicada previamente (50-52).

Cintilografia por Tálcio ²⁰¹ e imagens ecocardiográficas obtidas no seguimento

Após um período de jejum de uma noite, injetou-se em repouso uma dose de 74-111 MBq de Tálcio ²⁰¹. Doze horas após a injeção (média: 10 a 15 horas) foram iniciadas as captações de imagens na incidência anterior, seqüencialmente seguida pelas incidências oblíqua anterior esquerda 45° e 70°. Todas as imagens foram adquiridas no pico de foto 80 kev com janelas de 30% e armazenadas numa matriz de 128x128 bytes. Aproximadamente 300.000 contagens foram feitas para cada imagem com uma gama-câmera de pequeno campo

de visão (APEX 210M, Elscint, Israel) equipadas com um colimador de baixa energia e alta resolução. Excluindo-se o plano valvular, as imagens do Tálcio 201 do ventrículo esquerdo foram divididas em 13-segmentos de acordo com critérios previamente descritos (53). Todas as imagens de Tálcio 201 foram analisadas por dois observadores independentes, que não estavam a par dos resultados do eco-stress, usando um critério de leitura semi-quantitativa, na escala de 0 = atividade severamente reduzida a 3 = atividade normal. Somente as regiões com os graus 2 ou 3 foram consideradas viáveis. Cada segmento foi relacionado a um dos 3 territórios vasculares como previamente descrito (54). Foi possível relacionar o ápice com um território coronário específico, o que dependeu da coronariografia bem como da presença de defeitos adjacentes. Numa etapa seguinte, os defeitos de captação foram subdivididos de acordo com o grau de redução da atividade do traçador: leve a moderada (para as estimativas de leitura das cintilografias Tálcio 201 > 1 grau) e severa (para as leituras < 1).

Para fins deste estudo os segmentos miocárdicos com redução leve a moderada na captação do Tálcio 201 foram considerados viáveis.

A revascularização foi indicada em bases clínicas, demonstração de isquemia e sempre que o grau de obstrução coronária era $\geq 50\%$, independentemente da demonstração da viabilidade miocárdica regional, pelas diferentes técnicas empregadas.

Os ecocardiogramas de controle foram obtidos em todos os pacientes num intervalo médio de 11 ± 2 semanas após angioplastia ou enxerto coronário; nenhum paciente teve evidência clínica de infarto do miocárdio peri-procedimento, e nenhum recebia β -bloqueadores ou drogas inotrópicas neste momento.

Excluiu-se re-estenose em todos os pacientes pela combinação de dados clínicos, eletrocardiograma basal e de esforço e ecocardiograma. Os ecocardiogramas basais e de seguimento foram avaliados da mesma forma semi-quantitativa e do mesmo modo: sem conhecimento dos resultados de quaisquer outros testes. Sempre que a leitura da motilidade parietal de um segmento se reduziu em ≥ 1 (1= normal a 4= discinético - à exceção de uma pontuação 4 que passou para 3), se considerou como um sinal inequívoco de recuperação funcional.

Cinecoronariografia

Todos os pacientes foram submetidos à cinecoronariografia e ventriculografia esquerda no período de 10 dias dos ecocardiogramas de stress e das cintilografias com Tálcio 201 . Calculou-se a fração de ejeção por métodos padronizados.

Foram usados sistemas de leitura digital para mensurações da área transversal mínima da luz das artérias envolvidas. Estenoses $\geq 50\%$ foram consideradas significativas.

A pontuação da circulação colateral seguiu àquela descrita por Rentrop (84), feita por visualização numa escala de 1 a 4. Só se considerou que um determinado vaso era suprido por uma circulação colateral bem desenvolvida quando a pontuação foi ≥ 2 .

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão.

As mensurações seqüenciais foram comparadas por análises de medidas repetidas de variância (ANOVA) e as diferenças significativas em cada grupo foram definidas pelo teste de Newman-Keuls.

As diferentes graduações de leitura da motilidade parietal, sob diferentes condições, foram analisadas com o teste não-pareado.

Um valor de probabilidade $p < .05$ foi considerado significante.

Os intervalos de confiança para a sensibilidade e especificidade para cada metodologia estudada foram calculados de acordo com o método descrito por Diamond (86).

Resultados

Resultados dos exames em repouso

Nesta população o número de vasos envolvidos foi: 1 vaso em 9, 2 vasos em 13 e 3 vasos em 2 pacientes (Tabela 1).

A fração de ejeção ventricular esquerda foi $49 \pm 8\%$ e em 6/24 pacientes este valor foi inferior a 40%. Nenhum paciente tinha insuficiência mitral na ventriculografia contrastada ou ao ecocardiograma. Nestes 24 pacientes, 204/312 segmentos exibiram cinética regional normal ao ecocardiograma e os remanescentes 108 segmentos exibiram anormalidades definidas da motilidade em repouso (68 hipocinéticos, 36 acinéticos e 4 discinéticos). Nestes pacientes a área de secção transversal coronária foi $77 \pm 34\%$. 29 segmentos eram relacionados a uma artéria ocluída e em 55% destes havia uma circulação colateral eficiente.

Revascularização miocárdica

Em 19 pacientes foi realizada angioplastia e em 5 enxerto coronário. No grupo cirúrgico, todos os 11 vasos estenóticos receberam um enxerto. No grupo submetido à angioplastia, 26/28 vasos foram dilatados adequadamente, e os 2 vasos não-dilatados relacionavam-se a segmentos com motilidade normal, assim sendo, não foram considerados neste estudo.

Resultados dos exames no seguimento

Na ausência de qualquer medicação, 52% (56/108) segmentos dissinérgicos, exibiram melhora da cinética no seguimento, sendo considerados viáveis. Em 52 segmentos não houve modificação da cinética após revascularização, sendo classificados como necróticos. Entre os segmentos viáveis, 43 de 68 segmentos hipocinéticos exibiram cinética normal e 25 não se

modificaram. Em um total de 40 segmentos acinéticos ou discinéticos em repouso, 13 melhoraram e 27 não modificaram sua contração.

O IPC regional se reduziu de 19 ± 3 para 17 ± 3 segmentos por paciente (basal *versus* seguimento, $p < .05$) (Figura 9).

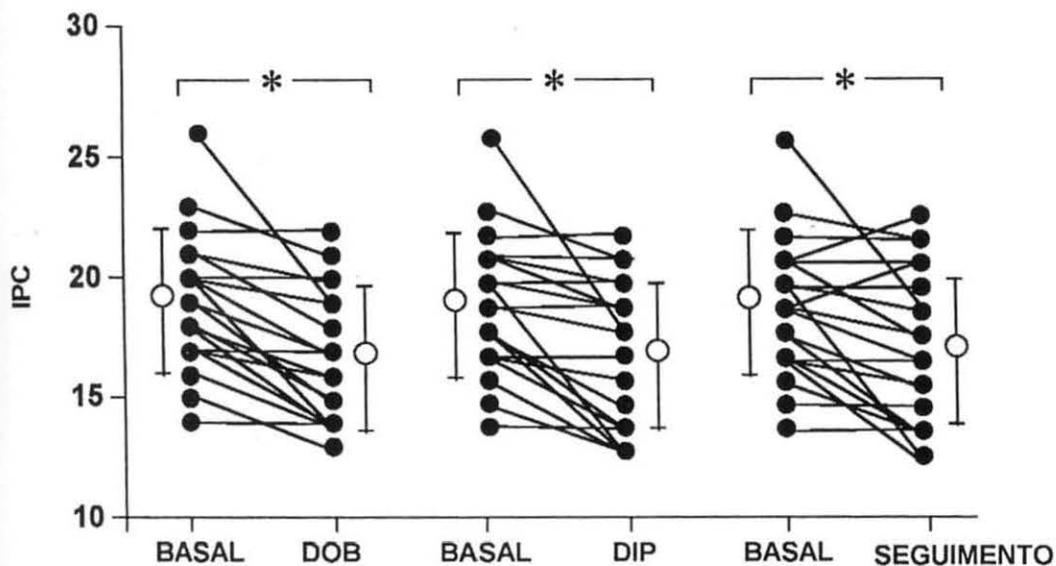


Gráfico do IPC calculado em repouso, com o stress dobutamina (DOB) e dipiridamol (DIP) e no estudo de follow-up (SEGUIMENTO) após revascularização miocárdica. Os símbolos cheios indicam as pontuações individuais de cada paciente; os símbolos abertos indicam valores médios e desvio padrão. O asterisco (*) indica $p < .05$.

Cintilografia por Tálcio 201

Num total de 42.6% (46/108) dos segmentos dissinérgicos no estado basal, a captação de Tálcio 201 foi compatível com necrose e em 57.4% (62/108) foram considerados viáveis. Considerando-se a recuperação pós-revascularização, a sensibilidade e a especificidade do Tálcio 201 em repouso para a detecção da viabilidade miocárdica foi 93% e 81%, respectivamente (Figura 10).

Os intervalos de confiança relativos foram 83-97% para sensibilidade e 68-89% para especificidade.

Quando comparada com outras técnicas utilizadas neste estudo, o Tálcio 201 em

repouso mostrou a sensibilidade mais alta para a indicação pré-operatória da viabilidade que foi corretamente identificada em quase todos os segmentos.

Eco-stress dobutamina

Em 49.1% (53/108) dos segmentos com função basalmente deprimida, observou-se melhora transitória na motilidade parietal no eco-stress sob dobutamina, ao passo que em 50.9% (55/108) isto não ocorreu.

Na maioria dos pacientes a resposta inotrópica foi observada na dose de 10µg/Kg/min, não tendo ocorrido nenhum efeito adverso. Como limitamos a infusão a 5-10 µg/kg/min, não se obteve nenhuma informação sobre a contração em doses isquêmicas tais como 20-40 µg/Kg/min.

O eco-stress dobutamina identificou corretamente 77% e 81% dos segmentos viáveis e não-viáveis no seguimento, respectivamente.

O intervalo de confiança para sensibilidade foi 66-86%.

O valor da especificidade foi idêntico ao obtido com a cintilografia com Tálío 201 (81%); embora alta a sensibilidade à dobutamina foi significativamente mais baixa do que a da cintilografia (dobutamina vs Tálío 201, $p < .05$).

Eco-stress dipiridamol

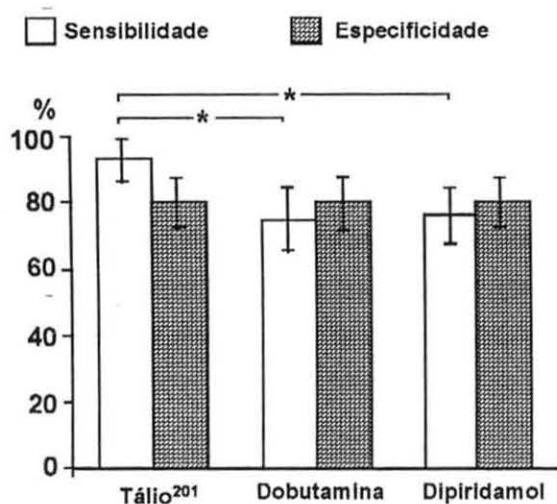
Em 48.1% (52/108) dos segmentos dissinérgicos observou-se uma redução de ≥ 1 no pico da fase inotrópica, enquanto em 51.9% (56/108) não houve modificação na contração.

Quando ocorreu, a melhora foi observada nos primeiros 2 minutos da infusão da baixa dose em 70% dos pacientes, e durante a dose mais alta apenas numa minoria de pacientes.

Na totalidade dos pacientes, 11 foram negativos e 13 positivos para isquemia transitória. Destes 13 testes eco-stress dipiridamol, 9 foram positivos numa região remota daquela que exibia uma dissinergia basal. Nos 4 pacientes remanescentes, o segmento basalmente dissinérgico mostrou um comportamento bifásico caracterizado por uma rápida melhora na contração seguido por uma extensão da dissinergia a um segmento adjacente perfundido pela mesma artéria.

Considerando-se o seguimento, o eco-stress dipiridamol mostrou sensibilidade de 75% e especificidade de 81%, respectivamente, conforme demonstrado na Figura 10, a seguir.

O intervalo de confiança para a sensibilidade foi 62-85%.



Sensibilidade e especificidade do Tálío²⁰¹, e do eco-stress dobutamina e dipiridamol na identificação da viabilidade miocárdica pré-revascularização. O Tálío²⁰¹ mostrou a maior sensibilidade e a especificidade foi a mesma para todas as técnicas. Não foi detectada nenhuma diferença significativa entre a sensibilidade de dobutamina e dipiridamol. As barras verticais mostra o intervalo de confiança para cada medição. O asterisco (*) indica diferença significativa ($p < .05$).

Análise dos resultados

Neste estudo foi investigada a significância da captação do Tálío ²⁰¹ em repouso bem como a resposta inotrópica da dobutamina e do dipiridamol em pacientes com anormalidades da motilidade parietal submetidos a procedimentos de revascularização.

Nossos dados sugerem que todas as técnicas de imagem podem separar com confiabilidade os segmentos vivos dos mortos, de acordo com a recuperação funcional no seguimento pós-revascularização, com o Tálío ²⁰¹ mostrando a sensibilidade mais elevada e todas as técnicas tendo a mesma especificidade (em torno de 81%).

A sensibilidade do eco-stress dobutamina não foi estatisticamente diferente daquela do eco-stress dipiridamol.

Cintilografia com Tálío ²⁰¹ em repouso

De acordo com as evidências fornecidas pela cinética dos análogos do potássio, uma base racional para avaliação da viabilidade miocárdica poderia ser limitada apenas à imagem de repouso.

A aplicação de um protocolo de repouso oferece a vantagem de se evitar a interferência de uma isquemia transitória que poderia requerer uma re-injeção adicional ou uma seqüência de captações tardias para avaliar a viabilidade (71,72). Além disto, um protocolo de repouso contorna o problema dos possíveis efeitos metabólicos duradouros, de longa duração, que podem interagir com a re-distribuição do Tálíio ²⁰¹ (69).

A sensibilidade e especificidade ao Tálíio ²⁰¹ encontradas no presente estudo são semelhantes àsquelas obtidas recentemente por nós num grupo preliminar de 14 pacientes (50) e também por Ragosta et al (70); estes valores são também semelhantes aos publicados em estudos prévios em que protocolos com re-injeção ou redistribuição tardia foram usados (71,72). Contudo, na maioria destes estudos, o referencial de viabilidade foi somente de um tipo relativo e poucos dados sobre a fase de pós-revascularização eram disponíveis para comparação.

De acordo com nossos dados, o Tálíio ²⁰¹ em repouso deve ser a técnica de primeira escolha porque ela fornece a maior sensibilidade e porque identifica o tecido viável em quase todos os pacientes que mostraram melhora pós-revascularização na motilidade regional da parede ventricular. Os estudos com Tálíio ²⁰¹ são também muito mais confiáveis que o ^{99m}Tc-Sestamibi na avaliação da viabilidade miocárdica (50). e o teste em repouso não consome tanto tempo do paciente ambulatorial. Assim, entre as técnicas nucleares se a questão chave é a identificação da viabilidade miocárdica, a cintilografia com Tálíio ²⁰¹ isoladamente pode representar a primeira escolha (50, 73,74).

Eco-stress farmacológico

Tanto o eco-stress dobutamina como o eco-stress dipiridamol exploram o mesmo princípio fisiopatológico: o tecido viável tem uma reserva contrátil residual, que pode ser desvelada por um estímulo inotrópico apropriado.

Nossos dados estão de acordo com estudos experimentais demonstrando uma reversão da disfunção pós-isquêmica após estimulação β_1 adrenérgica bem como com estudos clínicos em pacientes com infarto recente do miocárdio nos quais a resposta à infusão de dobutamina em baixa dose detecta a disfunção reversível (18, 62, 60).

Os resultados do presente estudo estão também em concordância com o estudo de Cigarroa et al (61). Estes autores demonstraram, usando um protocolo de múltiplos estágios, que o eco-stress dobutamina identifica corretamente 82% dos pacientes que exibiram uma melhora pós-operatória na função ventricular após revascularização. Estes resultados também confirmam nossas observações preliminares obtidas durante o eco-stress dipiridamol (59) numa população limitada de 11 pacientes exibindo dissinergias por infarto do miocárdio prévio.

Limitações do estudo

Para reduzir a possível interação entre perfusão e função, estudamos somente pacientes com cardiopatia isquêmica crônica, excluindo-se todos com infarto agudo do miocárdio. Mais ainda, a função ventricular esquerda no nosso grupo de pacientes estava preservada com apenas 25% dos nossos pacientes apresentando uma fração de ejeção < 40% e nenhum paciente com insuficiência mitral. Restringimos nossa análise a um subgrupo de pacientes com função ventricular global relativamente preservada nos quais a avaliação da viabilidade foi menos "crítica" quando comparada com pacientes com fração de ejeção em repouso severamente reduzida (71-74). E, conforme descrito acima, não realizamos estudos com exercício em nossos pacientes.

As cintilografias com Tálcio ²⁰¹ foram analisadas por meio de uma tabela de pontuação semi-quantitativa. As medidas quantitativas melhorariam o poder diagnóstico da cintilografia com Tálcio ²⁰¹ (71); entretanto, os resultados deste estudo não diferem dos obtidos em repouso e com análises quantitativas por nosso grupo e por diferentes investigadores (71, 72, 74).

Os nossos achados confirmam que ambos os tipos de análise permitem uma excelente acurácia na identificação da viabilidade miocárdica.

Outra limitação deste estudo vem do modo de aproximação oriundo de toda tentativa de comparar diretamente segmentos miocárdicos que foram analisados por imagens de diversos tipos, tal como é o caso da cintilografia planar e ecocardiografia no presente estudo. Tentamos minimizar este problema adotando um modelo de 13- segmentos para ambas as técnicas de imagens. Mas uma margem de ambigüidade é inevitável, possivelmente sendo responsável por algumas das discrepâncias entre as duas técnicas.

O eco-stress foi avaliado numa maneira semi-quantitativa. Contudo, a análise quantitativa da motilidade segmentar é feita com muitas limitações, como expusemos anteriormente.

Não se progrediu com incrementos de dose no eco-stress dobutamina pois esta dose é suficiente para desmascarar a viabilidade na maioria dos casos, e de fato, nossos achados de sensibilidade e especificidade foram ainda superiores aos publicados com o protocolo multi-estágios completo (5). Além disto, o desenvolvimento de isquemia - que poderia ser verificado - afetaria o resultado da acurácia (62).

A grande maioria dos nossos pacientes (79%) realizou angioplastia, um procedimento que não é freqüentemente usado em pacientes nos quais a decisão de tratar o ventrículo criticamente comprometido - embora com viabilidade miocárdica - é clinicamente crucial. Entretanto, nos 19 pacientes submetidos à angioplastia, foram dilatados com êxito 26 vasos comprometidos, indicando que a maioria dos pacientes foi tratada em mais de um vaso. As angioplastias múltiplas e seletivas requerem uma exata identificação da viabilidade regional

tanto quanto requer o tratamento com enxertos cirúrgicos.

Na avaliação ecocardiográfica do seguimento nós não repetimos a ventriculografia de contraste e, portanto, não foi possível quantificar as mudanças na função global induzidas pela revascularização, pela mesma técnica utilizada no pré-operatório.

Apesar desta limitação, o IPC reduziu-se, especialmente em pacientes com uma fração de ejeção mais baixa e maior grau de disfunção regional em repouso (Figura 9).

Implicações clínicas

Nossos dados e os dados previamente publicados mostram que técnicas de imagem convencional permitem uma caracterização acurada do miocárdio viável e podem direcionar a escolha de revascularização miocárdica seletiva. Para os centros capacitados para realizar ambos os estudos (ecocardiográfico e nuclear), umas poucas indicações operativas devem ficar como sugestão. Embora todas as técnicas tenham mostrado a mesma especificidade, a metodologia nuclear com Tálío ²⁰¹ mostrou a maior sensibilidade. Por este motivo, pelo menos até este momento, em pacientes com função ventricular preservada a cintilografia com Tálío ²⁰¹ deve ser considerada como a técnica de primeira escolha para identificação da viabilidade antes da revascularização.

Estes achados não devem ser inapropriadamente extrapolados a pacientes com doença coronária envolvendo muitos vasos e função ventricular mais deprimida. Em tais pacientes a cintilografia com Tálío ²⁰¹ pode não detectar a viabilidade miocárdica já que a espessura parietal reduzida reduz proporcionalmente a resolução da gama-câmera e a baixa concentração do rádio-traçador e baixo gradiente entre áreas necróticas e viáveis pode afetar o resultado com esta técnica.

O elo entre o fluxo coronário e a reserva contrátil no miocárdio viável: um estudo por tomografia de emissão de positrons e eco-stress coronário-dilatador

Resumo

Fundamentos: Dados clínicos e experimentais sugerem que o miocárdio viável pode exibir a persistência do fluxo sanguíneo coronário e de reserva contrátil, apesar de hipoperfusão crônica em repouso.

Objetivo: Determinar se a presença de uma reserva de perfusão coronária em segmentos viáveis é espelhada por uma reserva contrátil, desvelada pela vasodilatação coronária.

Métodos: Onze pacientes com infarto do miocárdio prévio e dissinergia ventricular esquerda em repouso foram submetidos separada e independentemente à avaliação da função regional pela ecocardiografia bidimensional e fluxo sanguíneo coronário pela tomografia de emissão de positrons e ^{13}N -amônia. Ambos, fluxo e função, foram avaliados em repouso e após infusão de dipiridamol (0.56mg/Kg, em 4').

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação independente da viabilidade miocárdica com ^{201}Tl em repouso (vivo: > 55% de captação) ou cintilografia com ^{18}F -Fluorodesoxiglicose.

Resultados: Do total de 24 segmentos dissinérgicos em repouso, com uma pontuação = 2.7 ± 0.6 (cada segmento variando de 1 = normal, a 4 = discinético), 9 segmentos foram funcionalmente "responsivos" (com uma melhora de ≥ 1) e 15 "não-responsivos" (sem modificações após dipiridamol). Segmentos "responsivos" e "não-responsivos" tinham valores semelhantes de fluxo em repouso (69 ± 24 vs 53 ± 24 mL/min.100g $^{-1}$, $p = ns$), mas diferentes fluxos coronários após dipiridamol ("responsivos": 171 ± 75 vs "não-responsivos": 76 ± 35 mL/min.100g $^{-1}$, $p < .01$).

O número de segmentos que foram considerados viáveis pelo ^{201}Tl ou ^{18}F -Fluorodesoxiglicose foi consideravelmente maior que o número de segmentos que mostraram uma melhora contrátil em resposta ao dipiridamol (77.4% vs 52.8%, respectivamente; $p < .01$).

Conclusão: Existe um elo entre as reservas de perfusão coronária e de contração no miocárdio com dissinergia basal.

Os segmentos com uma reserva contrátil desvelada pelo stress vasodilatador adenossinérgico freqüentemente exibem uma reserva de fluxo residual.

Os mecanismos celulares responsáveis pela resposta inotrópica positiva à estimulação adenossinérgica requerem um grau mais elevado de integridade do miócito que aquela responsável pela captação de ^{201}Tl ou ^{18}F -Fluorodesoxiglicose.

Introdução

Num extenso sub-grupo de pacientes com coronáriopatia crônica e disfunção ventricular esquerda o desempenho ventricular esquerdo está reduzido por causa de segmentos miocárdicos *nocauteados* ou *hibernados* e não por miocárdio basalmente dissinérgico, irreversivelmente fibrótico. A detecção do miocárdio disfuncional, porém reversível, é clinicamente relevante, pois a função regional ou ventricular esquerda global melhorará após a revascularização.

O eco-stress vasodilatador é capaz de identificar o miocárdio viável através da demonstração de uma reserva contrátil residual numa região basalmente dissinérgica: o incremento do espessamento sistólico de segmentos que são basalmente dissinérgicos é um sinal de viabilidade miocárdica, ao passo que segmentos necróticos não exibem melhora funcional. Tal reserva pode ser obtida ou por uma estimulação direta dos β_1 -adrenoreceptores com dobutamina em baixas doses ou através de acumulação de adenosina endógena alcançada com infusão de dipiridamol - um inibidor da re-captção da adenosina.

O stress adenossinérgico pode recrutar uma reserva inotrópica através de dois possíveis mecanismos: hemodinâmico (ligado ao incremento do fluxo coronário) ou metabólico (ligado à acumulação de adenosina endógena). A quantificação do fluxo e da função durante stress pelo dipiridamol poderia ajudar a compreender o papel da manutenção da reserva coronária farmacológica na determinação da reserva contrátil miocárdica.

Com a finalidade de se determinar se a presença de uma reserva de perfusão coronária em segmentos viáveis é espelhada por uma reserva contrátil alcançada com vasodilatação coronária, nós avaliamos 11 pacientes consecutivos com o eco-stress sob dipiridamol em baixa dose. Todos os pacientes tinham infarto do miocárdio prévio e coronáriopatia confirmada angiograficamente bem como uma avaliação independente da viabilidade miocárdica, como a captação de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose. Os mesmos pacientes também - em dias diferentes, numa ordem randomizada e dentro de 3 dias do eco-stress uma mensuração do fluxo coronário miocárdico pela tomografia de emissão de positrons em ^{13}N -amônia em condição basal e após vasodilatação coronária pelo dipiridamol em dose baixa.

Métodos

Casuística

Foram estudados 11 pacientes (idade média: 54 ± 4 anos) com infarto do miocárdio prévio, coronáriopatia em artéria relacionada à área do infarto, fração de ejeção anormal e dissinergia em repouso.

A terapia anti-anginosa foi interrompida e todos os pacientes foram investigados randomizadamente pelos seguintes procedimentos diagnósticos: ecocardiograma basal, eco-stress dipiridamol (0,56 mg/Kg, em 4'), cinecoronariografia e estudo da reserva de fluxo coronário pela tomografia de emissão de positrons. A viabilidade miocárdica foi

independentemente avaliada por captação de Tálzio ²⁰¹ em 4 e de ¹⁸F-Fluorodesoxiglicose em 7 pacientes. Os exames foram realizados em dias diferentes, dentro do intervalo de 2 semanas. Nenhum derivativo com cafeína ou teofilina foi permitido até 12 horas antes dos testes, para prevenir interferência com o efeito hiperêmico do dipiridamol.

Exame ecocardiográfico basal

Os ecocardiogramas foram obtidos utilizando-se equipamentos comercialmente disponíveis (Hewlett-Packard Sonos 1000, 1500 e 2500, com transdutores de 2.0, 2.5 e 3.5 MHz). As imagens obtidas foram registradas em fitas VHS para subseqüentemente serem revistas e analisadas. A motilidade parietal regional foi avaliada seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia com um modelo de segmentação de 16-segmentos (44). Em todos os estudos, a contração segmentar foi graduada semi-quantitativamente na escala de 1 = normal; 2 = hipocinético, redução marcante da motilidade endocárdica e do espessamento sistólico; 3 = acinético, ausência virtual da movimentação centrípeta do endocárdio e de espessamento sistólico; e 4 = discinesia, movimentação paradoxal centrífuga em relação ao centro do ventrículo esquerdo na sístole. O IPC regional foi calculado em repouso e no pico do stress. O ecocardiograma basal foi obtido e interpretado por observador independente, e os segmentos visualizados inadequadamente não receberam leitura.

Para se sobrepor a segmentação ecocardiográfica à cintilográfica da tomografia de emissão de positrons, consideraram-se as seguintes regiões: septal, anterior e pósterolateral. Cada região foi dividida em 3 segmentos: proximal, médio e apical.

Eco-stress dipiridamol

Os ecocardiogramas de stress sob dipiridamol (0.56 mg/Kg, em 4') com monitorização das 12 derivações do eletrocardiograma foram obtidos em todos os pacientes.

Nos estudos basais, bem como durante eco-stress, sempre que possível todas as cortes foram obtidos.

Durante o procedimento, a pressão arterial e o eletrocardiograma foram monitorizados e registrados a cada minuto.

Os vídeo-teipes foram analisados por um cardiologista-ecocardiografista, que não tinha conhecimento dos dados angiográficos.

Procedeu-se a uma aquisição digital das imagens de interesse "on-line" ou "off-line" por um computador de processamento de imagens médicas (Mipron, Kontron, Alemanha), e uma apresentação lado-a-lado em repouso e no pico do stress num formato "cine-loop".

Foi obtido o IPC dos ecocardiogramas em repouso e pico stress (0 a 1 minuto após o final de cada infusão) em todos os segmentos dissinérgicos, como descrito previamente. Se um segmento melhorou ≥ 1 no pico do stress foi considerado como viável (por ex. um segmento hipocinético que se tornou normocinético, ou um acinético que passou a hipocinético).

Estudo da reserva de fluxo coronário basal

Foi utilizado um tomógrafo de positrons ECAT III (Siemens/CTI, EEUU). O sistema permite a obtenção simultânea de 3 secções transversais do coração (dois cortes nos planos primários e um no inter-plano). O fluxo sanguíneo miocárdico regional foi avaliado com ^{13}N -amônia e a viabilidade miocárdica foi avaliada pela captação da glicose exógena com ^{18}F -Fluorodeoxiglicose. O estudo foi baseado num protocolo de dois dias, sendo feitos randomizadamente ^{13}N -amônia em repouso e após infusão de dipiridamol (0.56 mg/Kg, em 4') e ^{18}F -Fluorodeoxiglicose. Foi infundida ^{13}N -amônia (15 a 20 mCi) sob a forma de um lento "bolus" num período de 10-20 segundos. A aquisição dos dados tomográficos dinâmicos foi iniciada simultaneamente, como descrito previamente (57). Após aquisição do estudo basal, esperou-se por um período de 50 minutos para a decaimento radioativo da ^{13}N -amônia. Logo após, foi infundido dipiridamol (0.56 mg/Kg, em 4' IV) sob constante monitorização eletrocardiográfica. A segunda injeção de ^{13}N -amônia foi iniciada 2 a 3' após o final da infusão do dipiridamol e a aquisição dinâmica dos dados tomográficos seguiu o mesmo protocolo do estudo basal. não foram ingeridas nas 12 horas antes do estudo substâncias contendo metilxantinas. Para antagonizar os efeitos do dipiridamol, foi injetado aminofilina (120 a 240mg) 3 minutos após a infusão de dipiridamol- ^{13}N -amônia em todos os pacientes.

Para o estudo metabólico todos os pacientes permaneceram em jejum uma noite. 30' antes da injeção de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose, ingeriram uma dose de saturação oral de glicose (50g). Depois da injeção de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose (7-10 mCi) esperou-se um período de 60 minutos para a captação miocárdica. As imagens seccionais transversas foram obtidas nos mesmos planos espaciais usados pela ^{13}N -amônia, alinhando-se o feixe de laser do tomógrafo com uma marcação de caneta com ponta de feltro no tórax do paciente. Todos os estudos foram corrigidos para atenuação dos photons através do uso da sua próprio varredura de transmissão.

Análise das imagens

Em cada paciente foram analisados os dois planos que melhor representavam as paredes do ventrículo esquerdo. Cada plano tomográfico foi dividido em 3 partes; conseqüentemente, a análise regional foi realizada num total de 72 segmentos, com cada segmento sendo interpretado como normal, hipocinético ou acinético/discinético, de acordo com a motilidade parietal observada na principal região anatômica correspondente, isto é, septal, anterior, lateral e posterior. As imagens foram analisadas através de perfis circunferenciais. O programa, normalizado para as captações de ^{18}F -Fluorodeoxiglicose e ^{13}N -amônia, contou dentro de cada segmento miocárdico a atividade máxima. A atividade segmentar foi então expressa como um percentual da atividade miocárdica máxima.

Um grupo de segmentos com motilidade segmentar normal pela ecocardiografia, artérias coronárias normais, e remotos das zonas infartadas serviu como referência para a captação segmentar de ^{13}N -amônia e de ^{18}F -Fluorodeoxiglicose. Estes segmentos foram considerados "controle". As áreas de infarto foram definidas como aquelas que apresentaram em dois ou mais segmentos contíguos reduções concordantes em ambas as contagens normalizadas de ^{13}N -amônia e ^{18}F -Fluorodeoxiglicose de mais de 2 desvios-padrão abaixo dos valores de "controle". Aqueles segmentos em que a diferença positiva de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose menos a captação normalizada de ^{13}N -amônia excedeu 2 desvios-padrão da diferença de "controle" em dois ou mais segmentos contíguos, foram definidos como viáveis, como previamente descrito (60).

O fluxo miocárdico absoluto foi computadorizado de acordo com um método previamente validado em nosso laboratório (61). Resumidamente, uma pequena região de interesse foi desenhada dentro da cavidade ventricular esquerda e a curva de atividade de tempo dentro desta região foi selecionada e corrigida para a decaimento radioativo e perda de tempo morto.

O fluxo sanguíneo miocárdico regional multiplicado pela extração miocárdica regional da ^{13}N -amônia foi calculado de acordo com a equação:

$$r.MBF = [C_m \times 60/C_b] (t) dt$$

onde: $r.MBF$ = taxa do fluxo sanguíneo miocárdico regional e C_m e C_b são concentrações de ^{13}N -amônia no miocárdio medidas no último quadro e no sangue arterial em cada tempo (t), respectivamente. A porção inicial da curva $C_b(t)$ foi normalizada por uma função gama-variada e sua integral foi usada como "imput function".

O valor absoluto de MBFe foi corrigido para a perda de linearidade entre a captação de ^{13}N -amônia e o fluxo sanguíneo usando-se um algoritmo previamente descrito (61) e expresso como $\text{mL}/\text{min} \cdot 100\text{g}^{-1}$ após correção para a gravidade tissular (1.08 g/minuto).

Análise estatística

Foram calculados os valores (média \pm desvio padrão) de todos os dados numéricos obtidos. As comparações entre os grupos foram feitas por testes t não-pareados. Foi feita a análise linear e polisômica.

As comparações dos grupos múltiplos foram feitas por ANOVA.

Foi usado o teste de Duncan para comparações individuais dentro dos grupos.

Um valor de $p < .05$ foi considerado significativo.

Resultados

Os resultados dos dados ecocardiográficos, angiográficos e dos fluxos coronários estão apresentados na Tabela 2.

Resultados dos ecocardiogramas em repouso

Por critério de inclusão, todos os pacientes tinham uma dissinergia regional no ecocardiograma de repouso. Foram detectados 24 segmentos com dissinergia basal: 4 discinéticos, 6 acinéticos, e 14 segmentos com hipocinesia marcante.

Correlação entre os achados do eco-stress e da tomografia de emissão de positrons

Os 24 segmentos com dissinergia basal tiveram um fluxo coronário basal de 53 ± 24 mL/min.100g⁻¹, enquanto que os segmentos com cinética normal apresentaram 69 ± 24 mL/min.100g⁻¹ (normais vs dissinérgicos, $p = ns$). Após dipiridamol, os segmentos dissinérgicos mas "responsivos" apresentaram um fluxo médio de 171 ± 75 mL/min.100g⁻¹ enquanto os "não-responsivos" apresentaram 76 ± 35 mL/min.100g⁻¹, $p < .01$).

O número de segmentos que foram considerados viáveis pelo Tálcio 201 ou 18 F-Fluorodesoxiglicose foi maior que o número de segmentos que mostraram uma melhora contrátil em resposta ao dipiridamol ($77.4 \pm 9\%$ vs $52.8 \pm 3.6\%$, respectivamente; $p < .01$).

Análise dos resultados

Nossos achados indicam que:

- (a) segmentos viáveis tem uma reserva residual de fluxo
- (b) esta variável fisiopatológica coronária é espelhada por uma resposta inotrópica positiva à infusão do dipiridamol
- (c) uma proporção significativa de segmentos dissinérgicos com resposta inotrópica ausente pela estimulação coronária exibe captação do Tálcio 201 ou do 18 F-Fluorodesoxiglicose.

Estes achados podem ter importância fisiopatológica e implicações clínicas.

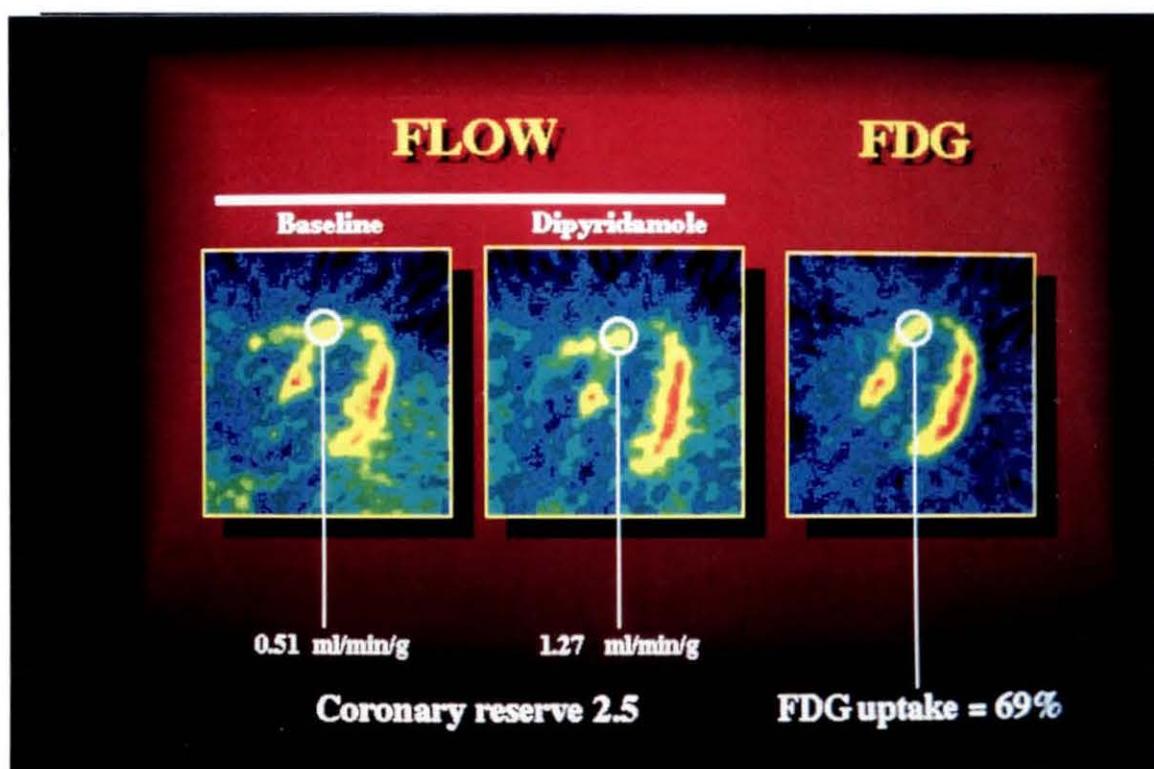


Figura 11

Na figura 11 observamos um exemplo de imagem obtida por captação de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose por tomografia de emissão de positrons num segmento viável que exibiu reserva funcional ao eco-stress. É óbvia a resposta do fluxo miocárdico regional ao estímulo vasodilatatório - após a infusão de Dipyridamol (0.56mg/Kg em $4'$), com incremento de 2.5 vezes em relação ao basal..

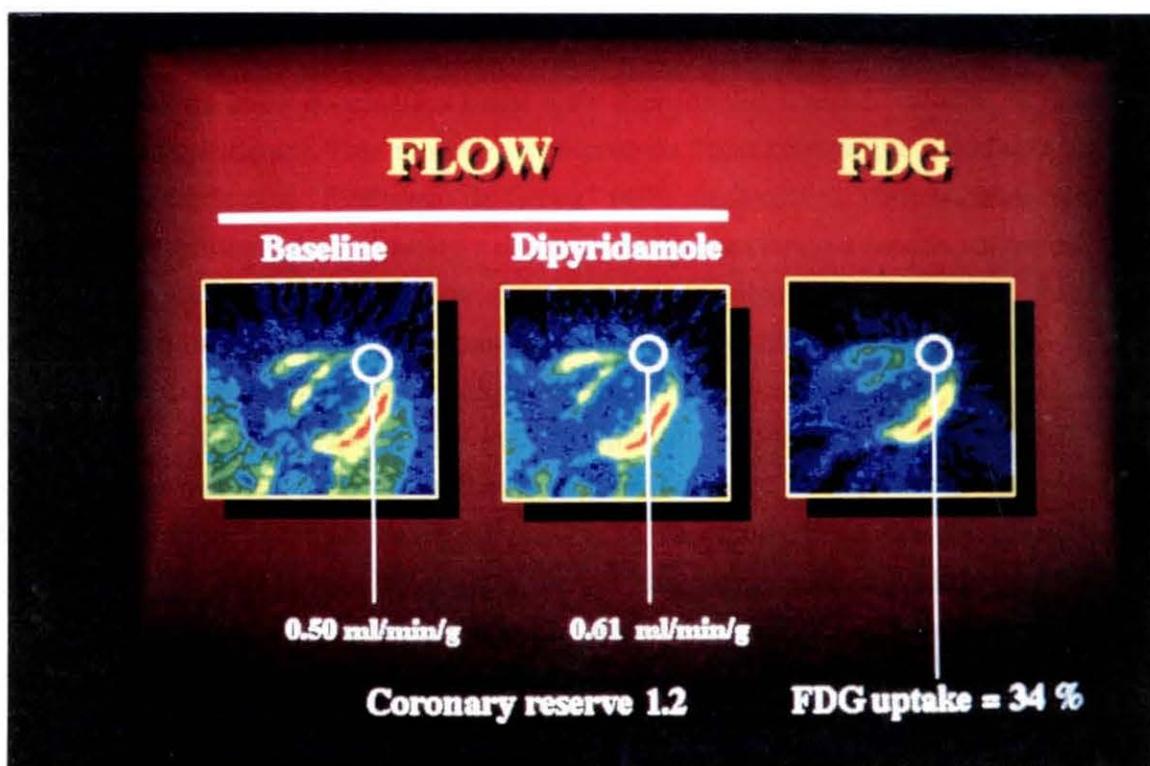


Figura 12

Na figura 12 observamos um exemplo de imagem obtida por captação de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose por tomografia de emissão de positrons num segmento “morto”, que não exibiu reserva funcional ao eco-stress. É óbvia a ausência de resposta do fluxo miocárdico regional ao estímulo vasodilatatório - após a infusão de Dipiridamol (0.56mg/Kg em $4'$), com incremento de apenas 1.2 vezes em relação ao basal

O mecanismo fisiopatológico da resposta inotrópica à vasodilatação coronária

O dipiridamol inibe a re-captção celular da adenosina e desta forma determina acumulação miocárdica de adenosina endógena. O recrutamento de uma reserva inotrópica pode ocorrer através de dois possíveis mecanismos:

- hemodinâmico: ligado a incremento do fluxo;
- metabólico: devido à acumulação da adenosina endógena.

Os achados deste estudo apontam o primeiro mecanismo hemodinâmico, pois segmentos com melhora da cinética basal após dipiridamol tiveram valores de fluxo mais elevados após dipiridamol. Este elo entre a reserva de fluxo coronário e a melhora mecânica poderia ser mediada pelo "fenômeno de Gregg" (40): mudanças na distensibilidade vascular afetando o comprimento do sarcômero e desta forma influenciando a função contrátil.

Com base nos nossos dados, contudo, não podemos descartar um mecanismo metabólico (não mediado pelo fluxo) para a recuperação induzida pelo dipiridamol.

Dados experimentais publicados destacam que vários efeitos independentes da adenosina poderiam ser responsáveis pela melhora mecânica dos segmentos dissinérgicos basais, embora viáveis. Tais efeitos incluem bloqueio dos canais lentos do cálcio (com redução da acumulação citosólica do cálcio) (75, 76); estimulação da glicólise (77); inibição da geração dos radicais livres (78); redução do consumo de oxigênio miocárdico (79, 80).

Estes mecanismos poderiam ter um importante papel, com a reserva de fluxo preservada nos segmentos viáveis sendo apenas um epi-fenômeno da infusão do dipiridamol. De fato, embora os segmentos "responsivos" e os "não-responsivos" ao dipiridamol sejam claramente separados, como um grupo, com base na reserva de fluxo coronário é igualmente verdadeiro que, com base na análise individual dos segmentos, que muitos segmentos com reserva de fluxo coronário não tiveram resposta mecânica. E vice-versa, segmentos "responsivos" não tiveram aumento no fluxo.

Isto pode ser considerada uma pista para um mecanismo fluxo-independente mediando possivelmente - pelo menos em parte - a resposta inotrópica e a vasodilatação coronária adenossinérgica.

Infusão de dipiridamol em dose ultra-baixa: algum efeito no fluxo coronário? Um estudo pela ecocardiografia transesofágica

Resumo

Fundamentos: A dose ultra-baixa de dipiridamol (0.28 mg/Kg, em 4') permite a exploração seletiva da viabilidade miocárdica, demonstrando uma reserva contractil em regiões dissinérgicas basais. Doppler-fluxometria da artéria descendente anterior, pela ecocardiografia transesofágica, nas condições basal e após dipiridamol provou ser um instrumento eficiente e reproduzível de estudo da resposta do fluxo coronário.

Objetivo: Avaliar se a dose "ultra-baixa" de dipiridamol pode induzir uma resposta hiperêmica significativa no fluxo da artéria descendente anterior, avaliado pela Doppler-fluxometria pulsátil obtida pelo ecocardiograma transesofágico.

Métodos: Um traçado de fluxo da descendente anterior pela ecocardiografia transesofágica interpretável foi obtido em 18 pacientes (idade = 57.9 ± 11.4); 12 (3= mono, 4= bi, 5= trivasos) com infarto do miocárdio prévio (6 com viabilidade residual no território da descendente anterior e 6 sem viabilidade residual, ao eco-stress dipiridamol) e 6 com função normal em repouso e artérias coronárias normais. O fluxo na descendente anterior pelo ecocardiografia transesofágica foi mais adequadamente avaliado pelo pico diastólico da velocidade do fluxo, medido em condições basais, e sob dipiridamol, até 6' após o final da infusão.

Resultados: A dose ultra-baixa de dipiridamol não afetou os parâmetros hemodinâmicos sistêmicos: frequência cardíaca (repouso: 85.3 ± 10.9 vs dipiridamol: 89.6 ± 15.5 bpm/minuto, $p=ns$), pressão arterial sistólica (repouso: 145.2 ± 23.1 vs dipiridamol: 146.1 ± 26.1 mmHg, $p=ns$) e pressão arterial diastólica (repouso: 87 ± 15.6 vs dipiridamol: 83.6 ± 14.2 mmHg, $p=ns$). A velocidade do pico diastólico do fluxo coronário foi medida numa média de 3 batimentos em condição basal e após dipiridamol, e comparada nos três respectivos grupos: controle, com e sem viabilidade no território da descendente anterior. Os valores obtidos em repouso vs dipiridamol foram: 57.2 ± 6.2 vs 76.3 ± 15.3 cm/seg após ($p < .05$); 45.8 ± 13.6 vs 59.7 ± 16.4 após ($p < .01$); e 48.8 ± 8.0 vs 53.2 ± 15.1 ($p = ns$) após, respectivamente, nos grupos: controle, com e sem viabilidade no território da descendente anterior. O IPC no grupo sem viabilidade foi de $1.33 \pm .14$ e $1.3 \pm .11$ (basal vs stress, $p = ns$) e no grupo com viabilidade de $1.29 \pm .18$ para $1.1 \pm .09$ (basal vs stress, $p < .01$). não foram observadas modificações significativas hemodinâmicas com o mesmo stress durante ecocardiograma trans-torácico vs transesofágico.

Conclusões: O dipiridamol em dose "ultra-baixa" é um regime terapêutico neutro na hemodinâmica sistêmica, mas não no fluxo coronário. A resposta hiperêmica coronária pode ser relevante para o recrutamento da reserva funcional nos segmentos viáveis na dose ultra-baixa.

Introdução

A disfunção ventricular esquerda de tecido viável - devido ao miocárdio *hibernante* ou ao *nocauteado* - pode ser melhorada por um estímulo adenossinérgico, tal como com o dipiridamol - um inibidor da re-captção celular da adenosina - determinando acumulação da adenosina endógena.

Demonstramos acima que uma dose "ultra-baixa" (0.28 mg/Kg, IV em 4') de dipiridamol permite explorar seletivamente a viabilidade miocárdica, sem desencadear isquemia. Este regime farmacológico é neutro na hemodinâmica sistêmica, não determinando mudanças na frequência cardíaca ou na pressão arterial, mas seus efeitos na resposta do fluxo coronário permanecem desconhecidos. A avaliação simultânea da função mecânica e da resposta hemodinâmica do fluxo coronário permitiria uma melhor compreensão do mecanismo da recuperação contrátil adenossinérgica no miocárdio *hibernante* - uma informação de interesse fisiopatológico e potencialmente também de interesse clínico.

A mensuração por Doppler-fluxometria e ecocardiografia transesofágica da velocidade do fluxo coronário pela artéria descendente anterior em condição basal e após dipiridamol tem sido utilizada, provando-se ser uma técnica com boa reproducibilidade para avaliar a reserva de fluxo coronário, correlacionando bem com aquela obtida pela tomografia de emissão de positrons.

O objetivo deste estudo foi avaliar se a dose ultra-baixa de dipiridamol pode desencadear uma resposta hiperêmica significativa na resposta do fluxo pela artéria coronária descendente anterior, avaliada pela Doppler-fluxometria pulsátil com ecocardiografia transesofágica. Em todos os pacientes deste estudo a resposta contrátil miocárdica foi independentemente avaliada pela ecocardiografia trans-torácica com o eco-stress dipiridamol.

Por conseguinte, estudamos 25 pacientes com a ecocardiografia trans-torácica e eco-stress dipiridamol, para avaliação da função miocárdica, e com a ecocardiografia transesofágica para avaliação da reserva de fluxo coronário. Desta série, 7 pacientes não participaram do estudo por razões diversas, e os 18 pacientes remanescentes foram distribuídos em três grupos iguais: um grupo com coronariografia normal, mais jovem, usado como controle; um grupo com viabilidade demonstrada no território da artéria descendente anterior, e um outro grupo sem sinais de viabilidade miocárdica no território da descendente anterior.

Métodos

Casuística

Vinte e cinco pacientes foram submetidos à ecocardiografia trans-esofágica e à avaliação do fluxo coronário na artéria descendente anterior em condição basal e após stress

por dipiridamol (0.28 mg/Kg em 4').

Deste grupo, 7 pacientes foram excluídos, porque em 3 o fluxo coronário não pôde ser avaliado, e posteriormente constatou-se à angiografia que a artéria estava ocluída; 2 não foram submetidos à angiografia, e 2 não suportaram a presença do transdutor esofágico. 18 pacientes, (12 homens, 6 mulheres, idade entre 42 e 72 anos, média \pm desvio padrão = 57.9 ± 11.4), internados por suspeita de cardiopatia isquêmica, foram investigados. 6 pacientes tinham função ventricular esquerda normal e foram considerados grupo controle: não apresentavam qualquer suspeita clínica e laboratorial de doença isquêmica, sendo constituído de um grupo mais jovem que realizou ecocardiograma transesofágico por outros motivos. 12 tinham dissinergia basal e história prévia de infarto do miocárdio ≥ 3 meses.

Cinecoronariografia

A angiografia coronária foi realizada nos 12 pacientes em múltiplas posições usando a técnica padronizada de Sones ou de Judkins. Em todos, a coronariografia foi obtida em múltiplas incidências num período de até 2 semanas da data de realização do ecocardiograma transesofágico.

Não ocorreu infarto do miocárdio e nenhum procedimento de revascularização foi realizado neste intervalo.

Os angiogramas foram revisados por um observador experiente, independente, a gravidade da estenose coronária foi estimada de acordo com sistema semi-quantitativo modificado (86).

Obstruções $\geq 50\%$ do diâmetro da luz foram consideradas significativas.

Exame ecocardiográfico trans-torácico basal e dipiridamol

Os ecocardiogramas foram obtidos utilizando-se sistemas de imagem comercialmente disponíveis (Hewlett-Packard Sonos 1000, 1500 e 2500, com transdutores de 2.0, 2.5 e 3.5 MHz). As imagens obtidas foram registradas em fitas VHS para subseqüentemente serem revistas e analisadas. A motilidade parietal regional foi avaliada seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia com um modelo de segmentação de 16-segmentos (44). Em todos os estudos, a contração segmentar foi graduada semi-quantitativamente na escala de 1 = normal; 2 = hipocinético, redução marcante da motilidade endocárdica e do espessamento sistólico; 3 = acinético, ausência virtual da movimentação centrípeta do endocárdio e de espessamento sistólico; e 4 = discinesia, movimentação paradoxal centrífuga em relação ao centro do ventrículo esquerdo na sístole. O IPC foi obtido em repouso e no pico do stress. Para o stress-dipiridamol os ecocardiogramas foram obtidos e interpretados por observadores independentes, segmentos visualizados inadequadamente não receberam leitura. Foi registrado em fitas VHS o ecocardiograma e foi feita anmonitorização das 12 derivações do eletrocardiograma sob dipiridamol IV (dose: 0.56mg/Kg, em 4'). Sempre que possível todas os cortes foram obtidos. Durante o

procedimento, a pressão arterial e o eletrocardiograma foram obtidos e registrados a cada minuto. Os vídeo-teipes foram analisados por um cardiologista-ecocardiografista, que não tinha conhecimento dos dados angiográficos. Procedeu-se a uma aquisição digital das imagens de interesse "on-line" ou "off-line" por um computador de processamento de imagens médicas (Mipron, Kontron, Alemanha), tendo se seguido a orientação da Sociedade Americana de Ecocardiografia (44) para análise semi-quantitativa. Calculou-se o IPC nas condições basal e pico do stress.

Ecocardiografia transesofágica

O procedimento foi sempre realizado de acordo com um protocolo padronizado, que incluiu anestesia tópica.

Os sinais vitais foram monitorizados ao longo de todo o estudo usando-se um monitor com leitura digital da pressão arterial obtida por esfigmomanometria com aparelho automático e por um eletrocardiograma com monitor de 12 derivações simultâneas.

A bifurcação do tronco da artéria coronária esquerda foi identificada após flexão e rotação da sonda nos cortes longitudinal e transversal.

A velocidade diastólica (pico) do fluxo coronário da descendente anterior foi obtida por Doppler-fluxometria (média de 3 batimentos), registrada em fitas VHS para análise em basal (após estabilização hemodinâmica) e sob stress-dipiridamol (0.28 mg/Kg, em 4').

Por causa dos movimentos de translação, a mensuração do fluxo diastólico exigiu que a amostra-volume do Doppler fosse ocasionalmente ajustada.

A duração total do procedimento variou entre 15 e 20 minutos.

Os parâmetros de fluxo foram analisados por observadores experientes e independentes.

Em cada um dos momentos (basal, início dipiridamol, meio, fim e 5').

Análise estatística

Todos os dados são apresentados como média \pm desvio padrão.

As diferenças entre resultados de dados pareados foram comparadas usando o teste *t* de Student e foram considerados significativos para $p < .05$.

Resultados

Achados dos ecocardiogramas basais

O IPC basal foi 1.0, no grupo controle; $1.29 \pm .18$ vs $1.1 \pm .09$ (basal vs dipiridamol, $p < .01$), no grupo com viabilidade; e $1.33 \pm .14$ vs $1.3 \pm .11$ (basal vs dipiridamol, $p = ns$), no grupo sem viabilidade.

Achados hemodinâmicos

Durante o eco-stress com dose "ultra-baixa" de dipiridamol não foram observadas mudanças significativas nos parâmetros hemodinâmicos, tal como ocorrera em estudo anteriormente por nós conduzido.

Achados nos ecocardiogramas transesofágicos

Os resultados dos fluxos obtidos pela Doppler-fluxometria da artéria descendente anterior nos 3 grupos são apresentados na Tabela 3.

A velocidade do pico diastólico do fluxo coronário foi medida numa média de 3 batimentos em condição basal e após dipiridamol, e comparada nos três respectivos grupos: controle, com e sem viabilidade no território da artéria descendente anterior.

Os valores obtidos em repouso vs dipiridamol foram: 57.2 ± 6.2 vs 76.3 ± 15.3 cm/seg ($p < .05$); 45.8 ± 13.6 vs 59.7 ± 16.4 ($p < .01$); e 48.8 ± 8.0 vs 53.2 ± 15.1 ($p = ns$), respectivamente, nos grupos: controle, com e sem viabilidade no território da descendente anterior. O IPC no grupo sem viabilidade foi de $1.33 \pm .14$ e $1.3 \pm .11$ (basal vs stress, $p = ns$) e no grupo com viabilidade de $1.29 \pm .18$ para $1.1 \pm .09$ (basal vs stress, $p < .01$). não foram observadas modificações significativas hemodinâmicas com o mesmo stress durante o ecocardiograma trans-torácico *versus* o transesofágico.

A velocidade do fluxo coronário no pico diastólico foi significativamente maior no grupo de pacientes com viabilidade se comparado ao grupo que não exibia viabilidade no território da descendente anterior.

A variabilidade inter-observador para a avaliação das modificações das velocidades de fluxo diastólico foram pequenas ($r = 0.92$) conforme previamente publicado.

O parâmetro na fluxometria da artéria descendente anterior que foi mais reproduzível foi o pico da velocidade de fluxo (81).

Na Figura 13 observamos um típico exemplo de Doppler-fluxometria com resposta ao dipiridamol num paciente que exibia viabilidade na parede anterior,

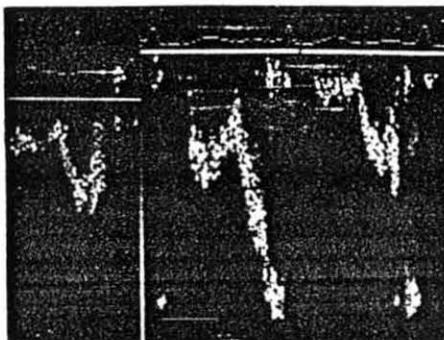


FIGURA 13

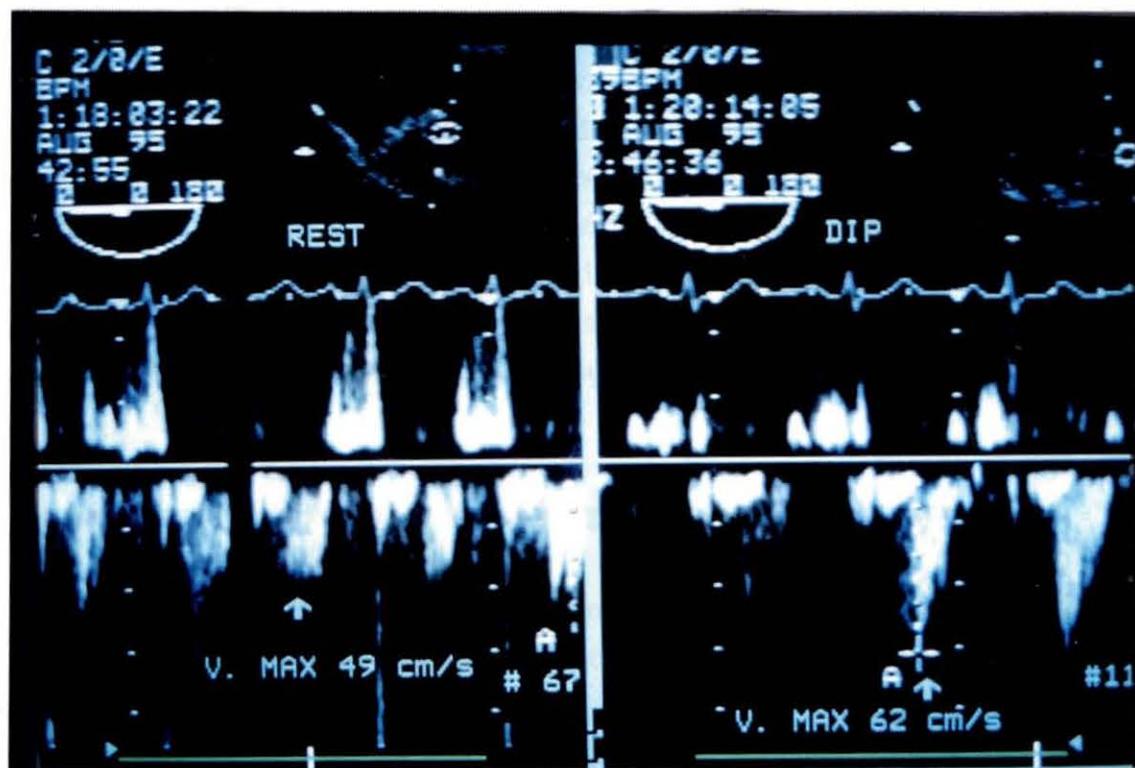


Figura 14

Nesta figura observa-se o padrão de fluxo coronariano obtido por eco transesofágico antes e após a infusão de Dipiridamol (0.28mg/Kg em 4' IV) - respectivamente à direita e à esquerda. A velocidade de pico do fluxo na diástole não se altera significativamente no paciente tipicamente sem viabilidade no território examinado da artéria descendente anterior.

Análise dos resultados

A disfunção ventricular esquerda do tecido viável - pode ser recuperada por um estímulo adenosinérgico, tal como o dipiridamol, um inibidor da re-captção celular da adenosina - determinando acumulação da adenosina endógena.

Foi demonstrado acima que uma dose "ultra-baixa" de dipiridamol (0.28 mg/Kg, em 4'), é neutra na frequência cardíaca e na pressão arterial, permitindo-nos explorar a viabilidade miocárdica seletivamente sem induzir isquemia. Esta dose é neutra na

hemodinâmica, não determinando mudanças na frequência cardíaca ou na pressão arterial, mas seus efeitos na resposta do fluxo coronário permanecem ainda desconhecidas.

A avaliação simultânea da função miocárdica e da resposta hemodinâmica do fluxo coronário à dose "ultra-baixa" do dipiridamol permitiria uma compreensão dos mecanismos da recuperação contrátil adenossinérgica no miocárdio *hibernado* - uma informação de potencial interesse clínico e fisiopatológico.

A mensuração pela Doppler-fluxometria na artéria descendente anterior com o ecocardiograma transesofágico, em condição basal e após dipiridamol, foi consolidada como um instrumento eficiente e reproduzível para avaliar a reserva de fluxo coronário, correlacionando bem com aquela obtida com a tomografia de emissão de positrons (81).

O objetivo deste estudo foi, portanto, avaliar se a dose "ultra-baixa" de dipiridamol pode provocar uma resposta hiperêmica significativa no fluxo da artéria descendente anterior, pela avaliação da Doppler-fluxometria. Em todos os pacientes a resposta contrátil foi independentemente avaliada pela ecocardiografia trans-torácica.

A dose "ultra-baixa" de dipiridamol é um regime farmacológico neutro nos parâmetros hemodinâmicos sistêmicos, mas não na hemodinâmica coronária.

A resposta coronária - embora não muito grande - existe, e uma significativa dissociação entre a resposta contrátil miocárdica e a resposta hiperêmica coronária pode estar presente.

Resposta do miocárdio basalmente dissinérgico à infusão de dipiridamol:

A melhora funcional induzida pelo dipiridamol tem sido classicamente explicada pelo fenômeno de Gregg: modificações na distensão vascular afetam o comprimento do sarcômero e assim influenciam a função contrátil (40).

Por outro lado, a ecocardiografia de contraste miocárdico (83) e a tomografia de emissão de positrons mostraram que quando a reserva coronária está mantida, pode haver viabilidade segmentar nos segmentos basalmente dissinérgicos, conforme demonstrado no projeto anterior.

Doses de 0.56 mg/Kg, ou mais altas de 0.84 mg/Kg, sabidamente capazes de determinar um incremento de 300 a 400% no fluxo sanguíneo coronário regional não diferem dos resultados obtidos com 0.28mg/Kg, para a detecção da melhora de dissinergia basal pelo eco-stress.

Nossos achados estão também de acordo com evidências experimentais que desafiam o conceito de um estreito elo entre o fluxo coronário e a função. Após a dose "ultra-baixa" de dipiridamol, o incremento do fluxo coronário foi muito pequeno variando de 57.2 ± 6.2 vs 76.3 ± 15.3 cm/seg após ($p < .05$); 45.8 ± 13.6 vs 59.7 ± 16.4 após ($p < .01$); e 48.8 ± 8.0 vs 53.2 ± 15.1 ($p = ns$) após, respectivamente, nos grupos: controle, com e sem viabilidade no território da descendente anterior. A dose "ultra-baixa" tem uma sensibilidade para identificação do tecido viável comparável à dose mais alta, que incrementa o fluxo em até 10 vezes mais. Além disto, em nossos pacientes constatou-se substancial dissociação entre a

resposta da contração miocárdica e hiperêmica coronária.

Embora aparentemente paradoxal, estes achados estão de acordo com dados experimentais. No modelo canino de miocárdio *nocauteado*, foi constatado uma sensível recuperação no -% de espessamento sistólico na área de miocárdio *nocauteado* com dose de adenosina muito baixa, e a mesma recuperação foi conseguida com uma dose até 100 vezes maior (82).

Outros estudos experimentais mostraram que o incremento no fluxo coronário não é um pré-requisito para melhora funcional. Num estudo experimental, Zughuib et al mostrou que o aumento da concentração endógena da adenosina atenua o miocárdio *nocauteado* independentemente do fluxo coronário ou de efeitos hemodinâmicos (58).

Esta conclusão é corroborada pelo estudo de Ely et al., que constatou efeitos benéficos da adenosina na lesão da isquemia-reperfusão em corações isolados com fluxo coronário constante (57). Vários efeitos benéficos fluxo-independentes da adenosina endógena foram levantados, incluindo: bloqueio dos canais lentos do cálcio (com redução da acumulação citosólica do Ca^{2+}); estimulação da glicólise; inibição da geração dos radicais livres.

Estes estudos sugerem que o reconhecimento da viabilidade miocárdica é um fenômeno diferente da indução da isquemia miocárdica: o último sendo dose-dependente, e uma função da extensão e velocidade da vasodilatação coronária; o primeiro, mostrando uma resposta não-relacionada com a dose, e sendo frequentemente associada, mas não estritamente dependente, da presença da entidade da vasodilatação coronária.

Limitações do estudo

Os ecocardiogramas trans-torácico e transesofágico foram realizados em dias diferentes por causa da necessidade de se focalizar na monitorização do fluxo coronário durante a realização do estudo transesofágico.

Isto pode ter levado a diferentes resultados nos parâmetros hemodinâmicos em repouso e stress entre os 2 estudos.

Para haver uma correlação entre o pico da velocidade diastólica do fluxo coronário com a reserva de perfusão, deve ser assumido que as dimensões do vaso permaneceram inalteradas apesar da administração do dipiridamol. Este aspecto, no entanto, parece ser bastante razoável, pois a resposta vasodilatadora coronária ao dipiridamol, avaliada angiograficamente, foi feita anteriormente, quando constatou-se ser pequena mesmo com doses padronizadas de 0.56 mg/Kg, e também mais altas, de dipiridamol (81) - substancialmente mais altas que o regime de dose ultra-baixa adotado no presente estudo.

O incremento da captação de glicose pelo miocárdio hibernado, sob estímulo da insulina, inibe sua recuperação funcional, induzida pela acumulação de adenosina endógena.

Resumo

Fundamentos: A acumulação endógena de adenosina - induzida pela infusão de dipiridamol, um inibidor da captação da adenosina - pode induzir uma recuperação funcional em segmentos miocárdicos dissinérgicos, porém viáveis, possivelmente através de uma melhora no substrato metabólico da célula miocárdica.

Objetivo: Avaliar se o incremento da captação de glicose pelo miocárdio estimulado pela insulina modula a recuperação funcional no miocárdio viável mediado pela adenosina endógena.

Métodos: Avaliamos 7 pacientes consecutivos (média etária: 63 ± 6 , de 52 a 72 anos) com: (1) infarto do miocárdio prévio (>3 meses); (2) obstruções coronárias avaliadas angiograficamente; (3) recuperação funcional após dose ultra-baixa de dipiridamol (0.28mg/Kg em 4') em regiões com disfunção em repouso.

Cada paciente foi submetido à monitorização do eco bidimensional com:

- dose "ultra-baixa" de dipiridamol
- "clamp" insulinêmico-isoglicêmico
- dipiridamol em dose "ultra-baixa" ao final do "clamp" insulinêmico-isoglicêmico.

As imagens bidimensionais foram adquiridas em formato digital e analisadas "off line". Em cada passo, -% espessamento sistólico foi calculado em segmentos dissinérgicos e em zonas normais remotas, consideradas como controle.

Resultados: As regiões com disfunção em repouso mostraram um incremento significativo após dipiridamol (basal: 2.94 ± 9.02 versus dipiridamol: 23.96 ± 8.79 , $p < .001$); nenhuma modificação após a instituição do "clamp" insulinêmico isoglicêmico (6.13 ± 6.4 ; $p = \text{ns}$ versus basal) ou "clamp" insulinêmico isoglicêmico+dipiridamol (7.0 ± 4.96 , $p = \text{ns}$ vs basal e versus "clamp" insulinêmico isoglicêmico). Os resultados do -% espessamento sistólico nas regiões remotas foram: (basal: 24.6 ± 7.1 , dipiridamol: 27.3 ± 8.5 , $p < .05$); nenhuma modificação após o "clamp" insulinêmico isoglicêmico (27.3 ± 7.3 , $p = \text{ns}$ versus basal) e "clamp" insulinêmico isoglicêmico+dipiridamol: (26.5 ± 8.2 , $p = \text{ns}$).

Conclusões: A maior disponibilidade de substrato de glicose não melhora a função miocárdica e inibe a recuperação funcional induzida pela acumulação de adenosina endógena. Este efeito surpreendente poderia estar vinculado à geração aumentada de radicais livres que ocorre durante o "clamp" insulinêmico isoglicêmico possivelmente exercendo efeitos tóxicos no endotélio (com reduzida vasodilatação) e/ou nos miócitos (com comprometimento da troca de cálcio).

Introdução

"O fator glicose"

No miocárdio normal, os ácidos graxos são responsáveis pela maior parte do metabolismo oxidativo, primariamente porque a oxidação da glicose é largamente inibida pelos níveis circulantes fisiológicos dos ácidos graxos. Todavia, na reperfusão pós-isquêmica, a oxidação da glicose poderia ser crucial para a recuperação funcional. Vários estudos documentam a disponibilidade da glicose com um papel preponderante e de pivô durante reperfusão para a recuperação mecânica do miocárdio colocado em risco crítico de isquemia.

Um dos mecanismos possíveis para a acentuação da oxidação da glicose na fase inicial da reperfusão pós-isquêmica seria a acumulação miocárdica da adenosina durante isquemia e reperfusão: observou-se em corações isolados de ratos, durante reperfusão após 60 minutos de isquemia por baixo fluxo, que a oxidação da glicose foi acentuada durante exposição do coração a 100 mmol/L de adenosina.

O fator adenosina

A acumulação da adenosina endógena - induzida pela infusão de dipiridamol, um inibidor da captação da adenosina - pode induzir uma recuperação funcional em segmentos miocárdicos viáveis, mas dissinérgicos, como demonstrado por estudos experimentais e clínicos do miocárdio *nocauteado* e *hibernado*.

Os mecanismos destes efeitos tem sido classicamente atribuídos às propriedades vasodilatadoras do dipiridamol - pois o miocárdio, como todos os órgãos erécteis, melhora a função com o incremento do fluxo - mas recentes dados clínicos e experimentais desafiam esta explanação.

Uma das explicações fluxo-independentes envolve a *via metabólica*, com melhora no substrato metabólico da célula isquêmica. Durante a isquemia com baixo fluxo sanguíneo, a captação da glicose fornece um suprimento crítico de ATP para prevenir a contratura isquêmica. A adenosina incrementa a captação celular da glicose independentemente da sua ação vasodilatadora e estimula o fluxo glicolítico em ambos os estados do miocárdio: anóxico e de perfusão normal.

A hipótese

A maior disponibilidade de glicose no substrato poderia mediar, pelo menos parcialmente, a recuperação funcional observada em segmentos miocárdicos, evidenciada com doses muito baixas (doses "*ultra-baixas*") de dipiridamol, que induzem apenas uma resposta hiperêmica muito leve, se alguma.

A *via metabólica*, fluxo-independente, poderia agir *per se*, independentemente da adenosina; ou poderia potencializar o efeito benéfico da acumulação da adenosina endógena

na recuperação funcional do miocárdio isquêmico.

Métodos

Casuística

Foram estudados 7 pacientes (6 homens, 52 a 72 anos, média \pm desvio padrão = 62.8 \pm 67).

Todos tinham:

- evidente disfunção ventricular em repouso (pelo menos = 2 segmentos ventriculares em repouso, acinéticos ou marcadamente hipocinéticos, num modelo de 16-segmentos do ventrículo esquerdo
 - melhora funcional após dipiridamol em dose "ultra-baixa" ≥ 1 (1= normal a 4= discinético), pico do stress, (por exemplo, segmento hipocinético que passa a normal ou acinético que passa a hipocinético)
 - avaliação objetiva independente da viabilidade miocárdica pela cintilografia com Tálcio ²⁰¹ tardio em repouso em todos os pacientes.

Em 5 dos pacientes, submetidos à revascularização miocárdica, obtivemos um ecocardiograma de controle no seguimento da revascularização miocárdica.

Todos os pacientes foram submetidos a:

- (1) ecocardiograma basal e eco-stress dipiridamol (1º dia), e, no dia seguinte;
- (2) "clamp" insulínêmico isoglicêmico, e nos últimos 4' do protocolo;
- (3) infusão de dipiridamol como no dia 1º.

A localização do infarto do miocárdio foi: anterior em 1; anterior e inferior em 2; inferior e lateral em 3; e pósterio-lateral em 1.

Seis pacientes tinham onda-Q e 1 tinha infarto sem onda-Q no eletrocardiograma de repouso. A angiografia coronária mostrou estenose significativa ($\geq 50\%$ de redução no diâmetro, por análise quantitativa) de 1 vaso em 2; 2 vasos em 3; e 3 vasos em 2 pacientes. A fração de ejeção média calculada pela ventriculografia contrastada foi $50 \pm 11\%$ (média \pm desvio padrão; variando de 50 e 70%).

"Clamp" insulínêmico isoglicêmico

Todos os pacientes foram estudados às 9:00 horas após um jejum de uma noite (10-12 horas). Um cateter de polietileno e uma agulha n° 20 foram introduzidos numa veia antecubital para a infusão das substâncias do teste. Uma veia do pulso foi retrogradamente

canulada com outro cateter, e a mão colocada numa caixa de aquecimento (60°C) para a obtenção de amostras de sangue arterializadas (88). A sensibilidade à insulina foi avaliada pela técnica de "clamp" insulinêmico isoglicêmico (89) com uma taxa de infusão de 6 mmol.min⁻¹.Kg⁻¹ mU). Antes do início do estudo e em intervalos de 15' durante o "clamp" insulinêmico isoglicêmico, cuja duração total foi de 150', foram obtidas múltiplas arterializadas de sangue para a mensuração da glicose plasmática (pelo método da glicose oxidase num analisador de glicose Beckman, Beckman Instruments Inc, Fullerton, CA, EEUU), e da insulina (por rádioimunoensaio).

Exame ecocardiográfico basal

Os ecocardiogramas foram obtidos com equipamento comercialmente disponível (Hewlett-Packard 2500; transdutores de 2.5 e 3.5 MHz). As imagens ecocardiográficas foram registradas por vídeo-teipe em fitas VHS para subseqüentemente serem revistas e analisadas. A motilidade regional da parede foi avaliada segundo um modelo da Sociedade Americana de Ecocardiografia com um modelo de 16- segmentos (44). Em todos os estudos, a motilidade parietal foi pontuada semi-quantitativamente como segue: normal = 1; hipocinética, marcante redução no movimento do endocárdio e espessamento = 2; acinética, ausência virtual do movimento centrípeto e espessamento = 3; e discinético, movimentação paradoxal centrífuga em relação ao centro do ventrículo esquerdo na sístole = 4. Os segmentos com identificação inadequada não receberam leitura e pontuação. O IPC basal foi calculado em todos os pacientes.

Eco-stress farmacológico

Todos fizeram eco-stress-dipiridamol em dose ultra-baixa (0.28mg/Kg, em 4'). Os eco bidimensionais foram continuamente obtidos e intermitentemente registrados em fitas VHS durante a administração do farmaco. Nos estudos basais e durante stress, sempre que possível foram obtidas todos os cortes padronizados. Durante o exame a pressão arterial e o eletrocardiograma foram obtidos a cada minuto. As fitas VHS foram independentemente analisadas por um cardiologista-ecocardiografista que desconhecia todos os outros dados dos pacientes. A aquisição digital das imagens de interesse foi obtida e foi feita uma disposição lado-a-lado das imagens com o mesmo corte em repouso e pico do stress (0 a 1 minuto após o final de cada etapa e no final da infusão do dipiridamol) em todos os pacientes. Se a recuperação foi ≥ 1 pico do stress (por exemplo, segmento hipocinético cuja contração passou a normal, ou acinético que passou a hipocinético) foi considerado viável.

Análise das imagens

Todas as imagens ecocardiográficas colhidas em situação basal, dipiridamol, "clamp" insulinêmico isoglicêmico e "clamp" insulinêmico isoglicêmico+dipiridamol foram dispostas num formato "quad-screen" por computador de processamento de imagens "array-processor"

(Kontron, Mipron, Alemanha), após aquisição. As imagens mais representativas da diástole e da sístole, todas de qualidade superior, em cada fase do protocolo, foram selecionadas e armazenadas num disco óptico. Com todo cuidado, procurou-se assegurar, além da melhor qualidade das imagens, também a comparabilidade dos planos tomográficos durante as várias etapas do estudo. Após serem digitalizadas, as imagens de cada paciente foram randomizadas na memória do sistema do processador, usando um código em relação à etapa do protocolo e à fase do ciclo cardíaco. E, finalmente, as espessuras parietais diastólica e sistólica nas áreas de dissinergia e nas regiões remotas normais, usadas como controle, foram medidas por investigador não envolvido na interpretação dos estudos.

Análise ecocardiográfica

A análise dos estudos ecocardiográficos foi conduzida por um único cardiologista-ecocardiografista, que não participou deste estudo, desconhecendo portanto todos os dados.

As imagens selecionadas do vídeo aleatoriamente por um dos investigadores eram armazenadas para a obtenção das espessuras miocárdicas. A seguir as seqüências das imagens ecocardiográficas para cada paciente foram agrupadas segundo o código feito no início desta fase da análise, calculando-se para cada segmento analisado, e cada fase do protocolo, um -% de espessamento sistólico como segue:

$$\text{espessura sistólica final} - \text{espessura diastólica final} \div \text{pela espessura diastólica final} (12).$$

Análise estatística

Os valores são expressos em média \pm desvio padrão.

As diferenças nos valores hemodinâmicos antes e após a infusão da solução *glicolinsulino terapia* e de dipiridamol isolado e em combinação e no IPC, sob diferentes condições, foram testadas. As comparações dos múltiplos grupos foi feita pela análise da variância com ANOVA e o teste de Duncan ou o teste de Scheffé para comparações individuais dentro dos grupos foi aplicado.

Um valor $p < .05$ foi considerado significativo.

Resultados

Achados no ecocardiograma basal

As regiões com dissinergia em repouso foram constatadas ao nível do septo interventricular em 3, parede lateral em 6, anterior em 3 e paredes inferior/posterior em 6.

O espessamento sistólico nas regiões com dissinergia foi de 2.94 ± 9.02 , muito reduzida em relação ao das zonas normais: $24.6 \pm 7.1\%$.

O IPC foi de 1.78 ± 0.51 neste grupo (Tabela 4).

Achados após dipiridamol

Os dados hemodinâmicos durante infusão de dipiridamol em dose ultra-baixa não se alteraram. Este resultado está de acordo com nossos achados prévios.

Todos os segmentos com dissinergia basal exibiram significativa resposta à infusão de dipiridamol: 2.94 ± 9.02 vs 24.8 ± 8.8 após dipiridamol, $p < .001$ em relação ao basal, e nos segmentos normais de 24.0 ± 8.8 para 27.3 ± 8.5 após dipiridamol ($p = ns$).

No pico do stress o IPC foi de 1.41 ± 0.4 .

Achados durante o "clamp" insulinêmico-isoglicêmico

Os parâmetros de função contrátil, bem como os parâmetros hemodinâmicos analisados não se alteraram diante do "clamp" insulinêmico isoglicêmico.

Achados após "clamp" insulinêmico isoglicêmico

Os resultados são apresentados nas Figuras 15 e 16, a seguir apresentadas. Observa-se o comportamento diverso dos segmentos isquêmicos e dissinérgicos, que mostraram recrutamento de sua reserva contrátil após estimulação adenossinérgica (0.28mg/kg de peso de dipiridamol em 4' IV) em relação aos segmentos com cinética normal em situação basal. O percentual do espessamento sistólico para o grupo de segmentos dissinérgicos com recrutamento de reserva contrátil após eco-stress dipiridamol (segunda coluna) é comparado com o desempenho deo parâmetro em condições basais (à esquerda), e após "clamp" isolado e "clamp"+ dipiridamol

VIABLE SEGMENTS WITH RESTING DISFUNCTION
(N = 7 PATIENTS)

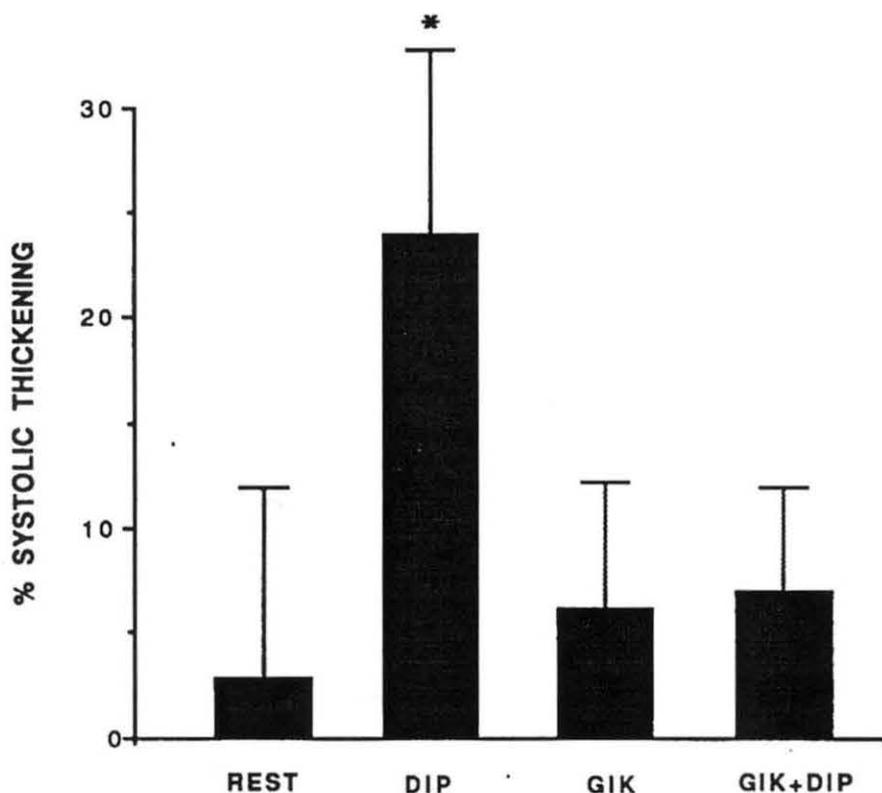


Figura 15: Gráfico de barras demonstrando as variações do -% do espessamento sistólico em segmentos com dissinergia basal, nas 4 condições do estudo (basal, após dipiridamol (DIP) - em baixa dose, após "clamp" (GIK) e sob GIK-DIP (dipiridamol ao final do "clamp"). O asterisco (*) indica a significância estatística entre o espessamento sistólico após DIP nos segmentos isquêmicos e dissinérgicos em condição basal.

SEGMENTOS "CONTROLE"
(N = 7 pacientes)

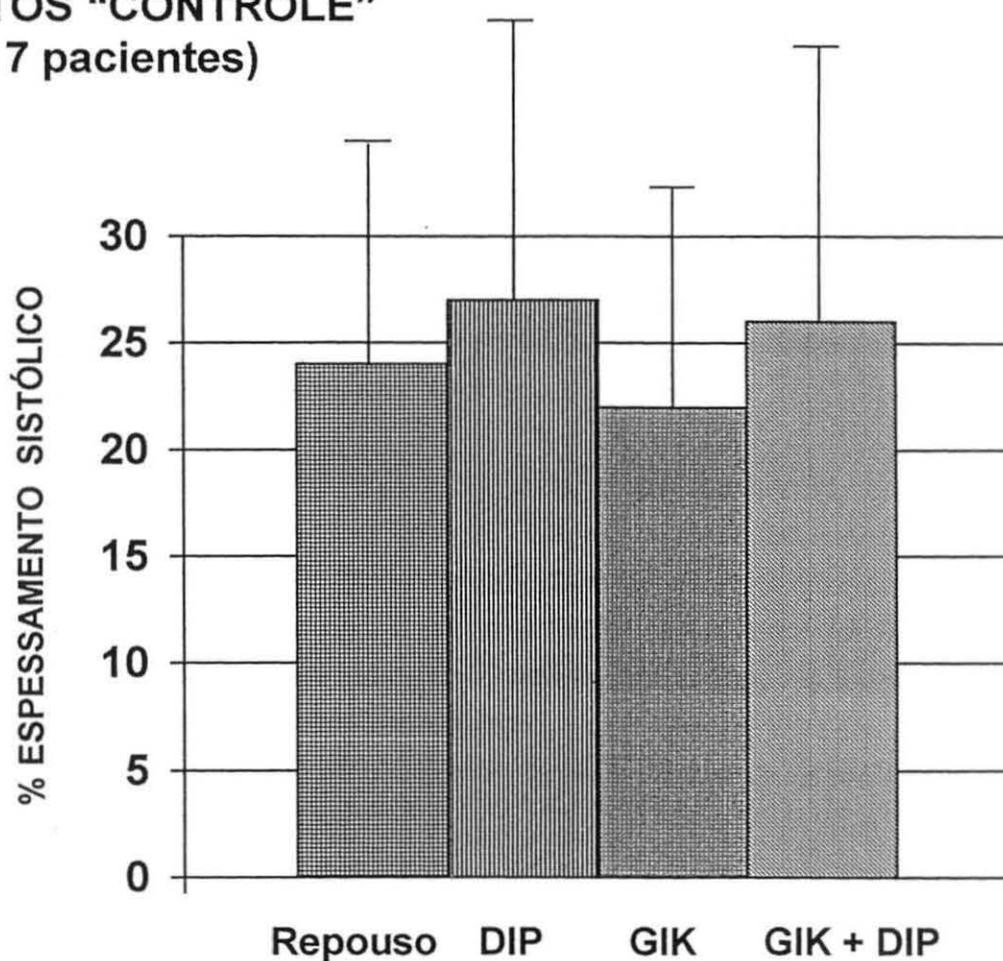


Figura 16: Gráfico de barras demonstrando as variações do -% de espessamento sistólico em segmentos com contração normal em repouso, estando localizados remotamente aos isquêmicos. Nas 4 condições do estudo (basal, DIP, GIK e GIK-DIP), foram avaliadas as respostas e constatou-se que não ocorreu modificação significativa no -% de espessamento sistólico nos segmentos normais.

Análise dos resultados

Adenosina e o metabolismo da glicose

A acumulação de adenosina endógena pode recrutar uma reserva inotrópica no miocárdio viável. Embora este achado possa ser empiricamente usado para propósitos diagnósticos, o mecanismo subjacente permanece sendo apenas uma suposição. A hipótese "metabólica" postula que a acumulação de adenosina poderia estimular a glicólise.

Esta hipótese não foi confirmada pelos resultados do nosso estudo, onde:

- (1) a intensificação da glicólise através da glico-insulino-terapia não modificou a função regional;
- (2) O pré-tratamento com o "*clamp*" *insulinêmico isoglicêmico* não acentuou a resposta contrátil ao dipiridamol, mas ao contrário a obscureceu.

Esta resposta inesperada e "paradoxal" pode ser justificada com base em hipóteses, tais quais a dos "radicais livres", sugerindo que a resposta contrátil induzida pelo dipiridamol está de fato ligada ao maior depuramento dos radicais livres.

De fato, Galvan-Quinones et al- (87) mostraram recentemente que ocorre durante o "*clamp*" *insulinêmico isoglicêmico* um stress oxidativo significativo - que determina 10% de redução na concentração plasmática da vitamina E.

O aumento na concentração dos radicais livres pode impedir os efeitos benéficos da acumulação da adenosina.

A homeostase do Ca^{2+} e a geração dos radicais livres pode ser completamente diferente nestas condições, e também as interações entre a adenosina, o "*clamp*" *insulinêmico isoglicêmico* e a recuperação funcional não pode ser generalizada.

A via metabólica da recuperação funcional do miocárdio viável: aumento da oferta da glicose, mas para quê?

Um possível mecanismo fluxo-independente - para explicar a recuperação funcional no miocárdio viável - envolve a via metabólica, com melhora no substrato metabólico da célula isquêmica.

O chamado "*clamp*" *insulinêmico-isoglicêmico* é uma abordagem que foi obviamente escolhida para testar a "hipótese da glicose", pois a hiperinsulinemia agiliza e incrementa especificamente a captação de glicose, lactato e piruvato e também inverte a dependência do miocárdio pelos ácidos graxos, com a possibilidade deste passar a utilizar preferencialmente os carboidratos, sem modificar o consumo de oxigênio.

Existem também evidências para se crer que um excesso de ácidos graxos é desvantajoso e que um incremento das concentrações da glicose circulante sejam benéficas para o miocárdio isquêmico nas fases precoces após a catástrofe do infarto do miocárdio (9).

A hipótese pode ser expandida ao período de reperfusão pós-isquêmica, e possivelmente para o tratamento de pacientes com angina instável.

Nossos dados mostram que no modelo do miocárdio humano *hibernado* a *glicolinsulina-terapia* não trouxe nenhum efeito benéfico na disfunção segmentar em regiões com dissinergia basal.

Embora estes achados tenham sido desapontantes, estes resultados poderiam ser explicados com base nas diferenças entre o coração *nocauteado* e o *hibernado*, particularmente com respeito à homeostasia do Ca^{2+} e a utilização de substrato.

No miocárdio *nocauteado*, a estimulação da glicólise está associada com uma concentração citosólica de Ca^{2+} diminuída, conforme avaliação feita pela ressonância magnética nuclear.

Evidências indiretas sugerem que os ácidos graxos comprometem várias "bombas" Ca^{2+} , incluindo aquelas do retículo sarcoplasmático. Portanto, é razoável levantar-se a hipótese que a glicólise tenha um efeito protetor no miocárdio isquêmico e/ou reperfundido, através de um melhor controle da homeostasia do Ca^{2+} .

Isto poderia ter efeitos positivos na função do miocárdio *nocauteado* (90).

Nós não encontramos nenhum efeito significativo no coração *hibernado*. Todavia, diversamente do miocárdio *nocauteado*, o miocárdio *hibernado* não tem nenhuma sobrecarga citosólica de Ca^{2+} - e por causa disto não deveria necessariamente se beneficiar da homeostasia intracelular do Ca^{2+} determinada pelo aumento do fluxo glicolítico.

O "clamp" insulinêmico isoglicêmico impede a recuperação funcional induzida pelo dipiridamol

Não apenas o "clamp" insulinêmico isoglicêmico não exerceu um efeito benéfico na mecânica ventricular esquerda mas - surpreendentemente, e inclusive contrariamente à hipótese de trabalho - obscureceu a resposta mecânica benéfica à infusão do dipiridamol.

Os efeitos da adenosina na glicólise são controversos (91).

Existem evidências de que a adenosina acentua a captação miocárdica de glicose estimulada pela insulina no miocárdio canino *in vivo*.

Existem também evidências conflitantes de que a adenosina intersticial inibe a glicólise anaeróbia no miocárdio isquêmico (92).

Na verdade, existem pelo menos 2 diferentes vias ativadas pelo "clamp" insulinêmico-isoglicêmico que poderiam mascarar a resposta miocárdica ao dipiridamol:

- (1) A glicólise inibe preferencialmente os canais de K^+ sensíveis à ATP em cardiomiócitos isolados de cobaias.
- Estes canais foram implicados na vasodilatação mediada pelos receptores A_2 -adenosina nos vasos coronários, considerando-se que a vasodilatação está associada com a resposta contrátil preservada nos segmentos viáveis.

- (2) A hiperinsulinemia está associada com um stress oxidativo aumentado, com geração de radicais livres.

- Os radicais livres poderiam ter um efeito negativo na função miocárdica *per se* - mas nenhum efeito no -% de espessamento sistólico foi exercido pelo "*clamp*" *insulinêmico isoglicêmico* isoladamente - que poderia obscurecer a resposta hiperêmica à adenosina através de um efeito tóxico dos radicais livres nas células endoteliais.

Estas 2 explicações, embora largamente baseadas em hipóteses, de fato e verdadeiramente oferecem um panorama conceitual para o fenômeno observado.

Valor prognóstico relativo da função ventricular basal, da viabilidade miocárdica e da isquemia induzida: avaliação precoce após infarto do miocárdio não-complicado

Resumo

Fundamentos: A viabilidade miocárdica tem um prognóstico reconhecidamente adverso em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e coronariopatia tratados clinicamente. O eco-stress dobutamina+atropina permite a avaliação da função em repouso (ecocardiograma basal), viabilidade miocárdica (à baixa dose), e isquemia residual (dose alta, até 40 µg/Kg/min com atropina até 1 mg) no mesmo teste.

Objetivo do estudo: Avaliar o valor relativo da viabilidade miocárdica e da isquemia induzida precocemente após infarto do miocárdio não complicado.

Métodos: O eco-stress dobutamina+atropina foi realizado 10 ± 7 dias após infarto do miocárdio não complicado em 705 pacientes (622 homens; 58 ± 10 anos) que tinham estudo ecocardiográfico em repouso tecnicamente satisfatório.

Os pacientes foram acompanhados por 7 ± 5 meses. Os critérios de positividade para isquemia foram uma nova (ou piora de) dissinergia ou resposta "bifásica" (dissinergia em repouso - melhora da contração sob baixa dose - retorno à função basal na *dose-pico*). A viabilidade miocárdica foi identificada e definida como uma melhora de ≥ 1 em pelo menos 1 segmento.

Resultados: O IPC em repouso (cada segmento quantificado entre 1 = normal e 4 = discinético, num modelo de 16- segmentos do ventrículo esquerdo) foi 1.5 ± 0.4. O eco-stress dobutamina+atropina foi positivo para isquemia miocárdica em 451 (64%) e negativo em 254 (36%) pacientes. Ocorreram 267 eventos no seguimento: 11 mortes cardíacas, 28 infartos não-fatais, 59 recorrências de angina, 169 procedimentos de revascularização (92 angioplastias e 77 cirurgias de enxerto). Os eventos ocorreram em 208 dos 451 pacientes com eco-stress dobutamina+ atropina (46% vs 23%, $p < .0001$). Considerando-se todos os eventos, o aspecto mais importante para prever os desfechos foi a presença de viabilidade miocárdica ($\chi^2 = 40.49$) seguido pelo IPC no pico do stress ($\chi^2 = 37.3$). Considerando-se somente os eventos ocorridos espontaneamente, o aspecto mais importante na sua previsão foi também a viabilidade miocárdica ($\chi^2 = 6.6$). Aplicando-se o modelo de desfechos proporcionais de Cox, somente a presença de viabilidade miocárdica ("*hazard ratio*" = 1.8, $p < .01$) e a idade ("*hazard ratio*", 1.03, $p < .01$) foram capazes de prever os eventos que ocorreram espontaneamente.

Conclusões: A presença de viabilidade miocárdica residual após um infarto do miocárdio pode agir como um substrato de instabilidade para eventos posteriores. Durante o eco-stress dobutamina, o reconhecimento de viabilidade miocárdica é prognosticamente mais importante que o reconhecimento ecocardiográfico da isquemia miocárdica.

Introdução

O termo "risco coronário" define a probabilidade do desenvolvimento de eventos isquêmicos agudos, que adversamente afetam o prognóstico. Quase sempre é acertada a afirmação que em muitos pacientes tal risco é proporcional à severidade da aterosclerose coronária e da isquemia induzível durante o teste ergométrico. A hipótese foi testada, confirmada, e reconfirmada: quanto maior, e mais severa, o defeito de perfusão reversível ou a anormalidade transitória da motilidade segmentar parietal do ventrículo esquerdo durante eco-stress, maior é a possibilidade de eventos futuros. Não obstante, diferentes tipos de risco coronário são reconhecidos com diferentes acurácias pelos resultados dos testes ergométricos. Por exemplo, nos pacientes no período do pós-infarto do miocárdio não-complicado os resultados do eco-stress foram muito eficientes para prever a recorrência de angina (com um risco relativo de 4) e morte súbita (com um risco relativo de 3), mas ainda não está esclarecido se ele é capaz de identificar re-infarto. Vários estudos de estratificação de risco confirmam a incapacidade do teste ergométrico de prever re-infarto. Estes dados clínicos são consistentes com a presente compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do re-infarto.

Nos anos recentes, a composição da placa e a vulnerabilidade (tipo da lesão) muito mais que o grau de estenose (tamanho da lesão) tem emergido como um dos fatores cruciais levando à súbita ruptura da superfície da placa, geralmente com superposição de trombose, que acompanha a grande maioria dos infartos do miocárdio. Para provarmos que este conceito é *de fato* correto nós devemos empregar eco-stress farmacológico, que poderá revelar achados que são fortemente ligados com a extensão e com a gravidade da doença coronária. Esses dados clínicos teriam, também, um valor preditivo mais forte que aqueles descartados pelo teste ergométrico. Além disto, grandes estudos populacionais seriam necessários para detectar pequenas diferenças em fenômenos que ocorram com uma baixa taxa de eventos, tal como o re-infarto.

No estudo EPIC (Echo Persantine Cooperative), que avaliou precocemente 1080 pacientes na fase aguda precoce do pós-infarto do miocárdio, subsequentemente seguidos por 14 ± 10 meses a capacidade do eco-stress foi testada, em relação à possibilidade de prever re-infarto do miocárdio fatal e não-fatal. No presente estudo, com uma população do estudo EDIC (Echo Dobutamine Cooperative) a viabilidade miocárdica e a isquemia induzida foram estudadas.

A viabilidade miocárdica tem um prognóstico reconhecidamente adverso em pacientes com disfunção ventricular esquerda grave e coronariopatia tratados clinicamente. O eco-stress dobutamina+atropina permite a avaliação da função em repouso (ecocardiograma basal), viabilidade miocárdica (à baixa dose), e isquemia residual (dose alta, até $40 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ com atropina até 1 mg) no mesmo teste.

O eco-stress dobutamina+atropina foi realizado 10 ± 7 dias após infarto do miocárdio não complicado em 705 pacientes (622 homens; 58 ± 10 anos) que tinham estudo ecocardiográfico em repouso tecnicamente satisfatório. Os pacientes foram acompanhados

por 7 ± 5 meses. Os critérios de positividade para isquemia foram uma nova (ou piora de) dissinergia ou resposta "bifásica" (dissinergia em repouso - melhora da contração sob baixa dose - retorno à função basal no pico da dose) .

Métodos

Casuística

Entre 1º - Janeiro - 1992 e 1º - Outubro - 1994, foram estudados 705 pacientes (83 mulheres, 622 homens; idade = 58 ± 10 anos, entre 30 e 84 anos) com infarto agudo do miocárdio não-complicado, imagens ecocardiográficas de qualidade satisfatória, e riqueza de informações de seguimento. Os achados nesta população em repouso e durante stress está apresentada na Tabela 5. Todos foram submetidos a eco-stress dobutamina+atropina 10 ± 7 dias (entre: 2 e 17 dias) pós-infarto agudo do miocárdio não-complicado. De acordo com necessidades individuais e escolhas dos médicos assistentes, 553 pacientes foram avaliados sem uso de drogas anti-anginosas, e 152 durante tratamento antianginoso (nitratos e/ou antagonistas de Ca^{2+} , e/ou β -bloqueadores).

Eco-stress dobutamina+atropina

Após a obtenção de um eletrocardiograma de repouso e instalação de uma infusão venosa contínua a dobutamina foi infundida com incrementos de 3 em 3', iniciando com 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ até 10, 20, 30, 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, com monitorização contínua do eletrocardiograma e do ecocardiograma. Quando não se observava nenhuma modificação da cinética regional, adicionava-se atropina (em 4 doses subdivididas de 0.25 mg cada, até o máximo de 1 mg) à infusão contínua de 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de dobutamina. Nos pacientes nos quais a viabilidade foi um item importante, a etapa de 5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ pôde ser prolongada até o máximo de 5 minutos, conforme demonstra o gráfico a seguir.

- arritmias supraventriculares: taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial;
- arritmias ventriculares: taquicardia ventricular; batimentos ventriculares freqüentes polimorfos.

A monitorização ecocardiográfica foi feita durante toda a infusão da dobutamina e até o máximo da dose desta e por pelo menos 5' após o final da infusão. As imagens ecocardiográficas bidimensionais foram registradas no basal e no pico-stress com cálculo do IPC, de acordo com a pontuação dada à contração segmentar (1 = normal a 4 = discinético, modelo de 16- segmentos do ventrículo esquerdo) (44).

Controle de qualidade das imagens ecocardiográficas

Está bem definido que o valor diagnóstico da ecocardiografia de stress é altamente relacionada com o nível de capacitação do cardiologista-ecocardiografista que realiza o teste, pois a avaliação da motilidade regional não pode ser subjetiva e qualitativa (60). Portanto, o controle de qualidade do desempenho diagnóstico nos diferentes centros foi algo de grande importância clínica para se chegar a um bom termo, isto é, informações confiáveis no banco de dados das imagens. Um pré-requisito para a escolha dos centros foi um limite mínimo de pelo menos 100 testes realizados no passado, pois em estudo anterior constatou-se que tal nível de treinamento se faz necessário para se atingir os objetivos do controle de qualidade. O primeiro critério foi testado com um vídeo-teipe com 20 exames de eco-stress preparados no centro coordenador (*Istituto di Fisiologia Clínica del CNR, em Pisa*).

Em todos estes 20 estudos a leitura de 2 experientes ecocardiografistas independentes foi concordante quanto à presença e a localização da dissinergia, e os resultados de eco-stress estavam em plena concordância com a presença e a localização das lesões estenóticas coronárias durante coronariografia.

O *padrão-ouro* foi considerado como a leitura “unânime” dos dois leitores independentes, contra a qual foi avaliada a interpretação de cada centro participante. O leitor de cada centro interpretou o vídeo-teipe de forma que desconhecia os dados clínicos e angiográficos e/ou a interpretação dada pelos outros observadores.

O primeiro critério foi determinado *a priori*: para passar no controle de qualidade o mínimo de acerto teria que ser $\geq 90\%$.

O segundo critério, consistiu de uma amostragem randomizada de 20 estudos consecutivos de cada centro participante. Estes 20 estudos foram examinados por um experiente cardiologista-ecocardiografista do centro coordenador, que desconhecia todos os dados do caso, e seus achados foram arbitrariamente considerados como sendo o “*padrão-ouro*”. Estabeleceu-se *a priori* que o patamar mínimo para passar no controle de qualidade seria $\geq 80\%$.

O nível de concordância menor neste segundo conjunto de exames de eco-stress foi mais baixo porque estes não foram selecionados com base na qualidade superior das imagens, mas coletadas ao acaso, randomizadamente, numa forma seqüencial de cada centro participante.

Todos os centros participantes atingiram o mínimo necessário em termos de controle de qualidade.

Seguimento

Os dados do seguimento foram obtidos pelo menos através de 1 das 4 maneiras:

- revisão dos dados hospitalares do paciente
- comunicação pessoal com o médico e revisão dos prontuários dos pacientes
- uma entrevista telefônica com o próprio paciente feita por pessoal treinado
- um médico que acompanhou os pacientes com regularidade no ambulatório ou no consultório.

Por critério de inclusão, os dados de seguimento foram obtidos em todos os pacientes (60).

Os **eventos** considerados foram:

- (a) todas as causas de morte
- (b) para os sobreviventes: os grandes eventos - infarto do miocárdio (fatal e não-fatal) e para os sobreviventes que não sofreram infarto, eventos que ocorreram espontaneamente (angina instável, e angina classe III ou IV).
- (c) para os sobreviventes sem eventos, eventos cardíacos totais: (morte, infarto do miocárdio não-fatal e procedimentos de revascularização miocárdica).

Para cada paciente foi considerado somente um evento, e qualquer evento que tenha ocorrido após o evento inicial não foi considerado.

Existe uma controvérsia se enxerto e angioplastia coronária devem ser considerados como eventos cardíacos, pois poderiam estar apenas refletindo a presença de doença mais grave. Contudo, a decisão de realizar estes procedimentos pode ser a do médico assistente, portanto subjetiva, e não implicaria *per se* em um prognóstico pior. Optamos por considerar estes dados além dos outros dados analisados como morte, infarto do miocárdio e angina, como eventos cardíacos adversos.

Análise estatística

Os valores são expressos como média \pm desvio padrão.

O efeito individual de certas variáveis na sobrevivência dos pacientes sem eventos foi avaliada com o modelo de regressão de Cox (BMDP 2L, Departamento de Biomatemática, Universidade da Califórnia at Los Angeles, revisão de 1987).

De acordo com um processo de seleção gradual, as variáveis foram admitidas, ou removidas, da equação de regressão com base num valor de $p < .01$ para uma significância (fração da possibilidade).

As variáveis selecionadas para exame foram: trombólise, infarto do miocárdio, eletrocardiograma em repouso, IPC em repouso, IPC na dose para detectar viabilidade, ecocardiograma na dose de pico do stress, tempo para a detecção ecocardiográfica da isquemia, presença da viabilidade miocárdica, história de angina, história de enxerto coronário, positividade heterozonal, idade e sexo.

As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste não-pareados para duas amostragens. As proporções foram comparadas pela estatística χ^2 ; foi usado um teste exato de Fisher quando apropriado.

Foi usado para sumarizar a experiência de seguimento nestes pacientes e para esclarecer a apresentação, uma tabela de estimativa de sobrevivência dos sobreviventes sem eventos (espontâneos) de Kaplan-Meier. As diferenças nas curvas de sobrevivência foram testadas com a estatística de Mantel-Haatzel. Um valor de $p < .05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os principais dados em repouso e do eco-stress estão apresentadas na Tabela 6.

Tolerabilidade e exequibilidade

Em 85 pacientes, o teste foi sub-máximo pela ocorrência de efeitos adversos limitantes; os resultados dos testes destes pacientes (12% de todos os estudados) foram incluídos na análise.

Dois pacientes tiveram uma reação adversa mais grave - consistindo de fibrilação ventricular em 1, e infarto agudo do miocárdio em 1 - como já descrito em detalhes previamente (62).

Achados sob baixa dose

O IPC em repouso foi 1.5 ± 0.4 . No estágio da baixa dose, o IPC reduziu-se para 1.4 ± 0.3 ($p < 0.01$ vs repouso). 276 pacientes exibiram evidências ecocardiográficas de viabilidade miocárdica.

Achados sob alta dose

Em 451 pacientes constatou-se positividade no eco-stress dobutamina+atropina e 251 tiveram um teste negativo.

Dos 451 pacientes com teste positivo, 365 exibiram uma dissinergia nova (isto é, uma região normocinética que passou a hipo-, aci- ou discinética), e 86 exibiram uma resposta "bifásica" (isto é, uma região acinética em repouso que melhorou com baixa dose e novamente se tornou acinética no pico do stress) (Figura 4).

Entre os pacientes com resultados positivos, 36 tiveram um achado positivo antes ou até 9 minutos ("positividade sob baixa dose", correspondente à dose de dobutamina < ou igual a 20 µg/Kg/min) e 415 tiveram um achado positivo após 9 minutos ("positividade sob alta dose", correspondente a uma dose de dobutamina entre 30 a 40 µg/Kg/min incluindo co-administração de atropina com a última dose).

O IPC na "dose-pico" do eco-stress dobutamina+atropina foi 1.6 ± 0.4 .

Dados do seguimento

Os pacientes foram seguidos por 7 ± 5 meses (entre 1 e 30 meses). Durante o seguimento, ocorreram 11 mortes e 28 infarto do miocárdio não-fatais; 59 pacientes desenvolveram angina instável e 169 foram submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica.

Todos os eventos

Considerando-se todos os eventos, o que teve maior poder de previsão foi a presença de viabilidade seguido pelo IPC no pico do eco-stress, tanto na análise univariada ($\chi^2=40.49$, $p < 0.0001$ e $\chi^2 = 37.33$, $p < .0001$, respectivamente) e na análise multifatorial dos fatores preditivos ($\chi^2 = 40.49$, $p < 0.0001$ e $\chi^2 = 21.65$, $p = 0.00001$, respectivamente): Ver as Tabelas 6 e 7.

Eventos espontâneos

Na análise multivariada, considerando-se somente eventos que ocorreram espontaneamente, os mais importantes na previsão dos desfechos foram a presença de viabilidade miocárdica ($\chi^2= 6.34$, $p < 0.0118$) e IPC no pico do eco-stress ($\chi^2= 4.44$, $p < 0.03517$). Na análise multifatorial proressiva dos fatores preditivos o dado mais significativo para a previsão dos desfechos foi novamente a presença de viabilidade miocárdica ($\chi^2 = 6.59$, $p = 0.01$) seguido pela idade ($\chi^2 = 8.34$, $p = 0.004$). Ver as Tabelas 8 e 9.

Eventos graves

Considerando-se somente eventos graves, a presença de positividade heterozonal forneceu o valor mais alto, somente após idade, mas não atingiu significância estatística ($\chi^2=$

1.42, $p = ns$). Constatou-se uma tendência em direção a uma incidência mais elevada de re-infarto do miocárdio em pacientes com viabilidade residual, em comparação com aqueles sem viabilidade miocárdica (5 vs 3%, $p = ns$). Foi também constatada uma tendência para uma maior incidência de eventos graves (infarto e morte) em pacientes com positividade heterozonal (8%) quando comparados aqueles com positividade homozonal (5%) ou com negatividade para isquemia miocárdica (5%; $p = ns$ para todas as diferenças inter-grupos).

Análise dos resultados

O eco-stress dobutamina+atropina foi geralmente bem tolerado no período recente após infarto do miocárdio não-complicado - embora tenham sido executados estudos sub-máximos em 12% dos pacientes desta população.

O eco-stress dobutamina+atropina é também geralmente seguro - embora possam ocorrer complicações ameaçadoras, como previamente descrito (21).

Função ventricular em repouso

No presente estudo, a função ventricular esquerda não mostrou nenhum significado discriminatório no prognóstico. Isto pode soar surpreendente, pois é bem sabido que a função em repouso é um importante aspecto na previsão de morte cardíaca subsequente (93, 94). Contudo, o incremento de risco com a redução da função ventricular esquerda mostra uma tendência de uma curva hiperbólica, com pouco incremento da mortalidade para valores de fração de ejeção entre 50 e 30% e com marcado incremento abaixo de 30%. Nossos pacientes eram portadores de infarto agudo do miocárdio não-complicados, e exibiram um IPC em repouso de 1.5. Eles tinham em média, somente uma leve a moderada disfunção e estavam assim na primeira porção da curva que relaciona a morte cardíaca com função ventricular, em repouso (95).

O significado da viabilidade

No presente estudo, a viabilidade miocárdica - identificada como uma recuperação contrátil após baixa dose de dobutamina - foi capaz de prever a recorrência da angina, e tendeu a estar associada com uma incidência mais alta de re-infarto não-fatal. Isto está de acordo com prévios estudos, nos quais a viabilidade miocárdica foi identificada com técnicas de medicina nuclear em pacientes com infarto do miocárdio prévio (96-99). Naqueles estudos, a viabilidade miocárdica mostrou um valor prognóstico adverso, mais elevado até que a isquemia residual (97, 99). De fato, faz sentido o achado de que o miocárdio viável residual no período pós-infarto agudo do miocárdio possa agir como um substrato instável para eventos futuros, ao menos que ele seja revascularizado (99).

O valor prognóstico da indução das anormalidades da cinética

O poder de de estratificação do eco-stress farmacológico quanto ao risco dos pacientes no período precoce após infarto agudo do miocárdio tem sido convincentemente demonstrado com o eco-stress dipiridamol, após o estudo multicêntrico EPIC (“Echo-Persantne International Cooperative”) - estudo gêmeo do presente EDIC (“Echo Dobutamine International Cooperative”) - no que concerne o seu delineamento (prospectivo, multicêntrico), o tamanho da população de pacientes (925 pacientes avaliados logo após infarto do miocárdio não-complicado), coleta dos dados (leitura periférica dos estudos de eco-stress por instituições não-acadêmicas controladas quanto à qualidade) e análise (desfechos graves analisados separadamente).

No presente estudo, a extensão temporal da dobutamina induziu isquemia - avaliada pelo IPC como um parâmetro espacial integrado da extensão e gravidade da dissinergia induzida, propiciando uma efetiva estratificação de risco, somente quando desfechos favoráveis (tais como revascularização miocárdica) foram incluídos na análise. Contudo, isto é um tipo de profecia que fala por si própria: considerando-se que os resultados do eco-stress estiveram sempre disponíveis para os médicos dos pacientes, e que os pacientes com resultados dos exames positivos foram os mais freqüentemente encaminhados para coronariografia e revascularização, estes tiveram a possibilidade de terem os seus prognósticos modificados. Por outro lado, os procedimentos de revascularização podem induzir uma redução de 11 vezes na morte cardíaca nos pacientes com eco-stress positivo (95), obscurecendo possivelmente qualquer impacto prognóstico da isquemia descoberta pelo eco-stress.

Quando apenas desfechos desfavoráveis são considerados, a positividade heterozonal do eco-stress dobutamina+atropina (um marcador mecânico da gravidade da estenose coronária num vaso não relacionado com o infarto) foi, depois da idade, o aspecto que mais seguramente previu o prognóstico - entre todas as variáveis importantes mas sem significância estatística neste estudo, como a anamnese do paciente, quadro clínico e dados laboratoriais.

Em comparação com o eco-stress dipiridamol, a capacidade de estratificação prognóstica do eco-stress dobutamina+atropina foi menos impressionante. No EDIC, o risco de morte foi o dobro em pacientes com positividade à alta dose e quase quadruplicou em pacientes com positividade à baixa dose (95). Isto pode parecer surpreendente à luz da acurácia semelhante mostrada pelos dois testes para o diagnóstico da cardiopatia isquêmica, avaliada angiograficamente (100-106), e das semelhanças dos delineamentos do EDIC e do EPIC.

Entretanto, existem dessemelhanças entre o estudo EDIC e o EPIC:

- (a) primeira, foi adotado no EPIC um critério conservador de leitura do eco, com piora ou apartecimento de novas dissinergias sendo considerada como o único critério de positividade. No presente EDIC, uma resposta “bifásica” foi considerado como um critério de positividade: este modo mais agressivo de leitura é o mais adequado e o que se recomenda correntemente (107, 108), mas não está associado necessariamente com uma maior capacidade de estratificação de risco no curto prazo.
- (b) segunda, adotamos um protocolo de dose agressiva com co-administração de atropina. Novamente, isto poderia otimizar o **diagnóstico** (109), sem necessariamente melhorar o poder de **prognosticar**, propiciando a detecção de formas menos severas de doenças mono-vasais - com chances de terem um prognóstico mais benigno no curto prazo.
- (c) terceira, o número de estudos sub-máximos não-diagnósticos foi de 12% no EDIC e de somente 1% no EPIC (110). Como os estudos sub-máximos foram incluídos na análise como negativos, isto poderia ter atenuado o valor preditivo do eco-stress dobutamina+atropina.

Implicações clínicas

Os sobreviventes de infarto agudo do miocárdio constituem um grande e facilmente identificável subgrupo de pacientes nos quais o prognóstico, em última análise, depende da extensão da isquemia residual, disfunção ventricular esquerda, e da presença da viabilidade miocárdica. Os pacientes com insuficiência ventricular não-manifesta ou inaparente isquemia miocárdica tem uma expectativa desfavorável e devem ser manejados com uma abordagem diagnóstica e terapêutica agressiva. Na vasta maioria dos pacientes que se mostram assintomáticos no período pós-infarto agudo do miocárdio, uma avaliação funcional precoce com o eco-stress é mandatória.

Não se trata de obter informações de luxo ou desnecessárias!

Em cada cinco pacientes encaminhados para teste de esforço para diagnosticar coronariopatia, aproximadamente um é incapaz de se exercitar, um se exercita de maneira sub-máxima, e para um o eletrocardiograma é ininterpretável.

Estas limitações explicam a popularidade crescente dos testes de eco-stress sob os diversos agentes farmacológicos - principalmente dipiridamol e dobutamina - combinados com técnicas de imagens, que permitem ao médico submeter o coração a um stress - sem exercício - e de detectar isquemia independentemente do eletrocardiograma (111).

Além de tudo isto, a monitorização do ecocardiograma durante o stress farmacológico é tecnicamente menos exigente que o exercício. Tanto para o médico quanto, particularmente no sub-grupo de pacientes específico deste estudo, para o nosso alvo - o miocárdio isquêmico.

Desta forma, o eco-stress pode realmente ter um importante papel na estratificação de risco não-invasiva - nos centros médicos em que o *expert* necessário para a aplicação desta técnica diagnóstica esteja presente.

Uma conclusão importante deste estudo é que a informação da viabilidade foi

especialmente válida para a previsão da recorrência da angina.

A positividade ecocardiográfica para isquemia que ocorre num território diferente da artéria relacionada com o infarto tende a ser mais freqüentemente associada com desfechos graves. É óbvio, todavia, que os mecanismos fisiopatológicos da morte cardíaca, re-infarto e angina não são os mesmos, e certamente nenhum teste isolado pode simultâneamente apontar todos os mecanismos fisiopatológicos e prever acuradamente tão diversos desfechos.

Muitos eventos são sabidamente devidos àquelas placas previamente consideradas “não-críticas” que não são desveladas por nenhuma forma de teste de stress (112).

Cardioproteção independente do fluxo, mediada pela adenosina, no modelo porcino de oclusão-reperfusão da artéria coronária descendente anterior

Resumo

Fundamentos: A adenosina induz cardioproteção por meio de aumento do fluxo arterial coronário e diferentes ações fluxo-independentes ligadas ao metabolismo do cálcio e à estimulação glicolítica.

Objetivos do estudo: Comparar no modelo porcino de oclusão da artéria coronária seguida de reperfusão o tamanho do infarto e a sua eventual redução mediada pela adenosina administrada por via sistêmica e por retro-infusão coronária venosa.

Métodos: 32 porcos de rebanho foram agrupados em 4 grupos iguais de oito animais e submetidos a 60' de oclusão da artéria descendente anterior seguido por 3 horas de reperfusão (REP). Nos grupos A e B, a adenosina na dose de 20µg/Kg/min (em 450 ml de solução salina), foi administrada por 30', iniciando-se 15' antes da reperfusão, por retro-infusão venosa coronária no grupo A e em átrio direito no grupo B. Os grupos C e D, receberam infusão salina por retro-infusão coronária e por via sistêmica no átrio direito, respectivamente, com instalação das 4 modalidades terapêuticas no mesmo momento do protocolo para todos os 4 grupos de animais. A área infartada (AI) foi estimada por coloração com TTC, como -% da área de risco (delimitada por corante azul de Monastral) e o fluxo sanguíneo miocárdico da área isquêmica por microsferas radioativas.

Resultados: Os fluxos aos 15' reperfusão (média ± desvio padrão); Grupo A, * p < 0.01 versus grupos B, C, D foram:

	Grupo	n	AI/área de risco (%)	Fluxo Sanguíneo Regional (mL/min.100g)
•	A	8	27.7±10.0 *	114±38
•	B	8	67.2±13.5	163±65
•	C	8	56.4±11.5	124±47
•	D	8	63.4±10.8	123±67

Conclusões: A adenosina exibe um poderoso efeito, através do seu mecanismo cardioprotetor, quando administrada por retro-infusão coronária venosa, mas não quando administrada por via sistêmica. A adenosina retroinfundida exibe seu efeito cardioprotetor sem aumentar o fluxo coronário da área isquêmica, ao passo que, quando administrada por via sistêmica, aumenta o fluxo coronário sem induzir nenhum efeito cardioprotetor. A vasodilatação induzida pela adenosina não é necessária e nem sequer suficiente para promover cardioproteção.

Introdução

A adenosina é um autacóide; um nucleosídeo endógeno produzido pela quebra do trifosfato da adenosina, que possui um grande número de efeitos celulares e metabólicos que poderiam influir favoravelmente na disfunção contrátil pós-isquêmica. Os mecanismos potenciais da cardioproteção mediada pela adenosina incluem um efeito hemodinâmico ligado ao fluxo miocárdico e/ou um efeito metabólico, com diferentes efeitos fluxo-independentes na homeostasia, ou estimulação glicolítica.

A identificação de uma dosagem da adenosina e de uma via de administração que permitisse à adenosina exercer a cardioproteção sem nenhum efeito no fluxo coronário teria uma óbvia enorme importância fisiopatológica e implicações clínicas potenciais.

De fato, a vasodilatação coronária induzida pela adenosina poderia ser *uma faca de dois gumes* para o miocárdio isquêmico sob risco e nutrido por uma artéria coronária criticamente estenosada pois leva à vasodilatação arteriolar coronária inapropriada que eventualmente leva à isquemia miocárdica.

No presente projeto de estudo experimental nós nos propusemos avaliar, num modelo porcino de isquemia-reperfusão, o efeito no tamanho do infarto e na perfusão miocárdica da administração de adenosina na mesma dose (20 µg/Kg) administrada por duas vias distintas, sistemicamente ou por retro-infusão venosa coronária. As duas vias diferentes de administração da adenosina devem levar a diferentes concentrações intra-miocárdicas (maior com a retro-infusão coronária venosa) e diferentes efeitos vasodilatadores coronários (maior com a injeção periférica), possivelmente exercendo efeitos divergentes na lesão miocárdica da isquemia-reperfusão.

Métodos

Preparação experimental

Quarenta porcos de rebanho pesando 25-35 kg foram pré-medicados com ketamina IM (20mg/Kg) e atropina (0.1mg/Kg), anestesiados com tiamilal sódico (10mg/Kg), traqueostomizados e ventilados com uma mistura de emflurano e oxigênio usando um respirador Harvard (modelo 607). O PCO₂ arterial e o pH foram mantidos dentro duma faixa fisiológica (PCO₂: 35-45 mmHg; pH: 7.40-7.50) ajustando-se os parâmetros de ventilação. Um cateter 7F foi inserido na aorta ascendente através da artéria carótida esquerda e conectado com um transdutor Statham P23db para medir a pressão aórtica. Um cateter 5F de Millar foi introduzido no ventrículo esquerdo através da artéria carótida direita para medir a pressão ventricular esquerda. A primeira derivada de pressão positiva da pressão ventricular esquerda (dp/dt ventricular esquerda) foi monitorizada por diferenciação elétrica. Outro cateter 7F foi inserido na aorta descendente pela artéria femoral direita para coletar amostras de sangue para mensurações do fluxo miocárdico regional. Um cateter 5F foi inserido dentro da veia femoral e a partir desta sofreu uma progressão até o átrio direito para a administração

de líquidos e de drogas. Uma tóracotomia esquerda no 5º espaço intercostal esquerdo foi realizada e o coração exposto.

A artéria coronária descendente anterior foi dissecada no seu 1/3 médio, distal ao segundo grande ramo diagonal, aproximadamente onde se inicia o 1/3 distal da descendente anterior. Um sistema que se assemelha a uma pinça ou torniquete de borracha foi ajustado ao redor da artéria descendente anterior para sua oclusão. Foi inserido um cateter 5F dentro do átrio esquerdo para injeção de microsferas radioativas para medir o fluxo miocárdico regional.

Nos grupos de animais que receberam a retro-infusão, um cateter 8F foi inserido dentro do seio coronário pela veia semiázigos ou veia jugular externa. Um cateter-balão 4F de dupla luz foi introduzido através de um cateter-guia 8F, e avançado dentro da veia interventricular anterior através da grande veia cardíaca. A seguir, um cateter 8F foi introduzido no átrio direito. Para monitorizar a pressão venosa coronária, um cateter angiográfico 22 foi inserido dentro de um ramo da veia interventricular anterior, distal ao segmento do cateter-balão 4F, para monitorizar a pressão venosa coronária.

Após esta instrumentação, foi administrada heparina (3000 UI/Kg).

Todas as pressões e a derivação D₂ foram registradas num fisiógrafo Electronics for Medicine V-12.

Administração das drogas

Adenosina (600 µg/Kg, Sigma Chemical Company, EEUU) foi infundida na veia interventricular anterior ou no átrio direito com uma bomba de infusão Harvard (modelo 600-800) por 30 minutos (15 ml/minuto, ou 20 µg/kg.minuto.⁻¹), dissolvida em 450 ml de solução salina, com início 15' antes de reperfusão que seguiu a oclusão por 60' da artéria descendente anterior. Nos grupos de retro-infusão venosa coronária, anteriormente à infusão, a luz da grande veia cardíaca foi ocluída, insuflando-se o balão do cateter 4F de dupla luz com 0.3-0.5 ml de solução salina. O balão foi esvaziado pouco antes da reperfusão, ou quando o pico de pressão venosa coronária excedia 60 mmHg ou quando a pressão média excedia 40 mmHg, para se evitar qualquer dano miocárdico. Após a reperfusão, este cateter 4F dupla-luz foi puxado retrogradamente, em direção ao átrio direito, para se evitar qualquer distúrbio no fluxo venoso, e a administração da adenosina foi feita como nos grupos com infusão sistêmica.

Protocolo experimental

Antes da instrumentação, os animais foram aleatoriamente distribuídos nos 4 seguintes grupos, quanto à infusão de farmacos:

- Grupo A: adenosina retrogradamente na grande veia cardíaca.
- Grupo B: adenosina no átrio direito.
- Grupo C: solução salina retrogradamente na grande veia cardíaca.
- Grupo D: solução salina no átrio direito (grupo controle).

A artéria descendente anterior foi ocluída por 60' com o torniquete de borracha, seguindo-se 3 horas de reperfusão com abertura da mesma. Aos 45 minutos de oclusão, foi iniciada a infusão de solução salina ou da solução de adenosina. Todos os porcos foram medicados com injeção de tosilato de bretílio (100 mg/IV), em *bolus*, para se reduzir a perda por fibrilação ventricular. A primeira dose foi feita pelo menos 30' antes da oclusão, e doses adicionais foram feitas a cada intervalo de 5' até 30' após a oclusão, e sempre que necessário.

Os dados hemodinâmicos foram verificados no momento da pré-oclusão, 45' de oclusão (logo antes do início das drogas), aos 60' de oclusão (logo antes da reperfusão), e 30', 1- hora, 2- horas, e 3- horas de reperfusão.

Estudos post-mortem

A artéria descendente anterior foi ligada sempre no mesmo ponto - usando-se o critério anatômico acima descrito. Com esta abordagem evitou-se o problema de obtermos uma área de risco na espécie anatômica diversa daquela obtida durante as fases de execução do protocolo de pesquisa. Quando da aproximação do final de cada estudo, e após a mensuração do fluxo regional e dos demais parâmetros hemodinâmicos, uma suspensão de corante azul de Monastral (0.5 ml/Kg) foi injetada dentro do átrio esquerdo. Após indução de parada cardíaca com administração de cloreto de potássio (4 meq/Kg) em *bolus* o coração foi cortado em fatias de 5 mm de espessura, do ápice à base, paralelamente ao sulco átrio-ventricular. A área do miocárdio que não ficou tingida de corante representou a área de risco (área isquêmica), e foi tracejada numa transparência. As fatias do miocárdio foram então incubadas em solução de cloreto de trifetil-tetrazolium (TTC) - que cora o miocárdio não-infartado em vermelho (72). As áreas das regiões em risco e de necrose foram medidas por planimetria.

Fluxo sanguíneo miocárdico regional

O fluxo sanguíneo miocárdico regional foi medido com o método de retiradas referenciais de amostras (36 passa a 61). Aproximadamente 2 milhões de microsferas radioativas (15µm de diâmetro, E.I. Du Pont de NEMOURS & Co. Inc., EEUU) foram injetadas no átrio esquerdo por cinco vezes (pré-oclusão, 15' e 55' de oclusão, 15' e 3 horas de reperfusão), com um dos cinco isótopos diferentes - (^{48}Sc , ^{57}Co , ^{95}Nb , ^{103}Ru , ^{113}Sn) -, e

obtidos da aorta descendente em cada momento. Amostras de referência de sangue foram obtidas da aorta descendente por 5' a uma taxa constante (4mL/minuto) com uma bomba de retirada de amostras de sangue (Harvard), iniciando-se logo antes da injeção das microsferas.

As amostras miocárdicas foram obtidas em 6 regiões do ventrículo esquerdo na:

- (1) zona isquêmica central
- (2) miocárdio não-corado pelo azul adjacente à zona não-isquêmica no lado septal (zona limitrofe isquêmica septal)
- (3) miocárdio não-corado da zona isquêmica limítrofe do lado da parede livre (zona limítrofe isquêmica lateral)
- (4) miocárdio corado pelo azul adjacente à zona isquêmica no lado septal (zona não-isquêmica septal)
- (5) miocárdio corado pelo azul adjacente à zona isquêmica na parte da parede livre (zona não-isquêmica lateral)
- (6) miocárdio não-isquêmico do miocárdio da parede posterior do ventrículo esquerdo (zona não-isquêmica central).

Cada uma destas três secções foram posteriormente divididas em 3 regiões: (camadas subepicárdica, mesomiocárdica e subendocárdica). Assim, os fluxos sanguíneos miocárdicos regionais foram mensurados nestas 18 regiões. O espectro de radioatividade foi medido por contador de partículas gama (1185 Modular Automatic Gamma Counting System, Tm Analytic), e analisado com um programa no sistema IBM-PC (Microsphere Measurement System, Micrad, Inc, EEUU).

O fluxo sanguíneo miocárdico regional foi calculado empregando-se a fórmula:

$$\text{Fluxo sanguíneo miocárdico regional} = \text{velocidade de retirada das amostras sanguíneas de referência (= 4mL/minuto)} \times \text{contagem tissular dividido por: [contagens no sangue} \times \text{peso]} \times 100$$

Análise estatística

As diferenças nos valores médios entre os 4 grupos e entre os períodos de tempo foram estudadas por análises de medidas repetidas da variância e análise univariada de variância (ANOVA univariada). Um valor de $p < .05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todos os dados são apresentados em valores de média \pm desvio padrão.

Resultados

Oito porcos, dos 40 inicialmente instrumentados, morreram por fibrilação ventricular ou insuficiência cardíaca antes do início do estudo, constituindo-se então 4 grupos com 8 animais em cada grupo.

Achados anátomo-patológicos

As áreas de risco expressas como uma porcentagem do ventrículo esquerdo foram semelhantes em todos os 4 grupos (%): A = $26.3 \pm 4.2\%$; B = $27.3 \pm 4.2\%$; C = $28.9 \pm 4.1\%$; e D = $29.8 \pm 4.1\%$, respectivamente.

As áreas de infarto do ventrículo esquerdo, expressas como uma porcentagem do ventrículo esquerdo - nos 4 grupos - foram (%): Grupo A = $7.8 \pm 4.5\%$ *; Grupo B = $18.6 \pm 6.1\%$; Grupo C = $16.6 \pm 5.6\%$ e Grupo D = $18.7 \pm 4.0\%$ (* $p < .01$, em relação a B, C, D).

O tamanho do infarto, expresso com uma porcentagem da área de risco - nos 4 grupos foi (%): Grupo A = $27.7 \pm 10.0\%$ *; Grupo B = $67.2 \pm 13.5\%$; Grupo C = $56.4 \pm 11.5\%$; Grupo D = $63.4 \pm 10.9\%$; (* $p < .001$, em relação a B, C e D).

Os resultados dos tamanhos das áreas de infarto em relação às áreas isquêmicas de risco são apresentados na Figura 18. Os gráficos de barras demonstram os comportamentos diversos dos segmentos do ventrículo esquerdo nas preparações porcinas. Observa-se da esquerda para a direita: area at risk = área de risco; necrotic area = área necrótica; necrotic/risk = proporção da área necrótica/área de risco. Observa-se que sob as diferentes condições experimentais, enunciadas acima e à esquerda: adenosine = retro-infusão de adenosina, adenosine IV = adenosina por via sistêmica no átrio direito, saline retro = retro-infusão de solução salina, e saline IV = infusão de solução salina por via sistêmica, aquela que induziu a mais significativa cardioproteção, com maior redução da área necrótica, foi a obtida com a retro-infusão de adenosina (ao centro da figura). O asterisco (*) assinala a significância estatística em relação aos demais grupos de segmentos necróticos.

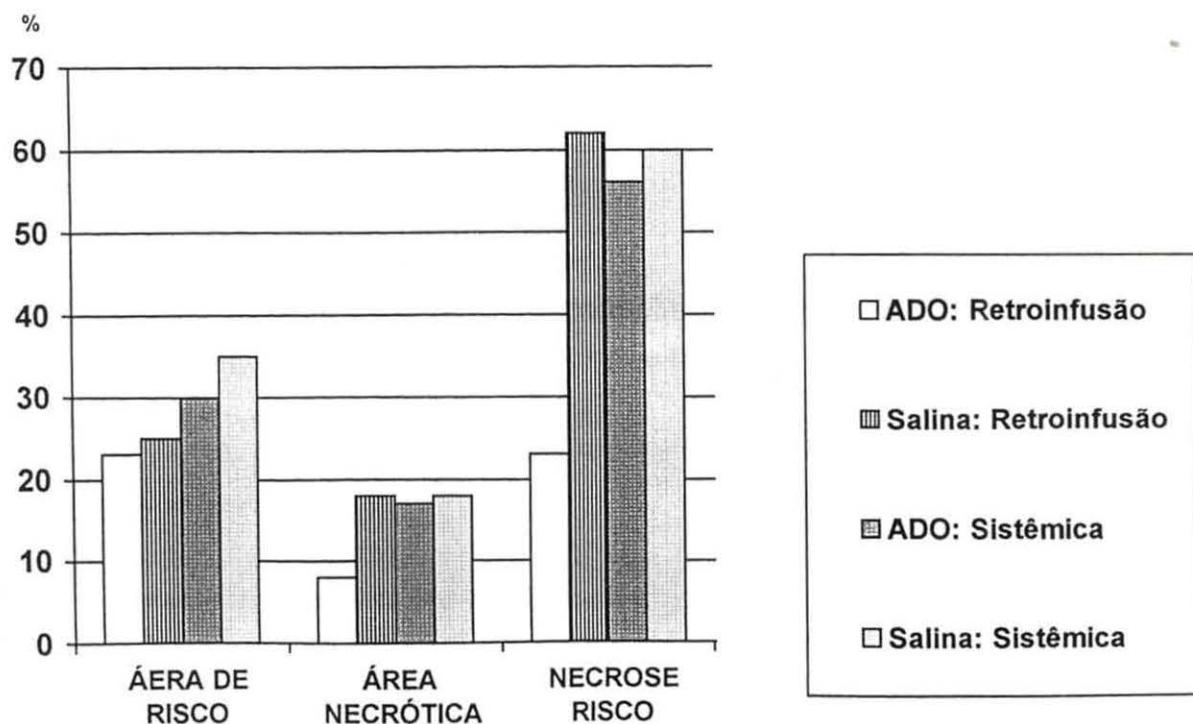


Figura 18: Gráfico de barras demonstrando o efeito cardioprotetor da adenosina - apenas quando injetado na veia coronária por retro-infusão.

Os dados dos fluxos miocárdicos regionais são apresentados na Figura 19, a seguir. O gráfico de barras demonstra a -% de modificação do fluxo miocárdico regional no centro da zona isquêmica. Nos 4 grupos de preparações porcinas sob as 4 condições distintas: RI-A = retro-infusão de adenosina; RA-S = infusão de salina no átrio direito; RI-S = retro-infusão de salina e RA-S = infusão de solução salina no átrio direito, o maior incremento do fluxo sanguíneo regional na intimidade da área isquêmica foi observado com a infusão de adenosina por via sistêmica, no interior do átrio direito. O asterisco (*) assinala a significância estatística.

DADOS DO FLUXO SANGÜÍNEO MIOCÁRDICO REGIONAL NA ZONA ISQUÊMICA CENTRAL

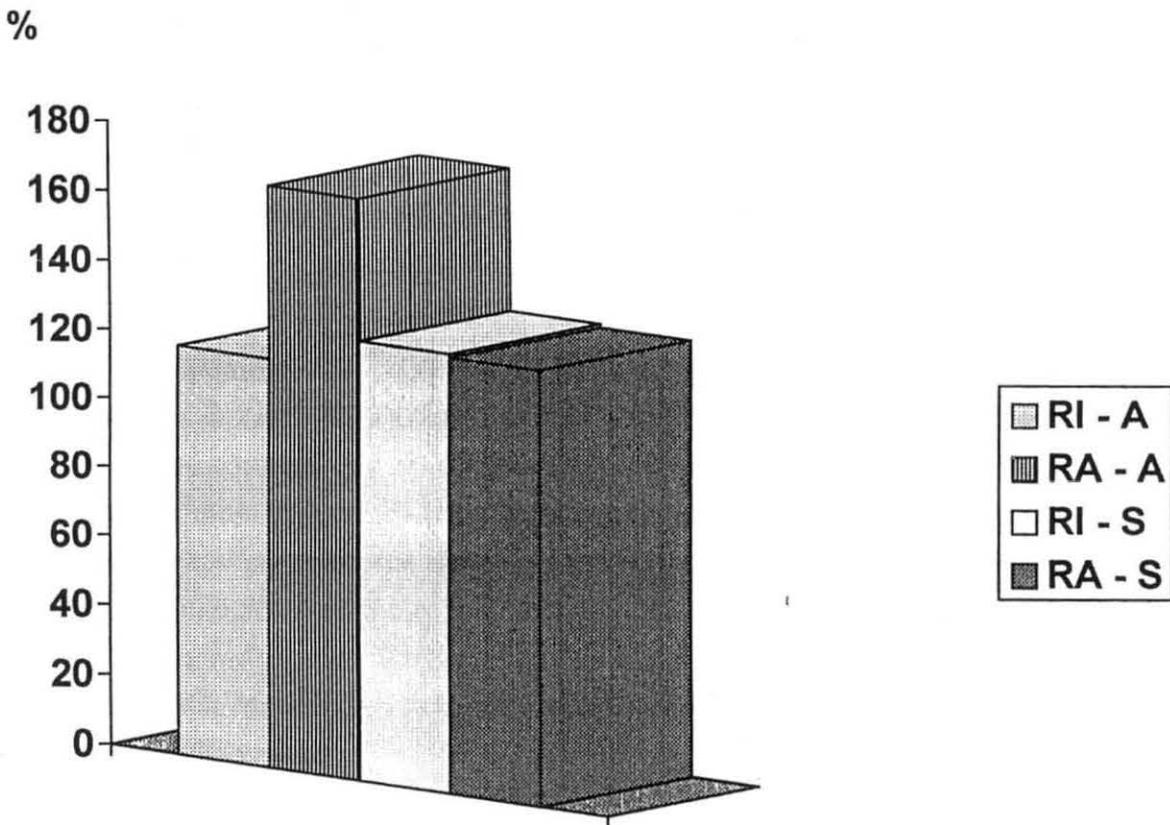


Figura 19: Gráfico de barras demonstrando o fluxo miocárdico regional nas 4 condições experimentais descritas no texto acima.

Achados hemodinâmicos

Todos os dados hemodinâmicos de todos os grupos antes da oclusão foram semelhantes. Após a oclusão da descendente anterior, a frequência cardíaca e a pressão arterial sistêmica média reduziram-se significativamente em todos os grupos, mas principalmente no grupo B.

Análise dos achados

Este estudo conduzido num modelo porcino de isquemia-reperfusão demonstra que:

- (a) uma efetiva cardioproteção com redução de aproximadamente 60% da necrose miocárdica em relação aos outros grupos de experimentação, pode ser obtida com a administração por retro-infusão venosa coronária de adenosina;
- (b) o efeito cardioprotetor ocorre sem mudanças nos parâmetros hemodinâmicos sistêmicos ou coronários;
- (c) a mesma dose de adenosina administrada por via sistêmica não tem efeito cardioprotetor, apesar de um interesse maior no fluxo sanguíneo coronário na zona miocárdica isquêmica.

O efeito cardioprotetor e "fluxo coronário-independente" da adenosina

Nos últimos anos, vários estudos mostraram que a administração da adenosina exógena ou a acumulação da adenosina endógena produz efeitos benéficos na isquemia e reperfusão miocárdicas (90, 92). A adenosina acentua a tolerância miocárdica à isquemia, independentemente de modificações no ATP ou no fluxo coronário. Ely et al (57) encontraram efeitos benéficos da adenosina na lesão da isquemia/reperfusão em corações isolados perfundidos com fluxo coronário em valores constantes. Num modelo experimental de miocárdio *nocauteado*, Zughuib et al. demonstraram que a maior concentração da adenosina endógena atenua o miocárdio *nocauteado*, independentemente do fluxo coronário ou dos efeitos hemodinâmicos (58).

No nosso modelo, atingimos um patamar de efetiva cardioproteção, mas sem aumentar o fluxo, pela retro-infusão coronária de adenosina; ao contrário, a administração sistêmica no átrio direito aumentou significativamente o fluxo sanguíneo miocárdio em repouso na zona não-isquêmica, mas nenhuma cardioproteção foi conseguida.

A adenosina inibe, de fato, várias funções leucocitárias, mas já existe um consenso que os leucócitos não contribuem significativamente para a patogênese da disfunção pós-isquêmica após uma oclusão de 15' de oclusão coronária. Outros mecanismos de proteção, que não são mutuamente auto-excluentes podem estar presentes:

- (1) Rearmazenamento das reservas de ATP:

A adenosina é um precursor do ATP e, portanto, sua acumulação pode ajudar a rearmazenar as reservas de ATP que estavam extintas pela isquemia. Contudo, existe uma falta de correlação entre o conteúdo total do ATP e a recuperação da função no miocárdio *nocauteado*. Além disto, observa-se um efeito benéfico da acumulação da adenosina no

miocárdio *nocauteado* apesar de não terem ocorrido alterações nos níveis miocárdicos do ATP, tornando este mecanismo improvável (58).

- (2) Redução no consumo de oxigênio miocárdico:

A isquemia miocárdica está associada com um aumento nas catecolaminas endógenas, que aumenta o consumo de oxigênio miocárdico, através da estimulação dos β -adrenoreceptores (75). A adenosina pode reduzir a liberação da norepinefrina das terminações nervosas sinápticas, primariamente através da sua ação nos receptores A₁ (79).

- (3) Melhora no substrato metabólico:

A continuidade da viabilidade celular depende da manutenção de mínima produção de energia necessária para regular as funções metabólicas essenciais (10). Durante isquemia com baixo fluxo, a acentuação da captação da glicose permite um suprimento crítico de ATP para impedir a contratatura isquêmica (77). A adenosina incrementa a captação celular da glicose independentemente da sua ação vasodilatadora e estimula o fluxo glicolítico no miocárdio anóxico e também no miocárdio com oxigenação normal (14).

- (4) Redução dos radicais livres derivados do oxigênio:

Numerosos estudos suportam a hipótese que os radicais livres derivados do oxigênio desempenham um papel importante na patogênese do miocárdio *nocauteado* (2). A adenosina pode diminuir a produção de radicais livres derivados do oxigênio pela diminuição da lipólise (desta forma, limitando a geração de radicais livres através da peroxidação da glicose) (15) e pela diminuição da liberação da norepinefrina (assim impedindo a auto-oxidação das catecolaminas) (78).

- (5) Menor ênfase na sobrecarga do cálcio:

A sobrecarga do cálcio tem sido proposta como uma causa do miocárdio *nocauteado* (17). Um mecanismo de proteção pode se relatar com o fato que a adenosina bloqueia os canais lentos do cálcio, que poderiam reduzir a acumulação citosólica do cálcio (75, 76).

Porém não é conhecido ainda, se entre todas estas diversas ações da adenosina, qual é responsável pelos efeitos cardioprotetores do nucleosídeo.

Implicações clínicas

Os resultados da presente investigação podem ajudar a jogar um fecho de luz sobre alguns achados paradoxais, ou aparentemente surpreendentes, obtidos com experiência clínica nas aplicações diagnósticas e terapêuticas das drogas que modulam as concentrações da adenosina endógena.

Os estudos clínicos com dipiridamol (um inibidor da captação da adenosina que determina acumulação endógena da adenosina) como um teste diagnóstico da viabilidade miocárdica são também congruentes com o efeito benéfico fluxo-independente da adenosina

na função miocárdica. Com o stress farmacológico o princípio (isto é, o marcador fisiológico subjacente) do teste, se apóia na demonstração de uma reserva contrátil residual em uma região que é dissinérgica em repouso. A recuperação funcional induzida pelo dipiridamol em segmentos miocárdicos pode ser obtida com altas doses de dipiridamol determinando um incremento de fluxo de 200 a 300% e com um regime de dose ultra-baixa, que determina um aumento de 20 a 30% no fluxo coronário, conforme demonstramos nos nossos estudos de Doppler-fluxometria da artéria descendente anterior.

O presente estudo aponta para um mecanismo diverso do que o incremento do fluxo como o determinante primário da transitória recuperação funcional durante o stress adenosinérgico. Sob o ponto de vista terapêutico, existe - até o momento presente - uma dissociação gritante entre os excelentes dados experimentais e desapontantes ou contraditórias poucas publicações que mencionam tratamento ou cardioproteção. O presente estudo sugere ainda que a via de administração pode ser crítica para obter o máximo de efeito de cardioproteção da adenosina ou drogas adenosinérgicas, porque - como ficou demonstrado claramente no nosso presente estudo - atingir o máximo efeito vasodilatador coronário não significa obter o maior efeito cardioprotetor, e possivelmente aqui a relação é inversa.

Os ensaios clínicos baseados na retro-infusão venosa coronária de adenosina e/ou infusão periférica de adenosina em doses sub-dilatatórias poderiam permitir uma fundamentação mais plausível e resultados mais gratificantes nos pacientes com o miocárdio isquêmico.

Dose de adenosina e estimulação dos receptores da adenosina

O efeito protetor na lesão da isquemia miocárdica, confirmado pelo presente estudo, vem sublinhar estudos prévios que mostram os benefícios da adenosina, em doses tão altas como 140 μ /Kg/minuto, IV em 4', até doses tão pequenas como 10^{-6} μ g/Kg, que foi sugerida como a concentração mais baixa de adenosina que atinge o cardiomiócito. Como a administração de antagonistas de adenosina elimina completamente suas ações protetoras, os efeitos benéficos precisariam ser exercidos através dos mecanismos mediados por receptores (92). De qualquer maneira, os mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos não são claros. Alguns autores sugeriram serem os receptores A₁ os responsáveis (79, 115), enquanto que outros apontam para os A₂ e suas ações vasodilatadoras (116), e mais recentemente os receptores A₃ foram implicados na mediação da cardioproteção no coração do coelho (117). Nosso estudo não pode apontar que população de receptores é mais relevante na mediação da cardioproteção, mas a falta de efeitos protetores da adenosina quando administrado por via sistêmica e o efeito benéfico quando administrado por retro-infusão venosa coronária numa dose que não induziu modificações do fluxo miocárdico regional vem reforçar ainda mais que alguns dos efeitos benéficos da adenosina não dependem dos mecanismos hemodinâmicos mas de efeitos metabólicos locais da adenosina.

Pisa



PISA
Veduta aerea
Vue aérienne
Air view
Luftaussicht



CEDARS-SINAI MEDICAL CENTER
8700 Beverly Boulevard
Los Angeles, California 90048

DISCUSSÃO

"A imaginação é mais importante que o conhecimento".
(Einstein Albert in: Alcides Pan, A Expressão Oral e Escrita,
1980: p. 347)

DISCUSSÃO

Muitas condições extrínsecas podem modular a função regional, tais como a pressão sistólica ventricular esquerda, a tração dos segmentos circunvizinhos, alterações da pré-carga, modificações da frequência cardíaca. Por isto, o stress "ideal" afetaria apenas o mínimo estes fatores, pois a manipulação de variáveis hemodinâmicas pode induzir variações na motilidade parietal e no espessamento sistólico, independentemente do efeito inotrópico local. De fato, tanto a dobutamina como o dipiridamol em baixa dose tem condições de se enquadrar nestas características. Com doses mais altas de dobutamina, podem ocorrer grandes modificações na frequência cardíaca e na pressão arterial. Isto explicaria porque a recuperação funcional é mais espetacular com altas doses de dobutamina, embora a acurácia em prever a recuperação torna-se substancialmente reduzida.

O estímulo inotrópico deve ser transitório, de uma intensidade leve e hemodinamicamente confiável.

Resultados clínicos

A dose isquêmica da dobutamina varia entre 5-40 $\mu\text{g/Kg/min}$. A avaliação da viabilidade geralmente é feita com 5-10 $\mu\text{g/Kg/min}$. De fato, os efeitos nos receptores miocárdicos β_1 podem ser obtidos numa dose muito baixa de dobutamina. O dipiridamol, mesmo nas doses mais altas de 0.56 mg/Kg em 4 minutos (e até mesmo nas doses "isquêmicas" de 0.84 mg/Kg em 10 minutos), afeta pouco a frequência cardíaca, a pressão arterial e a contração dos segmentos normais, embora determine um incremento de 3- a 4- vezes no fluxo coronário regional. Por isto, é um bom stress para avaliação da viabilidade num estágio em que a isquemia ainda não se desenvolveu (geralmente no final da primeira ou da segunda dose).

Mesmo as doses ultra-baixas de dipiridamol, conforme demonstramos com a dose de 0.28 mg/Kg em 4', virtualmente sem potencialidade de induzir isquemia, podem ser usadas para explorar seletivamente a viabilidade miocárdica.

A confirmação das informações clínicas advindas do eco-stress foi feita através de referenciais "horizontais" (tais como a captação de ^{18}F -Fluorodeoxiglicose ou de ^{201}Tl em repouso) ou "longitudinais" (recuperação funcional tardia em eco de seguimento após revascularização). Entre as técnicas de eco-stress testadas "cabeça-a-cabeça", a dobutamina e o dipiridamol mostraram sensibilidade e especificidade similares, com uma acurácia global apenas pouco menor que o ^{201}Tl em repouso - principalmente por uma sensibilidade mais baixa em predizer a recuperação funcional após revascularização. Existem outras diferenças na detecção ecocardiográfica da viabilidade por dobutamina ou dipiridamol. A "faixa de estudo da viabilidade" é relacionada com a dose para a dobutamina, e com o tempo para o dipiridamol - onde a mesma dose esta associada com uma fase inotrópica inicial e uma

posterior resposta isquêmica.

Salientamos, conforme demonstramos acima, que de acordo com nossos achados sobre os mecanismos de ação do dipiridamol como um protótipo de droga adenosinérgica, uma dose ultra-baixa deste farmaco fornece os mesmos subsídios diagnósticos para o estudo da viabilidade que uma dose normal "baixa" de 0.56 mg/Kg IV em 4 minutos, sendo quase totalmente neutra na hemodinâmica sistêmica mas não neutra na hemodinâmica coronária.

Com tais achados parciais, obtidos até esta fase dos nossos projetos, reorientamos nossa pesquisa para validar com marcador considerado como o melhor "padrão-ouro" atualmente disponível a pesquisa da viabilidade miocárdica. Utilizamos como "padrão-ouro" a captação da ^{18}F -Fluorodesoxiglicose e quantificamos a reserva de fluxo coronário pela ^{13}N -amônia e tomografia de emissão de positrons. Constatamos que ao aumentar o fluxo coronário o stress vaso-dilatatório permitiu descobrir que os segmentos viáveis tem uma reserva de fluxo coronário espelhada no eco-stress por recuperação funcional à infusão do dipiridamol. Descobrimos, contudo, que uma significativa proporção de segmentos dissinérgicos com uma resposta inotrópica ausente à estimulação vasodilatadora coronária no entanto continuam a exibir uma captação da ^{18}F -Fluorodesoxiglicose. Isto foi demonstrado nos projetos 2 e 3 e está de acordo com recentes publicações que nos indicam que além de integridade da membrana celular (por exemplo, mensurada pela captação do Tálcio ^{201}Tl) e da integridade do metabolismo intermediário (avaliada pela captação de ^{18}F -Fluorodesoxiglicose) estão presentes outros mecanismos que podem explicar esta discrepância entre a não recuperação funcional ao eco-stress mas com viabilidade quantificada por marcadores independentes.

Estes mecanismos tem sido classicamente divididos em dois grupos:

- **hemodinâmicos:** relacionados com incremento de fluxo coronário, e devido ao fenômeno de Gregg leva à recuperação funcional
- **metabólicos:** relacionados com a ação da adenosina.

A adenosina é uma molécula heterocíclica, pequena, muito simples, com uma base purínica e um açúcar acoplado. O dipiridamol mimetiza os efeitos da adenosina mas é uma molécula um pouco maior. A adenosina é produzida no interior da célula através de duas vias metabólicas, mas não exerce seus efeitos até que deixe o meio intracelular e interaja com os receptores A. Até agora demonstrou-se a existência de três tipos destes receptores: A₁, A₂ e A₃, todos presentes na membrana celular. A interação da adenosina com o (s) receptor (es) A₂ nas arteríolas coronárias causa um aumento na concentração da adenil-ciclase e uma diminuição na captação do Ca^{2+} que leva à vasodilatação coronária. O dipiridamol age bloqueando a captação e o transporte da adenosina para dentro das células, o que leva a uma maior disponibilidade da adenosina nos locais dos receptores A. Em última análise, o dipiridamol incrementa a concentração tissular da adenosina no interstício miocárdico.

Alguns achados vem sendo salientados em diversas publicações, usando diferentes

modelos experimentais, mas não foram incorporados à área clínica. Tais importantes conceitos relacionam-se, entre vários outros, com o pré-condicionamento do miocárdio isquêmico e cardioproteção e não foram ainda assimilados por culpa de resultados discordantes da literatura. Nossos achados no fluxo coronário avaliado por Doppler-*fluxometria* da artéria descendente anterior revelam que a dose do dipiridamol administrada, que induz recuperação na dissinergia basal, muda muito pouco a resposta do fluxo na área isquêmica. Tal achado aliado aos da presença da reserva coronária nos segmentos basalmente dissinérgicos destinados a se recuperar no período pós-revascularização, e a confirmação da discrepância entre segmentos "vivos" porém "não-responsivos" mecânicamente, reforçaram ainda mais nossas suposições iniciais que mecanismos metabólicos estão presentes.

Com base nos resultados do nosso estudo no modelo do "*clamp*" *insulinêmico isoglicêmico*, não podemos descartar tal mecanismo - não-mediado por fluxo - metabólico ao menos em parte, para a recuperação funcional induzida pela adenosinergia.

Por fim, abrimos uma nova perspectiva para a adenosinergia.

Quem pode prever dirá que existe aí uma perspectiva terapêutica!

Conforme demonstramos com os achados no nosso projeto experimental, os efeitos cardioprotetores da adenosina na isquemia miocárdica severa são marcantes - mas com as ressalvas feitas que apontam para a necessidade da definição da dose e da via de administração. O seu profundo efeito cardioprotetor quando administrado por retro-infusão coronária venosa, mas não por via sistêmica, e o achado que o máximo de vasodilatação - com incremento significativo do fluxo miocárdico regional na área isquêmica - não foi suficiente para reduzir a área infartada.

Novamente, as evidências nos conduzem a um novo paradigma: o universo da via metabólica da adenosina, para explicar a recuperação de segmentos basalmente dissinérgicos.

Resumindo, agrupando-se as informações que podem ser obtidas pelas técnicas de ultrassom no estudo do fluxo e da função às possibilidades de se estudar a via metabólica de recuperação funcional de segmentos basalmente dissinérgicos cobrimos todo o espectro do estudo da viabilidade miocárdica. Por isto, o eco-stress é hoje a melhor técnica para estudar a viabilidade miocárdica, pois permite também estudar sua via metabólica.

Quanto à arena clínica nós propomos o seguinte algoritmo de manejo clínico do paciente no período pós-infarto do miocárdio, de acordo com os cenários que podemos vislumbrar após a avaliação da viabilidade miocárdica.

Cada um dos três cenários tem sua contrapartida fisiopatológica, implicando diferentes decisões terapêuticas:

- (a) Os pacientes com segmentos "não-responsivos" ao eco-stress:

Um segmento dissinérgico sem melhora da função indica uma zona morta com falta de viabilidade nesta região; a anatomia coronária pode variar do espectro de oclusão completa à ausência total de doença.

- (b) Os pacientes com segmentos "responsivos" ao eco-stress:

Na região dissinérgica exibindo melhora funcional, existe tecido viável e - se o teste é negativo para isquemia - pode-se esperar ou por uma estenose coronária crítica ou por uma circulação colateral compensatória.

- (c) Os pacientes com segmentos "responsivos" porém com uma resposta "bi-fásica" ao eco-stress:

Se os segmentos que exibem recuperação contrátil transitória a seguir pioram, a denominada resposta "bi-fásica", a anatomia coronária subjacente é a de obstrução moderada a severa - indicando que o tecido está vivo mas ameaçado pela isquemia.

Este último grupo de pacientes, conforme demonstramos no corpo deste nosso trabalho, constitui um sub-grupo selecionado de alto risco de recorrência de *angina pectoris* que tendeu a estar mais associado com uma reincidência de um novo episódio de infarto do miocárdio.

Concluimos que, embora a informação sobre a viabilidade possa e deva ser sempre obtida - durante eco-stress - ainda permanece para ser claramente estabelecido qual é o seu verdadeiro impacto prognóstico. Se nos basearmos na conhecida curva hiperbólica da função global do ventrículo esquerdo em relação à mortalidade a curto prazo, poderia ser especulado que para aqueles que estão na porção plana da curva (fração de ejeção acima de 40%) esta seria apenas uma informação de luxo, pois uma recuperação substancial de função corresponderia a apenas triviais mudanças prognósticas. Poderíamos, por outro lado, afirmar que no caso daqueles que tem uma função basal global deprimida (abaixo de 35-40% de fração de ejeção do ventrículo esquerdo), as coisas são muito diferentes: mesmo um pequeno ganho na função pode implicar numa dramática melhora do prognóstico. Estas suposições teóricas são substanciadas por dados obtidos da cardiologia nuclear, apenas com a limitação de terem sido obtidas em pequenos e selecionados grupos.

Resumindo - e segundo Picano - "passada a lua-de-mel em que mostrou virtudes e fez promessas, o eco-stress farmacológico deve agora se dedicar ao grande problema do estudo da viabilidade *crítica* estudando grandes populações - com ventrículos gravemente doentes - e, possivelmente, em bases multicêntricas" (118).

Finalizaremos aqui.

Porém, antes de finalizarmos, nos permitiremos usar a bela imagem poética de *André Malraux*, para quem "apenas a morte transforma a vida em destino". Diríamos que também para os cardiologistas, apenas a morte - do miocárdio - transforma em destino - a vida - dos seus pacientes.

CONCLUSÕES

"The Rhapsody in Blue is a model of structural inefficiency. It is episodic, loosely strung together by rather artificial transitions, modulatory devices, and secondhand cadenzas. But what's important is not what's wrong with the Rhapsody, but what's right with it. And what's right is that each of those inefficiently connected episodes is in itself melodically inspired, harmonically thrutful, rhythmically authentic".
(Bernstein Leonard, on: Excerpts from **On Gershwin**, in: New World Musik/Harms, New York, 1983)

BIBLIOGRAFIA

1. Gould KL. Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? *Circulation* 1991; 83:333-335
2. Schelbert HR. Evaluation of "metabolic fingerprints" of myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1986; July (Suppl. A): 121A-130A
3. Ross J Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991; 83: 1076-83
4. Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-51
5. Hearse DJ. Stunning: a radical re-view. In Opie LH ed. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston. MC, Kluwer Academic Publishers 1992; p. 10-56
6. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 56: 978-985.
7. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-220
8. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87 (1): 1-20
9. Opie LH ed. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston. MC, Kluwer Academic Publishers, 1992; p. 98-114
10. Assmann PE, Slager CJ, van der Borden SG, Dreysse ST, et al. Quantitative echocardiographic analysis of global and left ventricular function: A problem revisited. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3:478
11. Stein PD, Marzilli M, Sabbah HN, Lee T: Systolic and diastolic pressure gradients within the left ventricular wall. *Am J Physiol* 1980; 238: H 625-31
12. Pandian N, Skorton DJ, Collins SM, Falsetti HL, Burke ER, Kerber RE: Heterogeneity of left ventricular segment wall thickening and excursion in two-dimensional echocardiograms of normal subjects. *Am J Cardiol* 1983; 51:1667-73
13. Marcus LM: Transmural distribution of myocardial perfusion. In: *The coronary circulation in health and disease*. ML Marcus. Mc Graw Hill, New York, 1983: p. 113-28
14. Kaul S: Echocardiography in coronary artery disease. *Current Problems in Cardiology* 1990; n. 5:May-June
15. Ross J Jr, Gallagher KP, Matzusaki M, Lee JD, Guth B, Goldfarb R: Regional myocardial blood flow and function in experimental myocardial ischemia. *Can J Cardiol* 1986; (suppl. A) 9A-18A
16. Distante A, Rovai D, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Morales MA, Michelassi C, L'Abbate A: Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal's angina: an M-mode echocardiographic study. *Am Heart J* 1984; 107: 465-71
17. Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligonal U, Kennedy HL, Kabermehl K, Mrosek D. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:

18. Pierard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE: Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31
19. Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, Becker LC, Bulkley BH, Garrison JG, Hutchins GM, Kallman CA, Weisfeldt ML: Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981; 63 [4]: 739-50
20. Carpeggiani C, L'Abbate A, Marzullo P, Buzzigoli G, Parodi D, Sambuceti G, Marcassa C, Boni C, Moscarelli E, Distante A: Multiparametric approach to diagnosis of non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1989; 63: 404-08
21. Ross J Jr: Assessment of ischemic regional myocardial dysfunction and its reversibility. *Circulation* 1986; 74: 1186-90
22. Distante A, Rovai D, Picano E, Moscarelli E, Morales MA, Palombo C, L'Abbate A: Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal angina: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1984; 107: 440-6
23. Rovai D, Distante A, Moscarelli E, Morales MA, Picano E, Palombo C, L'Abbate A: Transient myocardial ischemia with minimal electrocardiographic study in patients with Prinzmetal's angina. *Am Heart J* 1985; 109 : 78-83
24. Picano E. *Ecocardiografia da Stress*. Springer-Verlag, Milano: 1994, p. 131
25. Distante A, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Benassi A, L'Abbate A: Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1316-19
26. Dyke SH, Cohn PF, Gorlin R, Sonnenblick EH. Detection of residual myocardial function in coronary srtery disease using post-extra systolic. *Circulation* 1974; 50: 694-701
27. Rozanski A, Berman D, Gray R, Diamond G, Raymond M, Prouse JA, Maddahi J, Swan HJC, Matloff J. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by post-exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1982; 307: 212-218
28. Horn HR, Teichholz LE, Choenn PF, Herman MV, Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction patency in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: the epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974; 49: 1036-1069
29. Sakamaki T, Corday E, Meerbaum S, Torres MAR, Fishbein MC, Y-Rit J, Aosaki N. Relation Between myocardial injury and postextrasystolic potentiation of regional function measured by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:52-62
30. Becker LC, Levine JH, DiPaula AF, et al. Reversal of dysfunction in postischemic stunned myocardium by epinephrine and postextrasystolic potentiation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 580-589
31. Bolli R, Shu WX, Myers ML, et al. Beta-adrenergic stimulation reverses postischemic myocardial dysfunction without producing subsequent functional deterioration. *Am J Cardiol* 1985; 56: 964-968

32. Stahl LD, Aversano TR, Becker LC. Selective enhancement of function of stunned myocardium by increased flow. *Circulation* 1986; 74: 843-851
33. Ito BR, Libraty DH, Engler RL. Effect of transient coronary occlusion on coronary blood flow autoregulation, vasodilator reserve and response to adenosine in the dog. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 858-67
34. Pontillo D, Capezzuto A, Achilli A, Alessi C, Sassara M, De Luca F, Carboni GP, Guerra R. *G Ital Cardiol* 1994; 24 (Suppl 1): 650
35. Dole WP. Autoregulation of the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis*, 1987; XXIX: 293-323
36. Aversano T, Becker LC. Persistence of coronary vasodilator reserve despite functionally significant flow reduction. *Am J Physiol* 1985; 28: H403-11
37. Pantley GA, Bristow JD, Swenson LJ, Ladley HD, Jhonson WB, Anselone CG. Incomplete coronary vasodilation during myocardial ischemia in swine. *Am J Physiol* 1985; 249: H638-H47
38. Canty JM, Klocke FJ. Reduced regional myocardial perfusion in the presence of pharmacologic vasodilator reserve. *Circulation* 1975; 71: 370-377
39. Parodi O, Sambuceti G, Roghi A, Testa R, Inglese E, Pirelli S, Spinelli F, Campolo L, L'Abbate A. Residual coronary reserve despite decreased resting blood flow in patients with critical coronary lesions. A study by Technetium-99m human albumin microsphere myocardial scintigraphy. *Circulation* 1993; 87: 330-344
40. Gregg DE. effect of coronary perfusion pressure or coronary flow on oxygen usage of the myocardium. *Circ Res* 1963; 13: 497-500
41. Visser CA, Kan G, Meltzer R (eds). *Echocardiography in coronary artery disease*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, 1988
42. Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB: Standardized nomenclature and anatomic basis for regional tomographic analysis of the heart. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 479-97.
43. Picano E, Landi P, Raciti M, Pingitore A, Sicari R, Vassalle C, Mathias W, Lowenstein J, Petix N, Gigli G, Bigi R, Salustri A, Heymann J, Mattioli R, Chiarandà G, Galati A, on behalf of the EPIC-EDIC study project. The multicenter trial philosophy in stress echocardiography: lessons learned from the EPIC study. *Eur Heart J* 1995 (in press)
44. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms: Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman AH, Tajik AJ: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
45. Feigenbaum H: Coronary artery disease. In: Feigenbaum H, ed. "Echocardiography", Lea and Febiger Publishing, 4th edition, Philadelphia, 1986; p. 462-513, Cap. 6
46. Feigenbaum H: Exercise echocardiography. *J Am Soc Echo* 1988; 1:161-166
47. Snedecor GW, Cochran WG. *Statistical Methods*, 8th Ed. Ames, Iowa, Iowa State University Press, 1989, p. 55-57
48. Previtalli M, Poli A, Lanzarini L, Fetiveau R, Mussini A, Ferrario M: Dobutamine stress

echocardiography for assessment of myocardial viability and ischemia in acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Am J Cardiol* 1993; 72: 124G-130G49. Picano E. Dipyridamole-echocardiography test: the historical background and the physiologic basis. *Eur Heart J* 1989; 10: 365-376

50. Marzullo P, Parodi O, Picano E, Sambuceti G, Reisenhofer B, Gimelli A, Distante A, L'Abbate A. Imaging of myocardial viability: a head-to-head comparison among nuclear, echocardiographic, and angiographic techniques. *Am J Cardiac Imaging* 1993; 71: 143-151

51. Minardi G, Natale E, Di Segni M, Tubaro M, Boccardi L, Galassi A, Vajola SF, Giovannini E. Dipyridamole versus dobutamine echocardiography for identification of viability in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; (Suppl.): 193

52. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtali M, on behalf of the EDIC study group. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, large scale, multicenter trial. *Lancet* 1994; 344: 1190-1192

53. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723-738

54. Jeremy RW, Sthal L, Gillinov M, Litt M, Aversano TR, Becker LC. Preservation of coronary flow reserve on stunned myocardium. *Heart Circ Physiol* 1989; 25: H1303-H1310

55. Mills I, Fallon JT, Wrenn D, Sasken H, Gray W, Bier J, Levine D, Berman S, Gilson M, Gewirtz H. Adaptive responses of coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol* 1994; 266: H447-H457

56. Rovai D, Zanchi M, Lombardi M, Magagnini E, Chella P, Pieroni A, Picano E, Morris H, Distante A, L'Abbate A. Residual myocardial perfusion in reversibly damaged myocardium by dipyridamole contrast echocardiography. *Eur Heart J* 1995 (in press)

57. Ely SW, Mentzer RM, Lasley RD, Lee BK, Berne RM. Functional and metabolic evidence of enhanced myocardial tolerance to ischemia and reperfusion with adenosine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 549-556

58. Zughaib ME, Abd-Elfattah AS, Jeroudi MO, Sun JZ, Sekili S, Tang XL, Bolli R. Augmentation of endogenous adenosine attenuates myocardial "stunning" independently of coronary flow or hemodynamic effects. *Circulation* 1993; 88 (part I): 2359-2369

59. Picano E, Marzullo P, Gigli G, Reisenhofer B, Parodi O, Distante A, L'Abbate A: Identification of viable myocardium by dipyridamole-induced improvement in regional left ventricular function assessed by echocardiography in myocardial infarction and comparison with thallium scintigraphy test. *Am J Cardiol* 1992; 70 (7): 703-710

60. Barilla F, Gheorghiade KP, Alam M, Khaja F, Goldstein S. Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. *Am Heart J* 1990; 122: 1021-1031

61. Cigarroa CG, De Filippi CR, Brickner E, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430-436

62. Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkovitz K, Bourdillon PDV, Feigenbaum H. Low dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after

thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 40-415

63. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversible dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-626

64. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-670

65. Panza JA, Dilasizian V, Laurienzo JM, Curiel R, Katsiyannis PT. Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. Implications regarding myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1995; 91: 990-998.

66. Baer FM, Voth Eberhard, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Setchem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995; 10: 1006-1015

67. Arnese MR, Cornel JH, Salustri A, Maat APWM, Elhendy A, Rejis AEM, Ten Cate F, Keane D, Balk AHMM, Roelandt JRTC, Fioretti PM. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with ^{201}Tl single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1995; 2478-2752.

68. Ostojic M, Picano E, Beleslin B, Djordjevic-Dikic A, Distanto A, Stepanovic J, Reisenhofer B, Babic R, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Simeunovic S, Kanjuh V. Dipyridamole-Dobutamine Echocardiography: A novel test for the detection of milder forms of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1115-22

69. Camici P, Araujo LI, Spinks T, et al. Increased uptake of ^{18}F -Fluorodeoxyglucose in post-ischemic myocardium in patients with exercise induced angina. *Circulation* 1986; 74: 81-6.

70. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar redistribution ^{201}Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary artery by-pass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1630-41.

71. Bonow RO, Dilasizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of Thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with ^{18}F -Fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83: 26-37.

72. Fishbein MC, Meerbaum S, Y-Rit J et al. Early phase acute myocardial infarct size quantitation: validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 1981; 101:593-600

73. Iskandrian AS, Hakki A, Kane SA. Rest and redistribution thallium- ^{201}Tl myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary artery by-pass

grafting. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1312-6.

74. Mori T, Minamiji K, Kurogane H, Ogawa K, Yoshida Y. Rest-injected thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* 1991; 32: 1718-24.

75. Forman MB, Velasco CE. Role of adenosine in the treatment of myocardial stunning. In: Opie LH ed. *Stunning, hibernation and calcium in myocardial ischemia and reperfusion*. Boston, MA, Kluwer Academic Publishers, 1992: 98-114.

76. Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effects of adenosine. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; 32:73-97

77. Owen P, Dennis S, Opie LH. Glucose flux rate regulates onset of ischemic contracture in globally underperfused rat heart. *Circ Res* 1990; 66:34-354

78. Fredholm MB, Virmani T. Pathogenesis and modification of myocardial perfusion injury. In; gersh bj, rahimtoola sh eds *acute myocardial infarction*. New York: Elsevier Science Publishing, 1991:349-370

79. Richardt G, Wan W, Kranzhoming R et al. Adenosine inhibits exocytotic release of endogenous noradrenaline in rat heart: a protective mechanism in early myocardial ischemia. *Circ Res* 1987; 61: 117-123

80. Wyatt DA et al. Adenosine stimulates glycolytic flux in isolated perfused rat hearts by A₁-Adenosine receptors. *Am J Physiol* 1989; 257:H1952-H1957

81. Radvan J, Marwick TH, Williams J, Camici PO. Evaluation of the extent and timing of the coronary hyperemic response to dipyridamole: A Study using transesophageal echocardiography and positron emission tomography with Oxygen-15 water. *J Am Spc Ecocardiogr* 1995; Nov (in press)

82. Jeremy RW, Sthal L, Gillinov M, Litt M, Aversano TR, Becker LC. Preservation of coronary flow reserve on stunned myocardium. *Heart Circ Physiol* 1989; 25: H1303-H1310

83. Rovai D, Zanchi M, Lombardi M, Chella P, Pieroni A, Magagnini E, Lu C, Picano E, Distanti A. residual coronary flow reserve in reversibly damaged myocardium by dipyridamole contrast echocardiography. *Circulation* 1993; 88: I-302 (abstract)

84. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 587-92.

85. Diamond G. Limited assurance. *Am J Cardiol* 1989; 63: 99-100.

86. Gensini GG. *Coronary Arteriography*. New York: Futura 1975:251.

87. Galvan-Quinones A, Muscelli E, Catalano C, Natali A, Sanna G, Masoni A, Bernardini B, Barsacchi R, Ferranini E. Insulin Lowers Circulating Vitamin E Levels In Humans. *Am J Physiol* 1996; (in press)

88. Mazzone T, Foster D, Chait A. *In Vivo* stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. *Diabetes* 1984, 33:333-338

89. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979; 237:E214-E233

90. Marban E. Myocardial stunning and hibernation: the physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83:681-688

91. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343:155-158
92. Gao ZP, Downey HF, Fan WL, Mallet RT. Does interstitial adenosine mediate acute hibernation of guinea pig myocardium? *Cardiov Res* 1995; 29:796-804
93. The Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-336
94. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. On behalf of the *ad hoc* Working Group. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) - 2 data base: Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 1994; 88: 416-429
95. Picano E, Mathias W, Pingitore A, Bigi R, Previtalli M, on behalf of the EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) study. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet* 1994; 344: 1190-1192
96. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-565
97. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Kawamoto M, Takahashi N, Sasayama S, Magata Y, Nohara R, Kambara H, Kawai C, et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *Am J Cardiol* 1993; 22: 1621-1627
98. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, Hawkins R, Schelbert HR, Phelps ME, Maddahi J. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527-533
99. Lee KS, Marwick TH, Sebastian AC, Go RT, Fix JS, James KB, Sapp SK, MacIntyre WJ, Thomas JD. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-2694
100. Martin TW, Seaworth JF, Johns JP, Pupa LE, Condos WR. Comparison of adenosine, dipyridamole and dobutamine in stress echocardiography. *Ann Int Med* 1992; 116:190-196
101. Devereux RB. Pharmacological stress echocardiography. *Ann Int Med* 1992; 17: 168
102. Previtalli M, Lanzarini L, Fetiveau R, Poli A, Ferrario M, Falcone C, Mussini A. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 865-870
103. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, Pozzoli MMA, Roelandt JRTC. Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. *Eur Heart J* 1992; 13: 1356-1362
104. Beleslin BD, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Babic R, Nedeljkovic M, Stankovic G, Petrasinovic Z, Gojkovic L, Vasiljevic-Pokrajcic Z. Stress echocardiography in

- the diagnosis of detection of ischemic heart disease: head-to-head comparison between exercise, dobutamine and dipyridamole tests. *Circulation* 1994; 90: 1168-1176
105. Wilkenshoff UM, Schröder, Völler H, Dissmann R, Dingerkus H, Linderer T, Schröder R. Comparison of dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in patients with single and multivessel disease undergoing PTCA. *J Am Coll Cardiol (Suppl.)* February 1994; 144A
106. Reisenhofer B, Pingitore A, Gigli G, Quarta Colosso M, Galati A, Salustri A, Greco G, Andrade MJ, Landi P, Raciti M, Vallebona A, Mathias W, Mattioli R, Picano E, on behalf of the EPIC-EDIC study group. The atropine factor in pharmacological stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol (Suppl.)* February 1994; 54 A
107. Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the "biphasic" response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion. *J Am Coll Cardiol* 1995 (in press)
108. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-670
109. Fioretti PM, Poldermans D, Salustri A, Forster T, Boersma E, McNeill AJ, El-Said M, Roelandt JRTC. Atropine increases the accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients taking beta blockers. *Eur Heart J* 1994; 15 (3): 355-360
110. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatti GP, Chiarella F, Orlandini A, Seveso G, Quarta Colosso M, Sclavo MG, Magaia O, Agati L, Previtali M, Lowenstein J, Torre F, Rosselli P, Ciuti M, Ostojic M, Gandolfo N, Margaria F, Giannuzzi P, Di Bello V, Lombardi M, Gigli G, Ferrara N, Santoro F, Lusa AM, Chiarandà G, Papagna D, Coletta C, Boccardi L, De Cristofaro M, Papi L, Landi P, on behalf of the EPIC study group. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70 (2): 252-256
111. Picano E. Stress echocardiography: from pathophysiological toy to diagnostic tool. Point of view. *Circulation* 1992; 85: 1604-1612
112. Fuster V, Badimon J, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250
113. Fredholm BB. Methods used to study the involvement of adenosine in the regulation of lipolysis. In: Paton DM, ed. *Methods in pharmacology*. New York: Olenum Press, 1985:227-357
114. Yao Z, Gross GJ: Glibenclamide antagonizes adenosine A₁ Receptor-mediated cardioprotection in stunned canine myocardium. *Circulation* 1993; 88:235-244
115. Auchampach JA, Gross GJ: Adenosine A₁ receptors, K⁺ ATP channels, and ischemic preconditioning in dogs. *Am J Physiol* 1993; 264:H1327-H1336
116. Janier MF, Vanoverschelde JLJ, Bergmann SR: *Am J Physiol* 1993; 264: H163-H170
117. Liu GS, Richards SC, Olsson RA et als. Evidence that the adenosine A₃ receptor may mediate the protection afforded by preconditioning in the isolated rabbit heart. *Cardiov Res* 1994; 28:1057-1061

118. Picano E, Torres MAR, Varga A. Stress echocardiography, myocardial viability and residual ischemia. Proceedings of the International Symposium on Cardiological Intensive Care '95. Venice Lido, May 16th - 19th, 1995

ANEXOS

MIOCÁRDIO *NOCAUTEADO* E *HIBERNADO*

(características)

	<i>nocauteado</i>	<i>hibernado</i>
Função segmentar basal	deprimida	deprimida
Fluxo coronariano	normal/aumentado	pouco reduzido
Anatomia coronariana	todas	oclusão/lesão severa
Duração	horas ou dias	dias a meses
Recuperação	espontânea	após revascularização
Importância clínica	prognóstica	terapêutica
Metabolismo miocárdico	normal/aumentado	reduzido
Bioquímica	há bloqueio canais K ⁺	sem bloqueio dos canais K ⁺
Reserva contrátil	sim	sim
Modelos clínicos	infarto agudo	"miocardiopatia isquêmica"

Figura 1

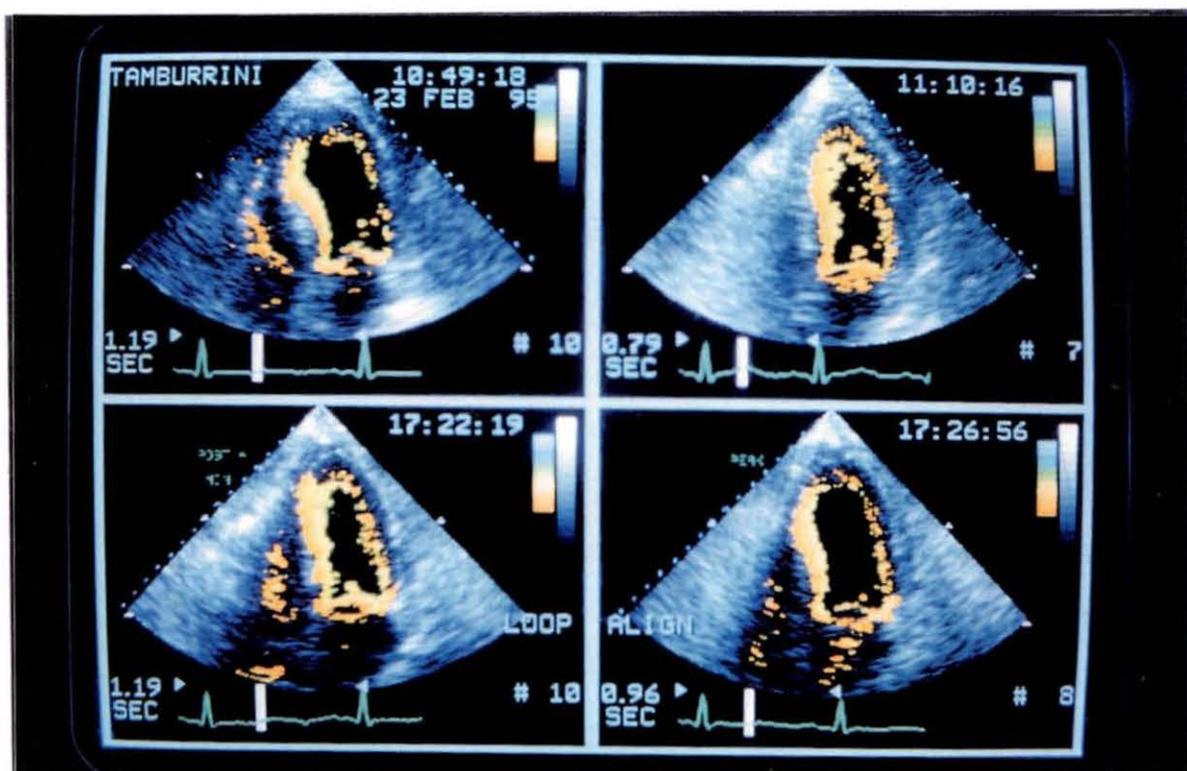


FIGURA 4

EXEMPLO DE RESPOSTA BI-FASICA.

IMAGENS SISTOLICAS DO ECOCARDIOGRAMA BIDIMENSIONAL CORTE APICAL-4 CAMARAS COM A OPÇÃO DE "COLOR-CINESIA" DE RADIOFREQUÊNCIA DEMONSTRANDO ACINESIA SEPTAL MÉDIO-APICAL E DO SEGMENTO LATERO-APICAL (À E, ACIMA). OBSERVA-SE RECUPERAÇÃO FUNCIONAL DOS REFERIDOS SEGMENTOS COM BAIXA DOSE DE DIPYRIDAMOL (À D, ACIMA) E BAIXA DOSE DE DOBUTAMINA (À E, ABAIXO). ENTRETANTO O INCREMENTO DA DOSE DE DOBUTAMINA DETERMINA UMA COMPLETA DETERIOÇÃO DA CINÉTICA REGIONAL, DOS REFERIDOS SEGMENTOS, QUE ANTERIORMENTE TINHAM NORMALIZADO (À D, ABAIXO).

Tabela 1 - Dados clínicos dos 24 pacientes

Paciente e sexo	IM	Vasos (nº)	FE (%)	Tipo de revascularização	IPC	
					Pré	Pós
1. fem	INF	1	40	A	23	22
2. fem	ANT	1	58	A	20	20
3. fem	POS	2	56	A	18	16
4. fem	INF	1	52	A	20	20
5. masc	INF	2	56	A	14	14
6. masc	ANT-INF	2	39	A	15	15
7. masc	NF	3	50	A	18	14
8. masc	INF	1	58	A	21	18
9. masc	ANT	1	39	A	19	17
10. masc	ANT	2	39	A	20	19
11. masc	INF	1	54	A	22	22
12. masc	ANT	1	60	A	21	21
13. masc	INF	2	46	A	21	23
14. masc	ANT	1	58	A	19	21
15. masc	ANT	2	48	A	17	14
16. masc	ANT	1	50	A	16	14
17. masc	ANT	2	42	A	17	16
18. masc	ANT	2	50	A	17	13
19. masc	ANT	1	56	A	17	17
20. masc	INF	2	48	E	20	13
21. masc	ANT	2	43	E	26	19
22. masc	INF	3	30	E	17	14
23. masc	INF	2	51	E	18	14
24. masc	INF	2	38	E	19	18

IM = infarto do miocárdio, FE = fração de ejeção, Pré = antes da revascularização, Pós = após revascularização, ANT = anterior, INF = inferior, A = angioplastia coronariana transluminal percutânea, E = enxerto coronariano.

	3 S FDG %	3 SEGMENT	N-A	RESP	vit	flu bas	flu dip	WMS	Colu...
1	87.96	ANT W	A	NORE	dead	.620	.620	2.00	Ser...
2	75.93	SEPT	A	RESP	alive	.690	1.180	3.00	Ser...
3	90.14	FW	A	RESP	alive	1.170	2.260	2.00	Vo...
4	81.70	ANT W	A	NORE	dead	.580	.310	2.00	Vo...
5	61.39	ANT W	A	NORE	dead	.750	1.210	3.00	Vo...
6	80.17	SEPT	A	RESP	alive	.960	1.310	2.00	Vo...
7	94.02	SEPT	A	NORE	dead	.330	.690	3.00	Do...
8	87.38	ANT W	A	NORE	dead	.540	.590	3.00	Tuf...
9	72.38	ANT W	A	NORE	dead	.420	.420	3.00	Pet...
10	86.18	ANT W	A	RESP	alive	.530	3.230	2.00	Vo...
11	42.59	ANT W	A	NORE	dead	.360	.620	3.00	Ma...
12	77.57	SEPT	A	NORE	dead	.840	.840	3.00	Ma...
13	58.18	ANT W	A	NORE	dead	.420	1.000	3.00	Ma...
14	91.74	FW	A	RESP	alive	.400	1.680	2.00	Ad...
15	45.11	ANT W	A	NORE	dead	.270	.610	3.00	Ad...
16	61.36	SEPT	A	RESP	alive	.590	2.040	3.00	Ad...
17	26.55	ANT W	A	NORE	dead	.200	.530	4.00	Ad...
18	50.28	SEPT	A	NORE	dead	.440	1.660	4.00	Ad...
19	89.19	FW	A	RESP	alive	.530	1.760	2.00	Si...
20	87.34	SEPT	A	NORE	dead	.960	.960	3.00	Sca...
21	50.00	ANT W	A	NORE	dead	.350	.420	3.00	Sca...
22	88.24	SEPT	A	NORE	dead	.900	.930	3.00	Sca...
23	62.00	ANT W	A	RESP	alive	.680	1.230	2.00	Pis...
24	82.67	SEPT	A	RESP	alive	.680	.680	2.00	Pis...

TABELA 2

TABELA 2

NESTA TABELA SAO APRESENTADOS TODOS OS DADOS DOS 18 PACIENTES DOS 3 GRUPOS DIFERENTES QUE CONSTITUIRAM ESTE ESTUDO: N = NORMAL (CONTROLE), V = VIAVEL, M = MORTO (SEM VIABILIDADE NO TERRITORIO DA DESCENDENTE ANTERIOR). DA E PARA A D AS COLUNAS REPRESENTAM: AGE = IDADE; SEX = SEXO; BPSB = PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA BASAL; BPDB = PRESSAO ARTERIAL DIASTOLICA BASAL; BPSPEAK = PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA NO PICO DA AÇÃO DO DIPIRIDAMOL; BPDPEAK = PRESSAO ARTERIAL DIASTOLICA NO PICO DA AÇÃO DO DIPIRIDAMOL; HRB = FREQUÊNCIA CARDIACA BASAL; HRPEAK = FREQUÊNCIA CARDIACA NO PICO DA AÇÃO DO DIPIRIDAMOL; FLOWDB = VALOR DO COMPONENTE MAIOR DA VELOCIDADE DIASTOLICA DO FLUXO CORONARIO BASAL EM CM/S; FLOWDP = VALOR DO COMPONENTE MAIOR DA VELOCIDADE DIASTOLICA DO FLUXO CORONARIO APOS DIPIRIDAMOL 0.28MG/KG, EM CM/S; EF = FRAÇÃO DE EJEÇÃO; LAD, LCX E RCA % -% DE OCLUSAO POR ANGIOGRAFIA QUALITATIVA DAS ARTÉRIAS DESCENDENTE ANTERIOR, CIRCUNFLEXA E DIREITA, RESPECTIVAMENTE; % CHANGE D = -% DE MODIFICAÇÃO DA VELOCIDADE DE FLUXO DIASTOLICO DO FLUXO CORONARIO ANTES E APOS DIPIRIDAMOL; WMSI N BAS, WMSI V BAS, WMSI M BAS = IPC BASAL NOS PACIENTES SEM CORONARIOPATIA, NO GRUPO DE PACIENTES COM VIABILIDADE E NO GRUPO SEM VIABILIDADE, RESPECTIVAMENTE; WMSI V DIP E WMSI M DIP = IPC APOS DIPIRIDAMOL NO GRUPO COM E SEM VIABILIDADE, RESPECTIVAMENTE; FLOW BASN, FLOW BAS NON, FLOW BAS RESP E FLOW DIP N, FLOW DIP NON E FLOW DIP RESP = VALORES DA VELOCIDADE DIASTOLICA DO FLUXO CORONARIO EM CONDIÇÕES BASAIS E APOS DIPIRIDAMOL EM CADA UM DOS GRUPOS DESTE ESTUDO, EM CM/S.

	AGE	SEX	BPsb	BPdb	BPspeak	BPdpeak	HRb	HRpeak	FLOWdb	FLOWdp	EF	LAD%	LCX%	RCA%
1	64	M	150	100	170	105	89	105	45	48	30	75	99	100
2	70	M	125	80	125	80	93	86	53	66	60	90	75	0
3	63	F	150	105	152	86	77	82	42	56	32	0	90	75
4	68	M	155	105	160	93	83	85	42	39	48	100	90	75
5	61	M	160	95	150	95	92	93	67	85	58	90	0	90
6	67	M	143	105	130	90	68	58	60	78	50	50	100	100
7	66	F	133	60	114	50	89	83	41	54	45	90	75	50
8	69	F	150	100	135	80	90	86	64	98	65	0	0	0
9	42	F	125	55	132	60	100	115	64	80	70	0	0	0
10	63	M	205	97	205	100	75	84	50	47	70	90	0	0
11	48	M	150	90	155	90	82	100	46	62	55	75	0	0
12	59	M	160	90	160	90	113	127	52	78	36	0	0	0
13	52	M	140	85	145	90	78	84	40	42	50	99	75	0
14	58	M	130	88	142	85	88	90	26	35	61	100	.	.
15	58	F	150	85	155	85	90	94	58	72	65	0	0	0
16	47	F	159	87	181	87	82	90	49	50	63	0	0	0
17	61	M	120	70	115	70	77	80	56	65	45	80	0	100
18	27	F	95	70	100	70	70	70	56	80	65	0	0	0

	% Change D	WMSI N bas	WMSI V bas	WMSI M bas	WMSI V dip	WMSI M Dip	FLOW BAS N	FLOW BAS NON
1	6.66	.	.	1.500	.	1.440	.	45.000
2	24.52	.	1.060	.	1.000	.	.	.
3	33.33	.	1.440	.	1.190	.	.	.
4	-7.14	.	.	1.380	.	1.380	.	42.000
5	26.86	.	1.130	.	1.000	.	.	.
6	30.00	.	.	1.380	.	1.310	.	60.000
7	31.70	.	1.500	.	1.130	.	.	.
8	53.12	1.000	64.000	.
9	25.00	1.000	64.000	.
10	-6.00	.	.	1.190	.	1.190	.	50.000
11	34.78	.	1.380	.	1.190	.	.	.
12	50.00	1.000	52.000	.
13	5.00	.	.	1.190	.	1.190	.	40.000
14	34.61	.	1.250	.	1.060	.	.	.
15	24.13	1.000	58.000	.
16	2.00	1.000	49.000	.
17	16.07	56.000
18	42.86	56.000	.

	FLOW BAS RESP	FLOW DIP N	FLOW DIP NON	FLOW DIP RESP
1	.	.	48.000	.
2	53.000	.	.	66.000
3	42.000	.	.	56.000
4	.	.	39.000	.
5	67.000	.	.	85.000
6	.	.	78.000	.
7	41.000	.	.	54.000
8	.	98.000	.	.
9	.	80.000	.	.
10	.	.	47.000	.
11	46.000	.	.	62.000
12	.	78.000	.	.
13	.	.	42.000	.
14	26.000	.	.	35.000
15	.	72.000	.	.
16	.	50.000	.	.
17	.	.	65.000	.
18	.	80.000	.	.

TABELA 3

TABELA 3

NESTA TABELA SAO APRESENTADOS OS DADOS DOS 18 PACIENTES (3 GRUPOS DIFERENTES) DESTE ESTUDO: N = NORMAL (CONTROLE), V = VIAVEL, M = MORTO (SEM VIABILIDADE NO TERRITORIO DA DESCENDENTE ANTERIOR). DA E PARA A D AS COLUNAS REPRESENTAM: AGE = IDADE; SEX = SEXO; BPSB = PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA BASAL; BPDB = PRESSAO ARTERIAL DIASTOLICA BASAL; BPSPEAK = PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA NO PICO DA AÇÃO DO DIPIRIDAMOL; BPDPEAK = PRESSAO ARTERIAL DIASTOLICA NO PICO DA AÇÃO DO DIPIRIDAMOL; HRB = FREQUÊNCIA CARDIACA BASAL; HRPEAK = FREQUÊNCIA CARDIACA NO PICO DA AÇÃO DO DIPIRIDAMOL; FLOWDB = VALOR DO COMPONENTE MAIOR DA VELOCIDADE DIASTOLICA DO FLUXO CORONARIO BASAL EM CM/S; FLOWDP = VALOR DO COMPONENTE MAIOR DA VELOCIDADE DIASTOLICA DO FLUXO CORONARIO APOS DIPIRIDAMOL (0.28MG/KG), EM CM/S; EF = FRAÇÃO DE EJEÇÃO; LAD, LCX E RCA% = % DE OCLUSAO (ANGIOGRAFIA QUALITATIVA) DAS ARTÉRIAS DESCENDENTE ANTERIOR, CIRCUNFLEXA E DIREITA, RESPECTIVAMENTE; % CHANGE D = % DE MODIFICAÇÃO DA VELOCIDADE DE FLUXO DIASTOLICO DO FLUXO CORONARIO ANTES E APOS DIPIRIDAMOL; WMSI N BAS, WMSI V BAS, WMSI M BAS = IPC BASAL NOS PACIENTES SEM CORONARIOPATIA, NO GRUPO DE PACIENTES COM VIABILIDADE E NO GRUPO SEM VIABILIDADE, RESPECTIVAMENTE; WMSI V DIP E WMSI M DIP = IPC APOS DIPIRIDAMOL NO GRUPO COM E SEM VIABILIDADE, RESPECTIVAMENTE; FLOW BAS N, FLOW BAS NON, FLOW BAS RESP E FLOW DIP N, FLOW DIP NON E FLOW DIP RESP = VALORES DA VELOCIDADE DIASTOLICA DO FLUXO CORONARIO EM CONDIÇÃO BASAL E APOS DIPIRIDAMOL EM CADA UM DOS 3 GRUPOS DESTE ESTUDO, (CM/S).

	LAD	CX	CD	SEDE IM	age	sex	PA SIST BA	PA SIST G	PA SIST GD	PA D BA	PA D G	PA D GD
1	0	100	90	INF-LAT	67	m	140	150	150	90	90	90
2	75	95	78	POST-LAT	52	m	165	160	160	90	100	90
3	100	0	0	INF-LAT	60	m	115	120	120	80	75	75
4	90	75	90	ANT-INF	65	m	120	110	120	75	60	70
5	75	100	0	ANT-INF	62	m	132	124	122	72	70	70
6	75	0	0	ANT	62	f	150	150	130	90	100	90
7	0	75	90	INF-LAT	72	m	110	120	120	70	70	70

	FC BG	FC G	FC GD	ECG	PAIN	EF	WMSI B	WMSI D	FC BD	FC D	PA s ba D	PA sis D	PA dia ba D	PA dia D
1	65	71	75	No	No	50	1.44	1.31	78	76	165	165	120	115
2	50	50	51	si	si	35	1.63	1.00	50	50	140	142	99	82
3	71	65	74	No	No	55	1.69	1.19	78	75	103	105	60	50
4	49	53	57	si	No	55	1.63	1.50	58	57	100	126	84	56
5	65	80	84	No	No	40	2.38	1.88	84	88	130	121	61	55
6	54	61	68	si	No	70	1.13	1.00	60	62	128	138	81	86
7	71	66	64	No	No	45	2.56	2.00	71	64	110	120	70	70

	%T bas V	%T D V	% T G V	% T GD V	%T bas N	%T D N	%T G N	%T GD N
1	-10.8	37.7	-1.8	7.3	32.0	35.9	30.0	35.0
2	-8.6	10.6	0	-2.9	17.0	18.3	16.8	18.0
3	10.6	24.1	10.6	6.7	27.0	29.5	25.0	29.0
4	4.8	25.0	13.3	8.3	31.3	35.3	33.0	33.9
5	8.9	30.8	11.1	8.2	28.8	33.3	27.7	32.5
6	11.1	22.2	9.6	13.7	21.9	23.9	20.2	22.4
7	4.5	17.3	0	7.7	14.0	14.7	13.0	14.5

TABELA 4

TABELA 4

SAO APRESENTADOS OS DADOS DOS PACIENTES DESTE ESTUDO. AS COLUNAS REPRESENTAM DA E PARA A D: LAD, CX, CD = %DE OBSTRUÇÃO DA LUZ (ANGIOGRAFIA QUALITATIVA); SEDE IM = SEDE DO INFARTO DO MIOCARDIO; AGE = IDADE; SEX =SEXO; PA SIST BA, PA SIST G E PA SIST GD = PRESSAO ARTERIAL SISTOLICA BASAL, DURANTE GIK E SOB GIK+DIPIRIDAMOL, RESPECTIVAMENTE; PA D BA, PA D G E PAD GD = PRESSAO ARTERIAL DIASTOLICA BASAL, DURANTE GIK E SOB GIK+DIP, RESPECTIVAMENTE; FC BG, FC G E FC GD = FREQUENCIA CARDIACA BASAL ANTES DO GIK, APOS GIK E APOS GIK+DIPIRIDAMOL, RESPECTIVAMENTE; ECG =ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRAFICAS DURANTE GIK+DIPIRIDAMOL; PAIN = DOR ANGINOSA; EF = FRAÇÃO DE EJEÇÃO BASAL; WMSI B E WMSI D = IPC BASAL E APOS DIPIRIDAMOL, RESPECTIVAMENTE; FC BD E FC D = FREQUENCIA CARDIACA BASAL E APOS DIPIRIDAMOL; PA S BA D, PA SIS D, PA DIA BA D E PA DIA D = PA SISTOLICA BASAL, PA SISTOLICA APOS DIPIRIDAMOL, PA DIASTOLICA BASAL E PA DIASTOLICA APOS DIPIRIDAMOL, RESPECTIVAMENTE; % T BAS V, %T D V, % T G V, % T GD V = PERCENTUAL DO ESPESAMENTO SISTOLICO DOS SEGMENTOS COM VIABILIDADE MIOCARDICA AO ECO-STRESS DIPIRIDAMOL NAS 4 CONDIÇÕES - BASAL, APOS DIPIRIDAMOL ISOLADO, APOS GIK E APOS GIK+DIPIRIDAMOL; % T BAS N, % T D N, % T G N E % T GD N = PERCENTUAL DO ESPESAMENTO SISTOLICO DOS SEGMENTOS USADOS COMO CONTROLE, SEM DISSINERGIA BASAL AO ECOCARDIOGRAMA.

TABELA 5
Achados Ecocardiograficos em Repouso e Stress

Nº de Pacientes	705
Idade (anos)	58 ± 10
Sexo (masc: fem)	622 : 83
Infarto com onda-Q	507
Infarto sem onda-Q	198
Terapia trombolitica	411 (58%)
IPC em repouso	1.5±0.4
DASE positivo	451 (64%)
IPC na dose aval. viabilidade	1.4±0.3
IPC na dose alta dobutamina	1.6±0.4
Alterações ECG sob DASE	413 (59%)
Dor Toracica sob DASE	108 (15%)

DASE = eco-stress dobutamina+atropina

Tabela 6: Preditores uni-variados de eventos espontâneos (morte cardíaca, infarto do miocárdio, recorrência de angina)

	<i>X</i> ²	<i>P</i>
Presença de viabilidade miocárdica	6.59	0.01
Idade	6.34	0.01
IPC no "pico"	4.44	0.03
Positividade heterozonal à DASE	3.31	0.07
Positividade à DASE	2.39	NS
Sexo	0.89	NS
Tempo de DASE	0.87	NS
Anormalidades do ECG basal	0.56	NS
Trombolise	0.43	NS
IPC em repouso	0.35	NS
Infarto do Miocárdio prévio	0.01	NS
IPC sob baixa dose	0.00	NS
Historia de angina	0.00	NS

DASE = eco-stress dobutamina+atropina

**Tabela 7. "Stepwise predictors" de eventos espontâneos
(morte cardíaca, infarto do miocárdio, ocorrência de angina)**

	<i>X²</i>	<i>P</i>	<i>R[^]R</i>	<i>C. I.</i>
Presença de viabilidade miocárdica	6.59	0.01	1.7762	1.183-2.666
Idade	8.34	0.004	1.0331	1.011-1.055

DASE= eco-stress dobutamina+atropina

R[^]R é uma estimativa do risco relativo, obtida pela versão exponencial de cada coeficiente de regressão da variável sob estudo na equação de Cox.

O risco relativo é o risco independente de um evento cardíaco que está associado com uma variável.

**Tabela 8: Preditores univariados de todos os eventos:
(morte cardíaca, infarto do miocárdio, recorrência de angina, actp, enxerto)**

	<i>X</i> ²	<i>P</i>
Presença de viabilidade miocárdica	40.49	0.00
IPC no "pico stress"	37.33	0.00
Positividade à DASE	36.74	0.00
Tempo DASE	22.08	0.00
IPC em repouso	15.86	0.00
Positividade heterozonal à DASE	13.66	0.00
Infarto do Miocárdio Prévio	7.91	0.00
Historia de angina	4.01	0.05
IPC sob baixa dose	3.16	NS
Trombolise	3.06	NS
Sexo	1.72	NS
Idade	0.69	NS
Anormalidades no ECG basal	0.05	NS

**Tabela 9: "Stepwise predictors " de todos os eventos:
(morte cardíaca, infarto do miocárdio, recorrência de angina, actp, enxerto)**

	<i>X²</i>	<i>P</i>	<i>R[^]R</i>	<i>C. I.</i>
Presença de viabilidade miocárdica	40.49	0.00	1.8314	1.426-2.351
IPC no "pico"	21.65	0.00	1.7269	1.277-2.3348
Tempo DASE	9.47	0.00	1.3866	1.1336-1.696
Infarto do Miocárdio Prévio	4.75	0.03	1.5142	1.061-2.160

DASE = eco-stress dobutamina+atropina

R[^]R é uma estimativa do risco relativo, obtida pela versão exponencial de cada coeficiente de regressão da variável em estudo na equação de Cox.

O risco relativo é o risco independente de um evento cardíaco que está associado com uma variável.