



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE MEDICINA

Curso de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia

Aurora Felice Castro Issa

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS DE ESTRESSE FARMACOLÓGICO
COM DOBUTAMINA ASSOCIADOS À CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO
MIOCÁRDICA**

Rio de Janeiro
2010

AURORA FELICE CASTRO ISSA

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS DE ESTRESSE COM
DOBUTAMINA ASSOCIADOS À CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. RONALDO DE SOUZA LEÃO LIMA

Issa, Aurora Felice Castro

Comparação entre dois protocolos de estresse farmacológico com dobutamina associados à cintigrafia de perfusão miocárdica / Aurora Felice Castro Issa. – Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2010.

xiv, 60 f. : il. ; 31 cm.

Orientador: Ronaldo de Souza Leão Lima.

Tese (doutorado) – UFRJ/ Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia, 2010.

Referências bibliográficas: f. 46-56.

1. Doença das coronárias - cintigrafia. 2. Dobutamina - administração e dosagem. 3. Dobutamina - uso diagnóstico. 4. Atropina - administração e dosagem. 5. Protocolos - métodos. 6. Protocolos - efeitos adversos. 7. Estudo comparativo. 8. Humanos. 9. Feminino. 10. Masculino. 11. Adulto. 12. Meia-idade. 13. Idoso. 14. Cardiologia - Tese. I. Lima, Ronaldo de Souza Leão. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. III. Título.

AURORA FELICE CASTRO ISSA

**COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS DE ESTRESSE COM
DOBUTAMINA ASSOCIADOS À CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA**

Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina – Cardiologia - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Cardiologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. RONALDO DE SOUZA LEÃO LIMA

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 2010

Prof. Aristarco Gonçalves Siqueira Filho

Profa. Lea Mirian Barbosa da Fonseca

Prof. Sergio Salles Xavier

Dr. Marco Antônio de Mattos

Dra. Ana Cristina Camarozano Wermelinger

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

DEDICATÓRIA

Ao meu marido Marcelo, grande amor e companheiro.

Aos meus filhos, Maria Luiza e João Marcelo, infinita razão de viver.

Aos meus pais, Pedro e Mary, e ao meu irmão José Pedro, minhas grandes referências.

“A medida do amor é amar sem medida”

Santo Agostinho

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e amigo, Prof. Ronaldo Leão, por ser um brilhante professor e pelo estímulo constante.

A todos os pacientes que acreditaram e voluntariamente participaram.

A todos os funcionários dos serviços de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, especialmente ao Prof. Marcos Pellini.

A todos os funcionários do serviço de Medicina Nuclear do Hospital São Lucas.

Ao Prof. Mauricio Gama, pela análise estatística e pela extrema gentileza.

Aos professores do curso de pós-graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, por mais uma oportunidade de enriquecedora convivência. Em especial aos Profs. Aristarco Siqueira Filho, Mauricio Pantoja, Gláucia Moraes e Nelson Souza e Silva.

Aos grandes colegas Bernardo Nóbrega, Luiz Machado, Eduardo Tassi e Flavia de Deus, que muito me ajudaram.

Aos colegas de trabalho do Instituto Nacional de Cardiologia, do Hospital Miguel Couto e da Clínica São Vicente, pela ajuda e tolerância durante este processo. Em especial, agradeço aos amigos Felipe Pittella, Andrea De Lorenzo, Vinício Elia, Felipe Camillis e Lílian Carestiato.

A toda a minha família e aos meus amigos, obrigada pela ajuda e sinto pela ausência.

A todos que não mencionei e que em algum momento deste trabalho foram importantes.

A Deus, hoje e sempre.

Resumo

A cintigrafia de perfusão miocárdica (CPM) está estabelecida como instrumento de valor para avaliação diagnóstica e prognóstica da doença arterial coronariana.

Em pacientes incapazes de se exercitarem e com contra-indicações ao uso de vasodilatadores, a CPM com dobutamina apresenta-se como método com bons resultados em termos de diagnóstico e prognóstico. Entretanto, os protocolos convencionais de dobutamina em geral são longos e frequentemente associados a efeitos adversos.

Este trabalho objetivou comparar um protocolo de estresse com dobutamina (DOB) convencional com um protocolo com injeção precoce de atropina (protocolo acelerado) em pacientes com suspeita de ou com coronariopatia conhecida, com contra-indicação ao uso de vasodilatadores e impossibilidade de exercitar-se adequadamente, encaminhados à realização de CPM. Foram comparados o tempo de duração dos protocolos, a frequência de efeitos adversos, os dados hemodinâmicos, eletrocardiográficos e cintigráficos.

Inicialmente foi realizado um estudo onde foram randomizados para um dos dois protocolos 168 pacientes consecutivos. O protocolo convencional foi realizado em 84 pacientes com infusão inicial de 10 mcg/kg/min de dobutamina com aumento progressivo a cada 3 min até 40 mcg/kg/min, objetivando-se atingir 85% da frequência cardíaca (FC) máxima prevista ($220 - \text{idade}$), podendo-se realizar ao final do protocolo injeção de 0,5-2,0 mg de atropina, se necessário. O protocolo acelerado foi realizado também em 84 pacientes com infusão inicial de 10 mcg/kg/min de dobutamina com injeção de 1,0 mg de atropina após 3 min, seguindo-se com aumento progressivo de dobutamina, com os mesmos objetivos do protocolo convencional, podendo-se realizar injeção adicional de 0,5 a 1,0 mg de atropina ao final do protocolo.

Nos pacientes submetidos ao protocolo acelerado, a incidência de efeitos adversos foi menor que no protocolo convencional, assim como o tempo de infusão de DOB (32,7% vs

54,5%; $p < 0,05$ e $8,47 \pm 2,17$ vs. $11,91 \pm 4,73$ min; $p < 0,001$, respectivamente). Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade, à FC máxima atingida, ao % da FC máxima prevista, ao duplo produto, aos achados eletrocardiográficos durante o estresse, à frequência de exames anormais e aos escores de perfusão.

Posteriormente foi realizado um novo estudo no qual foi selecionado prospectivamente um grupo de 30 pacientes para a realização dos dois protocolos de estresse com DOB associados à CPM, visando desta forma validar os dados cintigráficos do novo protocolo.

O protocolo acelerado foi novamente significativamente mais rápido que o protocolo convencional ($7,07 \pm 3,40$ min vs $11,80 \pm 1,30$ min; $p < 0,0001$), sem aumento dos efeitos colaterais e mantendo a eficácia do exame em atingir os objetivos hemodinâmicos propostos.

Os escores cintilográficos de estresse foram semelhantes com o protocolo convencional e com o acelerado ($6,33 \pm 6,27$ vs $6,77 \pm 6,30$; $p = \text{NS}$), assim como a diferença entre os escores de estresse dos dois protocolos e os de repouso na análise automática das imagens ($2,50 \pm 3,61$ vs $2,73 \pm 3,41$; $p = \text{NS}$). Na análise realizada por um observador experiente os escores cintigráficos de estresse no protocolo convencional e no acelerado também foram semelhantes ($5,50 \pm 6,49$ vs $6,30 \pm 6,87$; $p = \text{NS}$), porém o escore somado de diferença foi maior no protocolo acelerado ($1,97 \pm 3,25$ vs $2,90 \pm 3,37$; $p = 0,027$).

Estes estudos demonstraram que a injeção precoce de atropina durante o estresse com dobutamina possibilita redução do tempo de exame sem modificar a segurança e a eficácia em atingir o objetivo proposto do estresse e sem diminuir a acurácia da CPM em relação ao protocolo convencional.

Summary

Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is a valuable tool for diagnosis and risk stratification of coronary artery disease.

Dobutamine (DOB) stress MPS has well-known diagnostic and prognostic values, and it is mainly indicated for patients in whom vasodilators such as dipyridamole or adenosine are contraindicated. However, the conventional protocol recommended for DOB is long and frequently associated with adverse effects.

The aim of this work was to compare two DOB stress protocols in patients with suspected or known coronary artery disease (CAD) undergoing gated MPS, who were unable to exercise appropriately and had contraindications for vasodilator stress.

Initially, 168 consecutive patients undergoing DOB-MPS were studied. Two protocols were randomly used with 84 patients in each group: progressive doses of DOB (steps of 10mg/kg/min at 3min intervals) up to 40mg/kg/min, aiming at reaching a minimum of 85% of the age corrected maximal predicted heart rate (HR), possibly adding atropine 0,5-2,0 mg to maximal DOB dose in case HR was not achieved (conventional protocol) or progressive doses of DOB aiming at the same HR, but adding atropine at the end of the first stage (accelerated protocol). We compared age, gender, risk factors for CAD, symptoms, history of myocardial infarction or revascularization, maximal HR, percentage of maximal predicted HR, rate-pressure product, incidence of adverse effects, ST changes and MPS scores.

Both groups had similar demographic and clinical characteristics. We did not observe significant differences between the groups regarding maximal HR, percentage of achieved maximal HR, rate pressure product, ST changes, incidence of normal scans and perfusion scores. In the 84 patients who underwent the accelerated protocol, the incidence of adverse effects was lower than in the conventional protocol, as well as DOB infusion duration (32,7% vs 54,5%; $p < 0,05$ and $8,47 \pm 2,17$ vs. $11,91 \pm 4,73$ min; $p < 0,001$, respectively).

Additionally, another study was performed with 30 patients consecutively and prospectively selected submitted to both stress protocols to validate scintigraphic results.

The accelerated protocol was again faster than the conventional protocol ($7,07 \pm 3,40$ min vs $11,80 \pm 1,30$ min; $p < 0,0001$), without increasing adverse effects and keeping the efficacy to achieve the hemodynamic parameters proposed.

The summed stress scores obtained by automatic analysis were similar in both protocols ($6,33 \pm 6,27$ vs $6,77 \pm 6,30$; $p = \text{NS}$), as well as the difference of the stress scores and the rest scores ($2,50 \pm 3,61$ vs $2,73 \pm 3,41$; $p = \text{NS}$). The summed stress scores from the accelerated protocol obtained from the analysis performed by an expert observer were again similar to the conventional protocol ($5,50 \pm 6,49$ vs $6,30 \pm 6,87$; $p = \text{NS}$), but the summed difference scores were higher with the accelerated protocol ($1,97 \pm 3,25$ vs $2,90 \pm 3,37$; $p = 0,027$).

These studies demonstrated that a new protocol with early atropine administration makes stress faster, without reducing safety, efficacy towards achieving the proposed goals of the stress and accuracy of MPS compared to the conventional protocol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Protocolo de estresse com dobutamina	Pg. 12
Figura 2 – Representação esquemática e apresentação final dos cortes tomográficos perpendiculares aos três eixos cardíacos: curto eixo, longo eixo vertical e longo eixo horizontal	Pg. 20
Figura 3 – Apresentação simultânea dos cortes tomográficos da base até o apex, nos três eixos cardíacos, em esforço e em repouso para interpretação	Pg. 21
Figura 4 - Exemplo de avaliação semiquantitativa da perfusão miocárdica utilizando escores	Pg. 22
Figura 5 – Frequência cardíaca nos pacientes randomizados para o protocolo convencional e acelerado de estresse com dobutamina	Pg. 27
Figura 6 – Frequência cardíaca basal dos pacientes submetidos aos dois protocolos de dobutamina	Pg. 29
Figura 7 - Comportamento da FC nos diferentes estágios dos protocolos de estresse com dobutamina de acordo com o número de pacientes em cada um deles	Pg. 30
Figura 8 – Comparação entre as médias da frequência cardíaca nos protocolos convencional e acelerado	Pg. 31
Figura 9 – Comparação entre as médias de FC no pico do estresse dos protocolos convencional e acelerado	Pg. 31
Figura 10 – Representação gráfica da ocorrência de sintomas no protocolo convencional	Pg. 33
Figura 11 – Representação gráfica da ocorrência de sintomas no protocolo acelerado	Pg. 34
Figura 12 – Representação gráfica da ocorrência de arritmias no protocolo convencional	Pg. 34
Figura 13 – Representação gráfica da ocorrência de arritmias no protocolo acelerado	Pg. 35
Figura 14 - Comportamento da FC durante o período de recuperação no protocolo convencional nos diferentes estágios	Pg. 36
Figura 15 - Comportamento da FC durante o período de recuperação no protocolo acelerado nos diferentes estágios	Pg. 36

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Parâmetros demográficos dos grupos randomizados estudados	Pg. 26
Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos durante o estresse randomizado com os dois protocolos	Pg. 26
Tabela 3 - Dados eletrocardiográficos e cintilográficos observados com os protocolos randomizados convencional e acelerado	Pg. 27
Tabela 4 - Efeitos adversos apresentados durante estresse farmacológico com dobutamina pelos dois protocolos randomizados	Pg. 28
Tabela 5 – Comportamento da FC nos diferentes estágios dos protocolos de estresse com dobutamina	Pg. 30
Tabela 6 – Comparação entre os valores de pressão arterial nos pacientes submetidos aos dois protocolos nas diferentes fases	Pg. 32
Tabela 7 – Efeitos colaterais observados durante os protocolos convencional e acelerado	Pg. 33
Tabela 8 – Frequência cardíaca nos diferentes estágios da recuperação dos protocolos convencional e acelerado	Pg. 35
Tabela 9 – Pressão arterial nos diferentes estágios da recuperação dos protocolos convencional e acelerado	Pg. 37
Tabela 10 – Escores cintigráficos obtidos pela análise automática	Pg. 37
Tabela 11 – Escores cintigráficos obtidos pela análise do observador experiente	Pg. 37
Quadro 1 – Resultados da CPM pela análise automática nos protocolos convencional e acelerado conforme classificação em cinco categorias	Pg. 38
Quadro 2 – Resultados da CPM pela análise do observador experiente nos protocolos convencional e acelerado conforme classificação em cinco categorias	Pg. 38
Quadro 3 – Correlação entre a ocorrência de laudos normais e anormais nos protocolos convencional e acelerado na análise automática	Pg. 39
Quadro 4 – Correlação entre a ocorrência de laudos normais e anormais nos protocolos convencional e acelerado na análise do observador experiente	Pg. 39

LISTA DE ABREVIATURAS

ACELERFC	Frequência cardíaca no protocolo acelerado
ACELERECFC	Frequência cardíaca durante a recuperação no protocolo acelerado
bpm	Batimentos por minuto
CAD	Coronary artery disease
Cols	Colaboradores
CONVENCFC	Frequência cardíaca no protocolo convencional
CONVENCREFC	Frequência cardíaca durante a recuperação no protocolo convencional
CPM	Cintigrafia de perfusão miocárdica
DAC	Doença arterial coronariana
DOB	Dobutamina
DOB	Dobutamine
DP	Duplo produto
FC	Frequência cardíaca
FCMP	Frequência cardíaca máxima prevista
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
HR	Heart rate
MPS	Myocardial Perfusion Scintigraphy
NS	Não significativo
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PTS	Pacientes
SDS	“Summed difference score” ou Escore somado de diferença
SPECT	“Single photon emission computed tomography”
SRS	“Summed rest score” ou Escore somado de repouso
SSS	“Summed stress score” ou Escore somado de estresse
Tc-99m MIBI	Tecnécio-99m sestamibi
Tl-201	Tálio-201
Vs	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

mcg	microgramas
kg	kilograma
min	minutos
%	percentual
-	menos
mg	miligramas
<	menor que
±	mais ou menos
=	igual a
>	maior que
mmHg	milímetros de mercurio
≥	maior ou igual a
dl	decilitros
mv	milivolts
s	segundos
mci	milicurie
cm	centímetros
keV	kiloelectronvolts
≤	menor ou igual a
mm	milímetros
n ou N ⁰	número

SUMÁRIO

Resumo	Pg. v
Summary	Pg. vii
Lista de figuras	Pg. ix
Lista de tabelas e quadros	Pg. x
Lista de abreviaturas	Pg. xi
Lista de símbolos	Pg. xii
1 INTRODUÇÃO	Pg. 1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
2.1 OS MÉTODOS DE ESTRESSE NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA	Pg. 4
2.2 A CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA	Pg. 6
2.2.1 A cintigrafia de perfusão miocárdica com dobutamina na avaliação da doença arterial coronariana	Pg. 9
3 OBJETIVOS	Pg. 15
4 PACIENTES E MÉTODOS	Pg. 16
4.1 ESTUDO RANDOMIZADO	Pg. 16
4.1.1 Estresse com dobutamina	Pg. 17
4.1.1.1 Estresse com dobutamina convencional	Pg. 18
4.1.1.2 Estresse com dobutamina acelerado	Pg. 18
4.1.2 Fase de repouso	Pg. 18
4.1.3 Cintigrafia miocárdica	Pg. 18
4.1.4 Análise estatística	Pg. 22
4.2 ESTUDO COM PACIENTES SUBMETIDOS AOS DOIS PROTOCOLOS DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA	Pg. 23
4.2.1 Estresse com dobutamina	Pg. 23
4.2.2 Fase de repouso	Pg. 24
4.2.3 Cintigrafia miocárdica	Pg. 24
4.2.4 Análise estatística	Pg. 25
5 RESULTADOS	Pg. 26
6 DISCUSSÃO	Pg. 40
6.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS	Pg. 40
6.2 LIMITAÇÕES	Pg. 44

7 CONCLUSÕES	Pg. 45
REFERÊNCIAS	Pg. 46
ANEXO	Pg. 57

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de óbito e doença incapacitante em países industrializados ou não. Uma porção significativa da DAC progride abruptamente de doença inaparente a infarto do miocárdio e possivelmente morte. DAC obstrutiva avançada frequentemente existe com poucos sintomas ou manifestações clínicas evidentes. Evidencia-se, portanto a necessidade de detecção e estratificação precoce desta doença.

A cardiopatia isquêmica pode ser identificada através de diferentes métodos diagnósticos, invasivos e não-invasivos, e que apresentam sensibilidade e especificidade variáveis. Os dois mais importantes determinantes de risco de morte cardíaca futura ou infarto do miocárdio em pacientes com DAC são a função ventricular esquerda e a extensão do miocárdio isquêmico.

A cintigrafia de perfusão miocárdica (CPM) pode, através da identificação da presença e extensão de defeitos de perfusão, ser usada para demonstrar a presença de DAC, estratificar o risco e orientar o manejo de pacientes com doença conhecida.

O exercício através de esteira ou bicicleta é a forma de estresse preferida por fornecer o maior número de informações adicionais à perfusão quanto aos sintomas do paciente, capacidade funcional, análise eletrocardiográfica e resposta hemodinâmica durante as atividades usuais^[1, 2]

Entretanto, muitos pacientes, especialmente os mais velhos, são incapazes de se exercitar ou têm contra-indicações ao exercício devido a distúrbios musculoesqueléticos, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou outras doenças sistêmicas. Além disso, aproximadamente 25 a 30% dos pacientes referidos para a cintilografia não conseguem realizar um estresse adequado com o exercício, o que pode reduzir significativamente a sensibilidade para detecção de doença coronária.^[3-5]

A cintigrafia de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico é uma alternativa útil aos pacientes com capacidade de exercício limitada.^[6-8] Os agentes de estresse farmacológico são classificados como vasodilatadores ou drogas inotrópicas/cronotrópicas. Os vasodilatadores comumente utilizados são o dipiridamol e a adenosina e o principal agente inotrópico/cronotrópico utilizado para CPM é a dobutamina (com ou sem atropina). Adenosina, dipiridamol e dobutamina (DOB) têm sensibilidade e especificidade similares para o diagnóstico de DAC. Dipiridamol ou adenosina é usualmente a primeira escolha de estresse farmacológico associado à CPM. Porém, a CPM após estresse com DOB tem seus valores diagnóstico e prognóstico comprovados^[1, 9, 10], sendo especificamente indicada nos seguintes grupos: pacientes com contra-indicações ao uso de vasodilatadores; pacientes com

doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma; pacientes em uso de xantinas ou que ingeriram cafeína nas últimas 24 horas.^[2, 11]

O protocolo usado para infusão da DOB como estresse farmacológico não é universal, sendo a dosagem variável conforme a experiência e segurança de cada serviço. Os protocolos em geral iniciam-se com uma infusão de 5 a 10 mcg/kg/min, aumentando a infusão em 10 mcg/kg/min a cada 3 a 5 min com uma dose máxima de 30 a 50 mcg/kg/min; com injeção do radionuclídeo no pico do estresse^[12, 13].

A DOB não possui um efeito cronotrópico muito intenso, portanto muitas vezes não se consegue atingir a frequência cardíaca submáxima, sendo efetuada a adição de atropina, 0,2 a 0,5 mg a cada 1 a 3 min com uma dose máxima de 1 a 2 mg, para aumentar a frequência cardíaca e melhorar a sensibilidade para detecção de isquemia miocárdica.

A DOB é segura e bem tolerada por pacientes submetidos à imagem de perfusão, incluindo idosos e pacientes que recebem atropina. Porém, os protocolos convencionais recomendados para estresse com DOB são demorados, com efeitos adversos frequentes e comumente necessitam que seja realizada administração de atropina para se atingir a frequência cardíaca submáxima prevista para a idade (FCMP).

Alguns estudos já foram realizados com protocolos alternativos de DOB como estresse associado ao ecocardiograma^[14-17]. Porém não foram realizados estudos semelhantes associados à CPM.

A administração precoce de atropina como protocolo alternativo de estresse com DOB associado à CPM é bastante atraente pela possibilidade de reduzir-se o tempo do exame e os efeitos adversos associados a altas doses de DOB, aparentemente sem perda de informações no resultado do exame. Essa técnica vem sendo empregada associada à ecocardiografia de estresse^[18-21], mesmo com a possibilidade de perda de dados prognósticos como o aparecimento de isquemia com baixa dose da droga. Porém, as reais vantagens e desvantagens dessa técnica, particularmente em relação aos efeitos sobre as repostas tensional e cronotrópica, duração e resultado do teste, dose total de dobutamina e incidência de efeitos adversos não são totalmente conhecidos.

Os estudos aqui apresentados visaram a avaliação destas variáveis e também a validação de um novo protocolo de estresse com dobutamina/atropina quanto aos resultados cintigráficos obtidos, em relação ao protocolo convencional. Foram realizados dois estudos, tendo em um deles sido feita a comparação de forma randomizada entre dois protocolos de estresse com dobutamina em pacientes encaminhados para a realização de CPM. No outro

estudo, a comparação entre os protocolos foi feita nos mesmos pacientes que realizaram os dois protocolos.

Ambos os protocolos possuem respaldo científico quanto à sua segurança e eficácia, porém até o presente momento não existem estudos disponíveis, que sejam conhecidos pelos autores, onde os pacientes tenham realizado os dois tipos de estresse e tenham tido suas imagens cintigráficas comparadas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 OS MÉTODOS DE ESTRESSE NA AVALIAÇÃO DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

A avaliação de pacientes com suspeita clínica de DAC é um constante desafio na prática clínica. A história clínica permanece sendo fundamental no processo diagnóstico desta doença.

Diferentes métodos diagnósticos, invasivos e não-invasivos, e que apresentam sensibilidade e especificidade variáveis podem auxiliar na identificação da cardiopatia isquêmica. Um outro importante aspecto na avaliação do paciente com DAC documentada é a estimativa de risco de eventos cardíacos subseqüentes.

Os métodos mais utilizados atualmente para estas avaliações são o eletrocardiograma, a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial contínua, o ecocardiograma basal, o ecocardiograma de estresse e com contraste, a cintilografia miocárdica de perfusão associada ou não à avaliação da função ventricular esquerda, a tomografia por emissão de pósitrons, a ressonância magnética, a tomografia helicoidal e a arteriografia coronariana. Apesar da cineangiocoronariografia ser considerada o “padrão-ouro” para diagnóstico de DAC, ela não possui a capacidade de avaliar funcionalmente a doença quando presente.

Os testes de estresse através do exercício ou farmacológico se tornaram nos últimos 50 anos uma modalidade de importância considerável na avaliação de DAC suspeita ou conhecida e na avaliação do efeito terapêutico das drogas de ação cardiovascular.

Quando utilizados para fins de diagnóstico, os testes de estresse apresentam-se primariamente indicados em pacientes com probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana intermediária (variavelmente definida como entre 25 e 75% ou entre 10 e 90%)^[22-24].

Os testes de estresse podem ser realizados utilizando-se eletrocardiografia com ou sem imagem associada. O teste ergométrico é um exame não-invasivo simples amplamente utilizado para fins de diagnóstico e prognóstico de doença arterial coronariana, no entanto, sua especificidade é insatisfatória em alguns subgrupos, como por exemplo nos hipertensos, por apresentar uma alta taxa de resultados falso-positivos.^[25] Além disso, um número significativo de pacientes pode ter um teste não-diagnóstico devido a alterações no eletrocardiograma basal ou inabilidade em atingir níveis de esforço suficientes. Um exame de imagem associado ao estresse geralmente está indicado nestes pacientes.^[26]

As duas modalidades de imagem associada a estresse mais difundidas são a ecocardiografia e a cintigrafia de perfusão miocárdica. A ressonância magnética cardíaca é menos utilizada, tendo sido estudada mais intensamente nos últimos anos e demonstrado também alta acurácia para detecção de DAC.^[27-33]

A magnitude da isquemia pode ser dada quantitativa ou semiquantitativamente por estes métodos. A isquemia pode ser localizada pela CPM, pelo ecocardiograma ou pela ressonância magnética, mas não pela eletrocardiografia.^[1]

Os testes provocativos de isquemia podem ser utilizados também para avaliação prognóstica de pacientes com DAC suspeita ou documentada. Parâmetros como capacidade funcional, magnitude da isquemia detectada através do eletrocardiograma de esforço^[34], de alterações de contratilidade segmentar ou de defeitos de perfusão nos métodos de imagem são informações úteis para esta avaliação.^[1]

O teste ergométrico sob esteira ou bicicleta sintoma-limitado é a forma de estresse preferida durante os exames de imagem por fornecer informações quanto aos sintomas do paciente, capacidade funcional e resposta hemodinâmica durante as atividades usuais.^[1, 2] Porém, o teste ergométrico só pode ser realizado em pacientes capazes de se exercitar adequadamente. A incapacidade de realizar um teste de esforço é por si própria, um fator prognóstico negativo em pacientes com DAC. Assim, pacientes que necessitam da realização de estresse farmacológico tem um risco maior de eventos do que aqueles que se submetem ao estresse com exercício, mesmo se o exame com estresse farmacológico se apresenta normal.^[35]

A ecocardiografia com DOB possui elevada acurácia na identificação da DAC em pacientes incapazes de se exercitarem. É um exame relativamente seguro em pacientes selecionados e seus efeitos colaterais são rapidamente revertidos com o término da infusão ou a administração de betabloqueadores. É possível identificar a presença de viabilidade miocárdica. A ecocardiografia com esforço fornece múltiplos parâmetros como função global e regional, tamanho das cavidades, espessamento de paredes e função valvar.^[36] Vários estudos comprovaram que um resultado normal durante a ecocardiografia de estresse com DOB resulta em uma taxa anual de eventos cardíacos maiores de 1 a 3%.^[26] Apesar da ecocardiografia com estresse farmacológico poder também ser realizada com dipiridamol, dá-se preferência ao uso da DOB evitando desta forma a perda de informações importantes como o aparecimento de isquemia durante infusão de baixa dose da medicação, que já foi demonstrado ser um marcador altamente específico de doença arterial coronariana severa.^[37]

É fundamental a obtenção de boa janela ecocardiográfica, em geral mais difícil de ser obtida em obesos ou portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica. A interpretação do

exame é subjetiva, necessitando de extensa experiência do observador, sendo também um exame trabalhoso. O uso de betabloqueadores diminui a sensibilidade do exame para detecção de isquemia miocárdica.^[38, 39] Existem também evidências de que o uso de bloqueadores de canal de cálcio ou nitrato altere o valor preditivo do exame. Um teste positivo em uso dessas drogas anti-isquêmicas apresenta pior prognóstico, e um exame negativo é menos benigno.^[39] Recomenda-se, portanto a retirada da terapia anti-isquêmica por no mínimo 12 horas antes do exame, a menos que o risco de síndrome isquêmica aguda ou hipertensão não controlada seja considerado alto. No entanto, para pacientes com DAC conhecida, a continuação da terapia anti-isquêmica pode ser orientada se o objetivo clínico é testar a eficácia da terapêutica.

2.2 A CINTIGRAFIA DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

A CPM é um exame não-invasivo, de ampla aplicação clínica na avaliação da DAC em consequência de elevada sensibilidade e especificidade, trazendo importantes informações diagnósticas e também prognósticas. Geralmente boa concordância é encontrada entre os achados de perfusão com radionuclídeos e a cineangiocoronariografia.

O radiofármaco distribui-se no miocárdio em proporção ao fluxo sanguíneo coronariano permitindo, portanto a determinação do fluxo sanguíneo relativo em várias regiões do coração, identificando-se a presença e extensão dos defeitos de perfusão pela diferença da reserva de fluxo entre o miocárdio suprido por uma artéria coronariana estenótica e aquele irrigado por artérias com doença menos severa ou inexistente. A CPM baseia-se, portanto no princípio de que a heterogeneidade de fluxo nos leitos vasculares coronarianos pode ser detectada como defeito de perfusão.

Apresenta potenciais vantagens em relação ao teste ergométrico convencional, pois a perfusão miocárdica é avaliada diretamente e não depende do eletrocardiograma para diagnosticar-se isquemia. A CPM realmente tem fornecido resultados mais favoráveis que o teste de esforço convencional. A cintigrafia de esforço com tálio-201 (Tl-201) ou tecnécio-99m sestamibi (Tc-99m MIBI) é superior ao teste ergométrico isolado na detecção de doença coronariana, na identificação de doença multivascular e na localização de vasos doentes tanto em pacientes com ou sem eletrocardiograma de repouso normais.^[40]

A CPM associada ao teste de esforço é a modalidade de estresse preferida e traz informações adicionais à investigação de isquemia, com importante valor diagnóstico e prognóstico como avaliação da capacidade funcional pela carga de esforço atingida, tempo de

duração do teste, frequência cardíaca alcançada, duplo produto, comportamento da pressão arterial, presença de sintomas e resposta eletrocardiográfica.^[1, 2, 41, 42]

Para a realização de um teste ergométrico satisfatório o paciente deve ser apto a atingir os objetivos-alvos, pois a incapacidade em atingir 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade é considerada inadequada se o exame se apresenta negativo, pois pode subestimar a presença e/ou a severidade da DAC. Ou seja, além de reduzir a ocorrência de sintomas e alterações eletrocardiográficas, um exercício submáximo pode diminuir a acurácia da cintigrafia de esforço, levando a uma estratificação inadequada.^[3, 4]

Para pacientes incapazes de se exercitarem adequadamente, especialmente idosos e pacientes com doença vascular periférica, problemas osteoarticulares, obesidade mórbida e aqueles limitados por dispnéia, pode ser realizado estresse farmacológico com vasodilatadores como dipiridamol e adenosina ou com drogas inotrópicas positivas como dobutamina ou arbutamina para a obtenção das imagens de perfusão.^[43, 44] Os resultados obtidos com estresse farmacológico são comparáveis aos obtidos com esforço físico^[10, 45-48] e estima-se que pelo menos 30% dos exames de CPM sejam realizados com estresse farmacológico.^[49] A incapacidade de realizar um teste de esforço é, por si só, um fator prognóstico negativo, representando um subgrupo de pacientes com maior risco de eventos cardíacos futuros, comparando-se com pacientes com capacidade de exercitar-se, mesmo na presença de imagem de perfusão normal.^[50] Em geral, há neste subgrupo um maior número de comorbidades; são pacientes em geral mais idosos, diabéticos, mulheres e com DAC prévia.

Em relação à acurácia dos diferentes agentes farmacológicos, foi realizada uma metanálise de 82 estudos, envolvendo-se 10817 pacientes com dados angiográficos documentados que foram submetidos à ecocardiografia ou cintigrafia de perfusão miocárdica utilizando adenosina, dipiridamol ou DOB. Quando usados para CPM, as três drogas apresentaram sensibilidade e especificidade semelhantes para o diagnóstico de DAC.^[51]

O uso de vasodilatadores como adenosina ou dipiridamol é o estresse de escolha para a CPM em pacientes incapazes de se exercitarem ou na presença de bloqueio de ramo esquerdo. Essas drogas produzem vasodilatação coronariana mediada pelos receptores A_{2A} de adenosina e podem induzir hiperemia e detecção de diferenças na reserva de fluxo coronariano entre os territórios vasculares estenosados e normais. Detecta, portanto isquemia pelo fenômeno de roubo coronariano.^[52] É um tipo de estresse seguro em pacientes selecionados e os efeitos colaterais são prontamente revertidos ao término da infusão ou pela administração de aminofilina. Não possui a propriedade de avaliar a capacidade funcional e apresenta alterações eletrocardiográficas com menor frequência que o teste ergométrico.

Recomenda-se descontinuar o uso de medicações contendo teofilina e cafeína por 72 e 24 horas respectivamente antes do exame com vasodilatadores pela possibilidade de se alterar a resposta hemodinâmica, apesar de haver estudo questionando esta ação.^[53, 54] Adenosina e dipiridamol estão contra-indicados em pacientes hipotensos (ambas as drogas podem causar hipotensão), doença do nó sinusal, bloqueio atrioventricular de alto grau, em pacientes em uso de dipiridamol oral e com hiperreatividade das vias aéreas, pois ambas as drogas estimulam os receptores de adenosina A1, A2B e A3, os quais parecem estar relacionados ao broncoespasmo.^[55, 56] Novos vasodilatadores encontram-se em desenvolvimento, como os agonistas seletivos dos receptores A2A regadenoson e binodeson, podendo reduzir os efeitos pulmonares e bradicárdicos desses fármacos.^[57, 58]

A CPM é particularmente útil no diagnóstico de doença coronariana em pacientes com eletrocardiogramas de repouso anormais, como na presença de hipertrofia e sobrecarga ventricular esquerda, bloqueio de ramo esquerdo e impregnação digital. Em populações homogêneas de pacientes sintomáticos, a magnitude da depressão do segmento ST em teste de esforço sintoma-limitado se correlaciona bem com a extensão de isquemia analisada quantitativamente na CPM. Em populações mistas, nas quais a proporção de alterações falso-positivas do segmento ST aumenta, maior confiança é atribuída à cintigrafia de perfusão com tálcio para verificar a presença e magnitude da isquemia.^[59]

Estudos de custos^[60, 61] sugerem que a estratégia de utilização do estudo de perfusão miocárdica para a decisão quanto a realização da cinescintigrafia é economicamente benéfica sem acarretar em prejuízo ao prognóstico do paciente.

A cintigrafia com Tl-201^[7, 62, 63], Tc-99m MIBI^[6, 8] ou Tc99m-tetrofosmin^[64] provê informação importante em relação ao prognóstico. Seu valor prognóstico a médio prazo foi demonstrado em populações de probabilidade de doença coronariana alta^[65], intermediária^[66, 67], baixa^[68] e muito baixa^[69]. Foi demonstrado principalmente que os achados da CPM refletem o significado hemodinâmico e funcional da estenose coronariana e portanto oferece informação importante. A CPM com Tl-201 e aquisição tomográfica também demonstrou adicionar informações importantes aos achados clínicos, ergométricos e cineangiocoronariográficos.^[65, 66]

O valor prognóstico da CPM a curto e médio prazo está estabelecido: após uma cintigrafia normal, a ocorrência anual de eventos cardíacos maiores tipo morte ou infarto agudo do miocárdio é menor que 1% após o exame.^[8, 67, 70, 71] Inversamente, quanto maiores os defeitos de perfusão, maior a probabilidade de eventos futuros.^[68, 72] Defeitos fixos refletem a

quantidade de miocárdio irreversivelmente lesado e disfunção ventricular, e os defeitos reversíveis são mais preditivos de eventos isquêmicos futuros.^[68, 72]

A CPM com estresse farmacológico parece apresentar utilidade para avaliação prognóstica semelhante à CPM com esforço.^[35, 73] Existem dados comprovando a eficácia do exame com dipiridamol^[74-76], adenosina^[77] e DOB.^[9, 11, 78-80]

A CPM com aquisição tomográfica, ao medir a extensão e a severidade da isquemia induzida, é comumente usada para estratificar o risco de pacientes com DAC estável e para guiar a decisão terapêutica.^[1, 81], selecionando pacientes para revascularização.^[60, 67, 68]

São citadas como potenciais desvantagens da CPM o custo elevado, o tempo de duração do exame, a exposição à radiação, a possibilidade de exames errôneos por artefatos de atenuação, principalmente mama em mulheres e diafragma em homens, a necessidade de equipamento especializado e pessoal treinado e a baixa especificidade na presença de bloqueio de ramo esquerdo.^[82]

2.2.1 A cintigrafia de perfusão miocárdica com dobutamina na avaliação da doença arterial coronariana

A DOB é uma catecolamina sintética, desenvolvida por Tuttle e Mills,^[83] que é predominantemente beta-1 agonista (beta1>beta2>alfa).^[84, 85] Ela aumenta a contratilidade miocárdica (inotropismo), a frequência cardíaca (cronotropismo) e o débito cardíaco, resultando em aumento da demanda miocárdica de oxigênio, de forma similar a que ocorre no exercício e vasodilatação secundária. Pode aumentar a pressão arterial sistólica, no entanto, seu efeito estimulante beta-2 pode levar a hipotensão. O início de ação é dentro de um a dois minutos de infusão intravenosa, a meia-vida de eliminação é de 2,4 min após a suspensão da infusão contínua ela é metabolizada dentro de 10 a 12 min.^[86, 87] Em um relato, na dose de 20 mcg/kg/min, houve um aumento significativo na pressão arterial sistólica (média de 12 mmHg) e em 40 mcg/kg/min, a média da frequência cardíaca foi de 120 a 125 bpm.^[10]

Além de sua utilidade em situações de baixo débito cardíaco, pode ser utilizada associada à CPM ou à ecocardiografia, sendo o principal agente inotrópico/cronotrópico utilizado nesta modalidade, com ou sem atropina. Outra catecolamina desenvolvida apenas para o uso como agente estressante é a arbutamina, porém são mais escassos os trabalhos com o uso desta droga e seu uso ainda não está difundido em nosso meio.^[88, 89]

Existem na literatura, dados significativos que confirmam a utilidade da DOB associada à CPM tanto com objetivo de diagnóstico^[9, 10, 90, 91] como de prognóstico.^[11, 50, 78-80] Em geral, sua

acurácia é comparável à das imagens de perfusão com exercício ou com o uso de vasodilatadores. Porém, a experiência com essa metodologia é sem dúvida inferior. É descrito também que a DOB provoca um aumento de fluxo de pelo menos 2 a 3 vezes o fluxo basal, suficiente para provocar heterogeneidade no exame com radionuclídeos de forma semelhante ao que ocorre no exercício, porém segundo alguns estudos, menos intenso que o aumento com dipiridamol e adenosina^[92, 93] e, portanto, seria menos adequada para CPM. Estudo mais recente contraria este achado^[94], no entanto, o uso da DOB está restrito a pacientes com contra-indicação ao exercício e aos vasodilatadores.^[53]

Em estudo experimental em cães, realizado por Calnon et cols, a captação de Tc-99m sestamibi, na presença de estenose coronariana induzida, subestimou a heterogeneidade de fluxo causada pela infusão de DOB.^[93] Porém, estudos clínicos não confirmaram este achado.

Em uma avaliação de 1014 pacientes de 20 estudos, a CPM com DOB para diagnóstico de DAC apresentou sensibilidade e especificidade de 88 e 74% respectivamente. Quando comparada com a ecocardiografia com DOB, a CPM apresentou-se mais sensível, porém menos específica. A sensibilidade para detecção de DAC em pacientes com doença de um, dois ou três vasos foi de 84, 95 e 100%, respectivamente.^[9]

Em um relato de 392 pacientes com dor torácica, o principal preditor de eventos cardíacos maiores foi um padrão de perfusão anormal na CPM com DOB e um defeito reversível acrescentou informação prognóstica importante. A taxa anual de eventos em pacientes sem defeitos de perfusão, com defeitos de perfusão fixos isolados, defeitos reversíveis isolados, e defeitos fixos associados a reversíveis foi 0,8, 6,8, 8,1 e 11,6, respectivamente.^[79] Já foi demonstrado também um valor adicional prognóstico da CPM com dobutamina em relação aos dados clínicos mantido por 8 anos de seguimento.^[95]

A CPM com dobutamina e a ecocardiografia de estresse com DOB parecem ter valores preditivos equivalentes.^[95-97] Isso foi demonstrado em um estudo de 301 pacientes incapazes de se exercitarem e que foram submetidos tanto a CPM com DOB quanto à ecocardiografia com DOB; os testes foram normais em 66 e 60% dos pacientes, respectivamente. Em um seguimento médio de sete anos, ocorreram 43 mortes cardíacas (14%) e 121 pacientes com eventos cardíacos (morte cardíaca, infarto do miocárdio, ou revascularização miocárdica, 40%). Os resultados de valores preditivos para CPM com DOB e ecocardiografia com DOB foram os seguintes: para morte cardíaca anual com um exame normal, 0,7 e 0,6%, com um exame anormal, 2,6 e 2,8% respectivamente e para eventos cardíacos anuais, com um exame normal, 3,6 e 3,3% e com um exame anormal, 6,5 e 6,9%, respectivamente.^[95]

Em idosos acima de 65 anos, a CPM com DOB teve sua aplicabilidade demonstrada, onde foi possível atingir a frequência cardíaca-alvo ou uma resposta isquêmica em 95% dos pacientes.^[98] Também em mulheres, a CPM com DOB normal apresenta excelente prognóstico a médio prazo.^[80]

Porém, pela maior incidência de efeitos colaterais e pela potencial redução na eficácia de captação do radiotraçador^[93, 99], a CPM com DOB como já descrito é realizada em menor frequência que o estresse com vasodilatador. Seu uso está indicado especificamente nos seguintes subgrupos de pacientes que não podem exercitar-se: alérgicos a vasodilatadores; portadores de doença broncoespástica (asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, sendo sua principal indicação)^[100], bloqueio atrioventricular de alto grau e pacientes que receberam teofilina ou ingeriram cafeína nas últimas 24 horas antes do exame (ambos são antagonistas dos receptores de adenosina e podem interferir com os resultados de imagem).^[101-103]

São consideradas contra-indicações ao estresse de perfusão com DOB: arritmias ventriculares; infarto do miocárdio recente (um a três dias); angina instável; obstrução do trato de saída do ventrículo esquerdo hemodinamicamente significativa; aneurisma de aorta ou dissecação aórtica; hipertensão arterial sistêmica não controlada e hipersensibilidade à DOB.

Durante o estresse com DOB, a terapia com betabloqueadores pode atenuar, ou em alguns casos, impossibilitar a evidência de isquemia miocárdica.^[38] Portanto, os betabloqueadores devem ser suspensos 48 horas antes do exame quando utilizado para fins de diagnóstico de DAC. Em relação a outras drogas como nitratos ou bloqueadores dos canais de cálcio, não existem dados disponíveis para afirmar que interfiram nos resultados da imagem de perfusão após estresse com DOB.

A administração de DOB deve ser realizada sob bomba infusora para controle do fluxo e em veia calibrosa com o paciente em posição supina durante todo o exame. Seu início de ação ocorre em 1-10 minutos após o início de sua administração e o pico do efeito em 10 a 20 minutos; é metabolizada nos tecidos e no fígado em metabólitos inativos. Sua meia vida de eliminação é de 2 minutos e é excretada pela urina como metabólitos.

Os protocolos convencionais de DOB iniciam-se com a infusão da droga na dose de 5 a 10 mcg/kg/min, até um máximo de 30 a 50 mcg/kg/min; em geral, cada estágio do exame dura 3 minutos, com injeção do radiotraçador no pico do estresse (figura 1). As doses escalonadas de DOB são administradas para se aumentar a demanda miocárdica de oxigênio através dos efeitos inotrópico e cronotrópico positivos.

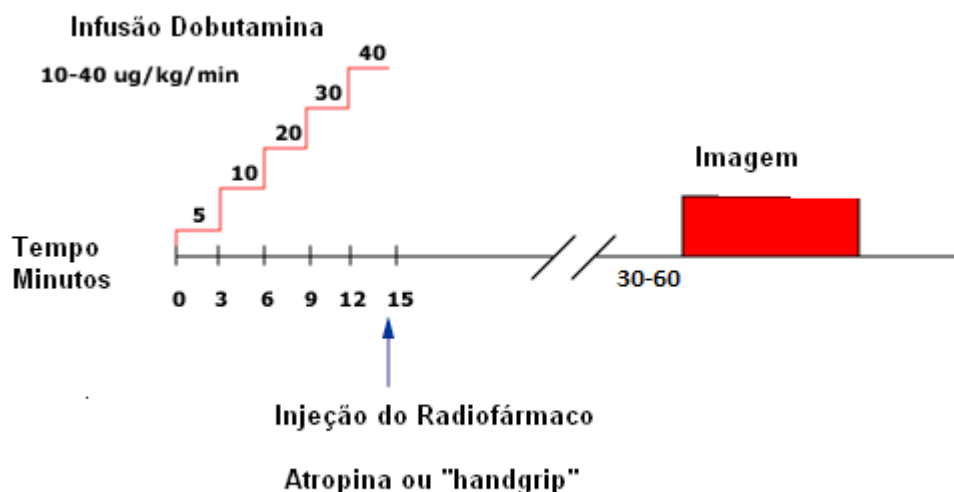


Figura 1 – Protocolo de estresse com dobutamina.

Os motivos de interrupção da infusão de DOB são os seguintes: atingir-se frequência cardíaca acima de 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade (FCMP); PA sistólica > 230 mmHg ou uma PA diastólica > 130 mmHg; queda na PA sistólica para níveis < 80 mmHg; angina severa ou outros sintomas intoleráveis; depressão progressiva do ST > 2mm além do eletrocardiograma basal; taquicardia ventricular sustentada ou não-sustentada (> 5 batimentos); taquicardia supraventricular ou fibrilação atrial; aparecimento de bloqueio atrioventricular 2:1 ou completo.

Em uma revisão de 1118 pacientes que foram submetidos à ecocardiografia de estresse com DOB, as principais razões para o término do teste foram: o alcance da frequência-alvo (52%), a administração da dose máxima (23%), e o desenvolvimento de angina (13%).^[100] Apenas 3% do teste terminaram por efeitos colaterais não-cardíacos.

O aumento adequado da frequência cardíaca (FC) é realmente importante, pois a incapacidade em atingir a frequência-alvo diminui a acurácia diagnóstica da CPM^[3, 104] e é um preditor independente de morte e infarto do miocárdio.^[50]

Na ausência de contra-indicações, o uso da atropina é recomendado para pacientes que não consigam atingir a FC submáxima ideal para a idade, aumentando a precisão diagnóstica do exame^[105] e mantendo a segurança do protocolo de estresse com dobutamina^[12, 18, 100]. Algumas vezes, utiliza-se exercício isométrico com “hand-grip” nos últimos estágios de infusão de DOB para aumentar a resposta cronotrópica^[106]. O exercício de elevação de perna realizado no último estágio da infusão de DOB também já foi demonstrado ser capaz de reduzir a necessidade da administração de atropina.^[107]

A atropina é um antagonista colinérgico que bloqueia a ação da acetilcolina nos sítios parassimpáticos no músculo liso, nas glândulas secretórias e no sistema nervoso central. Ela aumenta o débito cardíaco e diminui as secreções. Seu início de ação intravenoso é rápido e tem sido relatado o alcance da FCMP em 73% a 95% dos pacientes durante o protocolo convencional de estresse com DOB.^[9, 12, 98, 101, 108] Seu uso também já foi proposto em pacientes que não atingiram 85% FCMP em esforço físico associado à CPM com resposta cronotrópica e diagnóstica satisfatórias, sem complicações maiores.^[109]

São consideradas contra-indicações ao uso da atropina, o glaucoma de ângulo fechado, a retenção urinária ou obstrução prostática, miastenia gravis e distúrbios gastrointestinais obstrutivos.

Sabe-se que a perfusão miocárdica ocorre predominantemente na diástole e que na vigência de uma obstrução coronariana, o componente sistólico da perfusão pode ser totalmente abolido, pois a pressão de perfusão distal à obstrução é menor do que a pressão sistólica parietal do ventrículo esquerdo. Com isso, o tempo diastólico passa a ser um importante determinante da perfusão miocárdica, principalmente em relação ao subendocárdio.^[110] Dentre os fármacos disponíveis, a atropina parece ser um dos únicos dotados de atuar nessa propriedade potencialmente importante no desencadeamento da isquemia miocárdica^[111] Conrad^[112], em interessante estudo sobre os efeitos da atropina no tempo diastólico, verificou que mesmo pequenos aumentos da FC induzidos pela ação da atropina, no caso já a partir de um incremento de 12 batimentos, foram capazes de diminuir significativamente o tempo de perfusão diastólica.

A combinação de atropina e DOB produz hiperemia, com um aumento de mais de 5 vezes no fluxo sanguíneo comparado ao fluxo basal^[94]. Essa alteração pode ser comparável em magnitude àquela induzida por dipiridamol e adenosina.^[94, 113]

O estresse com DOB geralmente é seguro e bem tolerado pelos pacientes, mesmo em idosos e em pacientes que recebem atropina^[9, 10, 18, 98, 100] Ao contrário do dipiridamol e da adenosina, a DOB pode ser utilizada com segurança em pacientes com doença obstrutiva das vias aéreas. No entanto, efeitos colaterais cardíacos ou não-cardíacos podem ocorrer.

No estudo de Mertes e cols., os efeitos colaterais mais freqüentemente relatados foram náusea (8%), ansiedade (6%), cefaleia (4%) e tremor (4%).^[100] Complicações sérias como fibrilação ventricular ou infarto do miocárdio ocorrem em aproximadamente 1 em 2000 estudos.^[13]

Podem ocorrer arritmias, particularmente batimentos ventriculares e supra-ventriculares prematuros, e ocorrem em 8 a 19% dos pacientes.^[18, 100] Arritmias ventriculares podem ocorrer

em até 6% dos pacientes^[9] mais comumente em pacientes com história de taquiarritmia e disfunção ventricular esquerda. Fibrilação atrial sustentada e taquiarritmias ventriculares, incluindo taquicardia ventricular não-sustentada, podem ocorrer, especialmente em pacientes com disfunção de ventrículo esquerdo ou doença arterial coronariana severa; essas arritmias em geral são bem toleradas e usualmente não requerem tratamento.^[100]

Dor torácica ocorre em 20% dos pacientes, sendo mais freqüente em pacientes com história de angina ou infarto recente.^[100] No entanto, complicações sérias devido a isquemia miocárdica são raras. Em uma revisão de 4000 pacientes, houve apenas um caso de infarto do miocárdio não-fatal.^[18] A isquemia miocárdica é efetivamente tratada com a interrupção da infusão de DOB, nitrato sub-lingual e uso de agentes betabloqueadores de ação curta.^[100] A DOB também pode induzir obstrução da parte média da cavidade ventricular esquerda e do trato de saída.^[114-116]

Efeitos colaterais cardíacos menores incluem náuseas, ansiedade, cefaleia, tremores e urgência urinária^[100]. Um ou mais destes ocorrem em aproximadamente 26% dos pacientes e levam a interrupção do teste em aproximadamente 3% dos casos.

Alterações eletrocardiográficas isquêmicas são mais comuns com DOB comparando-se com o estresse com vasodilatadores e estão associadas a um risco aumentado de eventos cardíacos futuros.^[50] Elevações transitórias do segmento ST durante o exame geralmente são vistas em pacientes com doença arterial coronariana subjacente, porém também podem ser causadas por vasoespasmo.

Os protocolos convencionais de DOB são demorados e freqüentemente necessitam da administração de atropina ao seu final. A diminuição do tempo de infusão da droga poderia tornar o exame mais rápido, melhorando sua relação custo-benefício, desde obviamente que a acurácia obtida com o protocolo convencional de infusão da medicação seja mantida. A estratégia de realizar injeção precoce de atropina na realização do ecocardiograma de estresse com DOB têm sido proposta para reduzir a duração do teste e a incidência de efeitos adversos, como reaceleração paradoxal sinusal e hipotensão.^[19, 117] Porém, os estudos disponíveis com protocolos que visam a diminuição do tempo de infusão de DOB durante o estresse farmacológico foram realizados associados à ecocardiografia, não havendo portanto avaliação destes protocolos associados à CPM.

Em função dos dados apresentados, evidencia-se a necessidade de validação do uso de um novo protocolo de estresse acelerado de DOB associado à CPM quanto às reais vantagens e principalmente aos achados das imagens de perfusão.

3 OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo primário comparar dois protocolos de estresse com dobutamina em pacientes randomizados e no mesmo paciente quando encaminhados a cintigrafia de perfusão miocárdica quanto à segurança e eficácia, observando-se as seguintes variáveis:

- 1 – duração do exame;
- 2 – efeitos adversos;
- 3 - resposta hemodinâmica (frequência cardíaca atingida, alterações na pressão arterial sistólica e diastólica);
- 4 - achados eletrocardiográficos.

O objetivo secundário deste trabalho foi validar um novo protocolo de estresse com dobutamina quanto à acurácia em relação ao já consagrado protocolo convencional durante a cintigrafia de perfusão miocárdica, comparando-se a capacidade de induzir defeitos de perfusão em dois protocolos de estresse com dobutamina em pacientes encaminhados para a realização de cintigrafia de perfusão miocárdica e comparando-se os escores cintigráficos observados em um subgrupo de 30 pacientes submetidos aos dois protocolos de estresse com dobutamina.

4 PACIENTES E MÉTODOS

O Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) aprovou a realização deste estudo, e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

O trabalho consistiu na realização de dois estudos em Serviços de Medicina Nuclear localizados em dois hospitais, incluindo pacientes internados e ambulatoriais encaminhados à cintigrafia de perfusão miocárdica com dobutamina.

Foram considerados como critérios de inclusão: a impossibilidade de exercitar-se adequadamente e a contra-indicação ao uso de dipiridamol (hiperreatividade brônquica ou bloqueio atrioventricular).

Foram considerados como critérios de exclusão: idade menor que 18 anos, presença de bloqueio de ramo esquerdo, fibrilação atrial, a contra-indicação ao uso da atropina (glaucoma, doença prostática obstrutiva ou obstrução gastrointestinal e miastenia gravis) e ao uso da DOB (insuficiência cardíaca descompensada, síndrome coronariana aguda, pressão arterial sistólica basal acima de 190 mmHg ou abaixo de 85 mmHg e estenose aórtica significativa).

4.1 ESTUDO RANDOMIZADO

Foi realizado inicialmente um estudo onde foram selecionados prospectivamente de janeiro de 2005 a março de 2006, 168 pacientes consecutivos com doença coronariana suspeita ou diagnosticada encaminhados por seus médicos-assistentes à realização de CPM após estresse com DOB, no laboratório de Medicina Nuclear do Hospital São Lucas.^[118]

Os pacientes foram randomizados para um dos dois protocolos de estresse, constituindo-se dois grupos. Foram empregados aleatoriamente dois protocolos de estresse: convencional e acelerado.

Os pacientes foram orientados a fazer jejum após meia-noite e, para exames realizados no período da tarde, fazer jejum de 4 horas. Antecedendo o início de cada exame, os pacientes receberam informações a respeito dos estudos, assinaram termo de consentimento, foram colhidos dados demográficos, de história clínica e de uso de medicamentos e foi realizado exame físico sumário. Os seguintes dados foram colhidos junto ao paciente: nome completo, idade, data de nascimento, sexo, endereço, telefone de contato, peso, altura, medicação em uso, infarto do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização miocárdica ou angioplastia prévia, fatores de risco (tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, história familiar de DAC) e indicação do exame. Hipertensão arterial foi definida como história de uso

de medicações anti-hipertensivas ou pressão arterial (PA) \geq 140/90 mmHg; diabetes mellitus foi definido pela história e/ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais; dislipidemia foi considerada quando havia uso de hipolipemiantes ou colesterol total acima de 240 mg/dl e infarto do miocárdio pela história ou por dados de prontuário.

No Hospital São Lucas, foi solicitada se possível, a suspensão das medicações anti-isquêmicas 48 horas antes da realização da fase de estresse da CPM.

4.1.1 Estresse com dobutamina

Em ambos os protocolos de estresse, foi realizada punção venosa periférica em um dos membros superiores. Um eletrocardiograma basal, precedido de preparo adequado da pele, foi obtido através da colocação de eletrodos descartáveis no tórax. Foi realizada monitorização cardíaca em 3 derivações não só para o registro da frequência cardíaca como também para a detecção precoce de eventuais arritmias.

Foi realizada monitoração da pressão arterial, utilizando-se um esfigmanômetro aneróide colocado no braço contralateral ao da punção venosa e o paciente em posição supina. A pressão arterial foi medida e registrada em repouso, ao final de cada estágio, no pico do estresse e durante a recuperação.

A administração de atropina foi realizada em linha venosa alternativa à utilizada para a infusão de DOB, evitando-se dessa forma o “flush” da droga. Betabloqueador intravenoso esteve disponível como antídoto.

Em ambos os protocolos, foi realizada injeção de Tc-99m MIBI ao ser atingido pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima durante o exame, definida como $220 - \text{idade em anos}$. A ocorrência de sintomas foi questionada durante e após a infusão da DOB.

A infusão de DOB foi descontinuada nas seguintes situações: ocorrência de taquiarritmia significativa (taquicardia supraventricular sustentada ou três ou mais batimentos de taquicardia ventricular); hipotensão sintomática; pressão arterial sistólica acima de 230 mmHg; angina severa; efeitos colaterais intoleráveis; alcance da FC-alvo ($220 - \text{idade} \times 0.85$) e alcance da dose máxima de DOB e atropina.

Eventos adversos maiores foram definidos como aqueles que poderiam ser potencialmente fatais ou que levassem a uma admissão hospitalar.

A depressão do segmento ST durante os protocolos de estresse foi considerada significativa quando ≥ 1 mm (0,1mV), 80ms após o ponto J, e com forma horizontal ou

descendente. Os eletrocardiogramas foram interpretados por dois cardiologistas experientes e de forma independente.

Após a fase de estresse, o acesso venoso e a monitorização eletrocardiográfica foram retirados.

4.1.1.1 Estresse com dobutamina convencional

O protocolo convencional foi realizado da seguinte forma: administração de doses progressivas de DOB (de 10 em 10 mcg/kg/min, a intervalos de 3 minutos) até 40mg/kg/min, objetivando-se atingir, no mínimo, 85% da FCMP, podendo-se acrescentar 0,5mg – 2,0mg de atropina à dose máxima de DOB quando esse objetivo não fosse alcançado.

4.1.1.2 Estresse com dobutamina acelerado

O protocolo acelerado foi realizado da seguinte forma: doses progressivas de DOB visando atingir o mesmo objetivo em termos de frequência cardíaca, porém administrando-se atropina, na dose de 1,0 mg, ao final do primeiro estágio (10 mcg/kg/min por 3 minutos) e, se necessário novamente 0,5-1,0 mg ao final do protocolo (40 mcg/kg/min de dobutamina).

4.1.2 **Fase de repouso**

Além das fases de estresse, todos os pacientes estudados foram submetidos à fase de repouso da cintigrafia de perfusão miocárdica.

No laboratório de medicina nuclear do Hospital São Lucas, a fase de repouso foi realizada com intervalo médio de 24 horas antes ou após alguma das fases de estresse, utilizando-se o protocolo de dias separados. Na fase de repouso, o paciente recebia ao chegar ao laboratório de Medicina Nuclear do Hospital São Lucas, injeção endovenosa de 25-30 mci de Tc-99m MIBI.

4.1.3 **Cintigrafia miocárdica**

Durante a fase de estresse e repouso, o radiotraçador marcado com Tc99m foi a hexakismethoyisobutil-isonitrila (sestamibi).

As imagens cintigráficas foram adquiridas pela técnica tomográfica.

No Hospital São Lucas, aproximadamente 40 minutos após a injeção do radiotraçador (20-30 mci de Tc-99m MIBI) durante a fase de estresse e de repouso foi realizada aquisição

tomográfica das imagens de perfusão, permitindo assim a liberação do radiotraçador esplâncnico.

No Hospital São Lucas foi realizada aquisição das imagens em gama-câmera tomográfica modelo ecam Siemens com detector único e arco rotatório. A aquisição das imagens consistiu na obtenção de 32 quadros, através de modo não contínuo (“step and shoot”), a partir da rotação de 180° do colimador em relação ao paciente, formando um arco semicircular iniciado em um ângulo oblíquo anterior direito a 45° e, através da rotação no sentido horário, estendendo-se até a posição oblíqua posterior esquerda. O tempo de aquisição por quadro foi de 20s após a fase de estresse e 30s após a injeção de repouso.

Os pacientes permaneceram sempre em posição supina durante a aquisição das imagens, com membros superiores abduzidos e flexionados ao redor da cabeça e foram orientados a não se movimentarem durante o exame.

Não utilizou-se magnificação (“zoom”). As imagens de perfusão pós-estresse foram adquiridas sincronizadas aos batimentos cardíacos (“gated spect”). As imagens originais após aquisição foram revisadas pelo técnico quanto a artefatos de movimento e, quando julgou-se que a mobilidade foi ≥ 1 “pixel”, uma nova aquisição tomográfica foi realizada.

As imagens foram coletadas e armazenadas em sistema computadorizado especializado, utilizando a matriz de 64×64 , com largura e profundidade do *pixel* de 0,6cm. O fotopico de energia do Tc-99m foi centrado em 140 KeV com uma janela de 20%. Não foi utilizado nenhum método de correção de movimento, de atenuação ou de espalhamento.

Em todos os exames foi realizada reconstrução transaxial das imagens tomográficas. A partir dos cortes transaxiais foram extraídas as imagens nos três eixos padrões: plano frontal, sagital e transversal; proporcionando-se múltiplos cortes perpendiculares aos eixos cardíacos (curto eixo, longo eixo horizontal e longo eixo vertical) tornando mais adequado o alinhamento entre as imagens de esforço e repouso para comparação entre os diversos segmentos do miocárdio adjacentes e contíguos (Figura 2). Corte sequenciais da base até o ápex, nos três eixos foram apresentados simultaneamente para análise e interpretação. As imagens reorientadas utilizando-se os eixos do coração (transversal, sagital e frontal) foram dispostas aos pares (estresse e repouso) em uma tela de monitor de vídeo e interpretadas (Figura 3).

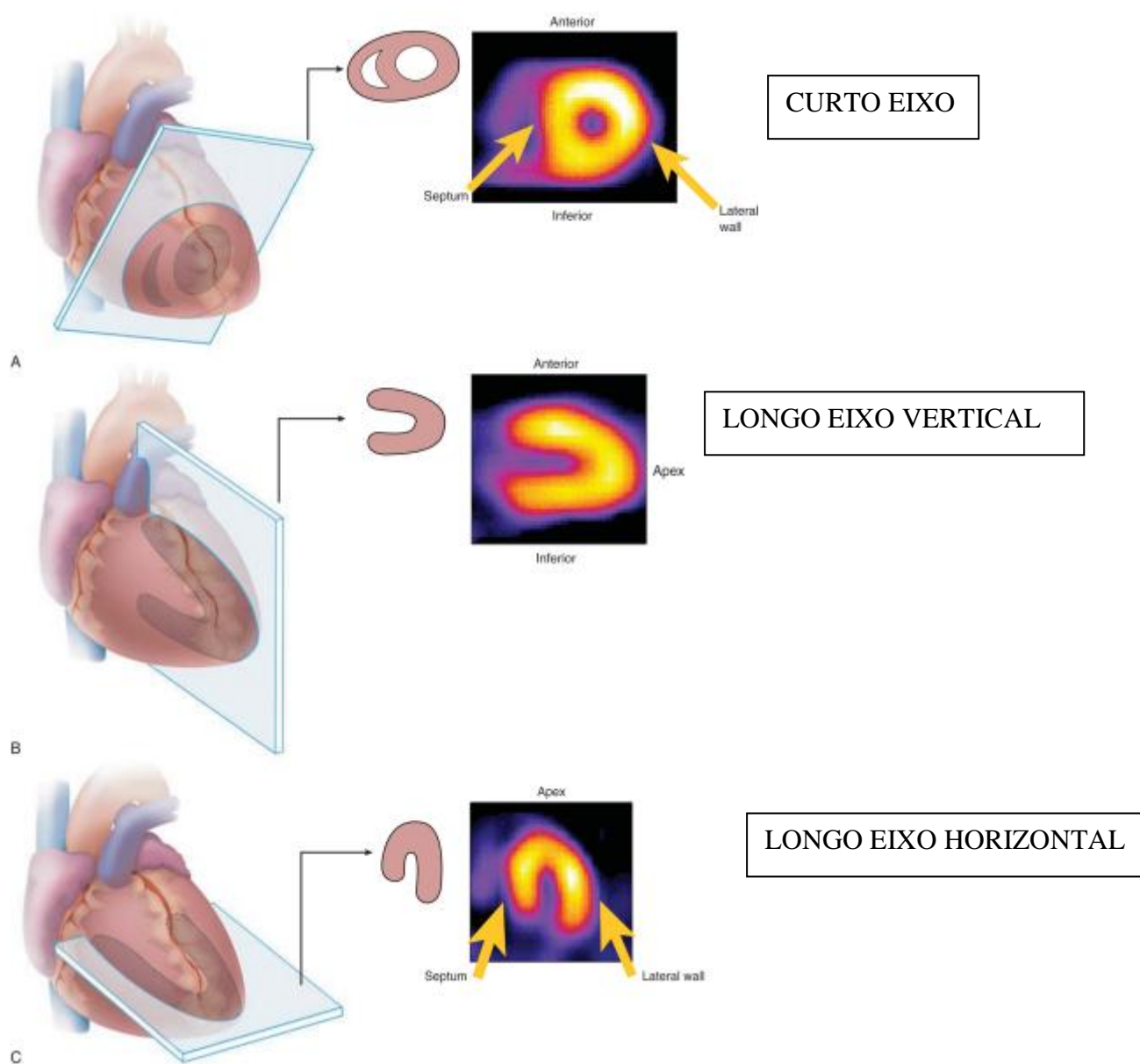


Figura 2– Representação esquemática e apresentação final dos cortes tomográficos perpendiculares aos três eixos cardíacos: curto eixo, longo eixo vertical e longo eixo horizontal

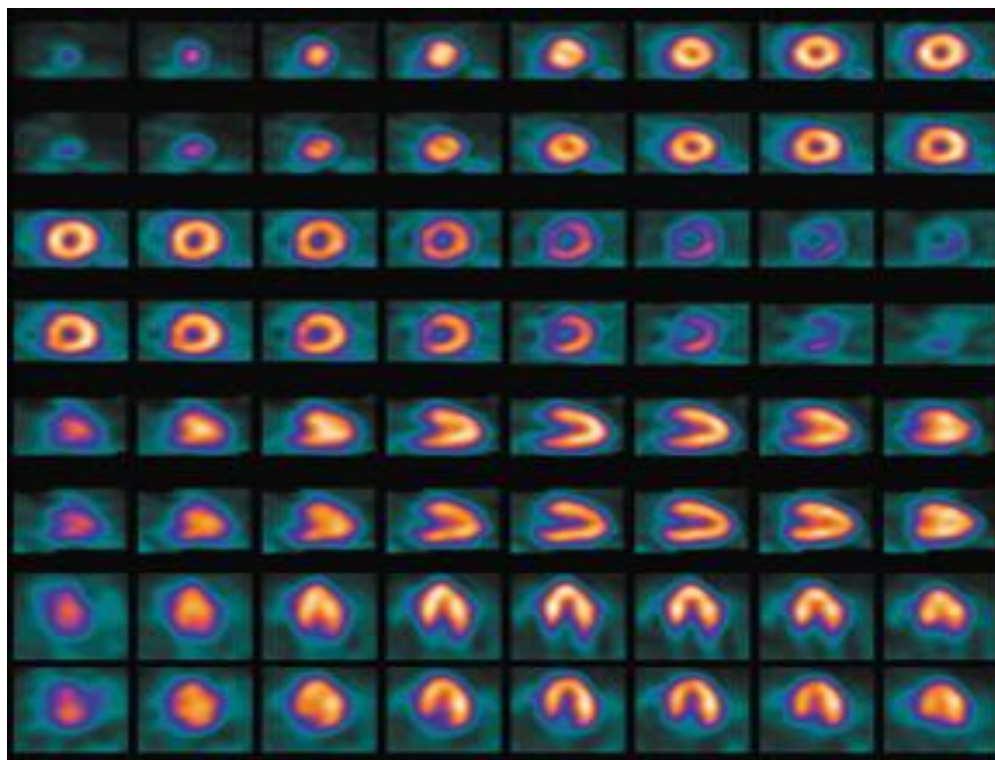


Figura 3 – Apresentação simultânea dos cortes tomográficos da base até o ápex, nos três eixos cardíacos, em esforço e em repouso para interpretação.

As imagens cintigráficas reconstruídas nos 168 pacientes randomizados no primeiro estudo foram avaliadas de forma visual qualitativa e semi-quantitativa por pelo menos dois observadores experientes independentemente, desconhecendo-se os dados clínicos, laboratoriais e o protocolo utilizado na realização da CPM dos pacientes. Foram comparadas as imagens das fases de estresse e repouso. Casos de discordância foram resolvidos por consenso.

A avaliação cintilográfica de forma semi-quantitativa objetivando reduzir o viés da avaliação subjetiva foi realizada conforme figura 4. O ventrículo esquerdo foi dividido em 17 segmentos, conforme as recomendações realizadas em conjunto (“American Society of Nuclear Cardiology/American of College Cardiology/American Heart Association”), por fornecer a melhor concordância com os dados anatômicos^[119]: quatro segmentos na região apical, seis segmentos na região médio ventricular, seis segmentos na região basal, todos no eixo curto e um segmento apical na região médio ventricular do eixo longo vertical. A quantificação da captação do radiofármaco foi avaliada em cada segmento, de forma percentual, graduada em uma escala de cinco pontos, de zero a quatro: 0=captação normal; 1=equivoco ou duvidoso; 2= defeito moderado; 3= defeito intenso; 4= captação ausente. Foram calculados o escore somado de estresse (SSS) e o escore somado de repouso (SRS) somando-se os escores obtidos nos 17 segmentos das imagens de estresse e repouso,

respectivamente. Depois foi calculada a diferença dos dois escores (SSS menos SRS) para a obtenção do escore somado de diferença (SDS).

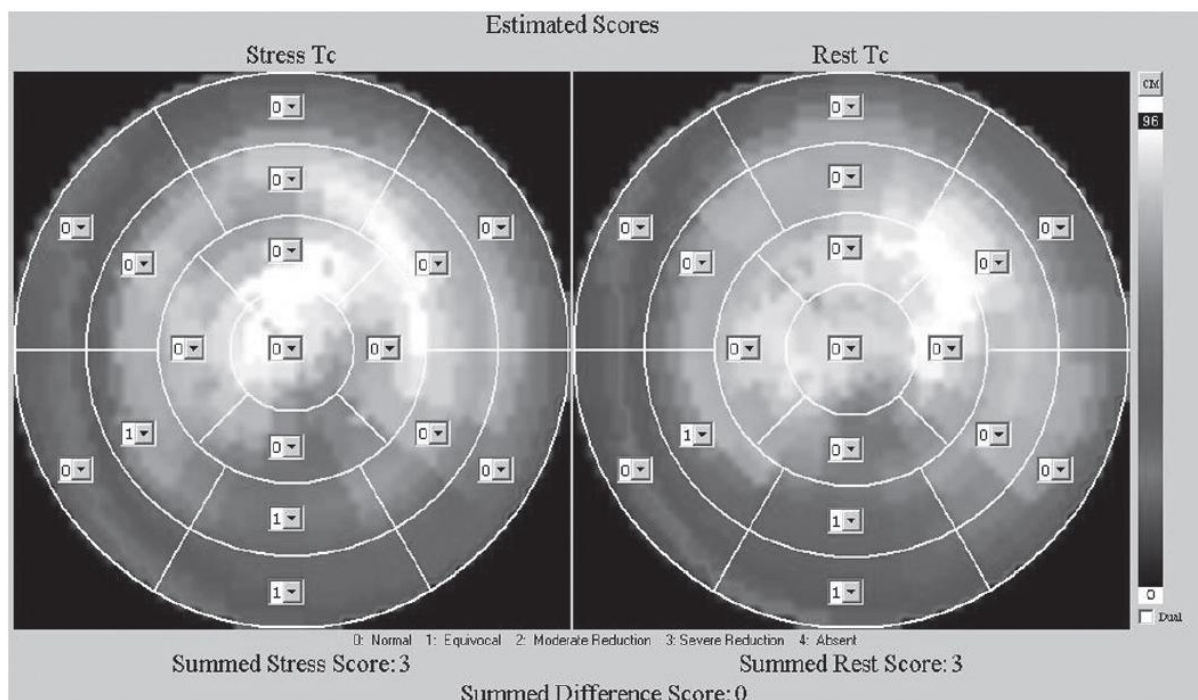


Figura 4 Exemplo de avaliação semi-quantitativa da perfusão miocárdica utilizando escores

Foram avaliados os dados de função global e segmentar do ventrículo esquerdo através do “gated spect” em repouso e após estresse. Os volumes ventriculares e a FEVE foram calculados automaticamente, empregando-se um programa computacional específico (*Cedars-Sinai's Quantitative SPECT – QGS – software*).

4.1.4 Análise estatística

Apesar de não ter sido realizado cálculo amostral, o número estipulado de pacientes a serem avaliados baseou-se em estudos anteriores que usaram metodologia semelhante e avaliaram testes diagnósticos.

As variáveis contínuas foram expressas como a média e o desvio padrão, e as variáveis categóricas como proporções.

Foram comparados os dados clínicos (sexo, idade, prevalência de fatores de risco coronariano, angina, história de infarto agudo e revascularização), os dados de estresse (tempo de infusão da dobutamina, duração total do estresse farmacológico - dobutamina e recuperação), FC máxima obtida, o % da FCMP, o duplo produto, a ocorrência de sintomas e

efeitos adversos e os dados eletrocardiográficos durante o estresse com dobutamina e os resultados cintigráficos (escores de perfusão e percentual de exames anormais).

O tempo de recuperação foi aquele necessário para que a frequência cardíaca retornasse aos valores observados antes do início do exame, associado ao completo desaparecimento de efeitos colaterais.

Foram considerados efeitos colaterais do estresse qualquer sinal ou sintoma referido ou observado nos pacientes durante e após a infusão da dobutamina. Arritmias supraventriculares e ventriculares foram classificadas como efeitos colaterais, exceto extra-sístoles isoladas (< 5/min). Sensações de batimento cardíaco acelerado e/ou mais forte não foram classificadas como efeitos adversos.

As alterações do infradesnivelamento de ST foram consideradas significativas quando maiores que 1,0mm no ponto J.

Foram comparadas a incidência de exames normais e os escores encontrados na CMP.

Foi realizada análise univariada, considerando-se estatisticamente significativo um p valor menor ou igual a 0,05. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para dados pareados e as variáveis categóricas pelo teste do qui-quadrado.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS.

4.2 ESTUDO COM PACIENTES SUBMETIDOS AOS DOIS PROTOCOLOS DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA

Posteriormente, foi realizado um novo estudo, no qual um subgrupo de 30 pacientes consecutivos encaminhados para realização de CPM com DOB, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2009 foi submetido aos dois protocolos de estresse com DOB em dias separados no serviço de Medicina Nuclear do HUCFF. Foi realizada aquisição das imagens cintigráficas (dois estresses e repouso).

As orientações aos pacientes antes do exame e a coleta de dados foram realizadas de forma semelhante ao primeiro estudo. Todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexo).

As medicações de uso rotineiro dos pacientes não foram alteradas para realização dos exames no estudo feito no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

4.2.1 Estresse com dobutamina

No grupo de pacientes submetidos aos dois protocolos de estresse com DOB, houve um intervalo mínimo de 24 horas entre cada um deles.

A metodologia empregada, durante os protocolos de estresse farmacológico com DOB convencional e acelerado foi a mesma do primeiro estudo.

4.2.2 Fase de repouso

No Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, onde os pacientes foram submetidos aos dois protocolos de estresse com DOB, foi utilizada a técnica de duplo-isótopo.^[120] A fase de repouso foi realizada no mesmo dia de um dos protocolos de estresse. Uma injeção de 3 mci de Tl-201 foi inicialmente realizada na chegada dos pacientes ao setor.

4.2.3 Cintigrafia miocárdica

No grupo de pacientes do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, as imagens de repouso foram adquiridas após 5 minutos da injeção de Tl-201. Ao término desta, um dos protocolos de estresse foi realizado. O radiotraçador utilizado durante o estresse neste estudo foi o Tc99m-MIBI e após aproximadamente 40 minutos da injeção de 25-30 mci deste foi realizada a aquisição destas imagens. O mesmo tempo foi dado para a aquisição das imagens do segundo protocolo de estresse realizado em outro dia.

No Hospital Universitário Clementino Fraga Filho foi utilizada gama-câmera Millenium MG (General Electric Healthcare) com dois detectores para aquisição das imagens, de baixa energia e alta resolução, feixes paralelos, usados numa órbita semicircular de 180° (45° em oblíqua anterior direita a 45° em oblíqua anterior esquerda) com a obtenção de 64 projeções, com duração de 20s por projeção. O fotopico de energia do Tc-99m foi centrado em 140 KeV com uma janela de 20%. Para as imagens com Tl-201 foram utilizadas duas janelas de energia, uma de 30% centralizada no fotopico de 70 keV e outra de 20% centralizada no fotopico de 167 keV.

O posicionamento dos pacientes e os outros aspectos técnicos durante a aquisição das imagens foram os mesmo do primeiro estudo. Também foram os mesmos, os métodos empregados na coleta, armazenamento e reconstrução das imagens.

No grupo de 30 pacientes submetidos aos dois protocolos, as imagens foram avaliadas por um observador experiente e foi utilizada a análise automática fornecida por sistema computadorizado. Foi utilizada apenas a avaliação semi-quantitativa conforme descrita no primeiro estudo.

Ao comparar-se o resultado final dos exames dos pacientes submetidos ao protocolo convencional e acelerado utilizou-se a classificação em cinco categorias: normal (todos os

segmentos = 0); provavelmente normal (poucos segmentos = 1); duvidoso (vários segmentos reversíveis ou um segmento = 2); provavelmente anormal (dois segmentos = 2) e anormal (três segmentos = 2 ou um segmento = 3). As imagens anormais foram posteriormente classificadas baseadas no SDS: defeito fixo para escores ≤ 2 ou defeito reversível para escores >2 .^[121]

4.2.4 Análise estatística

Os dados clínicos (sexo, idade, prevalência de fatores de risco coronariano, angina, história de infarto agudo e revascularização e medicações em uso) dos 30 pacientes submetidos aos dois protocolos de estresse foram descritos.

As variáveis contínuas foram expressas como a média e o desvio padrão, e as variáveis categóricas como proporções.

Foram comparados nos dois protocolos de estresse o tempo de infusão da DOB, a FC máxima obtida, o % da FCMP, o duplo produto, a ocorrência de sintomas e arritmias cardíacas e os dados eletrocardiográficos durante o estresse com DOB. Ao analisar-se os resultados cintigráficos, foram comparados os escores de perfusão obtidos pela análise automática e pelo observador experiente e o total de exames normais e anormais.

Foram utilizados os mesmos critérios estabelecidos no primeiro estudo para a ocorrência de sintomas, arritmias cardíacas e alterações eletrocardiográficas nos pacientes durante e após a infusão da DOB. Suas incidências foram comparadas nos dois protocolos de estresse com DOB.

Foi realizada análise univariada, considerando-se estatisticamente significativo um p valor menor ou igual a 0,05. As variáveis contínuas foram comparadas pelo teste t de Student para dados pareados, tendo sido realizado teste de Friedman para testar a distribuição destas variáveis nos dois protocolos. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado, tendo sido utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson na comparação da incidência de laudos normais e anormais.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico XLSTAT 2010.2.03.

5 RESULTADOS

Os grupos submetidos randomicamente ao protocolo convencional e acelerado, constituído por 168 pacientes apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes (tabela 1).

Tabela 1 - Parâmetros demográficos dos grupos randomizados estudados

Parâmetros	Protocolo convencional n=84	Protocolo acelerado n=84
Idade	66 ± 11	65 ± 13
Sexo masculino	46 (54,8%)	42 (50,0%)
Hipertensão arterial sistêmica	43 (51,2%)	45 (53,6%)
Diabetes mellitus	17 (20,2%)	19 (22,6%)
Tabagismo	21 (25,0%)	19 (22,6%)
Infarto agudo do miocárdio prévio	18 (21,4%)	16 (19,0%)
Angioplastia coronariana prévia	12 (14,3%)	12 (14,3%)
Cirurgia de revascularização prévia	7 (8,3%)	9 (10,7%)

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou número (porcentagem).

A principal indicação para a realização do exame nestes pacientes foi a suspeita de doença coronariana obstrutiva, devido à presença de sintomas ou alterações eletrocardiográficas sugestivas (67%) ou a avaliação de pacientes com coronariopatia já diagnosticada (33%).

A comparação entre os parâmetros hemodinâmicos encontrados nos pacientes selecionados randomicamente para o protocolo convencional e para o acelerado encontram-se na tabela 2.

Tabela 2 Parâmetros hemodinâmicos durante o estresse randomizado com os dois protocolos

Variáveis	Protocolo convencional n=84	Protocolo acelerado n=84
Basal		
Frequência cardíaca (bpm)	70,8 ± 11,9	71,1 ± 12,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	130,7 ± 21,9	131,0 ± 22,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80,3 ± 12,0	81,1 ± 12,8
Duplo-produto	9250 ± 2130	9311 ± 2216
Pico		
Frequência cardíaca (bpm)	137,9 ± 10,5	140,7 ± 11,5
% Frequência cardíaca máxima prevista	90,0 ± 6,6	91,8 ± 6,9
Pressão arterial sistólica (mmHg)	155,5 ± 33,0	156,2 ± 32,2
Pressão arterial diastólica (mmHg)	82,2 ± 13,9	83,5 ± 14,0
Duplo-produto	21420 ± 4928	22010 ± 5119

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou número (porcentagem). Nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa.

A figura 5 compara a frequência cardíaca dos pacientes submetidos a cada um dos protocolos randomicamente.

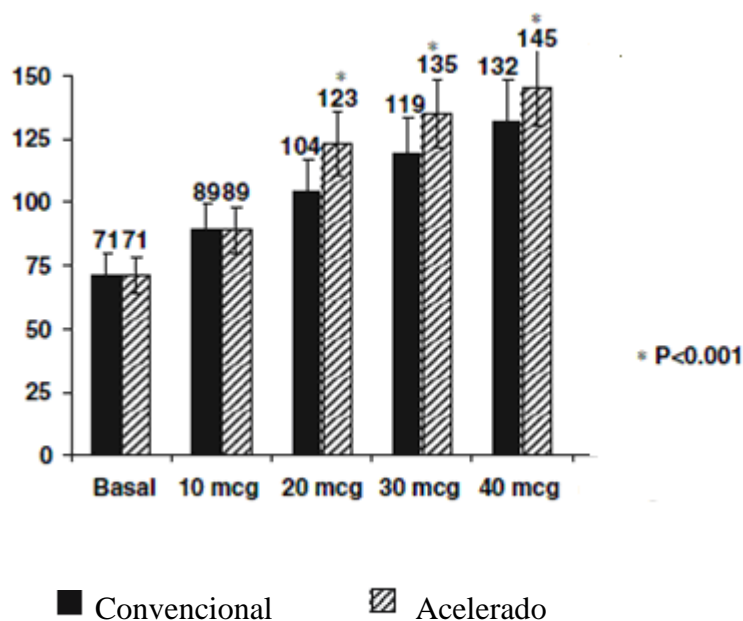


Figura 5 – Frequência cardíaca nos pacientes randomizados para o protocolo convencional e acelerado de estresse com dobutamina

A incidência de alterações do segmento ST durante o estresse com DOB e os resultados cintilográficos, incluindo escores de perfusão (SSS, SRS e SDS) nestes pacientes estão apresentados na Tabela 3. A frequência de alterações eletrocardiográficas e o tamanho dos defeitos de perfusão foram similares nos dois grupos. As imagens de perfusão foram interpretadas como normais em 40 (47,6%) pacientes submetidos ao protocolo convencional e 37 (44%) pacientes submetidos ao protocolo acelerado.

Tabela 3 - Dados eletrocardiográficos e cintilográficos observados com os protocolos randomizados convencional e acelerado

Variáveis	Protocolo convencional n=84	Protocolo acelerado n=84
Infradesnível do segmento ST	30 (35,7%)	38 (45,2%)
SSS	5,3 ± 7,8	5,5 ± 8,3
SDS	1,8 ± 4,1	1,6 ± 4,0
SRS	3,4 ± 5,0	3,8 ± 5,9
% Cintilografias normais	40 (47,6%)	37 (44,0%)
% Defeito moderado-severo	23(27,4%)	21(25,0%)

Dados expressos em média ± desvio-padrão ou número (porcentagem). Nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa.

SSS=escore somado de estresse; SDS=escore somado de diferença; SRS=escore somado de repouso

Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação à FC máxima atingida, % da FC máxima atingida, duplo-produto, achados eletrocardiográficos durante o estresse, frequência de exames anormais e escores de perfusão (tabelas 2 e 3).

Não ocorreram complicações graves em nenhum dos pacientes independente do protocolo randomicamente empregado. Nos 168 pacientes estudados, o grupo (n=84 pacientes) submetido ao protocolo acelerado apresentou incidência de efeitos adversos (34,5%) menor do que o grupo submetido ao protocolo convencional (54,8%; p=0,01) (Tabela 4). Os efeitos colaterais durante os testes foram: extra-sístoles ventriculares, extra-sístoles supraventriculares, taquicardia ventricular não-sustentada, fibrilação atrial, hipertensão, dor torácica e dispnéia.

Tabela 4 - Efeitos adversos apresentados durante estresse farmacológico com dobutamina pelos dois protocolos randomizados

	Protocolo Convencional (n=84)	Protocolo Acelerado (n= 84)	P
Extra-sístoles ventriculares	33 (39.3%)	14 (16.7%)	0.002
Extra-sístoles supraventriculares	14 (16.7%)	11 (13.1%)	NS
Taquicardia ventricular não-sustentada	3 (3.6%)	0	NS
Fibrilação atrial	1 (1.2%)	0	NS
Hipertensão	3 (3.6%)	2 (2.4%)	NS
Dor torácica	14 (16.7%)	7 (8.3%)	NS
Dispnea	4 (4.8%)	3 (3.6%)	NS
Efeitos adversos maiores	0	0	NS
Qualquer efeito adverso	46 (54.8%)	29(34.5%)	0.01

Dados expressos em média \pm desvio-padrão ou número (porcentagem).

O tempo de infusão de DOB ($8,47 \pm 2,17$ vs. $11,91 \pm 4,73$ min, $P < 0.001$) e a duração total ($15,7 \pm 3,4$ vs. $20,97 \pm 3,88$ min, $P < 0.001$) foram significativamente menores entre os pacientes randomizados ao protocolo acelerado. Na Figura 5, observa-se que a introdução precoce da atropina ocasionou mudança no comportamento da resposta cronotrópica, com FC significativamente maiores ao final de cada estágio.

A dose média de DOB utilizada no protocolo acelerado foi significativamente menor que a dose utilizada no protocolo convencional ($31,8 \pm 6,8$ vs $38,5 \pm 6,8$ mcg/kg/min, respectivamente; $p < 0,001$).

Somente 30 pacientes (35,7%) receberam injeção de atropina durante o protocolo convencional, mas a dose média dessa droga empregada não foi significativamente diferente entre os dois grupos ($0,8 \pm 0,3$ mg vs. 1,0mg, respectivamente).

Ao proceder-se a análise do subgrupo de 30 pacientes que foram submetidos aos dois protocolos de DOB no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, observamos os resultados descritos a seguir.

Foram encontrados neste grupo de pacientes com idade média de $64 \pm 8,14$ anos, constituído por 17 mulheres (56,6%) e 13 homens (43,4%), os seguintes dados demográficos: 26 hipertensos (86,7%), 13 dislipidêmicos (43,3%), 6 tabagistas (20%), 12 diabéticos (40%) e história de infarto do miocárdio em 4 pacientes (13,3%).

Destes 30 pacientes, a principal indicação do exame foi a suspeita clínica de doença arterial coronariana (86,7%), devido à presença dos seguintes achados: dor torácica (50%), cansaço (23,3%), edema de membros inferiores (3,3%), tonteira (3,3%), alterações eletrocardiográficas (3,3%) ou ecocardiográfica (3,3%). Encontrou-se também neste grupo pacientes que tiveram como indicação para a realização do exame avaliação pré-operatória (10%) e pós-infarto (3,3%).

As medicações de ação cardiovascular utilizadas pelos pacientes incluídos neste estudo foram: diurético (46,7%), inibidor da enzima de conversão de angiotensinogênio (36,7%), bloqueador de canal de cálcio (33,3%), bloqueador do receptor de angiotensina II (20%), nitrato (20%), estatina (26,7%), ácido acetilsalicílico (33,3%) e digoxina (3,3%). Nenhum dos 30 pacientes encontrava-se em uso de betabloqueador.

A média de frequência cardíaca basal nos dois protocolos foi semelhante, ou seja, $75,83 (\pm 12,2)$ no protocolo convencional e $75,7 (\pm 11,7)$ no protocolo acelerado, conforme gráfico na figura 6 ($p=NS$).

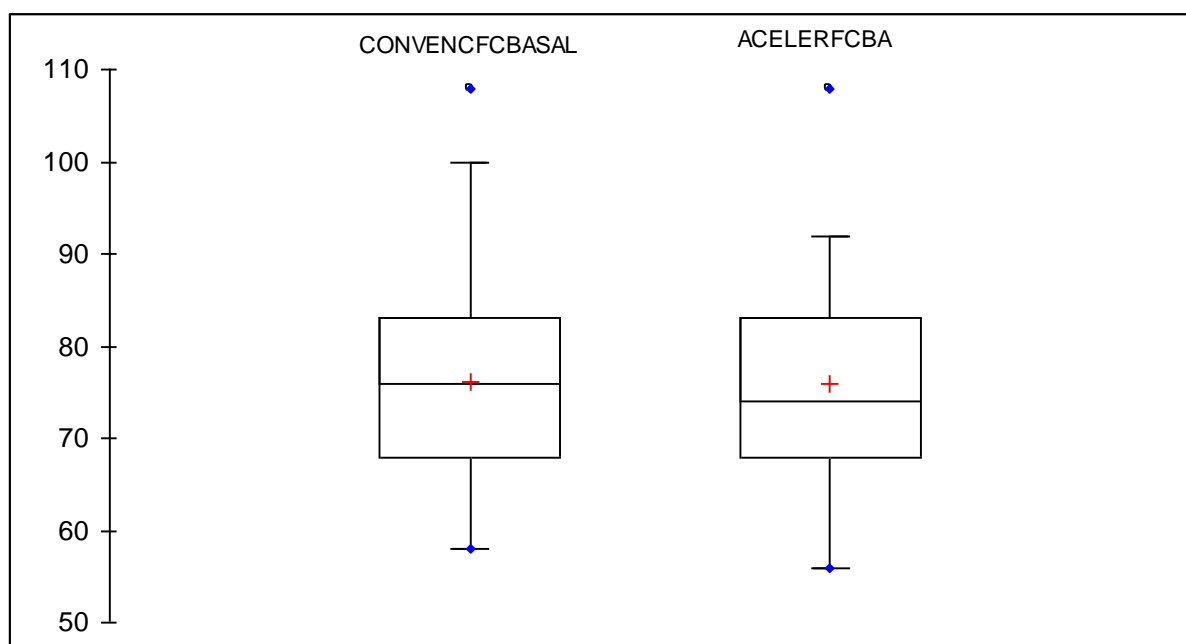


Figura 6 – Frequência cardíaca basal dos pacientes submetidos aos dois protocolos de dobutamina

Ao analisar-se a frequência cardíaca durante os diferentes estágios nos dois protocolos a principal diferença encontrada foi ao término do segundo estágio (20 mcg/kg/min), conforme tabela 5 e figuras 7 e 8.

Tabela 5 – Comportamento da frequência cardíaca nos diferentes estágios dos protocolos de estresse com dobutamina

	CONVENCIONAL	ACELERADO	P
FC 10 mcg/kg/min	82,2 ± 12,8	87,5 ± 14,2	0,02
FC 20 mcg/kg/min	94,7 ± 19,2	130,1 ± 22,4	<0,0001
FC 30 mcg/kg/min	116,1 ± 18,0	117,7 ± 21,9	NS
FC 40 mcg/kg/min	132,6±16,5	127,78 ± 21,77	NS
FC PICO	133,63±23,62	142,90±8,54	0,02

Dados expressos em média±desvio-padrão. FC: frequência cardíaca

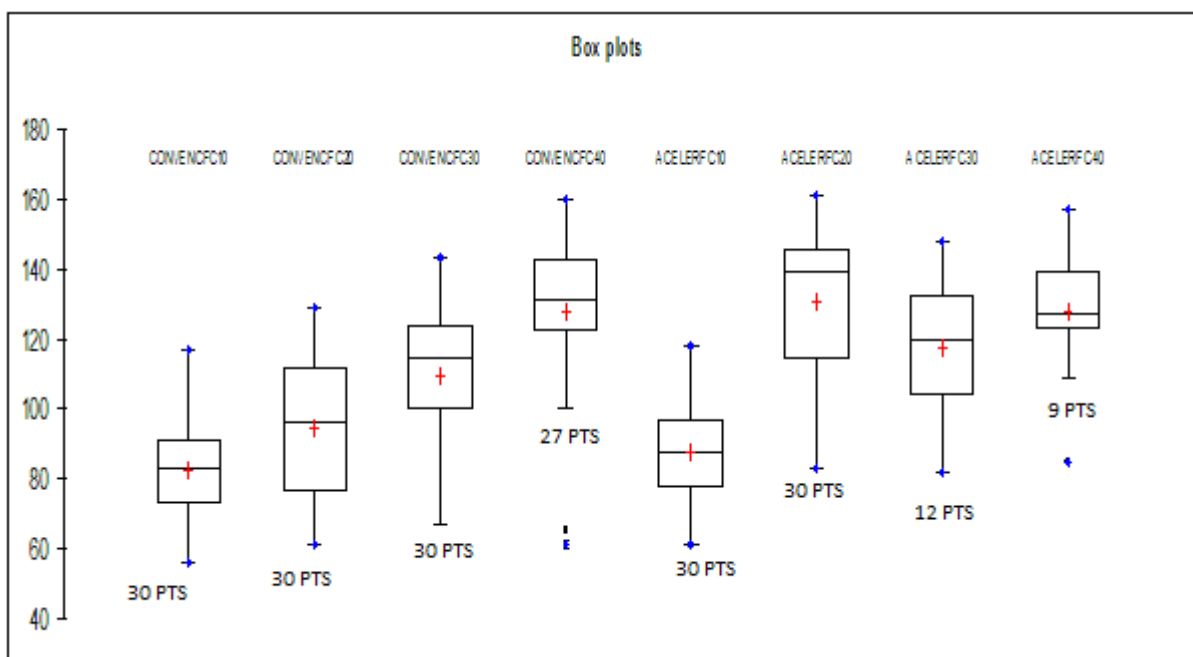


Figura 7 - Comportamento da FC nos diferentes estágios dos protocolos de estresse com dobutamina de acordo com o número de pacientes em cada um deles. CONVENCFC: frequência cardíaca no protocolo convencional; ACELERFC: frequência cardíaca no protocolo acelerado. PTS: pacientes.

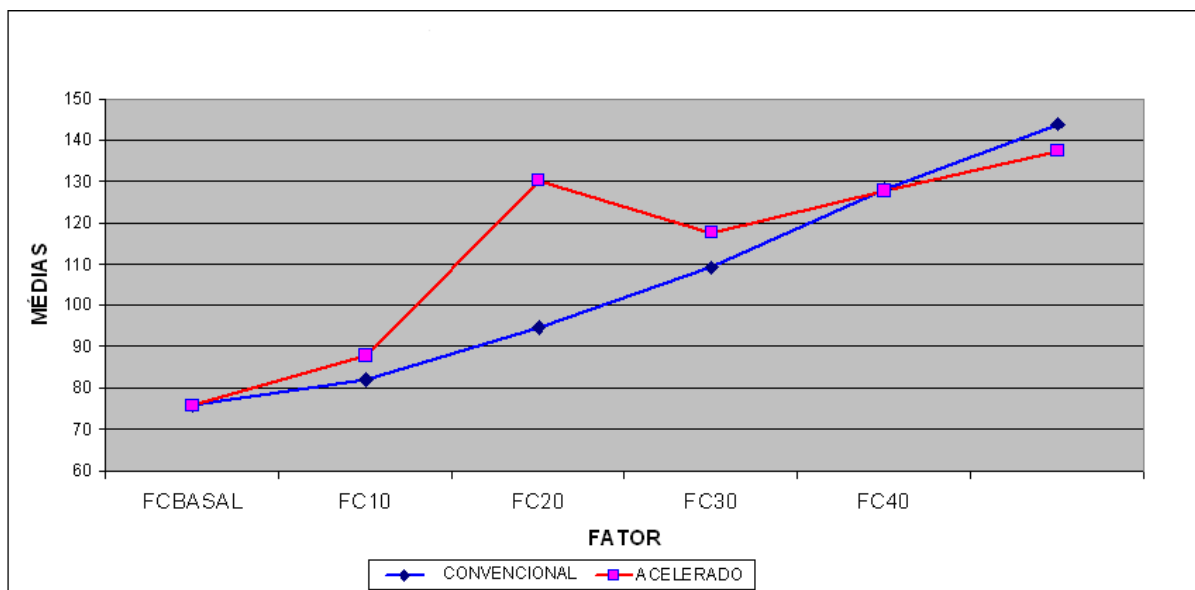


Figura 8 – Comparação entre as médias da frequência cardíaca nos protocolos convencional e acelerado. FC: frequência cardíaca

A comparação entre as médias de FC durante o pico do estresse nos protocolos convencional e acelerado encontram-se ilustrados na figura 9.

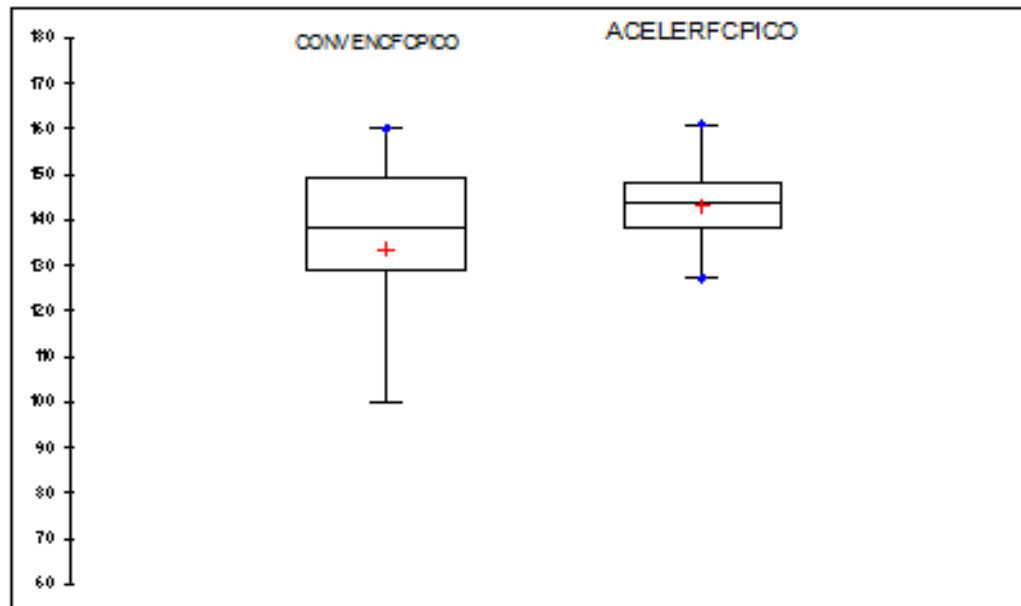


Figura 9 – Comparação entre as médias de FC no pico do estresse dos protocolos convencional e acelerado.

Os dados de pressão arterial obtidos com o protocolo convencional e o acelerado nos 30 pacientes encontram-se na tabela 6.

Tabela 6 – Comparação entre os valores de pressão arterial nos pacientes submetidos aos dois protocolos nas diferentes fases

	CONVENCIONAL	ACELERADO	P
PAS basal	142,7±18,5	135,0 ±15,0	NS
PAD basal	82,2±10,3	82,7±7,5	NS
PAS 10 mcg/kg/min	151,9±24,4	148,3±18,1	NS
PAD 10 mcg/kg/min	79,14±11,3	82,8±6,3	NS
PAS 20 mcg/kg/min	153,8 ± 23,0	154,7 ± 18,2	NS
PAD 20 mcg/kg/min	75,2±12,9	83,1±8,8	0,0002
PAS 30 mcg/kg/min	157,9±31,2	154,6±21,9	NS
PAD 30 mcg/kg/min	65,8±14,3	81,3±9,1	0,0005
PAS 40 mcg/kg/min	161,7±33,6	166,1±28,4	NS
PAD 40 mcg/kg/min	65,0±14,4	82,2±10,9	0,003
PAS PICO	150,0±24,1	160,1±21,6	0,004
PAD PICO	68,0±12,5	82,7±8,3	NS

PAS= Pressão arterial sistólica; PAD=Pressão arterial diastólica.

Em função dos dados apresentados, foram obtidos nos protocolos convencional e acelerado os seguintes valores de duplo produto: $20069,5 \pm 4920,3$ e $22852,3 \pm 3158,5$ respectivamente ($p=0,002$).

Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de %FCMP nos dois protocolos. No protocolo convencional este valor foi $85,6 \pm 14,3$ % e no acelerado $91,8 \pm 5,6$ % ($p=NS$).

O protocolo acelerado foi significativamente mais rápido que o protocolo convencional ($7,07 \pm 3,4$ min vs $11,8 \pm 1,3$ min; $p<0,0001$).

A dose total de dobutamina utilizada no protocolo acelerado foi significativamente menor que no protocolo convencional ($27,33 \pm 9,44$ vs $39,0 \pm 3,05$, $p<0001$). A dose máxima de dobutamina (40 mcg/kg/min) foi utilizada em 10 pacientes durante o protocolo acelerado e em 27 pacientes durante o protocolo convencional ($p<0,0001$).

Todos os pacientes quando submetidos ao protocolo acelerado utilizaram atropina. No protocolo convencional 20 pacientes (66,7%) receberam atropina.

Os efeitos colaterais relatados durante o protocolo convencional e as respectivas incidências encontram-se na tabela 7. Não foi observada, portanto diferença estatisticamente

significativa entre a ocorrência ou não de sintomas nos dois protocolos conforme figuras 10 e 11 ($p=NS$).

Tabela 7 – Efeitos colaterais observados durante os protocolos convencional e acelerado

	CONVENCIONAL	ACELERADO
Tremores	3,3%	3,3%
Palpitações	6,6%	3,3%
Mal estar geral	6,6%	3,3%
Náuseas	13,2%	6,6%
Dor precordial	6,6%	10%
Dor epigástrica	3,3%	6,6%
Escotomas cintilantes	3,3%	3,3%
Vômitos	3,3%	0%
Dispnéia	0%	6,6%
Tonteira	0%	3,3%
Cansaço	0%	6,6%

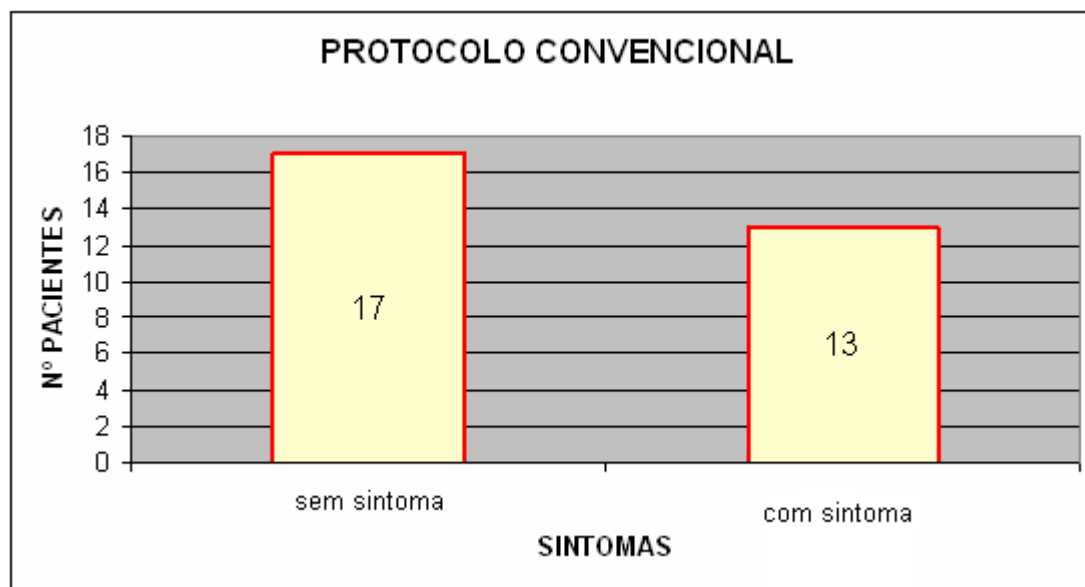


Figura 10 – Representação gráfica da ocorrência de sintomas no protocolo convencional

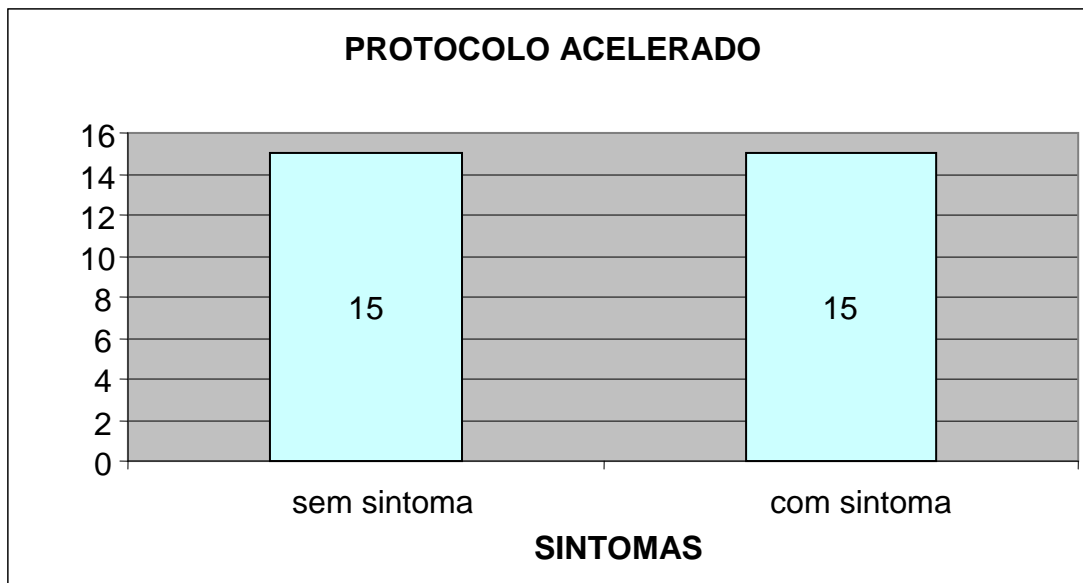


Figura 11 – Representação gráfica da ocorrência de sintomas no protocolo acelerado

No protocolo convencional houve aparecimento de arritmias em 11 pacientes e foram as seguintes: extra-sístoles supraventriculares (23,3%), extra-sístoles ventriculares (16,7%) e taquicardia ventricular não sustentada (3,33%). Ocorreram arritmias em 9 pacientes no protocolo acelerado da seguinte forma: extra-sístoles supra-ventriculares (13,3%) e extra-sístoles ventriculares (23,3%). A ocorrência de arritmias foi, portanto semelhante nos dois protocolos conforme figuras 12 e 13 ($p=NS$).

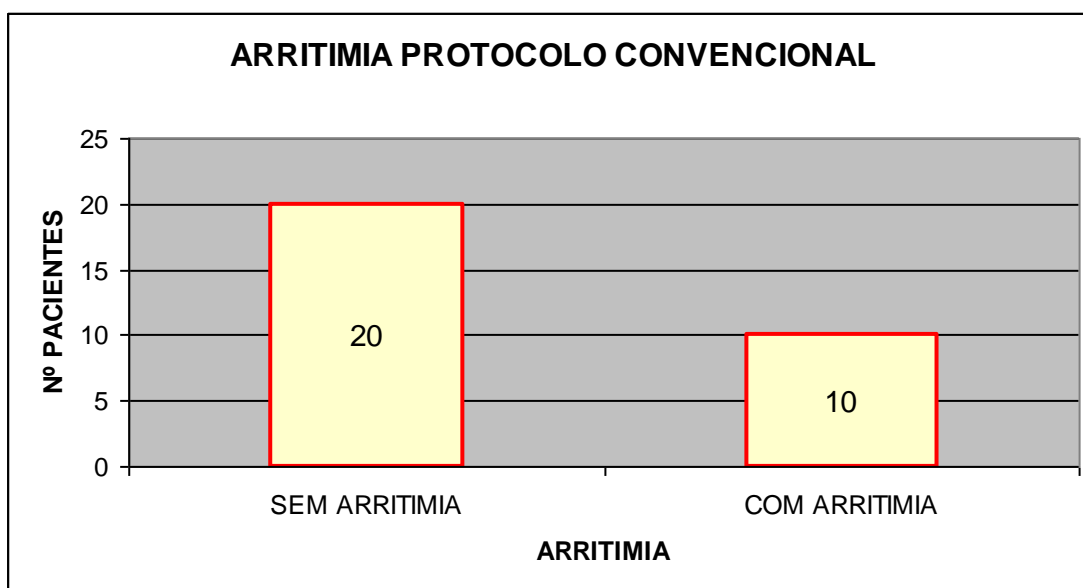


Figura 12 – Representação gráfica da ocorrência de arritmias no protocolo convencional

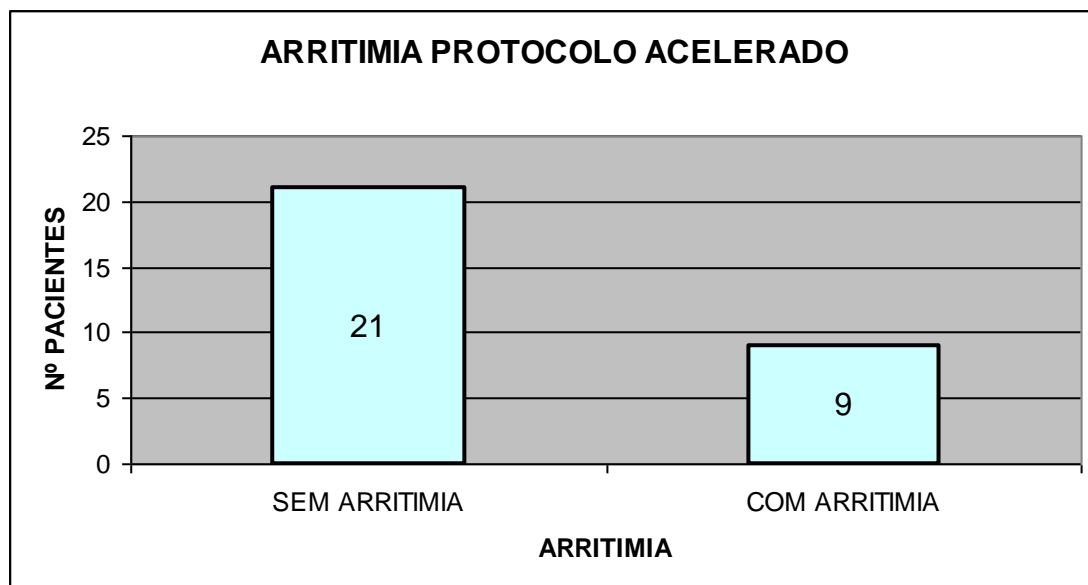


Figura 13 – Representação gráfica da ocorrência de arritmias no protocolo acelerado

Ocorreram alterações eletrocardiográficas em 5 pacientes (16,7%) no protocolo convencional e em 3 pacientes (10%) no protocolo acelerado. Não houve diferença com significância estatística neste achado ($p=NS$).

Os valores de frequência cardíaca média durante a recuperação encontram-se na tabela 7 e nas figuras 13 e 14, onde não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois protocolos.

Tabela 8 – Frequência cardíaca nos diferentes estágios da recuperação dos protocolos convencional e acelerado

	CONVENCIONAL	ACELERADO	P
FC 2 minutos	130,8±18,8	131,5±8,9	NS
FC 4 minutos	120,3±17,4	128,1±14,2	NS
FC 7 minutos	106,7±14,3	113,6±10,5	NS
FC 10 minutos	103,6±10,1	103,3±10,4	NS

Dados expressos em $medis \pm$ desvio padrão. FC: frequência cardíaca

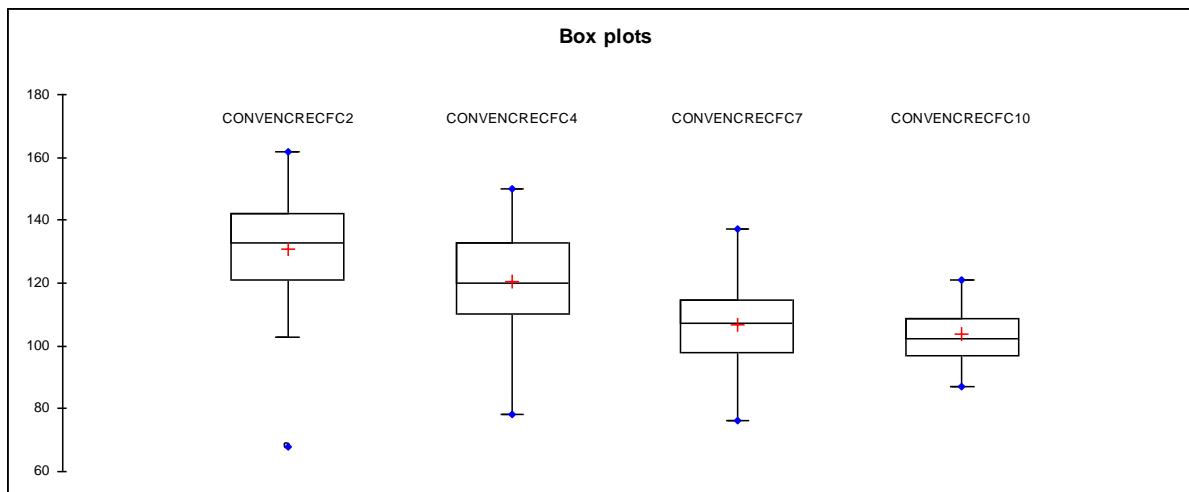


Figura 14 – Comportamento da FC durante o período de recuperação no protocolo convencional nos diferentes estágios

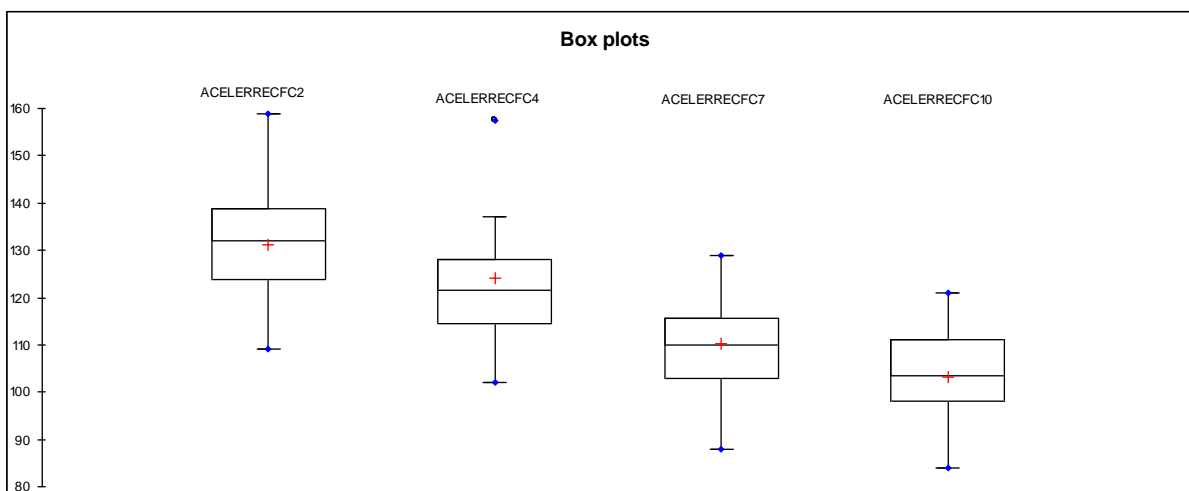


Figura 15 – Comportamento da FC durante o período de recuperação no protocolo acelerado nos diferentes estágios

Os dados de pressão arterial sistólica e diastólica observados durante a recuperação nos dois protocolos encontram-se na tabela 9.

Tabela 9 – Pressão arterial nos diferentes estágios da recuperação dos protocolos convencional e acelerado

	CONVENCIONAL	ACELERADO	P
PAS 2 minutos	153,0±26,7	150,7 ±19,5	NS
PAD 2 minutos	73,4±14,5	80,7±9,9	0,006
PAS 4 minutos	146,2±19,0	139,5±16,4	NS
PAD 4 minutos	74,4±11,6	78,3±6,9	NS
PAS 7 minutos	139,1±21,8	135,7±15,8	NS
PAD 7 minutos	77,6±11,0	79,4±8,1	NS

Tabela 9 – Pressão arterial nos diferentes estágios da recuperação dos protocolos convencional e acelerado. Dados expressos em média ± desvio padrão. PAS: pressão arterial sistólica. PAD: pressão arterial diastólica.

A média dos escores somados de repouso (SRS) obtidos pela análise automática e pelo observador experiente foram $3,9 \pm 4,8$ e $3,5 \pm 4,6$. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre estas duas análises ($p=NS$).

Comparando-se neste grupo de pacientes os escores cintilográficos em cada protocolo realizado, não foi observada diferença estatisticamente significativa na análise automática. Porém foram encontrados valores com diferenças estatisticamente significativas na análise realizada pelo observador experiente. Os dados obtidos de escores de estresse e a diferença entre eles (SSS – “summed stress score” e SDS – “summed difference score”) nas análises automática e do observador experiente estão apresentados nas tabela 9 e 10.

Tabela 10 – Escores cintilográficos obtidos pela análise automática

	CONVENCIONAL	ACELERADO	P
SSS	6,3 ± 6,3	6,8 ± 6,3	NS
SDS	2,5 ± 3,6	2,7 ± 3,4	NS

Dados expressos em média ± desvio padrão. SSS: summed stress score; SDS: summed rest score.

Tabela 11 – Escores cintilográficos obtidos pela análise do observador experiente

	CONVENCIONAL	ACELERADO	P
SSS	5,5 ± 6,5	6,3 ± 6,9	NS
SDS	2,0 ± 3,3	2,9 ± 3,4	0,03

Dados expressos em média ± desvio padrão. SSS: summed stress score. SDS: summed defect score.

No protocolo convencional a classificação dos laudos na análise automática se deu da seguinte forma: normal (20,0%), provavelmente normal (36,6%), duvidoso (3,33%), provavelmente anormal (6,7%) e anormal (33,3%). Na análise realizada pelo observador experiente deste protocolo foram encontrados laudos: normal (36,6%), provavelmente normal (30,0%), duvidoso (0%), provavelmente anormal (3,3%) e anormal (30%).

No protocolo acelerado observou-se na análise automática os seguintes resultados: normal (23,3%), provavelmente normal (26,7%), duvidoso (0%), provavelmente anormal (10,0%) e anormal (36,6%). Na análise do observador experiente neste protocolo os achados desta análise foram: normal (26,6%), provavelmente normal (30%), duvidoso (0%), provavelmente anormal (13,3%) e anormal (30,0%). Pelo baixo número de casos em cada subgrupo, não foi realizada análise estatística comparando estes números. Estes dados encontram-se nos quadros 1 e 2.

		Convencional				
		Normal	Provav. Normal	Duvidoso	Provav. Anormal	Anormal
Acelerado	Normal	3	4	0	0	0
	Provav. Normal	2	5	0	2	0
	Duvidoso	0	0	0	0	0
	Provav. Anormal	1	2	0	0	0
	Anormal	0	0	1	0	10

Quadro 1 – Resultados da CPM pela análise automática nos protocolos convencional e acelerado conforme classificação em cinco categorias. Os resultados iguais nos dois protocolos encontram-se em negrito. Prov.: Provavelmente.

		Convencional				
		Normal	Provav. Normal	Duvidoso	Provav. Anormal	Anormal
Acelerado	Normal	7	1	0	0	0
	Provav. Normal	3	6	0	0	0
	Duvidoso	0	0	0	0	0
	Provav. Anormal	1	1	1	1	0
	Anormal	0	0	0	0	9

Quadro 2 -Resultados da CPM pela análise do observador experiente nos protocolos convencional e acelerado conforme classificação em cinco categorias. Os resultados iguais nos dois protocolos encontram-se em negrito. Prov.: Provavelmente.

Pelo baixo número de casos em cada subgrupo, não foi realizada análise estatística comparando cada uma das cinco categorias. Porém, agrupando-se as categorias normal e provavelmente normal em apenas uma categoria (normal); e as categorias duvidoso, provavelmente anormal e anormal em outra categoria (anormal), foi possível analisar a os resultados obtidos da análise automática e do observador experiente, conforme quadros 3 e 4. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas duas análises.

	NORMAL	ANORMAL	P
CONVENCIONAL	17	13	0,79
ACELERADO	16	14	

Quadro 3 – Comparação entre a ocorrência de laudos normais e anormais nos protocolos convencional e acelerado na análise automática

	NORMAL	ANORMAL	P
CONVENCIONAL	19	11	0,60
ACELERADO	17	13	

Quadro 4 – Comparação entre a ocorrência de laudos normais e anormais nos protocolos convencional e acelerado na análise do observador experiente.

6 DISCUSSÃO

6.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Embora o exercício físico seja a modalidade preferencial de estresse associada a métodos de imagem, devido à incorporação de achados hemodinâmicos, eletrocardiográficos e outros parâmetros, a incapacidade de se exercitar tem aumentado continuamente devido a fatores como envelhecimento e diabetes.

A utilização do estresse farmacológico ampliou as indicações da CMP e da ecocardiografia de estresse.^[1, 2, 9, 10] O uso da dobutamina com esta finalidade foi devidamente validado por diversos estudos, tanto para fins de diagnóstico quanto para a estratificação de risco. Em cardiologia nuclear seu uso está limitado a pacientes que tenham contra-indicação ao emprego de vasodilatadores como o dipiridamol e a adenosina.

Diversos autores relataram a segurança do estresse farmacológico com DOB mas também uma incidência freqüente de efeitos colaterais de menor ou maior gravidade^[9, 10, 100] Além disso, o tempo de execução do exame é maior em relação aos outros tipos de estresse.

A demanda aumentada do uso da DOB nos laboratórios de cardiologia nuclear e as filas de espera muitas vezes longas, justificam a procura por uma alternativa ao protocolo convencional de infusão de DOB associada à CPM, melhorando a relação custo-efetividade do teste.

O protocolo que utiliza injeção precoce de atropina tem se mostrado uma alternativa interessante em relação ao protocolo convencional de estresse com DOB. Vem sendo empregado durante a realização de ecocardiografia de estresse, por torná-lo mais rápido e com um percentual igual ou menor de efeitos adversos^[19, 20], embora para essa técnica o incremento progressivo da DOB possua valor prognóstico.

Para a CPM, teoricamente não haveria perda de informação com um protocolo mais rápido, pois as imagens obtidas representam apenas o momento da injeção do radiotraçador, normalmente realizado no pico de estresse.^[9]

Foi demonstrado que a estimulação cronotrópica nos estágios iniciais da infusão de dobutamina é particularmente útil em pacientes que utilizam drogas cronotrópico negativas como bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores.^[122]

Existem também alguns pacientes que apresentam um "plateau" de resposta de freqüência cardíaca, principalmente aqueles recebendo betabloqueadores e ocasionalmente pacientes jovens com tônus vagal aumentado.^[108] O aumento na contratilidade miocárdica obtido com baixa dose pode iniciar a ativação do reflexo vagal, que tende a contrapor e até mesmo

reverter a resposta cronotrópica do coração à DOB.^[123] Outro padrão de resposta de frequência cardíaca é a desaceleração do nó sinusal, definida como aumento inicial e subsequente queda na frequência cardíaca com infusão progressiva de DOB.^[124, 125] A atropina frequentemente induz a um aumento significativo na frequência cardíaca nesses pacientes e, portanto, aumenta a eficácia do teste. Em pacientes com uma resposta cronotrópica branda à DOB em baixas doses, a administração precoce de atropina pode reduzir a duração do exame de estresse. Mesmo que a diminuição possa ser modesta em alguns pacientes, a diminuição da dose de DOB pode ser significativa.^[19]

Porém, para ser universalmente aceito, um protocolo de estresse associado à CPM deve ter resultados semelhantes ao protocolo convencional quanto aos seguintes critérios: perfil de segurança comparável, alta acurácia diagnóstica e valor prognóstico.

San Roman e cols^[17], analisaram a segurança de um protocolo acelerado de DOB associado ao ecocardiograma, onde iniciava-se a infusão de DOB a 20 mcg/kg/min aumentando-se para 40 mcg/kg/min seguido da injeção de atropina em uma população de baixo risco, onde não foi encontrado aumento da incidência de efeitos colaterais em relação ao protocolo convencional.

Não foram encontrados, até a conclusão deste trabalho, publicações na literatura com o protocolo acelerado de dobutamina associado à cintigrafia de perfusão miocárdica.

Na primeira fase deste trabalho, acredita-se que a randomização permitiu formar dois grupos bastante semelhantes, com as mesmas características demográficas e clínicas.

Na segunda fase do trabalho, realizada no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, o grupo de pacientes estudado apresentou maior prevalência de HAS e DM que o grupo inicialmente estudado no Hospital São Lucas. Este achado já era esperado por tratar-se de população com menor acesso à atenção primária de saúde em um hospital público no Rio de Janeiro. Este aspecto propiciou uma população com prevalência significativa de exames com alterações, o que se tornou interessante ao propósito de comparar-se os achados de perfusão. As diferenças clínicas das populações estudadas também possibilitam a ampliação da validação dos resultados deste trabalho para um maior número de pacientes.

Os estudos aqui apresentados confirmaram que a administração mais precoce de atropina tornou o estresse substancialmente mais curto e implica em doses menores de dobutamina durante o estresse.

O uso da atropina foi bastante freqüente no protocolo convencional, principalmente no segundo estudo. Este dado contrapõe um questionamento que poderia ser feito em relação ao uso rotineiro de uma segunda droga no protocolo acelerado, pois essa segunda droga frequentemente é necessária. As diferenças observadas neste aspecto entre os dois estudos

podem ser secundárias às diferenças nas características clínicas dos dois grupos e nas medicações utilizadas rotineiramente por uma população com maior número de comorbidades no HUCFF.

Alguns autores demonstraram que a frequência cardíaca atingida é o principal determinante do tamanho do defeito de perfusão na CMP.^[3, 4] No presente trabalho, ambos os protocolos possibilitaram aos pacientes atingir percentual da frequência cardíaca máxima prevista equivalentes, tanto no primeiro quanto no segundo estudo. Em relação à frequência cardíaca máxima houve inclusive uma diferença estatisticamente significativa na frequência cardíaca no pico do estresse no segundo estudo com os mesmos pacientes traduzida em um duplo produto também aumentado.

Em relação à pressão arterial, o primeiro estudo mostrou dados equivalentes nos dois protocolos. No segundo estudo, ao observar os dados de pressão nos dois protocolos houve uma tendência a apresentar valores mais elevados em geral durante o estresse com o protocolo acelerado. Apesar da diferença estatística, os valores apresentados não mostram diferença clínica significativa, porém contribuíram para o aumento significativo do duplo produto. Uma explicação para valores de pressão arterial mais baixos, especialmente no pico do estresse, no protocolo convencional é o bem documentado efeito vasodilatador da DOB que pode ocorrer principalmente com doses maiores da droga como as que foram em geral administradas no protocolo convencional.^[126] Evidencia-se também que esta diferença desaparece com o decorrer do período de recuperação, após suspensão da infusão da dobutamina.

Os dados derivados do primeiro estudo deste trabalho sugerem que o protocolo acelerado é mais seguro que o convencional. A redução de efeitos colaterais observada poderia ser mais uma evidência para corroborar a hipótese de que estas adversidades poderiam estar mais relacionadas à dose total administrada de DOB do que à adição da atropina ou à frequência cardíaca atingida. Porém, no segundo estudo não houve diferença entre a ocorrência de efeitos colaterais ou arritmias nos dois protocolos. Foi demonstrado neste trabalho, portanto, que a segurança no protocolo acelerado de estresse com DOB está ao menos mantida em relação ao protocolo convencional.

No primeiro estudo deste trabalho, a incidência de efeitos colaterais encontrada no grupo que utilizou protocolo convencional foi superior àquela observada por outros autores.^[9, 10] Este fato deveu-se ao critério mais amplo empregado neste estudo em relação às arritmias. Considera-se que para um estudo de segurança, seria recomendável uma avaliação mais criteriosa desses efeitos. Uma conclusão mais definitiva sobre a redução de efeitos colaterais

necessitará de maior número de pacientes, mas esse aspecto poderá ser uma vantagem adicional desse novo protocolo.

Não ocorreram efeitos colaterais graves: não foram observadas taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, infarto do miocárdio ou morte. Estudos anteriores já haviam revelado a segurança de protocolos com altas doses de dobutamina-atropina.^[101, 127-130]

Interessantemente, conforme encontrado em estudo anterior^[19], a incidência de arritmias não foi maior no grupo do protocolo acelerado, mesmo recebendo doses maiores de atropina. Sugere-se que a DOB, portanto, seja mais arritmogênica que a atropina, porém este efeito necessita de outros estudos para análise específica.

Tsutui et al.^[20] encontraram sensibilidades e especificidades semelhantes, empregando o protocolo convencional e o acelerado no ecocardiograma de estresse. Nenhum estudo anterior avaliou a acurácia desse novo protocolo associado à CPM, sendo este o primeiro relato. A realização dos dois protocolos por um mesmo grupo de pacientes permitiu observar os resultados obtidos em um novo protocolo de estresse comparando-se a um protocolo convencional com acurácia já estabelecida.

No presente trabalho, utilizou-se no primeiro estudo com pacientes randomizados a análise da cintigrafia feita por dois observadores experientes. Neste estudo, o protocolo com injeção mais precoce de atropina não modificou a capacidade do estresse de provocar defeitos de perfusão na CMP. Tanto o percentual de exames normais e anormais quanto os escores de perfusão foram semelhantes nos dois grupos estudados.

No segundo estudo utilizou-se a avaliação de um observador experiente e a análise automática obtida após o processamento das imagens.

A experiência do observador realmente é considerada fundamental na avaliação de um exame de perfusão e já foi inclusive demonstrada que a análise subjetiva é superior à análise automática^[131]. Nesta análise observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias dos escores somados de diferença (SDS), apresentando-se mais elevada no protocolo acelerado. É possível supor que este dado esteja de acordo com uma frequência cardíaca mais elevada no protocolo acelerado no pico do estresse, podendo desta forma aumentar a sensibilidade do estresse. Porém, este achado não foi estabelecido como objetivo de análise deste trabalho e necessita de estudos subseqüentes para melhor avaliação.

A análise das imagens de perfusão com dados derivados da análise automática é realizada ao comparar-se os escores obtidos com escores encontrados em bancos de dados armazenados no computador derivados de exames de voluntários saudáveis. Esta análise apresenta limitações por não levar em conta variações individuais e técnicas durante os exames. Porém,

a inclusão desta análise pôde excluir a possibilidade de interferência humana nos resultados encontrados, fortalecendo os dados obtidos em uma fase realizada para validação do protocolo acelerado quanto aos resultados de perfusão. Nesta análise não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes escores de perfusão em ambos os protocolos, sugerindo, portanto que não há perda de informações com este novo protocolo de estresse com DOB.

Apesar de não ter sido realizada análise estatística entre as cinco categorias de laudos, os dados apresentados sugerem boa concordância entre os resultados encontrados no protocolo convencional e no acelerado tanto na análise automática como na do observador experiente. O reagrupamento destas categorias em apenas duas novas categorias (normal e anormal) confirmou esta concordância.

Novos estudos com um maior número de pacientes sendo submetidos aos dois protocolos permitirão corroborar estes achados e referendar o uso do protocolo acelerado na prática clínica.

6.2 LIMITAÇÕES

A principal limitação deste estudo é o fato dos dois protocolos não terem sido empregados em todos os pacientes. Para modificação de um protocolo consagrado e extensamente validado serão necessários estudos com maior número de pacientes. Novos estudos com um maior número de pacientes sendo submetidos aos dois protocolos permitirão corroborar estes achados e referendar o uso do protocolo acelerado na prática clínica.

A realização de dois estudos com metodologias diferentes, em dois centros, um privado e outro público, e com aparelhagens distintas pode ser considerada uma limitação do estudo. Porém, os achados semelhantes encontrados nos dois estudos, mesmo com as diferenças descritas, fortalecem e ampliam a validação dos resultados encontrados.

A precisão diagnóstica não pôde ser calculada, pois não se dispunha de padrão-ouro como a cineangiocoronariografia, mas suspeitava-se que ao serem obtidos parâmetros de consumo de oxigênio semelhantes, poder-se-iam obter resultados cintilográficos semelhantes aos obtidos com o protocolo convencional. Os presentes achados ajudam a corroborar essa hipótese.

7 CONCLUSÕES

A administração precoce de atropina no protocolo de estresse com dobutamina utilizado na cintigrafia de perfusão miocárdica quando comparado ao protocolo convencional de forma randomizada, possibilitou:

- 1 – redução na duração do exame;
- 2 – menor incidência de efeitos adversos;
- 3 - mesmos parâmetros hemodinâmicos e
- 4 – mesma incidência de alterações eletrocardiográficas.

A realização dos dois protocolos de estresse em um subgrupo de pacientes também possibilitou demonstrar que a segurança e a eficácia do protocolo de estresse são mantidas quando realizado com injeção precoce de atropina.

Os estudos aqui apresentados evidenciaram que o protocolo acelerado de dobutamina mantém a capacidade de induzir defeitos de perfusão na cintigrafia miocárdica e determina o aparecimento de escores cintigráficos semelhantes aos encontrados no protocolo convencional, sem perda de informações durante o exame.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gibbons, R.J., Abrams, J., Chatterjee, K., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(1): p. 159-68.
2. Gibbons, R.J., Balady, G.J., Bricker, J.T., et al., *ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(8): p. 1531-40.
3. Iskandrian, A.S., Heo, J., Kong, B., et al., *Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(6): p. 1477-86.
4. Heller, G.V., Ahmed, I., Tilkemeier, P.L., et al., *Influence of exercise intensity on the presence, distribution, and size of thallium-201 defects*. Am Heart J, 1992. **123**(4 Pt 1): p. 909-16.
5. Mahmorian, J.J. and Verani, M.S., *Exercise thallium-201 perfusion scintigraphy in the assessment of coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1991. **67**(14): p. 2D-11D.
6. Beller, G.A. and Zaret, B.L., *Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease*. Circulation, 2000. **101**(12): p. 1465-78.
7. Brown, K.A., *Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age*. Circulation, 1991. **83**(2): p. 363-81.
8. Iskander, S. and Iskandrian, A.E., *Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(1): p. 57-62.
9. Geleijnse, M.L., Elhendy, A., Fioretti, P.M., et al., *Dobutamine stress myocardial perfusion imaging*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(7): p. 2017-27.
10. Hays, J.T., Mahmorian, J.J., Cochran, A.J., et al., *Dobutamine thallium-201 tomography for evaluating patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilator pharmacologic stress testing*. J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(7): p. 1583-90.
11. Calnon, D.A., McGrath, P.D., Doss, A.L., et al., *Prognostic value of dobutamine stress technetium-99m-sestamibi single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: stratification of a high-risk population*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(5): p. 1511-7.

12. Secknus, M.A. and Marwick, T.H., *Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(6): p. 1234-40.
13. Pellikka, P.A., Nagueh, S.F., Elhendy, A.A., et al., *American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2007. **20**(9): p. 1021-41.
14. Burger, A.J., Notarianni, M.P., and Aronson, D., *Safety and efficacy of an accelerated dobutamine stress echocardiography protocol in the evaluation of coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2000. **86**(8): p. 825-9.
15. Pastorius, C.A., Knickelbine, T., Schum, K., et al., *Tolerability and infusion time of an accelerated infusion dobutamine echocardiography protocol*. Echocardiography, 2007. **24**(4): p. 393-6.
16. Minardi, G., Manzara, C., Pulignano, G., et al., *Feasibility, safety and tolerability of accelerated dobutamine stress echocardiography*. Cardiovasc Ultrasound, 2007. **5**: p. 40.
17. San Roman, J.A., Sanz-Ruiz, R., Ortega, J.R., et al., *Safety and predictors of complications with a new accelerated dobutamine stress echocardiography protocol*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(1): p. 53-7.
18. Mathias, W., Jr., Arruda, A., Santos, F.C., et al., *Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective experience of 4,033 consecutive studies*. J Am Soc Echocardiogr, 1999. **12**(10): p. 785-91.
19. Lessick, J., Mutlak, D., Rinkevich, D., et al., *Prospective study of early atropine use in dobutamine stress echocardiography*. Eur J Echocardiogr, 2000. **1**(4): p. 257-62.
20. Tsutsui, J.M., Osorio, A.F., Lario, F.A., et al., *Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol*. Am J Cardiol, 2004. **94**(11): p. 1367-72.
21. Camarozano, A.C., Siqueira-Filho, A.G., Weitzel, L.H., et al., *The effects of early administration of atropine during dobutamine stress echocardiography: advantages and disadvantages of early dobutamine-atropine protocol*. Cardiovasc Ultrasound, 2006. **4**: p. 17.
22. Diamond, G.A. and Forrester, J.S., *Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease*. N Engl J Med, 1979. **300**(24): p. 1350-8.
23. Pryor, D.B., Harrell, F.E., Jr., Lee, K.L., et al., *Estimating the likelihood of significant coronary artery disease*. Am J Med, 1983. **75**(5): p. 771-80.
24. Morise, A.P., Haddad, W.J., and Beckner, D., *Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease*. Am J Med, 1997. **102**(4): p. 350-6.

25. Wroblewski, E.M., Pearl, F.J., Hammer, W.J., et al., *False positive stress tests due to undetected left ventricular hypertrophy*. *Am J Epidemiol*, 1982. **115**(3): p. 412-7.
26. Cheitlin, M.D., Armstrong, W.F., Aurigemma, G.P., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003. **16**(10): p. 1091-110.
27. Wolff, S.D., Schwitter, J., Coulden, R., et al., *Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study*. *Circulation*, 2004. **110**(6): p. 732-7.
28. Nagel, E., Lehmkuhl, H.B., Bocksch, W., et al., *Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography*. *Circulation*, 1999. **99**(6): p. 763-70.
29. Wahl, A., Paetsch, I., Roethemeyer, S., et al., *High-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular MR imaging after coronary revascularization in patients with wall motion abnormalities at rest*. *Radiology*, 2004. **233**(1): p. 210-6.
30. Hundley, W.G., Hamilton, C.A., Thomas, M.S., et al., *Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography*. *Circulation*, 1999. **100**(16): p. 1697-702.
31. Paetsch, I., Jahnke, C., Wahl, A., et al., *Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion*. *Circulation*, 2004. **110**(7): p. 835-42.
32. Al-Saadi, N., Nagel, E., Gross, M., et al., *Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance*. *Circulation*, 2000. **101**(12): p. 1379-83.
33. Schwitter, J., Nanz, D., Kneifel, S., et al., *Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography*. *Circulation*, 2001. **103**(18): p. 2230-5.
34. Weiner, D.A., Ryan, T.J., McCabe, C.H., et al., *Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol*, 1984. **3**(3): p. 772-9.
35. Navare, S.M., Mather, J.F., Shaw, L.J., et al., *Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis*. *J Nucl Cardiol*, 2004. **11**(5): p. 551-61.
36. Gaur, A., Yeon, S.B., Lewis, C.W., et al., *Valvular flow abnormalities are often identified by a resting focused Doppler examination performed at the time of stress echocardiography*. *Am J Med*, 2003. **114**(1): p. 20-4.

37. Sawada, S.G., Safadi, A., Gaitonde, R.S., et al., *Stress-induced wall motion abnormalities with low-dose dobutamine infusion indicate the presence of severe disease and vulnerable myocardium*. Echocardiography, 2007. **24**(7): p. 739-44.
38. Shehata, A.R., Gillam, L.D., Mascitelli, V.A., et al., *Impact of acute propranolol administration on dobutamine-induced myocardial ischemia as evaluated by myocardial perfusion imaging and echocardiography*. Am J Cardiol, 1997. **80**(3): p. 268-72.
39. Sicari, R., Cortigiani, L., Bigi, R., et al., *Prognostic value of pharmacological stress echocardiography is affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing*. Circulation, 2004. **109**(20): p. 2428-31.
40. *Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris*. European Coronary Surgery Study Group. Lancet, 1982. **2**(8309): p. 1173-80.
41. Feher, J., [Nuclear cardiology. Indications for its use]. Arq Bras Cardiol, 1994. **62**(6): p. 379-81.
42. Gibbons, R.J., Balady, G.J., Beasley, J.W., et al., *ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(1): p. 260-311.
43. Johnston, D.L., Daley, J.R., Hodge, D.O., et al., *Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients*. Mayo Clin Proc, 1995. **70**(4): p. 331-6.
44. Dagianti, A., Penco, M., Agati, L., et al., *Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(1): p. 18-25.
45. Leppo, J.A., *Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test*. J Nucl Med, 1989. **30**(3): p. 281-7.
46. Varma, S.K., Watson, D.D., and Beller, G.A., *Quantitative comparison of thallium-201 scintigraphy after exercise and dipyridamole in coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1989. **64**(14): p. 871-7.
47. Gupta, N.C., Esterbrooks, D.J., Hilleman, D.E., et al., *Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging*. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(2): p. 248-57.
48. Nishimura, S., Mahmarian, J.J., Boyce, T.M., et al., *Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(2): p. 265-75.
49. Mahmarian, J.J. and Verani, M.S., *Myocardial perfusion imaging during pharmacologic stress testing*. Cardiol Clin, 1994. **12**(2): p. 223-45.

50. Navare, S.M., Katten, D., Johnson, L.L., et al., *Risk stratification with electrocardiographic-gated dobutamine stress technetium-99m sestamibi single-photon emission tomographic imaging: value of heart rate response and assessment of left ventricular function*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(4): p. 781-8.
51. Kim, C., Kwok, Y.S., Heagerty, P., et al., *Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis*. Am Heart J, 2001. **142**(6): p. 934-44.
52. Akinboboye, O.O., Idris, O., Chou, R.L., et al., *Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(1): p. 109-16.
53. Klocke, F.J., Baird, M.G., Lorell, B.H., et al., *ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): p. 1318-33.
54. Zoghbi, G.J., Htay, T., Aqel, R., et al., *Effect of caffeine on ischemia detection by adenosine single-photon emission computed tomography perfusion imaging*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(11): p. 2296-302.
55. Lette, J., Cerino, M., Laverdiere, M., et al., *Severe bronchospasm followed by respiratory arrest during thallium-dipyridamole imaging*. Chest, 1989. **95**(6): p. 1345-7.
56. Thurnheer, R., Laube, I., Kaufmann, P.A., et al., *Practicability and safety of dipyridamole cardiac imaging in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Eur J Nucl Med, 1999. **26**(8): p. 812-7.
57. Udelson, J.E., Heller, G.V., Wackers, F.J., et al., *Randomized, controlled dose-ranging study of the selective adenosine A2A receptor agonist binodenoson for pharmacological stress as an adjunct to myocardial perfusion imaging*. Circulation, 2004. **109**(4): p. 457-64.
58. Hendel, R.C., Bateman, T.M., Cerqueira, M.D., et al., *Initial clinical experience with regadenoson, a novel selective A2A agonist for pharmacologic stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(11): p. 2069-75.
59. Taylor, A.J., Sackett, M.C., and Beller, G.A., *The degree of ST-segment depression on symptom-limited exercise testing: relation to the myocardial ischemic burden as determined by thallium-201 scintigraphy*. Am J Cardiol, 1995. **75**(4): p. 228-31.
60. Shaw, L.J., Hachamovitch, R., Berman, D.S., et al., *The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(3): p. 661-9.
61. Underwood, S.R., Godman, B., Salyani, S., et al., *Economics of myocardial perfusion imaging in Europe--the EMPIRE Study*. Eur Heart J, 1999. **20**(2): p. 157-66.

62. Kotler, T.S. and Diamond, G.A., *Exercise thallium-201 scintigraphy in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease*. *Ann Intern Med*, 1990. **113**(9): p. 684-702.
63. Kaul, S., Lilly, D.R., Gascho, J.A., et al., *Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization*. *Circulation*, 1988. **77**(4): p. 745-58.
64. Galassi, A.R., Azzarelli, S., Tomaselli, A., et al., *Incremental prognostic value of technetium-99m-tetrofosmin exercise myocardial perfusion imaging for predicting outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(2): p. 101-6.
65. Ladenheim, M.L., Kotler, T.S., Pollock, B.H., et al., *Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease*. *Am J Cardiol*, 1987. **59**(4): p. 270-7.
66. Pollock, S.G., Abbott, R.D., Boucher, C.A., et al., *Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. Validation of models based on these tests*. *Circulation*, 1992. **85**(1): p. 237-48.
67. Hachamovitch, R., Berman, D.S., Shaw, L.J., et al., *Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction*. *Circulation*, 1998. **97**(6): p. 535-43.
68. Hachamovitch, R., Berman, D.S., Kiat, H., et al., *Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification*. *Circulation*, 1996. **93**(5): p. 905-14.
69. Snader, C.E., Marwick, T.H., Pashkow, F.J., et al., *Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **30**(3): p. 641-8.
70. Brown, K.A., Boucher, C.A., Okada, R.D., et al., *Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain*. *J Am Coll Cardiol*, 1983. **1**(4): p. 994-1001.
71. Machecourt, J., Longere, P., Fagret, D., et al., *Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect. Study in 1,926 patients with follow-up at 33 months*. *J Am Coll Cardiol*, 1994. **23**(5): p. 1096-106.
72. Travin, M.I., Boucher, C.A., Newell, J.B., et al., *Variables associated with a poor prognosis in patients with an ischemic thallium-201 exercise test*. *Am Heart J*, 1993. **125**(2 Pt 1): p. 335-44.
73. Shaw, L.J. and Iskandrian, A.E., *Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT*. *J Nucl Cardiol*, 2004. **11**(2): p. 171-85.

74. Hendel, R.C., Layden, J.J., and Leppo, J.A., *Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(1): p. 109-16.
75. Heller, G.V., Herman, S.D., Travin, M.I., et al., *Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(5): p. 1202-8.
76. Stratmann, H.G., Tamesis, B.R., Younis, L.T., et al., *Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise*. Am J Cardiol, 1994. **73**(9): p. 647-52.
77. Hachamovitch, R., Berman, D.S., Kiat, H., et al., *Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia*. Am J Cardiol, 1997. **80**(4): p. 426-33.
78. Senior, R., Raval, U., and Lahiri, A., *Prognostic value of stress dobutamine technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography (SPECT) in patients with suspected coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1996. **78**(10): p. 1092-6.
79. Geleijnse, M.L., Elhendy, A., van Domburg, R.T., et al., *Prognostic value of dobutamine-atropine stress technetium-99m sestamibi perfusion scintigraphy in patients with chest pain*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(2): p. 447-54.
80. Geleijnse, M.L., Elhendy, A., van Domburg, R.T., et al., *Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain*. Am J Cardiol, 1996. **77**(12): p. 1057-61.
81. Hachamovitch, R., Hayes, S.W., Friedman, J.D., et al., *Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography*. Circulation, 2003. **107**(23): p. 2900-7.
82. Tawarahara, K., Kurata, C., Taguchi, T., et al., *Exercise testing and thallium-201 emission computed tomography in patients with intraventricular conduction disturbances*. Am J Cardiol, 1992. **69**(1): p. 97-102.
83. Tuttle, R.R. and Mills, J., *Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility*. Circ Res, 1975. **36**(1): p. 185-96.
84. Ruffolo, R.R., Jr., *The pharmacology of dobutamine*. Am J Med Sci, 1987. **294**(4): p. 244-8.
85. Meyer, S.L., Curry, G.C., Donsky, M.S., et al., *Influence of dobutamine on hemodynamics and coronary blood flow in patients with and without coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1976. **38**(1): p. 103-8.
86. Opie, L.H., *Drugs for the Heart*. 6th ed. 2005, Philadelphia: Elsevier. 164-5.

87. Leier, C.V. and Unverferth, D.V., *Drugs five years later. Dobutamine*. *Ann Intern Med*, 1983. **99**(4): p. 490-6.
88. Cohen, J.L., Chan, K.L., Jaarsma, W., et al., *Arbutamine echocardiography: efficacy and safety of a new pharmacologic stress agent to induce myocardial ischemia and detect coronary artery disease*. *The International Arbutamine Study Group*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(5): p. 1168-75.
89. Kiat, H., Iskandrian, A.S., Villegas, B.J., et al., *Arbutamine stress thallium-201 single-photon emission computed tomography using a computerized closed-loop delivery system. Multicenter trial for evaluation of safety and diagnostic accuracy*. *The International Arbutamine Study Group*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(5): p. 1159-67.
90. Elhendy, A., Bax, J.J., and Poldermans, D., *Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease*. *J Nucl Med*, 2002. **43**(12): p. 1634-46.
91. O'Keefe, J.H., Jr., Barnhart, C.S., and Bateman, T.M., *Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity*. *Am J Cardiol*, 1995. **75**(11): p. 25D-34D.
92. Wu, J.C., Yun, J.J., Heller, E.N., et al., *Limitations of dobutamine for enhancing flow heterogeneity in the presence of single coronary stenosis: implications for technetium-99m-sestamibi imaging*. *J Nucl Med*, 1998. **39**(3): p. 417-25.
93. Calnon, D.A., Glover, D.K., Beller, G.A., et al., *Effects of dobutamine stress on myocardial blood flow, 99mTc sestamibi uptake, and systolic wall thickening in the presence of coronary artery stenoses: implications for dobutamine stress testing*. *Circulation*, 1997. **96**(7): p. 2353-60.
94. Tadamura, E., Iida, H., Matsumoto, K., et al., *Comparison of myocardial blood flow during dobutamine-atropine infusion with that after dipyridamole administration in normal men*. *J Am Coll Cardiol*, 2001. **37**(1): p. 130-6.
95. Schinkel, A.F., Bax, J.J., Elhendy, A., et al., *Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests*. *Am J Med*, 2004. **117**(1): p. 1-9.
96. Marwick, T., D'Hondt, A.M., Baudhuin, T., et al., *Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both?* *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(1): p. 159-67.
97. Bigi, R., Bax, J.J., van Domburg, R.T., et al., *Simultaneous echocardiography and myocardial perfusion single photon emission computed tomography associated with dobutamine stress to predict long-term cardiac mortality in normotensive and hypertensive patients*. *J Hypertens*, 2005. **23**(7): p. 1409-15.
98. Elhendy, A., van Domburg, R.T., Bax, J.J., et al., *Safety, hemodynamic profile, and feasibility of dobutamine stress technetium myocardial perfusion single-photon emission CT imaging for evaluation of coronary artery disease in the elderly*. *Chest*, 2000. **117**(3): p. 649-56.

99. Jagathesan, R., Barnes, E., Rosen, S.D., et al., *Comparison of myocardial blood flow and coronary flow reserve during dobutamine and adenosine stress: Implications for pharmacologic stress testing in coronary artery disease.* J Nucl Cardiol, 2006. **13**(3): p. 324-32.
100. Mertes, H., Sawada, S.G., Ryan, T., et al., *Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients.* Circulation, 1993. **88**(1): p. 15-9.
101. Elhendy, A., Valkema, R., van Domburg, R.T., et al., *Safety of dobutamine-atropine stress myocardial perfusion scintigraphy.* J Nucl Med, 1998. **39**(10): p. 1662-6.
102. Dakik, H.A., Vempathy, H., and Verani, M.S., *Tolerance, hemodynamic changes, and safety of dobutamine stress perfusion imaging.* J Nucl Cardiol, 1996. **3**(5): p. 410-4.
103. Pennell, D.J., Underwood, S.R., and Ell, P.J., *Safety of dobutamine stress for thallium-201 myocardial perfusion tomography in patients with asthma.* Am J Cardiol, 1993. **71**(15): p. 1346-50.
104. Verzijlbergen, J.F., Vermeersch, P.H., Laarman, G.J., et al., *Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial perfusion imaging after dipyridamole combined with low-level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with non-diagnostic thallium-201 scans who exercise submaximally.* J Nucl Med, 1991. **32**(11): p. 2071-8.
105. Takeuchi, M., Miura, Y., Sonoda, S., et al., *Comparison of Three Different Protocols for Dobutamine Stress Echocardiography: Does the Addition of Atropine Increase Complications, and Does It Improve Diagnostic Accuracy?* Echocardiography, 1999. **16**(4): p. 347-355.
106. Travain, M.I. and Wexler, J.P., *Pharmacological stress testing.* Semin Nucl Med, 1999. **29**(4): p. 298-318.
107. Bokhari, S., Pinsky, D.J., and Bergmann, S.R., *An improved dobutamine protocol for myocardial perfusion imaging.* Am J Cardiol, 2001. **88**(11): p. 1303-5.
108. Elhendy, A., van Domburg, R.T., Bax, J.J., et al., *The functional significance of chronotropic incompetence during dobutamine stress test.* Heart, 1999. **81**(4): p. 398-403.
109. De Lorenzo, A., Foerster, J., Sciammarella, M.G., et al., *Use of atropine in patients with submaximal heart rate during exercise myocardial perfusion SPECT.* J Nucl Cardiol, 2003. **10**(1): p. 51-5.
110. Saupe, K.W., Smith, C.A., Henderson, K.S., et al., *Diastolic time: an important determinant of regional arterial blood flow.* Am J Physiol, 1995. **269**(3 Pt 2): p. H973-9.
111. Hinderling, P.H., Gundert-Remy, U., and Schmidlin, O., *Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of atropine in healthy humans. I: Pharmacokinetics.* J Pharm Sci, 1985. **74**(7): p. 703-10.

112. Conrad, K.A., *Effects of atropine on diastolic time*. *Circulation*, 1981. **63**(2): p. 371-7.
113. Chan, S.Y., Brunken, R.C., Czernin, J., et al., *Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men*. *J Am Coll Cardiol*, 1992. **20**(4): p. 979-85.
114. Pellikka, P.A., Oh, J.K., Bailey, K.R., et al., *Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation*. *Circulation*, 1992. **86**(5): p. 1429-32.
115. Secknus, M.A., Niedermaier, O.N., Lauer, M.S., et al., *Diagnostic and prognostic implications of left ventricular cavity obliteration response to dobutamine echocardiography*. *Am J Cardiol*, 1998. **81**(11): p. 1318-22.
116. Dawn, B., Paliwal, V.S., Raza, S.T., et al., *Left ventricular outflow tract obstruction provoked during dobutamine stress echocardiography predicts future chest pain, syncope, and near syncope*. *Am Heart J*, 2005. **149**(5): p. 908-16.
117. Brofferio, A., Alaeddini, J., Oommen, R., et al., *Effect of early administration of atropine on paradoxical sinus deceleration during dobutamine stress echocardiography*. *Am J Cardiol*, 2002. **89**(5): p. 645-7.
118. Leao Lima Rde, S., De Lorenzo, A., and Issa, A., *Reduced adverse effects with an accelerated dobutamine stress protocol compared with the conventional protocol: a prospective, randomized myocardial perfusion scintigraphy study*. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2008. **24**(1): p. 55-9.
119. Cerqueira, M.D., Weissman, N.J., Dilsizian, V., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. *Circulation*, 2002. **105**(4): p. 539-42.
120. Berman, D.S., Kiat, H., Friedman, J.D., et al., *Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. **22**(5): p. 1455-64.
121. Hansen, C.L., Goldstein, R.A., Akinboboye, O.O., et al., *Myocardial perfusion and function: single photon emission computed tomography*. *J Nucl Cardiol*, 2007. **14**(6): p. e39-60.
122. Tsutsui, J.M., Falcao, S.N., Dourado, P.M., et al., *Gender differences in chronotropic and hemodynamic responses during dobutamine-atropine stress echocardiography*. *Echocardiography*, 2007. **24**(8): p. 843-50.
123. Mark, A.L., *The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart*. *J Am Coll Cardiol*, 1983. **1**(1): p. 90-102.
124. Hopfenspirger, M.R., Miller, T.D., Christian, T.F., et al., *Sinus node deceleration during dobutamine perfusion scintigraphy as a marker of inferior ischemia*. *Am J Cardiol*, 1994. **74**(8): p. 817-9.

125. Attenhofer, C.H., Pellikka, P.A., McCully, R.B., et al., *Paradoxical sinus deceleration during dobutamine stress echocardiography: description and angiographic correlation*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(5): p. 994-9.
126. Beller, G.A., in *Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions*, Mosby, Editor. 1999. p. 321.
127. Marwick, T., Willemart, B., D'Hondt, A.M., et al., *Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography*. Circulation, 1993. **87**(2): p. 345-54.
128. Picano, E., Mathias, W., Jr., Pingitore, A., et al., *Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study*. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet, 1994. **344**(8931): p. 1190-2.
129. Geleijnse, M.L., Elhendy, A., van Domburg, R.T., et al., *Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both?* Circulation, 1997. **96**(1): p. 137-47.
130. Poldermans, D., Fioretti, P.M., Boersma, E., et al., *Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: A single-center experience*. Circulation, 1999. **99**(6): p. 757-62.
131. Gerson, M., *Cardiac Nuclear Medicine*, McGraw-Hill, Editor. 1996. p. 533.

ANEXO I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****COMPARAÇÃO ENTRE DOIS PROTOCOLOS DE ESTRESSE COM DOBUTAMINA PARA REALIZAÇÃO DE CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA DE PERFUSÃO.**

Estou sendo informado pela equipe médica de pesquisadores, que há um estudo sendo realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), que tem como objetivo avaliar a eficiência e a segurança do exame: Cintilografia Miocárdica com novo protocolo de estresse com Dobutamina e Atropina.

O estudo consiste na realização dos seguinte exames:

1. **Cintilografia miocárdica com dobutamina:** um exame que utiliza uma substância radioativa para encontrar defeitos na chegada de sangue a todas as partes do coração e avaliar a movimentação do coração e a sua capacidade de funcionar normalmente. Este exame está de acordo com todas as normas de proteção da saúde do indivíduo exposto a exames com radiação exigidas pela legislação brasileira, sendo utilizado rotineiramente para identificação e acompanhamento de doenças cardiovasculares. Será puncionada uma veia periférica para infusão da dobutamina cuja a dose é aumentada progressivamente até que o coração atinja a frequência cardíaca necessária para detectar isquemia (redução do fluxo de sangue por obstrução das artérias do coração). Uma outra medicação chamada atropina também poderá ser injetada caso a frequência cardíaca ideal não seja obtida só com o uso da dobutamina.

Fui informado pelos médicos que poderei sentir o coração batendo acelerado e mais forte. Os problemas que podem surgir da realização deste exame são: aparecimento de arritmias cardíacas (alterações nos batimentos cardíacos que podem causar sintomas ou não), falta de ar e dor no peito. Em casos excepcionais podem ocorrer alterações importantes nos batimentos cardíacos, acúmulo de líquido nos pulmões causando falta de ar, dor no peito ou infarto do coração, No entanto, todas as condições para controle destas alterações estarão disponíveis no local do exame. A chance de uma pessoa morrer neste exame é a mesma que existe na realização de um teste de esforço de esteira rolante, que é aproximadamente de 1 em cada 10.000 exames.

Segundo os médicos o exame em questão é realizado em muitos hospitais do mundo, permitindo o conhecimento mais aprofundado de uma série de problemas do coração o que permitirá a possibilidade de desenvolvimento de cura ou melhores tratamentos para o controle das doenças do coração.

Cintilografia miocárdica com novo protocolo de dobutamina e atropina:

um exame similar ao anterior descrito, mas que se vale do uso rotineiro da atropina injetado na minha veia 3 minutos após iniciar-se a administração de dobutamina.

Esta técnica ainda é experimental e poucos estudos existem para que possam ser feitas afirmações sobre a sua segurança, porém todas as condições para atender emergências cardiológicas estarão atendidas quando da realização destes exames.

Quanto a quaisquer informações relativas a estes exames, os médicos colocam-se à minha disposição, e asseguram a minha liberdade de desistir dos mesmos no momento em que eu desejar.

Tenho todo o direito de abandonar esta pesquisa a qualquer hora que desejar, sem ter que me justificar, bastando apenas solicitar aos médicos, sem que isso implique em qualquer prejuízo no meu tratamento.

Como não há necessidade de identificação pessoal, é garantida a manutenção do sigilo médico, ou seja, terei minha privacidade de informações pessoais mantidas, sendo utilizadas as informações dos exames sem me identificar.

A não concordância com a inclusão no estudo aqui proposto não acarretará nenhum prejuízo para o tratamento que recebo habitualmente no HUCFF.

A minha participação é voluntária e o retorno que pretendo é ajudar no combate à Doença Isquêmica do Coração, permitindo um melhor entendimento desta doença. Não haverá recompensa financeira pela participação no estudo.

Os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados do estudo sejam eles quais forem.

Em virtude de considerar claras e satisfatórias as informações acima expostas, ficando estabelecido que minhas dúvidas serão esclarecidas sempre que solicitar, aceito, voluntariamente, ser incluído neste estudo.

Rio de Janeiro, ____ de _____, ____

(paciente ou seu representante legal - RG)

Testemunhas:

_____RG

_____RG

Declaro que apresentei o estudo de forma clara, com linguagem simples, esclarecendo os pormenores, não havendo dúvidas neste momento. Comprometo-me a esclarecer e orientar o voluntário acima sempre que se fizer necessário.

Pesquisadores : Dra. Aurora Issa tel: (21) 99736179

Dr. Ronaldo de Souza Leão Lima