

Artigo de Revisão

Ecocardiografia de Contraste nos Dias de Hoje*Contrast Echocardiography Today*Ana Cristina Camarozano¹**RESUMO**

Atualmente os contrastes para ultrassom estão aprovados para várias situações da prática clínica. Estudos demonstram que são uma alternativa custo-efetiva no universo dos exames cardiológicos, reduzindo o número de testes complementares, especialmente, na investigação da doença arterial coronariana. Alguns *softwares*, aplicados em ecocardiografia, podem melhorar a visualização do contraste de microbolhas, como harmônica e *power pulse inversion*. Dentre as aplicações mais utilizadas do contraste, destacam-se o delineamento da borda endocárdica, opacificação da cavidade ventricular, ecocardiografia de estresse com contraste para análise de isquemia e viabilidade miocárdicas, perfusão miocárdica e abordagem do fluxo de reserva coronariano. Apesar dos questionamentos sobre a ecocardiografia contrastada, ocorridos nos últimos anos, suas indicações continuam sólidas em diretrizes internacionais e estudos multicêntricos demonstraram que o método é seguro e eficaz, além de enriquecer as informações diagnósticas e prognósticas dentro do campo cardiológico e radiológico. Nesta revisão, são discutidos todos esses pontos com maiores detalhes e com o objetivo de informar sobre as questões relevantes do contraste de microbolhas e como se encontra sua situação nos dias de hoje.

Descritores: Ecocardiografia/ tendências/ economia, Ultrasonografia/ tendências/ economia

SUMMARY

Today, the contrasts' agents to ultrasound are approved for several applications to clinical practice and researches showed that they are a cost-effective alternative in the hall of cardiologic procedures, and may reduce the number of other tests especially in the scenario of arterial heart disease investigation. Some softwares used in echocardiography can improve microbubbles visualization, for instance, harmonic imaging and power pulse inversion imaging. Considering the mainly applications of contrast agents we would emphasize myocardial border definition, left ventricular opacification, stress and contrast echo for ischemia and viability evaluation, myocardial perfusion and coronary reserve flow investigation. Considering the last two years, many questions about contrast echo happened, but the indications for use of these agents continued on the international guidelines. Beyond that, many multicenter studies showed that microbubbles are safe and may lead to diagnoses optimization what could concern prognoses in cardiology and radiology. In this revision we have discussed those points in detail as well as contrast agents current directions.

Descriptors: Echocardiography/ trends/ economics; Ultrasonografia/trends/ economics

1 Introdução

Diferentemente de outros tipos de contraste, o contraste de microbolhas ou contraste para ultrassom consiste em minúsculas bolhas compostas por um gás biológico (perfluoropropano), envol-

vido usualmente por uma fina cápsula proteica ou lipídica. Poucos minutos após sua administração, o gás é exalado e os compostos da cápsula são metabolizados, como produtos do próprio organismo. Esses agentes apresentam um comportamento semelhante ao das hemácias, na corrente sanguí-

Instituição

Instituto de Medicina e Cirurgia do Paraná. Curitiba-PR

Correspondência

Ana Cristina Camarozano
Rua Ubaldino do Amaral nº 550 - Alto da XV
80060-190 Curitiba-PR
a.camarozano@yahoo.com.br

Recebido em: 01/02/2010 - Aceito em: 01/02/2010

1- Doutora em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro-RJ. Médica Responsável pela Cardiologia do Hospital e Instituto de Medicina e Cirurgia do Paraná. Curitiba-PR

nea, realçando o sinal do sangue, sem causar dano a qualquer órgão, além de não envolver radiação nem possuir propriedades tóxicas ou alergênicas.

Atualmente, os contrastes para ultrassom estão aprovados e disponíveis para definição de borda endocárdica em pacientes que não apresentam boa resolução da imagem, na melhora do sinal Doppler (como estenose aórtica ou suboclusão carotídea de difícil avaliação), e na investigação de órgãos sólidos como fígado e rins, conforme vemos na Tabela 1.

A utilização do contraste de microbolhas intracoronário, na sala de hemodinâmica, para realização de alcoolização septal, também tem tido grande impacto na cardiologia, estando seu uso indicado para estimar a área a ser infartada, evitando, assim, prejuízos maiores do procedimento. Outras aplicações do método são: análise da perfusão miocárdica; opacificação da cavidade cardíaca, para avaliação de massas e tumores; análise do fluxo de reserva coronariano; identificação do fenômeno de *no-reflow*, pós-infarto agudo do miocárdio; e liberação de drogas ou genes (ainda no campo experimental), dentre outras.

Inúmeros trabalhos de custo efetividade mostraram que o contraste incrementou a informação diagnóstica em 37% a 50% dos casos¹, e a melhora da imagem conferiu uma redução no tempo de diagnóstico. Inicialmente, o custo do exame pareceu maior, porém houve redução expressiva no número de outros exames complementares comprobatórios, como ecocardiograma transesofágico, medicina nuclear e cateterismo cardíaco, o que resultou em uma estratégia de maior efetividade e menor custo na análise global². Houve queda também nas taxas de ecocardiogramas, com resultados falsos-positivos e falsos-negativos. Além disso, profissionais, em diferentes estágios de execução do método, podem nivelar o diagnóstico da análise funcional global e regional, pois o contraste reduz a variabilidade intra e interobservador, melhorando a reprodutibilidade e reduzindo a subjetividade do método³.

O contraste de ultrassom pode ser administrado em pacientes ambulatoriais ou internados, no laboratório de ecografia, enfermarias ou unidades fecha-

das (intensiva, coronariana, semi-intensiva), e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, especialmente, aqueles na sala de hemodinâmica.

2 Tipos de imagem ao ultrassom para otimizar o uso do contraste

Imagem em Harmônica (bidimensional e Doppler)

Utiliza as propriedades não lineares das bolhas. O princípio da imagem em harmônica corresponde à reflexão dos múltiplos da frequência emitida pelo ultrassom. Por exemplo: Se a frequência transmitida é de 1,7MHz, a recebida será de 3,4MHz⁴.

Os agentes de contraste, quando são submetidos a oscilações não lineares no campo ultrassônico, emitem harmônicos que são detectados pelo sistema, o que os difere do sinal do tecido e do sangue, que refletem ecos na mesma frequência da emitida (imagem fundamental), e estes são *filtrados*.

Imagem com *Power Pulse Inversion* ou *Power Modulation e Coherent Imaging*:

É mais sensível e específica para a detecção das microbolhas. Parte de dois pulsos que são emitidos em rápida sucessão, sendo que o segundo pulso é uma imagem em espelho do primeiro, e que são somados frente a uma resposta não linear (como a das microbolhas). Com isso, obtém-se o sinal amplificado detectado das bolhas e não do tecido. Para um tecido comum que se comporta de maneira linear, a soma dos dois pulsos invertidos é igual a zero, ou seja, há supressão dos ecos lineares. Além disso, esse *software* trabalha com baixo índice mecânico, que reduz a destruição das bolhas⁵.

Para a visualização da borda endocárdica e das massas cardíacas, com contraste ecocardiográfico, o advento da segunda harmônica é de suficiência para conferir uma ótima qualidade de imagem e incrementar o diagnóstico de alterações segmentares ao ecocardiograma de repouso e sob estresse. Contudo, para a análise de perfusão miocárdica, o processo é um pouco mais complexo e requer *softwares* mais elaborados para realçar as microbolhas e atenuar o tecido, destacando a microcirculação.

Para esse fim, deve-se utilizar os *softwares* supracitados, que conferem a análise da perfusão em tempo real, ou utilizar o método *triggado* (imagem intermitente), o qual reduz o número de pulsos de ultrassom, diminuindo assim a destruição das bolhas.

2.1 Considerações do Índice Mecânico

Com a utilização do contraste, pequenos vasos, como aqueles menores do que 100 micra (que estão abaixo do limite de resolução pelo ultrassom convencional), podem ser detectados. Contudo, na abordagem das microbolhas, torna-se muito importante a consideração do índice mecânico (IM) que equivale à taxa de energia ultrassônica emitida. Com isso, percebemos que, diante de um alto índice mecânico, há oscilação exagerada das microbolhas, resultando em alta destruição das mesmas. O objetivo é encontrar um ponto de equilíbrio, em que possa haver a máxima intensidade do sinal com mínima destruição das bolhas.

Podemos observar três comportamentos distintos das microbolhas, na presença de um campo ultrassônico, de acordo com a energia utilizada⁶:

1- Muito baixo índice mecânico $< 0,1$ – oscilação linear da bolha – podendo ser aplicado para avaliação de fluxo coronário ou em outros vasos.

2- Baixo a intermediário índice mecânico $0,1$ a $1,0$ – oscilação não linear da bolha – Aplicado para análise da borda endocárdica e da perfusão miocárdica (em tempo real com menor IM ou no modo *triggado* com maior IM).

3- Alto índice mecânico $> 1,0$ – ruptura das bolhas – Aplicado para análise da perfusão miocárdica com uso do *flash* (tempo real), que destrói as bolhas do miocárdio para haver o subsequente repleenchimento do mesmo. A análise da borda endocárdica, também, pode ser feita com esse nível de IM, em aparelhos mais antigos, porém há maior destruição das bolhas.

Geralmente o índice mecânico é controlado pelo *output/power* do aparelho e pode sofrer alte-

rações de uma máquina para outra. Vale ressaltar que o IM varia de acordo com a profundidade da imagem (diminui com o aumento da profundidade) e com a localização lateral da imagem (diminui em direção as bordas).

2.2 Controles do Aparelho para a Utilização do Contraste⁷

Controle:	Ajuste:	Benefício:
Foco	Anel Mitral	Melhora a visibilidade
Índex Mecânico	0,1 a 0,8	Ótima visualização e duração do contraste (IM 0,1-0,3 para perfusão em tempo real e 0,4-0,8 para borda endocárdica)
Ganho	Alto para compensar o baixo poder acústico	Otimiza a visualização do contraste. Sem efeito na destruição das bolhas (TGC ≈ 59)
Compressão	Alta	Otimiza a visualização do contraste. Sem efeito na destruição das bolhas
Persistência	Ausente	Otimiza a visualização do contraste. Sem efeito na destruição das bolhas
<i>Dynamic Range</i>	Baixo ou médio	Otimiza a visualização do contraste

2.3 Principais Agentes de contraste utilizados na atualidade:

- 1 **PESDA** = difícil reprodutibilidade por ser um produto manufaturado, dependendo de infraestrutura e cuidados para a sua execução, cuja aplicação deve ser restrita à instituição que produz o produto, e este não pode ser comercializado. Deve atender às normais de manipulação de resíduos da Anvisa⁸.
- 2 **Levovist** = efeito contraste menos intenso e rápida perda das microbolhas (menor durabilidade), não ganhou o mercado.
- 3 **Optison** = ótima resolução e efeito contraste com razoável durabilidade. Ganhou o mercado, porém com muita dificuldade junto às operadoras de saúde.
- 4 **Definity/Luminy** = ótima resolução, efeito contraste e durabilidade. Ganhou o mercado e a credibilidade da classe médica. Porém, ainda com dificuldades frente às operadoras de saúde.
- 5 **Sono Vue** = autorizado na Europa, sendo de última geração. Ainda não chegou ao Brasil, mas há previsão.

3 Aplicações maiores do ecocardiograma de contraste

a) Delineamento da borda endocárdica

As indicações do uso do contraste para avaliar a borda endocárdica (avaliação da função global e regional) aplica-se quando, pelo menos, dois segmentos miocárdicos não são visualizados ou são inadequadamente, conforme estabelecido nas diretrizes do AHA⁹; e a má visualização de quatro segmentos miocárdicos ao corte apical, implica em indicação do uso de contraste, segundo as diretrizes latino-americanas¹⁰.

Vários estudos demonstram que, em cerca de 10% a 20% dos casos, a análise da borda endocárdica é subótima e há evidências de que o uso de contraste otimiza a imagem tanto fundamental como harmônica^{11,12}. Neste caso, o propósito é o de visualizar o agente de contraste, dentro da cavidade ventricular esquerda e não no miocárdio, definindo melhor o bordo e o espessamento endocárdico.

Quando 2 a 6 dos segmentos miocárdicos não são visualizados adequadamente, a administração do contraste é capaz de converter um exame não diagnóstico em diagnóstico, em 75% dos casos, e aumentar a capacidade diagnóstica do método para lesões univasculares¹³.

Em duas situações da prática clínica, o uso do agente de contraste oferece grandes vantagens na imagem, com mínimo aumento no tempo:

1) **na unidade de terapia intensiva**, em que o decúbito do paciente, sua condição clínica e a utilização de ventilação mecânica prejudicam a aquisição de uma boa *janela* torácica. Com isso, a obtenção da fração de ejeção e da função regional torna-se superior, com o uso do contraste¹⁴;

2) **durante a ecocardiografia sob estresse**¹⁵, em que a presença de doença pulmonar, obesidade, hiperventilação e taquicardia podem resultar em imagens não diagnósticas, em 20% a 30% dos pacientes, no pico do exame. Além do ganho na imagem, com o uso do contraste ainda pode-se obter, adicionalmente, o fluxo de reserva coronariano. O maior ganho está na melhor visualização das paredes anterior e lateral, em que há limitação da resolução do ultrassom.

b) Perfusão miocárdica

A despeito do fato de muitos agentes de contraste ainda não estarem completamente aprovados para utilização na perfusão miocárdica, esta é uma das modalidades que mais têm sido discutidas pelos pesquisadores, nos últimos anos, por permitir a análise da microcirculação.

A análise da perfusão miocárdica tem basicamente dois objetivos: avaliar isquemia e viabilidade, e é considerada um método adicional e complementar às modalidades existentes. Considerando a avaliação de perfusão, há duas situações clínicas em que o método tem sido validado: no infarto agudo do miocárdio e na detecção de estenose coronariana.

Quanto às considerações sobre o uso do contraste para perfusão, sabe-se, hoje, que, sob infusão contínua, o contraste confere melhor *steady state*, ou seja, um equilíbrio dinâmico com uniformização na concentração plasmática do medicamento¹⁶. Isso não ocorre com a administração do contraste em *bolus*, porém, este modo, por ser mais prático, vem se tornando uma opção aplicável para análise da perfusão miocárdica, uma vez que os agentes de contraste mais recentes oferecem maior durabilidade.

Perfusão na detecção de estenose coronariana crônica

A detecção não invasiva de doença arterial coronariana tem sido realizada, principalmente, pela medicina nuclear e pela ecocardiografia de estresse, com grande acurácia. Porém, a técnica nuclear avalia a perfusão, geralmente não sendo possível a análise simultânea da contração, mas sim, posteriormente. Por outro lado, a ecocardiografia de estresse avalia a contratilidade (espessamento) parietal, não sendo capaz de detectar perfusão, enquanto que a ecocardiografia de estresse com contraste, com alto grau de resolução espacial e temporal, permite essa avaliação simultânea, detectando a repercussão funcional da doença arterial coronariana, de forma mais completa.

Nesse tipo de análise (perfusional), normalmente, adiciona-se um vasodilatador coronariano (dipiridamol, adenosina ou análogos), apesar da do-

butamina também poder ser utilizada. A vantagem dos vasodilatadores está na melhor interpretação do exame (pela ausência de taquicardia, ótima resolução da imagem pela maior hiperemia induzida, poucos efeitos colaterais e menor tempo de teste). O estresse físico prejudica a execução desse tipo de exame por aumentar o número de artefatos, não sendo de primeira linha nessas situações.

Como a avaliação da perfusão geralmente sofre interferências e limitações em determinadas regiões das paredes lateral e anterior, o ideal é que os agentes de contraste sejam utilizados em concomitância com a ecocardiografia de estresse, combinando análise da contratilidade com análise da perfusão miocárdica, na detecção de isquemia induzida, o que, em tempo real, é feito sem consumo adicional de tempo. A redução do contraste e/ou da velocidade das microbolhas, em determinados segmentos, é indicativo de estenose do vaso epicárdico^{16,17}. Em lesões de grau intermediário (40-60%), geralmente, observa-se alteração perfusional precedendo a alteração contrátil, já que esta última manifesta-se em estenoses de maior monta.

A graduação do contraste pode ser feita de várias maneiras, tais como:

- 0 = ausência de contraste
- 1 = preenchimento fraco
- 2 = preenchimento moderado
- 3 = forte preenchimento
- X = avaliação prejudicada (artefato, atenuação)

Em repouso, todos os segmentos que não apresentam alteração segmentar, idealmente, devem ser opacificados pelo contraste, pois o contraste fornece informações da integridade microvascular, porém, de modo menos intenso, devido à ausência de vasodilatação induzida. Após vasodilatador, os defeitos de perfusão são mais confiáveis quando vistos até o quarto batimento cardíaco, considerando o início do reenchimento miocárdico. Uma falha significativa na opacificação miocárdica, com contratilidade preservada, deve levantar a suspeita de artefato, especialmente, quando se trata dos segmentos basais que sofrem maior grau de atenuação.

Perfusão na Detecção de Viabilidade Miocárdica

Nem a patência do vaso ou a gravidade da lesão vascular são capazes de indicar o comprometimento da integridade microvascular. Como os capilares fazem parte do habitat das microbolhas, estes devem estar pérvios para considerarmos a presença de viabilidade.

Na abordagem do miocárdio hibernante, a ecocardiografia de contraste também tem sido aplicada tanto no pré-operatório, indicando a presença ou ausência de viabilidade (microcirculação pérvia), quanto após a revascularização miocárdica, predizendo provável melhora perfusional. A comparação desta técnica (perfusão miocárdica), com a reserva contrátil determinada pelo ecocardiograma de estresse com dobutamina, mostrou que: nos segmentos acinéticos, a reserva contrátil tem uma melhor especificidade e maior valor preditivo positivo do que a perfusão com contraste, uma vez que o estímulo com dobutamina avalia a função miocitária. A sensibilidade é um pouco maior para a perfusão e o valor preditivo negativo foi similar para ambas as técnicas¹⁸.

A ausência de perfusão pelo contraste está associada à ausência de reserva contrátil com dobutamina e, conseqüentemente de recuperação funcional pós-revascularização. Enquanto que a presença de perfusão com contraste pode ocorrer sem resposta ao estímulo com dobutamina, tudo indica que, caracterizando um grupo com viabilidade, porém com maior grau de dano do miócito, que culmina com menor chance de recuperação funcional após revascularização. Dados indicam que a reserva contrátil, com baixa dose de dobutamina, é o preditor mais acurado de recuperação da função regional após reperfusão no infarto agudo do que integridade microvascular¹⁹.

c) Opacificação da cavidade cardíaca

O principal objetivo de se opacificar a cavidade cardíaca (além do delineamento da borda endocárdica dito anteriormente) está na avaliação das massas e tumores desse órgão.

Habitualmente, nos tumores primários do endocárdio ou do miocárdio, observa-se uma neovas-

cularização tumoral descrita como centrífuga, que faz com que o preenchimento por contraste dessas estruturas se faça precocemente, com intensidade e duração maior do que a do miocárdio normal. É o que tem sido observado nos casos de tumores primários do coração²⁰.

Por outro lado, nos casos dos envoltimentos metastáticos do coração (mais frequentes do que os envoltimentos primários), após a infusão periférica do contraste gasoso de microbolhas, tem-se observado uma *contrastação* mais tardia, tênue e menos duradoura do que o miocárdio normal adjacente^{21,22}.

Esse comportamento tem sido explicado devido a uma neovascularização tumoral, descrita como centrípeta, na qual as primeiras células neoplásicas implantadas seriam nutridas por embebição e, posteriormente, haveria a formação de vasos muito finos, tortuosos, em menor quantidade do que no miocárdio normal e, muitas vezes, com conexões artéριοvenosas não efetivas²³.

Outras ocasiões em que o estudo ecocardiográfico, com contraste, assume grande relevância são aquelas em que há suspeita de trombozes tumorais^{24,25}. Nesses casos de trombozes cavitárias ou luminares, quer sejam tumorais ou não, como não há uma vascularização própria, essas massas tumorais não se contrastam e se apresentam como verdadeiras imagens negativas (escuras), dentro da câmara ou do vaso que está repleto de contraste.

4 Ecocardiografia de estresse e contraste

A vantagem da ecocardiografia de estresse e contraste, na avaliação da doença coronariana, está na associação da análise da perfusão e da contração miocárdica, no mesmo momento e no mesmo exame e de modo não invasivo, aumentando assim a sensibilidade e mantendo a alta especificidade do método. Dentre outros benefícios, podem-se destacar: avaliação funcional e estrutural do coração; ausência de material radioativo ou toxicidade; portabilidade e execução à beira do leito.

Os agentes de contraste podem ser utilizados em qualquer modalidade de estresse, sendo mais fácil sua utilização junto ao estresse farmacológico. Uma

diferença importante é que com o esforço físico e/ou dobutamina, na indução de isquemia, o ideal é a ocorrência de alteração contrátil para avaliação concomitante da alteração perfusional, pois esses dois métodos não são potentes indutores de hiperemia e aumento da reserva de fluxo coronariano. Já com a adenosina e/ou dipiridamol não é necessário buscar alteração da contração, pois a potente vasodilatação distingue os territórios de hiperemia, daqueles com hipoperfusão, o que é de suficiência para o diagnóstico de isquemia miocárdica.

O *Optimize Trial* – Impacto do Contraste na Otimização da Imagem ao Ecocardiograma de Estresse com Dobutamina – avaliou 101 pacientes, que se submeteram ao estresse farmacológico, e constatou que, no repouso, os segmentos adequadamente visualizados foram 72% sem e 95% com contraste ($p < 0,001$); e no pico do estresse, os segmentos adequadamente visualizados foram 67% sem e 96% com contraste ($p < 0,001$). Isso demonstra o aumento do ganho tanto em repouso quanto sob estresse com o uso do agente de contraste de microbolhas. A concordância com o cateterismo cardíaco (considerado *padrão ouro*) foi de 57% sem o uso do contraste e 68% com o uso do contraste²⁶.

5 Fluxo de reserva coronariano

A análise do fluxo de reserva coronariano era realizada somente por meio do Doppler intracoronário (*Doppler flow wire*) como análise invasiva, ou de modo não invasivo pela tomografia por emissão de pósitrons. Ambos os métodos tornam a análise pouco simples para ser utilizada na prática de rotina, seja pelo risco imposto ao paciente, seja pelo alto custo do exame. Há algum tempo, essa modalidade vem sendo realizada pela ecocardiografia, de modo não invasivo, o que se encontra em grande expansão.

A análise do fluxo de reserva coronariano é uma forma quantitativa, medida pelo Doppler pulsado, de se avaliar e diagnosticar isquemia miocárdica, uma vez que este fluxo apresenta íntima relação com a perfusão miocárdica. Esse fluxo é um importante indicador da gravidade de estenose, no vaso epicárdico ou, na ausência de estenose, da integridade da microcirculação. Sua importância está na avaliação

das consequências hemodinâmicas da lesão coronariana, ou menos frequentemente da disfunção endotelial e da microcirculação, de modo que essa análise deve idealmente fazer parte dos testes ecocardiográficos, para pesquisa de isquemia miocárdica.

O fluxo de reserva coronariano corresponde à capacidade máxima de aumento do fluxo, o qual pode ocorrer em um único vaso coronariano. Este fluxo apresenta relação direta com a pressão e inversa com a resistência no vaso e é analisado do seu ponto máximo (que pode ser obtido com a administração de vasodilatadores, como adenosina ou dipiridamol) em relação ao basal, sendo normal uma relação $> 2,0$ ^{27,28}.

A presença de doença arterial coronariana com lesão $> 50\%$, alteração da microcirculação (síndrome X), disfunção endotelial, hipertrofia ventricular e cardiomiopatia dilatada podem alterar esse padrão de fluxo, reduzindo-o^{27,29}.

As indicações precisas para investigação do fluxo de reserva são:

- Suspeita de doença arterial coronariana (antes da coronariografia);
- Avaliação hemodinâmica da estenose coronariana (principalmente, artéria descendente anterior);
- Doença da microcirculação (após coronariografia normal).

A sensibilidade e especificidade para detecção de lesão $> 75\%$, na artéria descendente anterior, com um fluxo de reserva $< 2,0$, é de 91% e 76%, respectivamente³⁰. O contraste ajuda a manter a boa monitorização do sinal do Doppler durante a hiperemia, quando a taquicardia e hiperpnéia podem interferir na análise.

Tabela - 1

Recomendações	Classe
Delineamento de bordas endocárdicas, em pacientes com janela subótima em repouso	I
Melhora do sinal Doppler do fluxo aórtico, em pacientes com sinal inadequado e suspeita de estenose aórtica importante	I
Delineamento de bordas endocárdicas, durante a ecocardiografia sob estresse, em pacientes com imagem subótima em repouso	I
Avaliação da perfusão miocárdica na pesquisa de isquemia e viabilidade miocárdicas	*IIb
Avaliação do fluxo de reserva coronariano na pesquisa de isquemia, especialmente em mulheres, DM, BRE e marcapasso	**IIa

*Limitações do contraste ainda presentes para análise de perfusão: não aprovado completamente pelo FDA, ausência de estudos multicêntricos e de protocolos reprodutíveis pelos diferentes aparelhos e profissionais médicos.

**Apesar de este nível de classificação ainda não estar amplamente disponível em literatura, é o que tem mostrado os estudos mais recentes e os principais congressos mundiais de ecocardiografia.

Segundo o *expert* Takeuchi M, a imagem da artéria descendente anterior é a mais facilmente adquirida (cerca 90% dos casos). A obtenção da artéria circunflexa e coronária direita é mais complexa, cerca de 50% e 70% respectivamente, mas também podem ser obtidas com o uso do contraste, conforme informação conferida no Congresso Europeu de Ecocardiografia, em 2008.

A avaliação do fluxo de reserva coronariano também pode ser comparada entre o repouso e o pico do estresse (sendo nesse caso, a utilização do dipiridamol ou adenosina mais adequada). A utilização da análise do fluxo de reserva coronariano otimiza a informação junto à ecocardiografia de estresse³¹, especialmente, se considerarmos mulheres, diabetes e síndrome metabólica, bloqueio do ramo esquerdo e uso de marca-passo, em que a abordagem do território correspondente à artéria descendente anterior fica prejudicada.

Em pacientes previamente revascularizados, o fluxo de reserva coronariano também pode ser obtido pela aquisição da artéria mamária (região supraclavicular), onde a velocidade normal é $> 2,0$; e pela aquisição das safenas (corte paraesternal modificado), onde a velocidade normal é $> 1,6$ ³². Abaixo desses valores, caracteriza-se estenose do enxerto.

A detecção de um fluxo de reserva $\geq 2,0$ é seguro para considerar baixa frequência de eventos cardíacos. Além disso, a presença de uma velocidade de fluxo de reserva $> 1,7$ mostrou ser um preditor independente na recuperação funcional pós-infarto³³.

6 Recomendações da ecocardiografia com contraste de microbolhas, na doença arterial coronariana³⁴ – Tabela 1:

7 Situação atual dos agentes de contraste

Apesar de pequenos estudos prévios terem demonstrado discretas obstruções transitórias de capilares, micro-hemorragias, alteração da função ventricular e arritmias cardíacas com o uso de agente de contraste associado ao ultrassom, atualmente, com maior número de pesquisas e informações sobre como usar o contraste de microbolhas e com o aumento da tecnologia dos aparelhos de ultrassom com a possibilidade de regular o índice mecânico, tudo leva a crer que o maior fator causal desses efeitos adversos parece ser a taxa de energia ultrassônica aplicada. Além disso, vale ressaltar que a maioria desses pequenos estudos utilizou renografina ou albumina como matéria-prima do contraste, com ou sem sonificação (que homogeneiza e reduz o tamanho das bolhas), o que difere consideravelmente da composição dos contrastes de última geração.

O FDA (*Food and Drug Administration*) advertiu o mundo, há pouco mais de dois anos, sobre o uso do contraste de microbolhas na ecografia, por haver desfecho fatal em pacientes que haviam realizado o método com contraste³⁵. Curiosamente, a informação que percorreu o mundo foi com quatro casos pontuais, e não em percentual como é o costume, em um universo de quinhentos mil pacientes (1:500.000) que, até então, haviam utilizado as microbolhas de *Definity* nos Estados Unidos, o que equivale a 0,0008%, ou seja, um risco muito menor do que a realização de um simples teste ergométrico, o qual já é de muito baixo risco. Além disso, não houve comprovação da relação causa-efeito do agente de contraste sobre esses casos fatais, sendo que a maior parte desses pacientes estava internada sob cuidados intensivos e cuja doença de base era grave.

Após o pronunciamento do FDA, vários pesquisadores norte-americanos e europeus renomados e *experts* no assunto, manifestaram-se nos principais congressos da especialidade, mostrando ausência de complicações maiores em suas vastas experiências, com esse agente, não encontrando justificativa para o desproporcional alarde do órgão norte-americano.

A resposta respaldada na literatura veio no ano subsequente (2008), quando alguns desses pesquisadores apresentaram estudos maiores e multicêntricos em humanos, os quais a comunidade médica carecia, comprovando a segurança do contraste de microbolhas, atualmente comercializado e usado na prática da ecocardiografia.

O recente estudo multicêntrico de Dolan et al³⁶, envolvendo 42.408 pacientes, mostrou que o contraste é seguro e eficaz tanto na ecocardiografia transtorácica de repouso como sob estresse, na avaliação da doença coronariana³⁶.

O processo fisiopatológico que inicia e suporta a resposta inflamatória ocorre dentro da microcirculação, onde as microbolhas residem, comportando-se de modo similar aos elementos figurados do sangue. O estudo experimental de Camarozano et al³⁷ envolveu situações de grande comprometimento endotelial como: diabetes, sepsis e isquemia, e não mostrou alteração sobre a resposta inflamatória na microcirculação com o uso das microbolhas, o que também fortalece a informação de segurança desse agente para uso na prática médica, em situações patológicas frequentes³⁷.

Por fim, hoje temos como definido, que o contraste para ultrassom enriquece as informações diagnósticas e prognósticas na cardiologia e na radiologia e mostra-se um método seguro e eficaz. Estudos maiores e randomizados, como o estudo Phoenix, vêm sendo realizados para que possamos ampliar, cada vez mais, nossos horizontes sobre os agentes de contraste para ultrassom.

Referências

1. Al-Mansour HA, Mulvagh SL, Pumper GM, Klarich KW, Foley DA. Usefulness of harmonic imaging for left ventricular opacification and endocardial border delineation by optison. *Am J Cardiol.*2000;85(6):795-9
2. Thanigaraj S, Perez JE. Image enhancement with second generation contrast agents improve diagnostic accuracy and reduce additional testing. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12:366
3. Burns PN, Becher H.. Contrast imaging for echocardiography. Principles and instrumentation. In:Handbook of contrast echo. Berlin:Springer-Verlag; 2000.p.2-44 .

4. Desser T, Jaffrey B. Tissue harmonic imaging techniques: Physical principles and clinical applications. 2001 Semin Ultrasound CT MRI. 2001;22(1):1-10.
5. Tiemann K, Veltmann C, Ghanem A, Lohmaier S, Bruce M, Kuntz-Hehner S, et al. The impact of emission power on the destruction of echo contrast agents and on the origin of tissue harmonic signals using power pulse-inversion imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2001; 27(11):1525-33.
6. Burns PN, Wilson S. Bubbles in radiology: the state of the art. In: 2^o Symposium on Ultrasound Contrast for Radiological Diagnosis. 2000. Canada; Oct 23-24;2000.
7. Mulvagh S, DeMaria AN, Feinstein S, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. American Society of Echocardiography task force on standards and guidelines for the use of ultrasonic contrast in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000; 13:331-42.
8. Ministério da Saúde. Anvisa. Resolução RDC n033/2003. Dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde – Diário Oficial da União, Brasília; 05 mar.2003.
9. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al/ American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21(11):1179-201.
10. Ronderos R, Morcerf F, Boskis M, Corneli D, Cuenca G, Gutiérrez F, et al./ Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz e recomendações para o uso da ecocardiografia contrastada: Fórum latino-americano de ecocardiografia com contraste. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(supl 2):1-12.
11. Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, Gillam LD, Gottdiener JS, Hausnerova E et al. Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with Optison, a new echocardiographic contrast agent. Results of a phase III multicenter trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32(3):746-52.
12. Nanda NC, Kitzman DW, Dittrich HC, Hall G. Imagent improves endocardial border delineation, inter-reader agreement, and the accuracy of segmental wall motion assessment. *Echocardiography*. 2003; 20(2):151-61.
13. Dolan MS, Riad K, El-Shafei. Effect of intravenous contrast for left ventricular opacification and border definition on sensitivity and specificity of dobutamine stress echocardiography compared with coronary angiography in technically difficult patients. *Am Heart J*. 2001; 142(5):908-15.
14. Kornbluth M, David H, Brown P. Contrast echocardiography is superior to tissue harmonics for assessment of left ventricular function in mechanically ventilated patients. *Am Heart J*. 2000; 140(2):291-6.
15. Sakakura K, Tone K, Kakimoto H, Koyama M, Sekioka K. Imagent improves endocardial border delineation, inter-reader agreement, and the accuracy of segmental wall motion assessment. *J Cardiol*. 2003; 41(6):277-83.
16. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* .1998; 97:473-83.
17. Linka AZ, Sklenar J, Wei K, Jayaweera AR, Skyba DM, Kaul S. Assessment of transmural distribution of myocardial perfusion with contrast echocardiography. *Circulation*. 1998; 98(18):1912-20.
18. De Filippi CR, Willett DL, Irani WN. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation*. 1995; 92:2863-8.
19. Bolognese L, Antoniucci D, Rovai D, Buonoamici P, Cerisano G, Santoro GM, et al. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(7):1677-83.
20. McAllister H, Fenoglio. J. Tumors of the cardiovascular system. In. Atlas of tumors pathology. Washington, (D.C.): Armed Force Institute of Pathology, 1978.p.20-5.
21. McAllister H.A. Primary tumors of the heart and pericardium. *Pathol. Annu* .1979; 14(Pt2):325-55.
22. Kline, IK. Cardiac lymphatic involvement by metastatic tumor. *Cancer*. 1972; 29(3):799-808.
23. Hanfling SM. Metastatic cancer to the heart: review of the literature and report of 127 cases. *Circulation* .1960; 22:474-83.
24. Edwards LC, Louie E.K. Transthoracic and transesophageal echocardiography for the evaluation of cardiac tumors, thrombi, and vascular vegetation. *J Am Coll Cardiol Img*. 1994; 8(1):45-58.
25. Salyer WR, Salyer DC. Myeloma-like features of organizing thrombi in arteries and veins. *Arch Pathol*. 1995; 99(6):307-11.
26. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis M, Abukhalil J, Davis R, et al. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease: The OPTIMIZE Trial. *J Am Coll Cardiol Img*, 2008;1(2):145-52.
27. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic ba-

- sis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974;33(1):87-94.
28. Chamuleau SA, Tio RA, De Cock CC, Muinck ED, Pijls NHJ. Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:852-8.
 29. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2006;27(11):1319-23.
 30. PN. Contrast imaging for echocardiography: principles and instrumentations. In: *Handbook of contrast echo – left ventricular function and myocardial perfusion.* New York:Springer-Verlag; 2000,p.133-47.
 31. Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, Otani K. Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(1):117-23.
 32. Chirillo F, Bruni A, Balestra G. Assessment of internal mammary artery and saphenous vein graft patency and flow reserve using transthoracic Doppler echocardiography. *Heart.* 2001; 86(4):424-31.
 33. Meimoun P, Malaquin D, Benali T. Non-invasive coronary flow reserve after successful primary angioplasty for acute anterior myocardial infarction is a independent predictor of left ventricular recovery and in-hospital cardiac events. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(9):1071-9.
 34. Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel B /Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz das indicações da ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl.3):265-302.
 35. Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Thinking outside the “box”-the ultrasound contrast controversy. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 50(25):2434-7.
 36. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Brindeiro Filho D, Horwitz ES, Pina JLB, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53(1):32-8.
 37. Camarozano AC. Bioefeitos do contraste de microbolhas e do ultra-som na microcirculação normal e sob diversas situações patológicas: um estudo experimental. [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2009.