

Análise da Segurança e Exequibilidade do Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina em Dez Mil e Seis Exames de uma População Geral

Analysis of the Safety and Feasibility of Dobutamine Stress Echocardiography in Ten Thousand and Six Tests of a General Population

José Sebastião de Abreu^{1,2}, Tereza Cristina Diógenes Pinheiro^{1,2}, Marília Esther Benevides de Abreu^{1,2}, Ana Gardenia Liberato Ponte Farias^{2,3}, Marcia Maria Carneiro^{2,3}

Clinicárdio Métodos Diagnósticos,¹ Fortaleza, CE; Cardioexata de Fortaleza,² CE; Hospital das Clínicas, Universidade Federal do Ceará,³ CE, Brasil.

Resumo

Fundamento: Durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina, podem ocorrer efeitos adversos e exames inconclusivos.

Objetivo: Avaliar em uma grande população geral a segurança e a exequibilidade do ecocardiograma sob estresse com dobutamina.

Métodos: Estudo de 10.006 ecocardiogramas sob estresse com dobutamina realizados no período de julho de 1996 a setembro de 2007. A dobutamina foi administrada em quatro estágios (10, 20, 30 e 40 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) para pesquisa de isquemia miocárdica e iniciada com 5 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ apenas na análise de viabilidade miocárdica. A atropina foi iniciada conforme os protocolos vigentes. Foram verificados dados clínicos, hemodinâmicos e efeitos adversos associados ao ecocardiograma sob estresse com dobutamina.

Resultados: Durante os ecocardiogramas sob estresse com dobutamina, ocorreu angina típica (8,9%), pico hipertensivo (1,7%), ectopias ventriculares isoladas (31%), taquiarritmia supraventricular (1,89%), fibrilação atrial (0,76%) e taquicardia ventricular não sustentada (0,6%). Os efeitos adversos citados foram mais frequentes nos pacientes com ecocardiogramas sob estresse com dobutamina positivos para isquemia. A desaceleração sinusal paradoxal (0,16%) não ocorreu em ecocardiogramas sob estresse com dobutamina positivo. As três complicações graves ocorreram em ecocardiogramas sob estresse com dobutamina positivos para isquemia. Foram dois casos (0,02%) com fibrilação ventricular e um caso de síndrome coronariana aguda (0,01%). Não houve caso de taquicardia ventricular sustentada, ruptura cardíaca, assistolia ou óbito. Comparados aos exames concluídos, nos inconclusivos, os pacientes usaram menos atropina (81,5% versus 49,9%; $p < 0,001$) e mais betabloqueador (4,7% versus 19%; $p < 0,001$), apresentando mais pico hipertensivo (1,1% versus 14,2%; $p = 0,0001$) e taquicardia ventricular não sustentada (0,5% versus 2,2%; $p < 0,001$).

Conclusão: O ecocardiograma sob estresse com dobutamina realizado de forma apropriada é seguro e apresenta elevada exequibilidade.

Palavras-chave: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Ecocardiografia sob Estresse; Dobutamina.

Abstract

Background: Adverse effects and inconclusive results may occur on dobutamine stress echocardiography.

Objective: To assess the safety and feasibility of dobutamine stress echocardiography in a large general population.

Methods: A total of 10,006 dobutamine stress echocardiographies were performed between July 1996 and September 2007. Dobutamine was administered in four stages (10, 20, 30, and 40 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) to research myocardial ischemia starting with 5 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ to analyze myocardial viability. Atropine administration was initiated according to current protocols. Clinical, hemodynamic, and adverse effect data associated with dobutamine stress echocardiography findings were verified.

Results: Typical angina (8.9%), hypertensive peak (1.7%), isolated ventricular ectopias (31%), supraventricular tachyarrhythmia (1.89%), atrial

Correspondência: José Sebastião de Abreu •

Rua Dr. José Lourenço, 500, apto. 700 – Meireles – CEP: 60115-280 – Fortaleza, CE, Brasil.

E-mail: jsabreu@cardiol.br; jsabreu10@yahoo.com.br

Artigo recebido em 11/5/2020; revisado em 15/6/2020; aceito em 22/6/2020

DOI: 10.47593/2675-312X/20203304eabc110



fibrillation (0.76%), and non-sustained ventricular tachycardia (0.6%) occurred during dobutamine stress echocardiography. The adverse effects occurred more frequently in patients with positive dobutamine stress echocardiography findings for ischemia than in those with negative findings. Paradoxical sinus deceleration (0.16%) did not occur in cases of positive dobutamine stress echocardiography findings. Three severe complications occurred in cases that tested positive for ischemia on dobutamine stress echocardiography: two (0.02%) of ventricular fibrillation and one of acute coronary syndrome (0.01%). There were no cases of sustained ventricular tachycardia, cardiac rupture, asystole, or death. Compared to those with complete tests, patients with inconclusive results used less atropine (81.5% versus 49.9%, $p < 0.001$) and more beta-blockers (4.7% versus 19%, $p < 0.001$) and more commonly presented with a hypertensive peak (1.1% versus 14.2%, $p = 0.0001$) or non-sustained ventricular tachycardia (0.5% versus 2.2%, $p < 0.001$).

Conclusion: When properly performed, dobutamine stress echocardiography is safe and has high feasibility.

Keywords: Dobutamine; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Echocardiography, Stress

Introdução

O Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina (EED) constitui um método acurado e bem estabelecido na avaliação da Doença Arterial Coronariana (DAC). Seu amplo uso trouxe contínuo aprendizado para favorecer o aumento da segurança dessa importante metodologia, em distintos sexos e faixas etárias. Assim, publicações evidenciando os efeitos adversos decorrentes do EED favoreceram o desenvolvimento de protocolos de exames mais apropriados e, conseqüentemente, provendo estratégias para reduzir potenciais complicações.¹⁻⁸

As publicações disponíveis na literatura colocam o uso da dobutamina mais suscetível à associação com efeitos adversos e complicações graves do que com a utilização do exercício ou vasodilatadores como estressores. Dessa forma, a ocorrência de óbito, ruptura ventricular, infarto agudo do miocárdio, arritmias ventriculares e supraventriculares complexas, dentre outros eventos, é constatada sob diferentes expressões na bibliografia.⁹⁻¹⁵ Todavia, é possível que a evolução nos protocolos de exame e a experiência acumulada evitem ou reduzam a ocorrência dos efeitos adversos, evidenciando uma maior segurança e exequibilidade para o EED no decorrer do tempo, particularmente pela análise de uma grande amostra populacional.

Dessa forma, objetivamos avaliar em uma grande população geral a segurança do EED em função de seus efeitos adversos e complicações, bem como verificar condições que comprometam sua exequibilidade.

Métodos

O presente estudo utiliza uma análise retrospectiva de pacientes submetidos ao EED, cujas informações clínicas, os efeitos adversos e as complicações graves foram prospectivamente coletados no período de julho de 1996 a setembro de 2007. Os pacientes foram encaminhados por seus médicos assistentes com a hipótese diagnóstica de DAC conhecida ou provável. Todos eles foram orientados quanto ao propósito do EED, seus potenciais efeitos adversos e suas complicações. Apenas após o entendimento e o consentimento verbal, o exame era iniciado. Para o uso da atropina, era obrigatória a liberação pelo oftalmologista quanto a presença de glaucoma que contraindicasse sua utilização, além de os pacientes com propensão à retenção urinária tiveram esse fármaco evitado. Solicitamos a suspensão de betabloqueadores no período de 48 a 72 horas anteriores ao exame, exceto naqueles casos em que o médico assistente solicitou a

manutenção da terapia. Cumprindo a rotina do serviço, todas as condições necessárias para uma ressuscitação cardiopulmonar efetiva eram constatadas e revisadas regularmente.

Foram utilizados os equipamentos Apogee CX 200 e Vingmed System Five, permitindo o uso de tela quádrupla, de modo que a análise comparativa dos quatro estágios do EED pudesse ser efetuada, visibilizando-se o coração a nível paraesternal (eixo longo e curto) e apical (quatro e duas câmaras).

A Pressão Arterial (PA) foi medida no início de cada estágio e ao final do exame. A monitorização eletrocardiográfica foi contínua, e o eletrocardiograma com 12 derivações foi realizado antes e durante o procedimento.

A dobutamina foi administrada em veia periférica em quatro estágios, nas doses crescentes de 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{cg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ em intervalos de 3 minutos. O EED era considerado concluído quando alcançados pelo menos 85% da Frequência Cardíaca (FC) máxima (220 menos a idade em anos) e/ou determinava isquemia miocárdica. Esta era evidenciada pela ocorrência de anormalidade contrátil em miocárdio previamente normal ou piora de uma anormalidade preexistente.

Nos casos encaminhados para avaliação de viabilidade miocárdica, pesquisava-se apenas a presença de músculo viável, evidenciado por aumento ou comprometimento da contratilidade verificada em repouso. A dose inicial da dobutamina foi 5 $\mu\text{cg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ com incrementos 2,5 ou 5 $\mu\text{cg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, podendo a dose final do fármaco alcançar até um máximo de 20 $\mu\text{cg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, se necessário para concluir o exame, mas sem o uso de atropina.

Seguindo o protocolo inicial e vigente para o EED, a atropina era iniciada no final do quarto estágio, podendo a infusão de dobutamina ser prorrogada enquanto estivesse administrando a atropina.^{16,17} Com a evolução dos protocolos, a atropina passou a ser administrada durante o quarto estágio ou após a metade do terceiro, a depender da FC alcançada ou por decisão do examinador.^{18,19} A atropina foi administrada em bólus de 0,25 a 0,50 mg por minuto, podendo alcançar a dose cumulativa máxima de até 2 mg. Uma situação infrequente e importante, na qual se administraria a atropina em momento mais precoce, decorreria da necessidade de interromper a tendência à desaceleração sinusal em algum caso específico.

Ao final do exame, poderiam ser administrados 5 a 10 mg de metoprolol endovenoso para controle de isquemia e/ou redução da FC.^{1,3,5,9,16,18-23} Como rotina do serviço, após o EED, o paciente aguardava em sala anexa por, pelo menos, 20 minutos, independente do resultado do exame.

Efeitos adversos e complicações

A dor torácica, quando presente, foi considerada angina típica ou atípica. Definiu-se pico hipertensivo quando a PA se tornou maior ou igual a 230 x 120 mmHg, e considerou-se hipotensão quando a PA sistólica ficou menor que 100 mmHg. As arritmias foram classificadas como Taquiarritmia Supraventricular (TASV), Fibrilação Atrial (FA), Taquicardia Ventricular Sustentada (TVS) com duração > 30 segundos, Taquicardia Ventricular não Sustentada (TVNS) e Fibrilação Ventricular (FV). Também foi pesquisada a possível ocorrência de: desaceleração sinusal paradoxal, síndrome coronariana aguda, infarto agudo do miocárdio, ruptura ventricular, assistolia ou óbito. Mesmo que não estivesse concluído, o EED deveria ser interrompido quando houvesse efeito adverso que determinasse intolerância ao exame ou ameaça à vida.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e porcentagem. A análise descritiva dos dados por grupo foi realizada por meio de tabelas de contingência e quadros de medidas descritivas. A análise de associação dos grupos com as variáveis categorizadas foi realizada por meio do teste exato de Fisher. O teste de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas por grupo foi realizado pelo teste de Shapiro-Wilk. Para o teste de homogeneidade dos grupos em relação às variâncias, utilizou-se o teste de Levene. A análise de homogeneidade dos grupos em relação à distribuição das variáveis quantitativas foi realizada pelo teste *t* de Student, para as variáveis cuja distribuição é normal, ou do teste não paramétrico de Mann-Whitney, para as variáveis cuja distribuição não é normal. As análises foram realizadas com o software estatístico *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Em todas as análises, o valor de *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram analisados 10.006 EED realizados no período de julho de 1996 a setembro de 2007, incluindo exames

negativos para pesquisa de isquemia miocárdica (79,68%), positivos para isquemia miocárdica (14,41%), para a análise da viabilidade miocárdica (1,19%) e exames inconclusivos (4,78%). Contudo, dentre os 478 EED inconclusivos, 27 deles foram excluídos da análise estatística, visto que a imagem ecocardiográfica ficou inadequada para a avaliação no transcorrer do exame, sem que houvesse efeito adverso.

Na Tabela 1, verifica-se, na descrição de dados clínicos, que predominaram sexo feminino (56,7%), incidência de 52,4% de hipertensos, de 43% de dislipidêmicos, de 16% de diabéticos e de 18,9% de casos com DAC conhecida. Dentre os 2.153 pacientes que faziam uso de betabloqueadores, 25% deles não seguiram a recomendação de suspender o fármaco.

O quarto estágio de protocolo do EED foi alcançado em 86% dos exames, ocorrendo o uso da atropina em 80% de todos os exames, registrando-se a FC máxima para a idade em 38,3% dos casos. Dentre os efeitos adversos durante os EED, ocorreram dor torácica caracterizada como angina típica (8,9%), pico hipertensivo (1,7%), desaceleração sinusal paradoxal (0,16%), ectopias ventriculares isoladas (31%), TASV (1,89%), FA (0,76%), TVNS (0,6%), síndrome coronariana aguda (0,01%) e FV (0,02%). Não houve TVS, cardiomiopatia de Takotsubo, ruptura ventricular, assistolia ou óbito.

Na análise de associação das variáveis clínicas de repouso em função do resultado do exame (positivo ou negativo), ocorreu maior associação do sexo masculino, pacientes idosos, hipertensos, diabéticos, DAC conhecida, betabloqueadores (em uso ou suspenso) com resultado do EED positivo para isquemia miocárdica (Tabela 2).

Ainda na análise de associação das variáveis ocorridas durante o estresse e relacionadas em função do resultado do exame (positivo ou negativo), não houve diferença entre os grupos quanto a atingir o quarto estágio do protocolo (alcançado por mais de 86% dos pacientes), FC máxima ou submáxima durante o EED. Nos casos com EED positivos para isquemia, houve maior associação com a ocorrência de angina típica, pico hipertensivo, TASV, FA e TVNS. A desaceleração sinusal paradoxal só ocorreu em pacientes com EED negativo, apesar de esse grupo ter usado mais atropina (Tabela 2).

Na avaliação comparativa quanto aos resultados do EED

Tabela 1 - Análise descritiva de dados clínicos em função do resultado do ecocardiograma sob estresse.

Variáveis	Negativo para isquemia n (%)	Positivo para isquemia n (%)	Viabilidade miocárdica n (%)	Inconclusivo n (%)
Sexo				
Masculino	3.234 (40,6)	803 (55,7)	82 (68,9)	216 (45,2)
Feminino	4.734 (59,4)	638 (44,3)	37 (31,1)	262 (54,8)
Hipertensão arterial	4.129 (51,8)	842 (58,4)	29 (24,4)	242 (50,6)
Dislipidemia	3.400 (42,7)	710 (49,3)	21 (17,6)	177 (37,0)
Diabetes melito	1.183 (14,8)	349 (24,2)	10 (8,4)	65 (13,6)
Tabagismo	539 (6,8)	105 (7,3)	3 (2,5)	33 (6,9)
Doença arterial coronariana	1.177 (14,8)	580 (40,2)	46 (38,7)	84 (17,6)
Betabloqueador				
Em uso	333 (4,2)	105 (7,3)	8 (6,7)	87 (18,2)
Suspenso	1.234 (15,5)	306 (21,2)	5 (4,2)	75 (15,7)
Sem uso	6.401 (80,3)	1.030 (71,5)	106 (89,1)	316 (66,1)

Tabela 2 - Análise de associação das variáveis em função do resultado do ecocardiograma sob estresse positivo ou negativo para isquemia miocárdica.

Variáveis	Positivo n (%)	Negativo n (%)	Valor de p
Sexo			
Masculino	803 (55,7)	3.234 (40,6)	< 0,001
Feminino	638 (44,3)	4.734 (59,4)	< 0,001
Idade			
≤ 65	860 (59,7)	5.112 (64,2)	0,001
> 65	581 (40,3)	2.856 (35,8)	0,001
Hipertensão arterial	842 (58,4)	4.129 (51,8)	< 0,001
Dislipidemia	710 (49,3)	3.400 (42,7)	< 0,001
Diabetes melito	349 (24,2)	1.183 (14,8)	< 0,001
Doença arterial coronariana	580 (40,2)	1.177 (14,8)	< 0,001
Betabloqueador			
Em uso	105 (7,3)	333 (4,2)	< 0,001
Suspensão	306 (21,2)	1.234 (15,5)	< 0,001
Atingiu o quarto estágio do EED	1.269 (88,1)	6.871 (86,2)	0,065
Utilizou atropina	1.138 (79,0)	6.626 (83,2)	< 0,001
Alcançou FC máxima durante o EED	591 (41,0)	3.242 (40,7)	0,816
Angina típica	543 (37,7)	330 (4,1)	< 0,001
Pico hipertensivo	36 (2,5)	67 (0,8)	< 0,001
Desaceleração sinusal paradoxal	0	14 (0,2)	0,148
Ectopias ventriculares isoladas	495 (34,4)	2.478 (31,1)	0,016
Taquiarritmia supraventricular	38 (2,6)	144 (1,8)	0,047
Fibrilação atrial	18 (1,2)	58 (0,7)	0,048
Taquicardia ventricular não sustentada	27 (1,9)	23 (0,3)	< 0,001

FC: frequência cardíaca; EED: ecocardiograma sob estresse com dobutamina.

em função das variáveis clínicas e hemodinâmicas, aqueles positivos para isquemia eram mais idosos, usaram menos atropina e apresentaram maior PA sistólica no repouso e no estresse. Por outro lado, os negativos para isquemia apresentaram maior FC tanto no repouso como no estresse (Tabela 3). Não houve diferença quanto à PA diastólica em repouso ou no estresse entre os grupos.

Na estratificação do EED em função de seus resultados, considerando a comparação entre os sexos, verificou-se, em função da distribuição das variáveis, que, tanto nos EED positivos como nos negativos para isquemia, as mulheres eram mais velhas que os homens, utilizaram menos atropina e apresentaram maior FC em repouso. As mulheres apresentaram maior PA sistólica, mas apenas nos exames negativos para isquemia e em condições de repouso.

Durante o estresse, tanto a FC como a PA diastólica foram maiores no sexo masculino, mas apenas nos EED negativos para isquemia. Contudo, a PA sistólica durante o estresse foi maior no sexo masculino, tanto nos EED positivos como nos negativos. Nas demais comparações hemodinâmicas, não houve diferença entre os sexos no EED positivo ou negativo para isquemia (Tabela 4).

Na comparação entre os EEDs concluídos e não concluídos, os grupos não diferiram quanto à idade média ($61 \pm 11,7$ versus $60 \pm 11,9$ anos; $p = 0,23$). Os inconclusivos apresentaram menor ocorrência de pacientes relatando dor

Tabela 3 - Comparação dos resultados do ecocardiograma sob estresse negativo ou positivo para isquemia em função da distribuição das variáveis clínicas e hemodinâmicas.

Variáveis	n	Média	DP	mediana	Valor de p
Idade, anos					
Negativo	7.968	60,603	11,874	61,0	< 0,001
Positivo	1.441	62,353	10,767	63,0	
Dose de atropina, mg					
Negativo	6.502	0,67	0,34	0,5	0,003
Positivo	1.097	0,63	0,25	0,50	
FC em repouso, bpm					
Negativo	7.968	76,591	13,415	75,0	< 0,001
Positivo	1.441	74,056	12,907	72,0	
FC durante o EED, bpm					
Negativo	7.968	150,335	13,234	151,0	< 0,001
Positivo	1.441	145,175	18,281	148,0	
PAS em repouso, mmHg					
Negativo	7.968	134,687	18,842	140,0	< 0,001
Positivo	1.441	136,998	20,223	140,0	
PAS durante o EED, mmHg					
Negativo	7.968	150,249	24,321	150,0	< 0,0001
Positivo	1.441	153,380	26,942	150,0	

DP: desvio-padrão; FC: frequência cardíaca; EED: ecocardiograma sob estresse com dobutamina; PAS: pressão arterial sistólica.

Tabela 4 - Estratificação em função dos resultados do ecocardiograma sob estresse negativo ou positivo para isquemia: comparação dos sexos em função da distribuição das variáveis.

Variáveis	Sexo	n	Média	DP	Mediana	Valor de p
Idade, anos						
Positivo	Masculino	803	61,740	10,866	62,0	0,017
	Feminino	638	63,125	10,598	63,0	
Negativo	Masculino	3.234	59,235	12,506	59,0	< 0,001
	Feminino	4.734	61,538	11,328	61,0	
Dose de atropina, mg						
Positivo	Masculino	617	0,68	0,38	0,50	< 0,001
	Feminino	480	0,57	0,31	0,50	
Negativo	Masculino	2.777	0,79	0,42	0,75	< 0,001
	Feminino	3.725	0,59	0,33	0,50	
FC em repouso, bpm						
Positivo	Masculino	803	73,269	12,705	72,0	0,012
	Feminino	638	75,045	13,100	74,0	
Negativo	Masculino	3.234	74,401	12,674	73,0	< 0,001
	Feminino	4.734	78,087	13,700	77,0	
FC durante o EED, bpm						
Negativo	Masculino	3.234	151,711	13,256	153,0	< 0,001
	Feminino	4.734	149,395	13,138	150,0	
PAS em repouso, mmHg						
Negativo	Masculino	3.234	133,578	17,857	130,0	< 0,001
	Feminino	4.734	135,445	19,452	140,0	
PAS durante o EED, mmHg						
Positivo	Masculino	803	155,181	28,206	160,0	0,020
	Feminino	638	151,113	25,100	150,0	
Negativo	Masculino	3.234	153,789	25,286	150,0	< 0,001
	Feminino	4.734	147,830	23,336	140,0	
PAD durante o EED, mmHg						
Negativo	Masculino	3.234	76,670	11,786	80,0	< 0,001
	Feminino	4.734	75,514	10,598	80,0	

FC: frequência cardíaca; EED: ecocardiograma sob estresse com dobutamina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

torácica, alcançando o quarto estágio do exame ou usando atropina, além de apresentar menor incidência de ectopias ventriculares isoladas. Todavia, os inconclusivos evidenciaram maior percentual de pacientes em uso de betabloqueador, com picos hipertensivos e TVNS (Tabela 5).

Discussão

Neste estudo realizado em uma população geral representada por 10.006 EED, foram analisados diversos aspectos relacionados aos dados clínicos e àqueles resultantes das ações da dobutamina e da atropina. A adequação dos diferentes protocolos usados, conforme as observações da literatura, favoreceu, em nosso estudo, uma excelente exequibilidade para a conclusão dos exames, o que foi associado ao uso da atropina em 80% dos EED, visto que, em alguns estudos prévios, seu uso variou de 32% a 41% nos exames, ocorrendo resultados inconclusivos numa faixa de 9% a 17% dos EED.^{1,3,9,17}

A ocorrência de EED conclusivos tem variado no decorrer dos anos em função das populações estudadas, dos protocolos de exame e da evolução tecnológica dos ecocardiógrafos com a segunda harmônica, os transdutores multifrequenciais e o uso de contraste microbolhas, dentre outros fatores, o que pode influenciar na acurácia e na exequibilidade. Possivelmente, os 27 casos do nosso estudo, nos quais a janela ecocardiográfica ficou inadequada para análise, poderiam ter sido melhor visualizados.^{24,25}

Em nosso estudo, a constatação da associação entre EED positivos para isquemia miocárdica com sexo masculino, fatores de risco para DAC e histórico DAC per si foi bem evidente e dentro das expectativas. Não houve diferença entre os positivos e os negativos para isquemia quanto à condição de atingir o quarto estágio do exame ou FC almejada (máxima ou submáxima); contudo, aqueles que apresentaram isquemia necessitaram de menos atropina, o que poderia ser compatível com o fato de já ter ocorrido o objetivo do exame.

Considerando o diagnóstico da isquemia miocárdica pelo critério da anormalidade contrátil, ocorreram 14,41% de EED positivo. Esse percentual pode variar na literatura conforme

as características da amostra, e autores têm verificado que ocorre progressiva redução nos percentuais de EED positivos.²⁶

A presença de dor típica foi mais frequente nos casos positivos, estando indiscutivelmente relacionada à anormalidade contrátil isquêmica. No entanto, em algumas ocasiões, poderia ser um viés para o diagnóstico positivo de isquemia, em casos nos quais a anormalidade contrátil fosse menos expressiva. A ocorrência da angina típica nos casos com EED positivo pode ter sido favorecida pela DAC em si, bem como pela população de pacientes que suspenderam o betabloqueador, condição que também pode ter acarretado, neste grupo, uma maior incidência de pico hipertensivo – apesar de que, como em outros estudos, o pico hipertensivo ocorreu em pequeno percentual dos pacientes.^{27,28}

A desaceleração paradoxal do ritmo sinusal pode ser secundária ao processo isquêmico ou mecânico, mas, na população estudada, não ocorreu em caso com EED positivo para isquemia. Esse dado sugere que estes episódios devem ter decorrido de estímulo mecânico da parede posterior do ventrículo esquerdo e/ou de barorreceptor arterial, compatível a síndrome de Bezold-Jarisch.²⁹⁻³¹

As ectopias ventriculares que não se manifestam pelo menos em salvas são frequentes durante o EED, mas não são relevantes enquanto estão nessa condição. Considerando o fato de o EED ser positivo para isquemia e a presença das comorbidades associadas, seria possível inferir a maior ocorrência de TASV, FA e TVNS. Contudo, percentualmente, os efeitos adversos foram situados em uma faixa dos resultados de outras publicações. Detectamos 1,89% de TASV, enquanto nos estudos de Mathias et al.²² e Elhendy et al.³ foi 1% e 4%, respectivamente. A incidência de 0,76% de FA durante o EED em nosso estudo foi menor que os 0,86% de FA observados na metanálise de Mansecal et al.³² A TVNS ocorreu em 0,6% dos EED do nosso estudo, enquanto De Sutter et al.,¹⁴ avaliando 1.685 pacientes, verificaram a ocorrência de 3,3% de TVNS, mas não há a informação quanto à dose ou ao percentual de pacientes que utilizou atropina, condição que poderia influir nesse resultado.

Os efeitos adversos maiores ocorreram apenas em pacientes com EED positivo para isquemia. Os dois casos com FV foram resolvidos e posteriormente revascularizados, evoluindo sem qualquer sequelas. Ocorreu um caso de síndrome coronariana aguda caracterizada por forte angina típica, anormalidade contrátil e supradesnívelamento do segmento ST em parede inferior, sem arritmia ou distúrbio hemodinâmico. Após a melhora da isquemia com betabloqueador e vasodilatador coronariano, optou-se por encaminhar o paciente à hemodinâmica. A coronariografia mostrou estenose importante da coronária direita, sendo a plena reperfusão prontamente efetuada após angioplastia, sem intercorrência. Não houve complicação grave como TVS, cardiomiopatia de Takotsubo, assistolia, ruptura ventricular ou óbito.

Na comparação dos resultados do EED em função da distribuição das variáveis clínicas, hemodinâmicas e de sexo, constatou-se que o percentual de mulheres que necessita do uso da atropina é menor, além de elas concluírem o exame com menor dose cumulativa, tanto nos positivos como nos negativos para isquemia, o que poderia ser explicado pelo fato de elas apresentarem maior FC em repouso.

Tabela 5 - Comparação entre os ecocardiogramas sob estresse concluídos e inconclusivos.

Variáveis	Concluídos n (%)	Inconclusivos n (%)	Valor de p
Total	9.550 (100)	451 (100)	-
Dislipidemia	4.135 (43,3)	165 (36,6)	0,005
Betabloqueador (em uso)	446 (4,7)	86 (19,1)	< 0,001
Atingiu o quarto estágio do EED	8.189 (85,7)	356 (78,9)	< 0,001
Utilizou atropina	7.785 (81,5)	225 (49,9)	< 0,001
Pico hipertensivo	104 (1,1)	64 (14,2)	0,0001
Dor torácica ausente	7.838 (82,1)	423 (93,8)	< 0,001
Ectopias ventriculares Isoladas	3.002 (31,4)	119 (26,4)	0,026
Taquicardia ventricular não sustentada	51 (0,5)	10 (2,2)	< 0,001

*Não diferiram quanto à idade média (61 ± 11,7 versus 60 ± 11,9 anos; p = 0,23).

Outra justificativa seria uma menor superfície corporal das mulheres, mas essa variável não foi analisada neste estudo. Em publicações prévias, essas características foram verificadas no sexo feminino.^{17,19}

A PA sistólica, nas condições de repouso e estresse, foi maior nos exames positivos para isquemia, compatível com a condição de maior incidência de hipertensos nesse grupo. Quanto ao sexo, verificou-se maior PA sistólica no sexo masculino, tanto no repouso como no estresse. A PA diastólica foi diferente entre os sexos apenas nos EED negativos para isquemia e também foi maior no sexo masculino. Nas demais comparações hemodinâmicas, não houve diferença entre os sexos no EED positivo ou negativo para isquemia.

Quando associada com a dobutamina, a atropina determina modificação na resposta cardiovascular por aumento nos efeitos inotrópico, cronotrópico e no trabalho cardíaco.^{33,34} O estudo de Abram et al.³⁵ analisou 2.968 EED negativos para isquemia, objetivando verificar a típica resposta pressórica em pacientes sem doença cardiovascular conhecida. Durante a administração da dobutamina, houve aumento da PA sistólica e diminuição da diastólica dependentemente do sexo e da idade, ou seja, no sexo masculino e em pacientes mais jovens. Essas modificações pressóricas se tornaram ainda mais expressivas quando foi administrada a atropina durante o EED. Esse efeito da atropina ocorreu tanto nos homens como nas mulheres e foi mais pronunciado nos mais jovens. Esses dados mostram quão complexa é a análise dos efeitos da dobutamina e da atropina simultaneamente na dinâmica cardiovascular.

A ocorrência de 4,78% de exames inconclusivos do nosso estudo foi baixa quando comparada a de outras publicações, sendo verificado que nem a idade e nem exame compatível com isquemia miocárdica não foram fatores causais. Na realidade, os inconclusivos apresentaram menor alcance ao quarto estágio do protocolo concomitante à baixa utilização de atropina, uma maior ocorrência de efeitos adversos como picos hipertensivos e TVNS. É possível que um melhor controle da PA antes dos exames com adequada substituição do betabloqueador reduza o mais frequente efeito adverso limitante, propiciando mais EED concluídos. Quanto a TVNS, provavelmente é uma intercorrência mais difícil de solucionar, mas que, felizmente, traz pouco risco se não permitirmos sua progressão para à TVS.

No presente estudo, não houve o objetivo de registrar manifestações menores, como sensação de palpitações, aceleração no coração ou náusea, por exemplo, por estas serem toleráveis e sem risco, as quais foram explicadas ao paciente antes do exame, deixando-o seguro quanto à imediata reversibilidade do desconforto, caso ele ocorresse. Quanto aos pacientes encaminhados para verificação de viabilidade, não foi efetuada análise estatística específica, devido à ausência de efeito adverso relevante nesse grupo.

A utilização da atropina durante o EED proposta por McNeil et al.²⁰ mostrou que havia aumento da sensibilidade sem perda de especificidade no diagnóstico da isquemia miocárdica. O estudo Ling et al.¹⁶ com uma grande amostra confirmou esses achados, particularmente para lesão de um

vaso e em pacientes betabloqueados, tornando a associação com a atropina após o quarto estágio uma rotina nessa metodologia diagnóstica, sem aumento dos efeitos adversos. Contudo, Santiago et al.³⁶ não mostraram diferença de sensibilidade, especificidade ou valor preditivo positivo na infusão de dobutamina na média de 30 e de 40 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Nesse contexto, Dyle et al.³⁷ avaliaram a farmacocinética da dobutamina, constatando haver nível sérico do fármaco suficiente com a dose de 30 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, concluindo que, na resposta inotrópica inadequada com a dobutamina até 20 $\mu\text{cg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, a atropina poderia ser iniciada.

O estudo de Tsutsui et al.²⁸ demonstrou vantagens para o início da atropina a partir do segundo estágio. Manteve a acurácia do método com menor uso de dobutamina e tempo de duração do exame mais curto, reduziu a ocorrência de efeitos adversos menores e obteve mais exames diagnósticos, quando comparado ao protocolo convencional. Contudo, ainda não há consenso quanto a um protocolo definitivo, visto que diretrizes recentes preconizam o uso da atropina no terceiro e quarto estágio, mas com as diferentes doses cumulativas totais de 2 e 1,2 mg, respectivamente.^{7,8}

Uma das importantes metas no ecocardiograma sob estresse é a redução na ocorrência de efeitos adversos, principalmente as complicações graves. A maior revisão no contexto ecocardiográfico foi realizada por Varga et al.¹⁵ com 85.997 pacientes. No entanto, é importante ressaltar que os autores receberam dados de centros até com experiência de apenas 20 exames, o que aumentaria a possibilidade de ocorrer complicações graves. Por outro lado, os autores verificaram que, em 25 dos 75 centros que participaram, não foi verificado efeito adverso grave. O maior estudo avaliando complicações cardiovasculares durante o esforço foi publicado por Stuart e Ellestad³⁸, envolvendo 518.448 testes de estresse com exercício. Os autores encontraram 8,86 complicações consideradas graves para 10 mil testes. Nessa avaliação, para cada 10 mil exames, ocorreu 0,5 óbito, 3,58 infartos agudos do miocárdio e 4,78 arritmias consideradas graves (necessitando terapêutica venosa ou cardioversão) pelos autores.

As graves complicações podem ser imprevisíveis no estresse físico ou farmacológico, todavia, com o uso mais frequente e precoce da atropina no EED, ocorre diminuição da exposição do paciente aos efeitos adversos da dobutamina, favorecendo a utilização dessa ferramenta.

Limitações

Nosso estudo representa uma análise retrospectiva. Porém os dados foram coletados prospectivamente. Não foi determinado o período exato da transição dos protocolos utilizados para o EED. Não foram analisados estudos hemodinâmicos para avaliar a acurácia do EED no diagnóstico da DAC significativa, mas isso não constituiu objeto da pesquisa. Outra limitação do nosso estudo é não ter sido multicêntrico. Conforme sugerido por Armstrong et al.,³⁹ as publicações multicêntricas ou metanálises seriam mais compatíveis e representativas do mundo real. Todavia, consideramos que o rigor com os aspectos da segurança e a evolução dos protocolos são essenciais para essa excelente metodologia.

Conclusão

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina realizado de forma apropriada é seguro e apresenta elevada exequibilidade.

Agradecimentos

Ao Dr. José Nogueira Paes Júnior, por seu inestimável apoio a este projeto de pesquisa, e à secretária Juliana Moura Rocha, que, desde o princípio, organiza e atualiza nosso banco de dados.

Referências

1. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Forster T, van Urk H, Cornel JH, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Arch Intern Med.* 1994;73(7):456-9. doi: 10.1001/archinte.1994.00420230066008
2. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):595-606. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00206-4
3. Elhendy A, Van Domburg RT, Poldermans D, Bax JJ, Nierop P, Geleijnse M, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in diabetic patients unable to perform an exercise stress test. *Diabetes Care.* 1998;21(11):1797-802. doi: 10.2337/diacare.21.11.1797
4. Cortigiani L, Picano E, Coletta C, Chiarella F, Mathias W, Gandolfo N, De Alcantara M, Mazzoni V, Gensini GF, Landi P; Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group; Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Group. Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting. *Am Heart J.* 2001;141(4):621-9. doi: 10.1067/mhj.2001.113997
5. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1021-41. doi: 10.1016/j.echo.2007.07.003
6. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para a realização, interpretação e aplicação da Ecocardiografia de Estresse. Tradução: Marcelo Luiz Campos Vieira, Ana Camarozano, Arnaldo Rabischoffsky, Vera Maria L. Gimenes. *Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular [Internet].* 2013 [citado 2020 Set 28];26(4):242-26. Disponível em: https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2013/05/stress_portuguese1.pdf
7. Steeds RP, Wheeler R, Bhattacharyya S, Reiken J, Nihoyannopoulos P, Senior R, et al. Stress echocardiography in coronary artery disease: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2019;6(2):G17-33.
8. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(1):1-41. e8. doi: 10.1016/j.echo.2019.07.001
9. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation.* 1993;88(1):15-9. doi: 10.1161/01.cir.88.1.15
10. Lanzarini L, Previtali M, Diotallevi P. Syncope caused by cardiac asystole during dobutamine stress echocardiography. *Heart.* 1996;75(3):320-1. doi: 10.1136/hrt.75.3.320
11. Lewis W, Arena F, Galloway M, Bommer W. Acute myocardial infarction

Conflito de interesses

Os autores declaram não terem conflitos de interesse.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da Pesquisa: Abreu JS. Obtenção de dados: Abreu JS, Pinheiro TCD, Farias AGLP. Análise e interpretação de dados: Abreu JS, Pinheiro TCD, Abreu MEB. Análise estatística: Abreu JS. Redação do manuscrito: Abreu JS, Abreu MEB, Carneiro MM. Revisão crítica do manuscrito quanto à revisão intelectual importante: Abreu JS, Farias AGLP, Carneiro MM.

- associated with dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(5):576-8. doi: 10.1016/s0894-7317(97)70014-2
12. Orlandini AD, Tuero EI, Diaz R, Vilamajó OA, Paolasso EA. Acute cardiac rupture during dobutamine-atropine echocardiography stress test. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(2):152-3. doi: 10.1016/s0894-7317(00)90028-2
 13. João I, Cotrim C, Duarte J, Rosário L, Freire G, Pereira H, et al. Cardiac rupture during exercise stress echocardiography: A case report. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(8):785-7. doi: 10.1067/mje.2000.104960
 14. De Sutter J, Poldermans D, Vourvouri E, Van Donburg R, Elhendy A, Bax J, et al. Long-term prognostic significance of complex ventricular arrhythmias induced during dobutamine stress echocardiography. *Ame J Cardiol.* 2003;91(2):242-4. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03118-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03118-1)
 15. Varga A, Garcia MAR, Picano E, Registry ISEC. Safety of stress echocardiography (from the international stress echo complication registry). *The American Journal of Cardiology.* 2006;98(4):541-3.
 16. Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, Oh JK, McCully RB, Roger VL, et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):551-7. doi: 10.1016/0735-1097(96)00195-7
 17. Secknus MA, Marwick TH. Influence of gender on physiologic response and accuracy of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol.* 1997;80(6):721-4. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00502-x
 18. Lessick J, Mutlak D, Rinkevich D, Markiewicz W, Reisner S. Prospective study of early atropine use in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(4):257-62. doi: 10.1053/euje.2000.0063
 19. Abreu JS, Diógenes TC, Farias AG, Moraes JM, Paes Júnior JN. [Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography in octogenarian patients]. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(3):198-204. Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2005001600009
 20. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992 Jul 1;70(1):41-6. doi: 10.1016/0002-9149(92)91387-j
 21. Picano E, Mathias WJ, Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. *Lancet.* 1994;344(8931):1190-2. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90508-8
 22. Mathias W, Arruda A, Santos FC, Arruda AL, Mattos E, Osório A, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective experience of 4033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(10):785-91. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70182-3
 23. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, Roelandt JR, 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):757-62. doi: 10.1161/01.cir.99.6.757

24. Sozzi FB, Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, Vletter WB, Elhendy A, et al. Second harmonic imaging improves sensitivity of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001;142(1):153-9. doi: 10.1067/mhj.2001.116075
25. Shaikh K, Chang SM, Peterson L, Rosendahl-Garcia K, Quinones MA, Nagueh SF, et al. Safety of contrast administration for endocardial enhancement during stress echocardiography compared with noncontrast stress. *Am Heart J*. 2008;102(11):1444-50. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.032
26. Carpeggiani C, Landi P, Michelassi C, Sicari R, Picano E. The declining frequency of inducible myocardial ischemia during stress echocardiography over 27 consecutive years (1983–2009). *Int J Cardiol*. 2016;224:57-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.313
27. Lee CY, Pellikka PA, Shub C, Sinak L, Seward JB. Hypertensive response during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 1997;80(7):970-1. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00561-4
28. Tsutsui JM, Osório AF, Fernandes DR, Sodre G, Andrade JL, Ramires JA, 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):1367-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.141
29. Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1(1):90-102. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80014-x
30. Attenhofer CH, Pellikka PA, McCully RB, Roger VL, Seward JB. Paradoxical sinus deceleration during dobutamine stress echocardiography: description and angiographic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(5):994-9. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00030-2
31. Hung KC, Lin FC, Chern MS, Chang HJ, Hsieh IC, Wu D. Mechanisms and clinical significance of transient atrioventricular block during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):998-1004. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00306-x
32. Mansencal N, Mustafic H, Hauguel-Moreau M, Lannou S, Szymanski C, Dubourg O. Occurrence of Atrial Fibrillation During Dobutamine Stress Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1277-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.022
33. Landzberg JS, Parker JD, Gauthier DF, Colucci WS. Effects of intracoronary acetylcholine and atropine on basal and dobutamine-stimulated left ventricular contractility. *Circulation*. 1994;89(1):164-8. doi: 10.1161/01.cir.89.1.164
34. Camarozano AC, Weitzel LH, Turano MM, Nascimento C, Savedra MM. Avaliação do inotropismo cardíaco ao ecocardiograma de estresse e contraste: comparação do protocolo precoce X protocolo padrão dobutamina-atropina. *Rev Bras Ecocardiogr [Internet]*. 2004 [citado 2020 Set 28];17:31-46. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2006/Revista03/06-artigoanalise.pdf>
35. Abram S, Arruda-Olson AM, Scott CG, Pellikka PA, Nkomo VT, Oh JK, et al. Typical blood pressure response during dobutamine stress echocardiography of patients without known cardiovascular disease who have normal stress echocardiograms. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(5):557-63. doi: 10.1093/ehjci/jev165
36. Santiago P, Vacek JL, Rosamond TL. Dobutamine stress echocardiography: clinical utility and predictive value at various infusion rates. *Am Heart J*. 1994;128(4):804-8. doi: 10.1016/0002-8703(94)90279-8
37. Daly AL, Linares OA, Smith MJ, Starling MR, Supiano MA. Dobutamine pharmacokinetics during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 1997;79(10):1381-6. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00144-6
38. Stuart R, Ellestad M. National survey of exercise stress testing facilities. *CHEST Journal*. 1980;77(1):94-7. doi: 10.1378/chest.77.1.94
39. Armstrong WF. Dobutamine stress echocardiography: single center studies vs. meta-analysis vs. the real world. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(11):1209-11. doi: 10.1016/j.echo.2009.09.018