

Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo

Prognostic Value of Coronary Flow Reserve Obtained on Dobutamine Stress Echocardiography and its Correlation with Target Heart Rate

José Sebastião de Abreu,^{1,2,3} Eduardo Arrais Rocha,^{1,2,3} Isadora Sucupira Machado,² Isabelle Oliveira Parahyba,² Thaís de Brito Rocha,² Fernando José Villar Nogueira Paes,^{1,2} Tereza Cristina Pinheiro Diogenes,^{1,2} Marília Esther Benevides de Abreu,^{1,2} Ana Gardenia Liberato Ponte Farias,³ Marcia Maria Carneiro,³ José Nogueira Paes Junior^{1,2}
Clínica Clinicárdio,¹ de Fortaleza, CE; Hospital Prontocárdio;² Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará,³ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: A reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) adequada (≥ 2) obtida na artéria descendente anterior (ADA) através do ecocardiograma transtorácico associa-se a bom prognóstico, mas não há estudo correlacionando-a com a frequência cardíaca (FC) alvo (submáxima).

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico da RVFC obtida na ADA de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ($>50\%$) e ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED) concluído, considerando a FC alvo submáxima.

Métodos: Estudo prospectivo de pacientes com FEVE preservada e RVFC obtida na ADA durante EED concluído. No Grupo I (GI=31), a RVFC adequada foi obtida antes de se atingir a FC alvo, e no Grupo II (GII=28), após. O Grupo III (GIII=24) atingiu a FC alvo, mas a RVFC foi inadequada. Foram considerados eventos: óbito, insuficiência coronariana aguda, intervenção coronariana, coronariografia sem intervenção subsequente e internamento hospitalar.

Resultados: Em 28 ± 4 meses, ocorreram 18 (21,6%) eventos, sendo 6% (2/31) no GI, 18% (5/28) no GII e 46% (11/24) no GIII. Foram 4 (4,8%) óbitos, 6 (7,2%) intervenções coronarianas e 8 (9,6%) coronariografias sem intervenção subsequente. Na sobrevida livre de eventos pela análise de regressão, GIII apresentou mais eventos do que GI ($p < 0,001$) ou GII ($p < 0,045$), não havendo diferença entre GI e GII ($p = 0,160$). Após o ajustamento, foi mantida a diferença apenas entre GIII e GI ($p = 0,012$).

Conclusão: Em pacientes com FEVE preservada e EED concluído, a RVFC adequada obtida antes da FC alvo associou-se ao melhor prognóstico. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):417-426)

Palavras-chave: Ecocardiografia sob Estresse; Frequência Cardíaca; Prognóstico; Reserva Fracionada de Fluxo Cardíaco.

Abstract

Background: Normal coronary flow velocity reserve (CFVR) (≥ 2) obtained in the left anterior descending coronary artery (LAD) from transthoracic echocardiography is associated with a good prognosis, but there is no study correlating CFVR with submaximal target heart rate (HR).

Objective: To evaluate the prognostic value of CFVR obtained in the LAD of patients with preserved ($>50\%$) left ventricular ejection fraction (LVEF) who completed a dobutamine stress echocardiography (DSE), considering target HR.

Methods: Prospective study of patients with preserved LVEF and CFVR obtained in the LAD who completed DSE. In Group I (GI = 31), normal CFVR was obtained before achieving target HR, and, in Group II (GII = 28), after that. Group III (GIII=24) reached target HR, but CFVR was abnormal. Death, acute coronary insufficiency, coronary intervention, coronary angiography without further intervention, and hospitalization were considered events.

Results: In 28 ± 4 months, there were 18 (21.6%) events: 6% (2/31) in GI, 18% (5/28) in GII, and 46% (11/24) in GIII. There were 4 (4.8%) deaths, 6 (7.2%) coronary interventions and 8 (9.6%) coronary angiographies without further intervention. In event-free survival by regression analysis, GIII had more events than GI ($p < 0.001$) and GII ($p < 0.045$), with no difference between GI and GII ($p = 0.160$). After adjustment, the only difference was between GIII and GI ($p = 0.012$).

Conclusion: In patients with preserved LVEF and who completed their DSE, normal CFVR obtained before achieving target HR was associated with better prognosis. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5):417-426)

Keywords: Echocardiography, Stress; Heart Rate; Prognosis; Fractional Flow Reserve, Myocardial.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: José Sebastião de Abreu •
Rua Dr. José Lourenço, 500/700. CEP 60115-280, Meireles, Fortaleza, CE – Brasil
E-mail: jsabreu@cardiol.br, jsabreu10@yahoo.com.br
Artigo recebido em 21/02/2016, revisado em 20/10/2016, aceito em 30/11/2016

DOI: 10.5935/abc.20170041

Introdução

Há décadas o ecocardiograma sob estresse é utilizado para a avaliação da doença arterial coronariana (DAC), consolidando-se como importante ferramenta diagnóstica e prognóstica.¹⁻³ Dentre os estressores farmacológicos mais utilizados, estão os que atuam como vasodilatadores (dipiridamol e adenosina) ou que aumentam o consumo de oxigênio pelo miocárdio (dobutamina), através do aumento do trabalho cardíaco.⁴ Todavia, a literatura mostra que, além do consistente efeito inotrópico positivo, é de grande importância a ação da dobutamina como vasodilatador coronariano, o que pode favorecer a obtenção de importantes informações adicionais durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED).^{5,6}

A verificação da reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) na artéria coronária descendente anterior (ADA) é validada e sua aplicação clínica não invasiva tem sido utilizada com mais frequência, visto que adiciona valor diagnóstico e prognóstico ao estresse farmacológico.⁷⁻¹⁵ Apesar dos distintos mecanismos de ação, as respostas do fluxo miocárdico para a adenosina e a dobutamina na DAC apresentam correlação linear, sendo a dobutamina comparável à adenosina em uma mesma população de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, determinando valores concordantes de RVFC para os dois fármacos.^{5,6}

Diversas publicações consideram a RVFC ≥ 2 como adequada para inferir bom prognóstico ou ausência de estenose coronariana significativa.^{6,10-12,16-20} Quando a RVFC apresenta maiores valores nos estágios iniciais do EED, a expectativa é de que o exame seja concluído sem anormalidade contrátil compatível com isquemia miocárdica.²¹ Por outro lado, a RVFC baixa em estágios iniciais do EED pode antecipar a ocorrência de isquemia miocárdica manifesta por anormalidade contrátil.²²

A RVFC adequada pode ser obtida na ADA, antes (precoce) ou depois (tardia) de alcançar a frequência cardíaca (FC) alvo submáxima.^{20,23} Contudo, apesar de estabelecida a relevância da RVFC, não está claro o significado evolutivo da RVFC adequada obtida em condição precoce. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico da RVFC obtida na ADA de pacientes com FEVE preservada ($> 50\%$) e EED concluído após alcançar a FC alvo submáxima.

Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo observacional realizado em um período aproximado de dois anos em população selecionada de publicação prévia de Abreu et al.,²³ na qual foi avaliada a RVFC durante o EED.

A decisão quanto ao encaminhamento para a avaliação de DAC conhecida ou provável durante o EED foi exclusiva dos médicos assistentes. Após obter-se a história clínica, verificaram-se os fatores de risco para DAC e realizou-se o ecocardiograma transtorácico. Na ausência de contraindicação, os pacientes foram submetidos ao EED. Os critérios de exclusão foram: hipertensão arterial não controlada, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio recente (ocorrido

há menos de um mês da realização do EED), doença valvular importante, doença prostática ou glaucoma com contraindicação para o uso de atropina e ritmo não sinusal.

No presente estudo foram incluídos os pacientes que apresentavam FEVE preservada ($>50\%$) ao ecocardiograma transtorácico e EED concluído após alcançar a FC alvo submáxima. A RVFC adequada (≥ 2) foi definida como precoce ou tardia, conforme a sua obtenção fosse exequível antes, ou apenas depois de alcançar FC submáxima, respectivamente. Em todos os casos com RVFC inadequada, o registro foi obtido ao final do EED. Os protocolos para o EED e registro da RVFC foram sumarizados conforme se segue.

Ecocardiograma sob estresse com dobutamina

Como rotina no protocolo do EED em nosso serviço, os pacientes em uso de betabloqueador foram orientados a suspendê-lo 72 horas antes do dia do exame, retornando seu uso após o procedimento. As demais medicações foram mantidas. Todos os pacientes foram esclarecidos sobre os riscos e os objetivos do exame, o qual só foi iniciado após a concordância verbal do paciente. Durante o EED, foi utilizado o ecocardiógrafo Vivid 7 (GE Healthcare) com imagem em segunda harmônica e o transdutor multifrequencial M4S, com frequência variando de 2 a 4 MHz. O ventrículo esquerdo (VE) foi visualizado nos registros apicais (4 e 2 câmaras) e paraesternais (eixos longo e curto) em repouso e durante o uso de dobutamina, nas doses de 10 (baixa dose), 20, 30 até 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, em intervalos de 3 minutos, sendo as imagens de repouso, baixa dose, pico e recuperação comparadas em tela quádrupla. A atropina podia ser associada após o segundo estágio em alíquotas de 0,25 mg, até a máxima dose cumulativa de 2 mg. Considerou-se o EED concluído após atingir-se a FC alvo submáxima [(220 - idade) \times 85%] e/ou constatar-se isquemia miocárdica.

Considerou-se isquemia o relato de angina típica, nova anormalidade contrátil ou piora de uma pré-existente (exceto de acinesia para discinesia). O exame seria interrompido em caso de intolerância à medicação, pico hipertensivo (pressão arterial $> 230/120$ mmHg) ou arritmia cardíaca. O VE foi dividido em 16 segmentos, verificando-se, na pontuação para contração de cada segmento, os padrões: normal = 1; hipocinético = 2; acinético = 3; ou discinético = 4. No cálculo do índice de escore da contração segmentar, dividiu-se a pontuação obtida por 16.^{1,2,23}

Avaliação da artéria coronária descendente anterior

O registro do Doppler colorido e pulsátil da ADA foi efetuado na mesma posição de decúbito lateral esquerdo em que se realizou o EED. A ADA foi visualizada em sua região médio-distal com um *preset* específico pré-estabelecido, a partir do registro do eixo longo paraesternal baixo, da posição de duas câmaras ou de três câmaras modificada, concomitantes com pequenos ajustes de angulação ou rotação do transdutor. Utilizando-se uma pequena caixa de Doppler colorido com limite Nyquist de aproximadamente 20 cm/s, a ADA aparecia como uma imagem tubular, na qual se determinava o maior alongamento e extensão possíveis, bem como a menor angulação com o cursor do Doppler, cujo

volume de amostra média 2 mm. Por meio do Doppler pulsátil, o fluxo avaliado caracterizava-se pelo espectro bifásico com predomínio diastólico, registrando-se curvas anterógradas e acima da linha de base. Inicialmente, a escala de velocidade do Doppler estava limitada em 80 cm/s e podia ser ampliada durante o EED, permitindo captar os subseqüentes aumentos das velocidades das curvas do Doppler.

No Doppler da ADA sincronizado com o eletrocardiograma, foram registrados os picos das velocidades diastólicas (PVD), selecionando-se em repouso e, durante o estresse, três curvas espectrais não necessariamente contínuas, contudo com boa qualidade e maiores velocidades. A RVFC foi obtida pela divisão do PVD (média de três picos) ocorrido durante o EED pelo PVD (média de três picos) basal registrado em repouso. Através do mesmo transdutor, alternava-se a visualização da imagem bidimensional do VE e do Doppler da ADA. Dessa forma, a tela quádrupla do EED era preenchida nos diversos estágios, concomitante aos diversos registros dos PVDs até a conclusão do exame. Logo que o exame foi finalizado definiu-se o resultado do EED e calculou-se a RVFC.^{6,18-20,22-24}

Durante todo o período do estudo, a conduta com os pacientes foi determinada exclusivamente pelos médicos assistentes. Independentemente do grupo ao qual pertenciam, os pacientes foram acompanhados para verificação da ocorrência de eventos, sendo estabelecidos como eventos o óbito cardiovascular, a insuficiência coronariana aguda, a intervenção coronariana (hemodinâmica ou cirúrgica), a coronariografia (sem intervenção subsequente durante todo o acompanhamento) e o internamento hospitalar (por *angina pectoris*, insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca). O óbito foi considerado cardiovascular quando secundário a algum dos eventos citados ou outra condição com comprometimento cardíaco agudo. Em virtude das distintas severidades e a possível gradação dos eventos, na ausência de óbito, todos os pacientes foram mantidos em acompanhamento.

Os contatos foram efetuados para obter informações sobre a evolução clínica de cada caso, através do próprio paciente ou responsável, do médico assistente, da verificação do prontuário hospitalar ou do atestado de óbito.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram expressas como número absoluto e porcentagem.

A análise descritiva dos dados por grupo foi realizada através de tabelas de contingência e quadros de medidas descritivas. A homogeneidade dos grupos em relação às variáveis categorizadas foi testada através do teste Exato de Fisher. O teste de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas por grupo foi realizado através do 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 às variáveis quantitativas foi realizada através da ANOVA (análise de variância) para as variáveis cuja distribuição é normal ou através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis de amostras independentes para as variáveis cuja distribuição não é normal. Para as variáveis cujas

grupos diferiram significativamente, foram realizados os testes de sub-hipóteses através do teste do Desvio Mínimo Significativo (DMS). A análise da sobrevida global para o evento em função dos grupos foi realizada pela regressão de Kaplan-Meier. Para o ajuste dos grupos, utilizou-se a regressão de Cox e a estatística de Wald. A comparação dos grupos dois a dois foi efetuada. As análises foram realizadas com o software estatístico SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). Em todas as análises, o valor de *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Características clínicas

Dentre os 100 pacientes nos quais foi obtido o fluxo da ADA em repouso, em 92 deles foi exequível a obtenção do fluxo da ADA durante o estresse. Contudo, como em cinco dos casos o EED não foi concluído, a população do estudo consistiu de uma amostra inicial de 87 pacientes.

O período de avaliação foi de 28 ± 4 meses, sendo o acompanhamento efetuado em 83 dos 87 (95,4%) pacientes, visto que houve perda de um caso com RVFC precoce e de três casos com RVFC inadequada, desde as primeiras tentativas de contato. Dos 59 pacientes com RVFC adequada, a RVFC foi precoce em 31 (Grupo I) e tardia em 28 (Grupo II) casos. O Grupo III constituiu-se de 24 pacientes com RVFC inadequada. Nos dados clínicos dos 83 casos, constatou-se a idade média de 63 ± 11 anos, ocorrência de 48 (57,8%) homens, 58 (70%) hipertensos, 53 (64%) dislipidêmicos, 12 (14,5%) diabéticos e 24 (29%) pacientes com DAC conhecida. A Tabela 1 mostra que as avaliações desses dados clínicos não foram diferentes entre os grupos, assim como não diferiu o índice de massa corporal. A análise de homogeneidade dos grupos em relação às medicações não diferiu quanto ao uso de antiplaquetários ($p = 0,059$), anti-hipertensivos ($p = 0,924$), hipolipemiantes ($p = 0,257$), hipoglicemiantes ($p = 0,792$) ou nitratos ($p = 1,000$). O tempo decorrido entre a realização do EED e a ocorrência do evento não foi diferente entre os grupos. A ocorrência de eventos, todavia, diferiu.

Avaliação ecocardiográfica e hemodinâmica

Dentre as variáveis ecocardiográficas avaliadas apenas em condição basal, a FEVE estava preservada, enquanto o índice de massa do VE evidenciou a hipertrofia ventricular e não foi diferente entre os grupos. Quanto às variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas registradas durante repouso e estresse, o índice de escore da contração segmentar não diferiu entre os grupos e a ocorrência de EED compatível com isquemia miocárdica foi baixa. A FC e o duplo produto não foram diferentes, entretanto, os grupos diferiram quanto ao número de casos que atingiram a FC máxima prevista para a idade (Tabela 2).

Durante a avaliação do Doppler na ADA, os grupos foram diferentes quanto à FC no momento do registro do PVD em repouso, bem como os valores do PVD nessa condição. Contudo, durante o estresse, o PVD não diferiu, resultando em RVFC diferente entre os grupos (Tabela 2). Quando essas diferentes variáveis ecocardiográficas ou hemodinâmicas foram comparadas, constatou-se que, no Grupo III, o PVD

Tabela 1 – Aspectos clínicos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Pacientes	31 (100)	28 (100)	24 (100)	
Idade (anos)	60 ± 10	64 ± 12	66 ± 8	0,092
Mulheres	13 (42)	9 (32)	13 (54)	0,273
IMC (Kg/m ²)	27,5 ± 4,5	27,3 ± 3	28,5 ± 7	0,991
Hipertensos	18 (58)	21 (75)	19 (79)	0,216
Dislipidêmicos	19 (61)	19 (68)	15 (62,5)	0,881
Diabéticos	5 (16)	4 (14)	3 (12,5)	1,000
DAC conhecida	6 (19)	8 (29)	10 (42)	0,183
Tempo entre o EED e o evento (meses)	28 ± 3	25 ± 8	23 ± 8	0,382
Eventos	2 (6,5)	5 (18)	11 (46)	0,002

IMC: índice de massa corporal; DAC: doença arterial coronariana; EED: ecocardiograma sob estresse com dobutamina. Medidas expressas em número (percentual) ou em média ± desvio padrão.

Tabela 2 – Variáveis ecocardiográficas e hemodinâmicas dos grupos

Pacientes		Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
Fração de ejeção (%)					
	(Repouso)	65 ± 7	67 ± 4	62 ± 9	0,019
IMVE (g/m ²)					
	(Repouso)	126 ± 29	130 ± 45	135 ± 37	0,670
IECS					
	(Repouso)	1,04 ± 0,15	1,02 ± 0,06	1,06 ± 0,21	0,086
	(Estresse)	1,03 ± 0,09	1,02 ± 0,05	1,07 ± 0,24	0,949
Estresse sem isquemia		30 (96,8)	26 (92,9)	21 (87,5)	0,430
FC (bpm)					
	(Repouso)	68 ± 12	68 ± 11	74 ± 12	0,096
	(Estresse)	149 ± 11	147 ± 13	147 ± 11	0,677
Atingiu FC máxima		2 (6,5)	6 (21)	10 (42)	0,007
Duplo produto (mmHg . bpm)					
	(Repouso)	8548 ± 2010	8749 ± 2159	9681 ± 2020	0,107
	(Estresse)	22108 ± 2896	22700 ± 3449	22215 ± 2833	0,742
PVD (cm/s)					
	(Repouso)	24 ± 5	28 ± 6	38 ± 8	< 0,0001
	(Estresse)	60 ± 16	68 ± 15	65 ± 17	0,143
FC no PVD					
	(Estresse)	105 ± 16	135 ± 14	132 ± 17	< 0,0001
RVFC		2,53 ± 0,60	2,50 ± 0,57	1,7 ± 0,24	< 0,0001

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; duplo produto: pressão arterial sistólica x frequência cardíaca; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronariano; IECS: índice de escore da contração segmentar; FC: frequência cardíaca; PVD: pico de velocidade diastólica. Medidas expressas em número (percentual) ou em média ± desvio padrão.

em repouso foi maior e a RVFC foi menor que nos outros dois grupos; todavia, essas variáveis não foram diferentes nas comparações entre os Grupos I e II. A FC no momento do

registro do PVD durante o estresse no Grupo I foi menor que nos Grupos II e III, compatível com o protocolo do estudo. A FEVE diferiu entre os Grupos II e III (Tabela 3).

Tabela 3 – Análise comparativa das variáveis diferentes nos grupos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p*	p**	p***
PVD (Repouso)	24 ± 5	28 ± 6	38 ± 8	< 0,001	0,001	0,105
RVFC	2,53 ± 0,6	2,50 ± 0,6	1,69 ± 0,2	< 0,001	< 0,001	1,000
FC no registro do PVD	105 ± 16	135 ± 14	132 ± 17	< 0,001	1,000	< 0,001
Fração ejeção	65 ± 7	67 ± 4	62 ± 9	0,072	0,023	1,000

PVD: pico de velocidade diastólica; RVFC: reserva de velocidade de fluxo coronariano; FC: frequência cardíaca. p* (Grupo III vs I); p** (Grupo III vs II); p*** (Grupo II vs I).

Foi interessante verificar que em várias ocasiões a RVFC adequada e precoce pode ser obtida com infusão de dobutamina na dose de 20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, momento no qual a FC estava bem aquém da FC submáxima calculada para o caso (Figuras 1 e 2).

Presença ou ausência de isquemia durante o EED e ocorrência de eventos

Dentre todos os EED, seis (7,2%) deles foram positivos para isquemia miocárdica, sendo um caso no Grupo I, dois no Grupo II e três no Grupo III, ocorrendo eventos em quatro desses seis casos, constatando-se uma coronariografia sem intervenção subsequente e um implante de *stent*, tanto no Grupo II como no Grupo III. Considerando os 83 pacientes do estudo, o tempo médio para a ocorrência de eventos foi de 17 ± 8 meses. No seguimento de 28 ± 4 meses efetuado, ocorreram eventos em 18 (21,6%) casos, verificando-se quatro óbitos (4,8%), seis intervenções coronarianas (7,2%) e oito coronariografias sem intervenção subsequente (9,6%). Do total de eventos, 6% (2/31) ocorreram no Grupo I, 18% (5/28) no Grupo II e 46% (11/24) no Grupo III (Tabela 4).

Das oito coronariografias sem intervenção subsequente, apenas três foram realizadas com menos de um ano de acompanhamento (uma no Grupo II e duas no Grupo III), enquanto todas as intervenções (implante de *stent*) foram efetuadas após um ano de seguimento. Dos quatro óbitos constatados, um ocorreu no Grupo I (26,5 meses após o EED) e foi atribuído a complicações após revascularização miocárdica cirúrgica. O óbito do Grupo II (três meses após o EED) ocorreu durante cirurgia cardíaca para tratamento de insuficiência mitral (secundária a prolapso valvar) agudizada e DAC. Os outros dois óbitos foram observados no Grupo III, sendo um simultâneo à embolia pulmonar, enquanto o outro (20 meses após o EED) ocorreu durante cirurgia cardíaca para troca valvar em paciente com coronárias calcificadas. Durante todo o acompanhamento, não obtivemos informação que permitisse inferir o diagnóstico de insuficiência coronariana aguda ou admissão hospitalar por motivo adicional aos já citados (Tabela 4).

Na sobrevivência livre de eventos pela análise de regressão de Kaplan-Meier, os Grupos I e II não foram diferentes entre si e apresentaram melhor evolução do que o Grupo III. Todavia, após ajustamento para idade e FEVE, o Grupo II não diferiu do Grupo III, evidenciando que a melhor sobrevida livre de eventos foi mantida apenas para o Grupo I, na comparação com o Grupo III (Figura 3).

Discussão

O ecocardiograma sob estresse farmacológico negativo para isquemia se associa a bom prognóstico e a menor necessidade de revascularização miocárdica. Todavia, tanto no contexto da microcirculação quanto da macrocirculação, a RVFC obtida na ADA apresenta valor incremental ao ecocardiograma sob estresse. Exames com a contratilidade miocárdica normal e RVFC adequada na ADA apresentam mortalidade menor que 1% ao ano, enquanto que, quando a contratilidade está comprometida e a RVFC inadequada, a mortalidade é maior que 10% ao ano. Mesmo em faixas etárias como a dos octogenários, a RVFC é preditora robusta e independente de óbito e infarto do miocárdio, particularmente se a contratilidade é preservada. Esses resultados valorizam a obtenção da RVFC durante o ecocardiograma sob estresse farmacológico, favorecendo o estabelecimento dessa prática como rotina.^{10,12-15,25,26}

Em diversos estudos para avaliação de isquemia miocárdica ou estratificação de risco através do ecocardiograma transtorácico, a RVFC e a anormalidade contrátil são verificadas com o uso da adenosina ou do dipiridamol, ou os pacientes se submetem a um adicional estresse com dobutamina para verificar a indução de anormalidade contrátil. Porém, a ação vasodilatadora da dobutamina na presença de FEVE preservada é comparável à da adenosina, a qual é similar à do dipiridamol. Como a dobutamina é um dos fármacos mais utilizados na realização do ecocardiograma sob estresse, ressalta-se a possibilidade de em um mesmo exame termos um consistente efeito inotrópico positivo sobre o músculo cardíaco e uma adequada ação vasodilatadora coronariana para cálculo da RVFC.^{6,12,13,15,20,21,27}

A RVFC obtida durante o EED pode antecipar o provável resultado do exame com relação à contratilidade do músculo cardíaco subjacente, de forma que uma melhor reserva se associa à melhor resposta contrátil, independentemente se a RVFC é obtida de forma precoce ou tardia.^{21,22} Contudo, o valor prognóstico da RVFC elicitada precocemente não está estabelecido na literatura, condição essa que motivou o presente estudo.

Os grupos avaliados em nosso estudo não foram diferentes quanto à idade, ao gênero, à ocorrência de hipertensos, de dislipidêmicos e de diabéticos, às medicações em uso, à presença de DAC conhecida, bem como não diferiram quanto ao índice de massa do VE, ao duplo produto e à FC basais, fatores que podem influenciar na medida do PVD basal e, conseqüentemente, na RVFC.²⁸ Contudo, não é possível estabelecer em que intensidade condições patológicas como

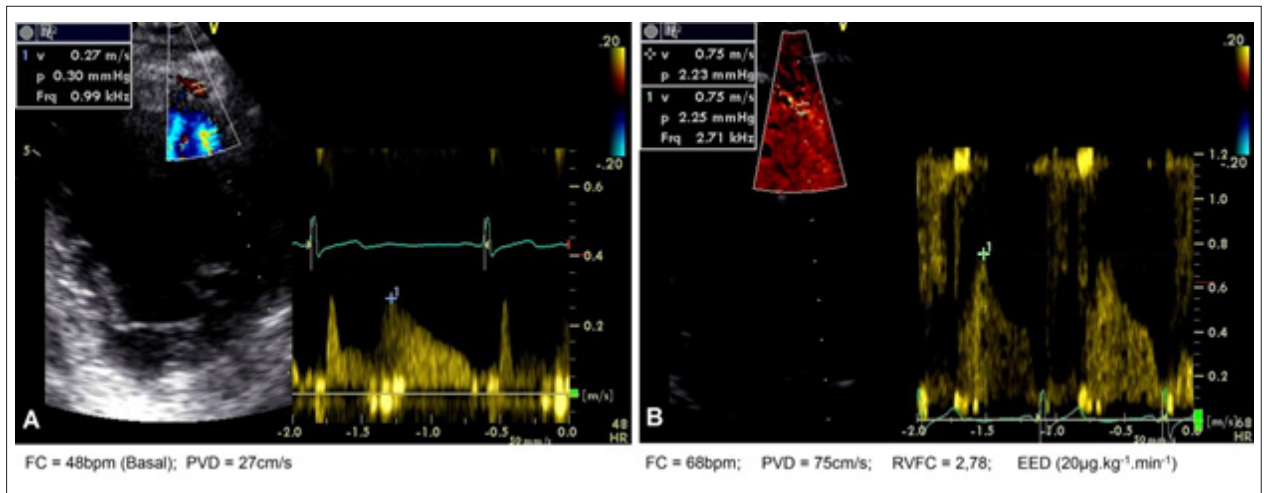


Figura 1 – Paciente do sexo masculino com frequência cardíaca (FC) alvo de 142 bpm. A figura 1A mostra o registro do Doppler na artéria coronária descendente anterior (ADA) em condição basal. Na figura 1B, durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED), com dose de 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e FC = 68 bpm, registra-se a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) adequada (2,78) e precoce (obtida antes de atingir a FC alvo). Contratilidade do ventrículo esquerdo normal durante todo o exame.

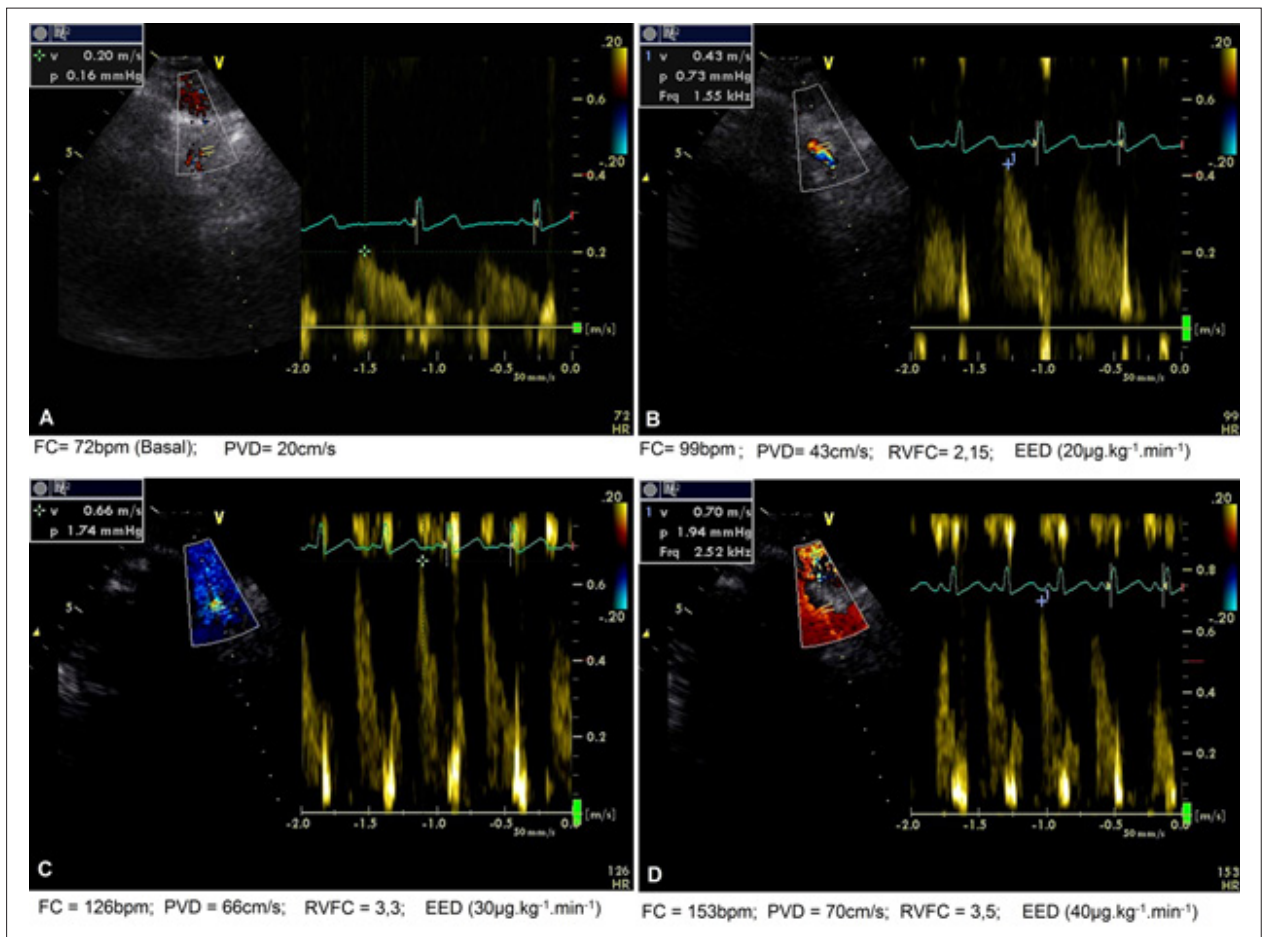


Figura 2 – Paciente do sexo masculino com frequência cardíaca (FC) alvo de 140 bpm. A figura 2A mostra o registro do Doppler na artéria coronária descendente anterior (ADA) em condição basal. Na figura 2B, durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (EED), com dose de 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ e FC = 99 bpm, registra-se a reserva de velocidade de fluxo coronariano (RVFC) adequada (2,15) e precoce, a qual aumenta progressivamente, inclusive após alcançar a FC alvo (figura 2D). Contratilidade do ventrículo esquerdo normal durante todo o exame.

Tabela 4 – Distribuição dos casos quanto a presença ou ausência de isquemia durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina e a ocorrência de eventos nos grupos

Grupos	Isquemia durante o EED	Segmento miocárdico comprometido	Eventos	Período médio EED - evento (em meses)
Grupo I (RVFC \geq 2)	Não	-	Óbito	26,5
	Não	-	Coronariografia	13,4
Grupo II (RVFC \geq 2)	Sim	Septal	Coronariografia	1,1
	Sim	Septal	Stent	15,3
	Não	-	Stent	15,4
	Não	-	Coronariografia	12,5
	Não	-	Óbito	3,1
	Não	-	Stent	28
Grupo III (RVFC < 2)	Não	-	Coronariografia	8,3
	Não	-	Stent	21
	Não	-	Stent	14,8
	Não	-	Óbito	7,2
	Não	-	Coronariografia	14,7
	Sim	Lateral	Stent	17
	Não	-	Coronariografia	7,9
	Sim	Inferior	Coronariografia	24,3
	Não	-	Óbito	19,8
	Não	-	Coronariografia	22,4

EED: Ecocardiograma sob estresse com dobutamina. A RVFC (reserva de velocidade de fluxo coronariano) adequada (\geq 2) foi obtida antes (Grupo I) e após (Grupo II) atingir a frequência cardíaca submáxima. Coronariografia - Estudo hemodinâmico sem intervenção coronariana (angioplastia, stent ou cirurgia) subsequente.

hipertensão, diabetes e dislipidemia comprometem cada indivíduo. Assim, o Grupo III apresentou maior PVD basal, o que poderia expressar uma predominância do componente microvascular anormal sobre um possível comprometimento estenótico da coronária epicárdica. Todavia, independente de que o componente micro ou o macrovascular seja mais importante, ambos podem ser relacionados a pior prognóstico.^{10,12-15,25,27}

O registro do índice de escore da contração segmentar pouco alterado no repouso e no estresse pode ter decorrido da FEVE preservada e da ausência de resposta isquêmica em um maior número de exames. Durante o estudo, quatro dos seis casos com EED positivo para isquemia apresentaram eventos, o que poderia estar dentro das expectativas dos médicos assistentes ou em parte representar um viés pelo resultado do exame. Por outro lado, apesar do fato de 92,8% (77/83) dos pacientes poderem, em princípio, ser considerados de baixo risco em virtude de o EED ter sido negativo e determinar a expectativa de bom prognóstico, a RVFC permitiu uma melhor estratificação de risco. Dentre os casos com EED negativo para isquemia e submetidos a posterior intervenção, poderia ter ocorrido progressão da DAC preexistente ou um EED falso-negativo para isquemia. Nesse caso, uma justificativa seria o fato de não ter sido alcançada a FC máxima.²⁹

As solicitações dos estudos hemodinâmicos foram efetuadas pelos cardiologistas assistentes, bem como as intervenções subsequentes, as quais foram indicadas de acordo com a importância da estenose coronariana. A maioria (11/14 - 79%)

dos estudos hemodinâmicos foi realizada após um ano de evolução. Todavia, é interessante constatar que, considerando somente os EED negativos para isquemia, em 80% (8/10) dos casos com estudo hemodinâmico, esse foi realizado com mais de um ano de evolução após o exame, possivelmente expressando mais uma decisão clínica do que um viés pelo resultado da RVFC previamente informado. Essas observações podem sugerir que a divulgação e o reconhecimento do valor da RVFC obtida através do ecocardiograma sob estresse ainda é limitado, o que poderia determinar decisões mais relacionadas à presença ou à ausência de isquemia, dentre as distintas expressões desse diagnóstico. Conforme o protocolo da pesquisa, não interferimos na conduta dos cardiologistas assistentes, mas é relevante citar que apenas um estudo hemodinâmico foi solicitado para os pacientes do Grupo I.

Os quatro óbitos do estudo ocorreram em pacientes com EED negativos para isquemia miocárdica. No Grupo I, o evento ocorreu após a revascularização miocárdica, a qual foi realizada dois anos após o exame. No Grupo II, o óbito foi registrado três meses após o EED, decorrendo de complicações durante cirurgia para correção de insuficiência mitral aguda em paciente com prolapso da valva. Entretanto, o atestado de óbito disponível não permitiu maiores esclarecimentos relativos à relevância da DAC citada no mesmo. No Grupo III, um óbito foi atribuído a embolia pulmonar. O outro óbito desse grupo ocorreu em um caso que não apresentava critérios para valvopatia grave à época do EED. O paciente faleceu 20 meses após o exame, durante cirurgia cardíaca para troca valvar, na qual se registrou a presença de coronárias calcificadas.

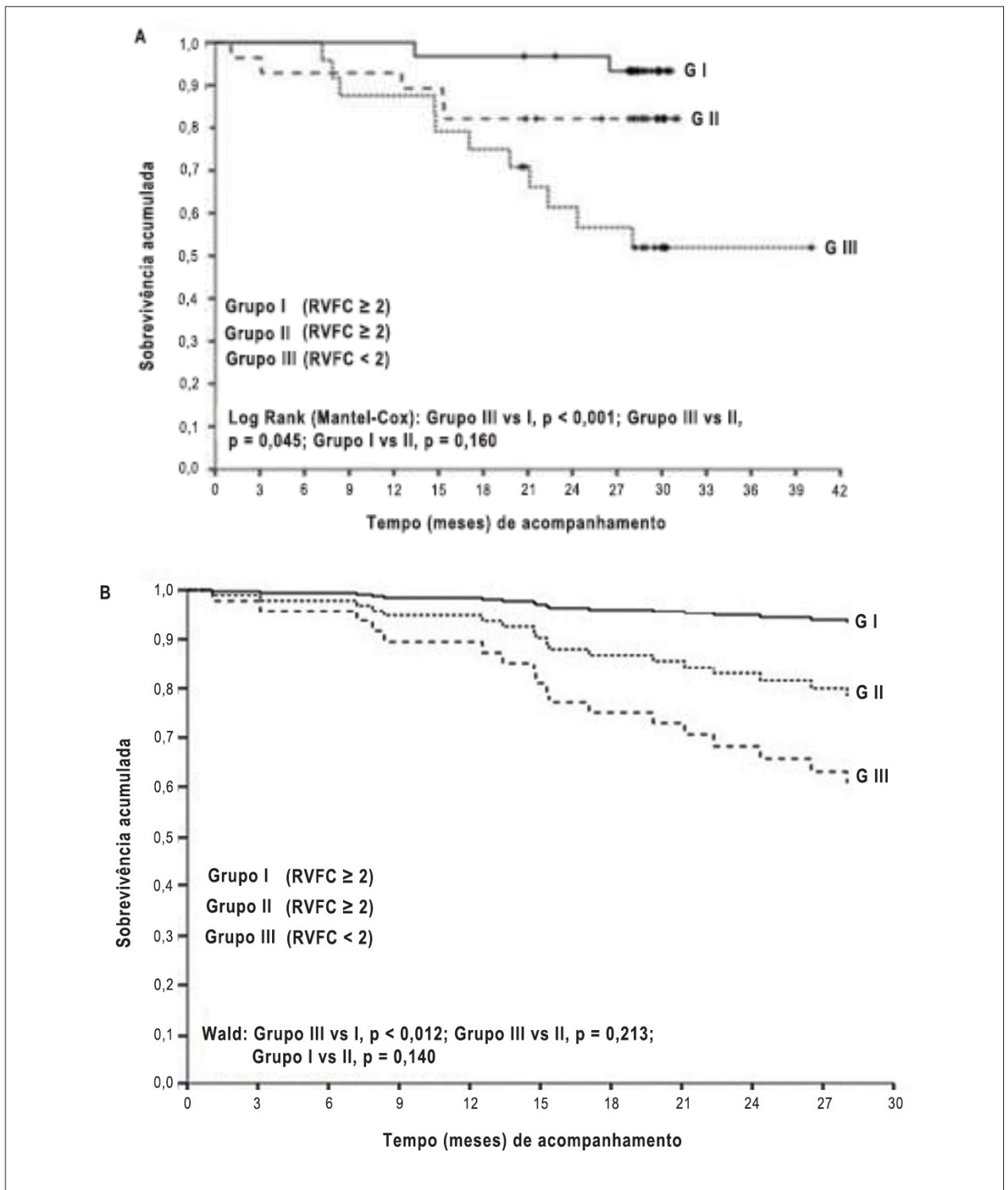


Figura 3 – A Sobrevivência para o evento em função do grupo pela regressão de Kaplan - Meier. A RVFC (reserva de velocidade de fluxo coronariano) adequada ($= 2$) foi obtida antes (Grupo I) e após (Grupo II) atingir a frequência cardíaca alvo submáxima. A RVFC do Grupo III foi inadequada. O Grupo III diferiu do Grupo I e do Grupo II, não havendo diferença entre os Grupos I e II. **B** Sobrevivência para o evento ajustada para idade e fração de ejeção, pela regressão de Cox e a estatística de Wald. O Grupo III e Grupo I permaneceram diferentes, evidenciando que a melhor sobrevida livre de eventos foi mantida apenas para o Grupo I.

Na sobrevivência livre de eventos pela análise de regressão de Kaplan-Meier, os grupos de pacientes com RVFC adequada não foram diferentes entre si e apresentaram melhor evolução do que aqueles com RVFC inadequada. Todavia, após o ajustamento para idade e FEVE, o Grupo II não diferiu do Grupo III, evidenciando que a melhor sobrevida livre de eventos foi mantida apenas para o Grupo I, na comparação com o Grupo III.

Os dados da literatura denotam que o prognóstico dos pacientes com RVFC adequada é melhor do que nos casos com RVFC inadequada. Contudo, nesta amostra de pacientes com FEVE preservada do nosso estudo, o melhor prognóstico só foi evidenciado na presença da RVFC adequada e precoce.

Verificamos na Figura 1 que, com a FC de 68 bpm, já foi possível obter a RVFC adequada precoce ($= 2,78$), demonstrando na infusão de $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ um grande efeito vasodilatador da dobutamina. Na Figura 2, o registro basal apresentava FC mais elevada, mas da mesma forma que no caso anterior, a RVFC adequada precoce ($= 2,15$) também foi obtida no segundo estágio do EED, com a FC simultânea de 98 bpm. Esses achados são concordantes com os de Takeuchi et al.,²¹ os quais verificaram que pacientes com a RVFC adequada registrada em estágio intermediário do EED ($20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) estavam no grupo que não desenvolveu anormalidade contrátil do miocárdio subjacente à coronária avaliada. Nesse contexto, Ahmari et al.²² também constataram que os casos que não desenvolveram isquemia já apresentavam melhor RVFC com dose intermediária de dobutamina.

Em nosso estudo, em todos os casos nos quais a RVFC foi adequada e precoce, a condição adequada se manteve durante todos os estágios do EED, bem como não foi constatado comprometimento contrátil da parede anterior em nenhum deles. Isso sugere que, a partir do momento em que a RVFC adequada e precoce é obtida, a continuidade desse registro torna-se desnecessária. No artigo que incluiu apenas pacientes com baixo risco para DAC, Forte et al.²⁰ verificaram durante o EED que em 96% dos casos a RVFC adequada foi obtida antes de alcançar a FC alvo submáxima, e que em todos eles o exame foi negativo para isquemia. Os achados do Grupo I em nossa pesquisa poderiam decorrer de um menor comprometimento da micro e da macrocirculação, o que favoreceria a elicitação adequada e precoce da reserva coronariana durante o EED. Contudo, estudos adicionais serão necessários para confirmar essa hipótese.

Implicações clínicas

A verificação de RVFC adequada e precoce na ADA identifica os pacientes com melhor prognóstico, além de que, nessa condição, é pouco provável a ocorrência de anormalidade contrátil na parede anterior durante o EED. No contexto exclusivo da anormalidade contrátil, a RVFC adequada e precoce ainda é particularmente útil nos casos em que a visualização da parede anterior venha a ficar prejudicada durante estágio com a FC mais elevada, ou mesmo nos casos em que não é alcançada a FC máxima, visto que a acurácia do EED é menor nessa circunstância.²⁹

Limitações

Apesar da natureza prospectiva deste estudo, algumas limitações devem ser consideradas. Uma maior amostra e um acompanhamento mais prolongado poderiam agregar mais informações; entretanto, o volume amostral e o período de acompanhamento foram próximos aos de algumas publicações aqui referenciadas ou maiores do que eles. Para a avaliação do valor prognóstico, verificamos a RVFC obtida através do PVD registrado apenas na ADA, mas essa condição já foi validada e aplicada em diversas publicações citadas no presente estudo. A limitação mais importante do estudo decorre do fato de não termos completo acesso à terapêutica instituída pelo médico cardiologista assistente, nem as razões pelas quais foram efetuadas as condutas para cada paciente, particularmente com relação às coronariografias sem intervenção subsequente.

Conclusão

Neste estudo em pacientes com fração de ejeção preservada e EED concluído, a RVFC adequada obtida antes da FC alvo submáxima associou-se ao melhor prognóstico. O estudo sugere que, após a obtenção da RVFC adequada e precoce, é dispensável a continuidade desse registro.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Abreu JS, Rocha EA; Obtenção de dados: Abreu JS, Machado IS, Parahyba IO, Rocha TB, Diogenes TCP; Análise e interpretação dos dados: Abreu JS, Rocha EA, Paes FJVN, Diogenes TCP, Abreu MEB, Farias AGLP, Carneiro MM; Análise estatística e Redação do manuscrito: Abreu JS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abreu JS, Rocha EA, Farias AGLP, Carneiro MM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Errata

No Artigo Original “Valor Prognóstico da Reserva de Fluxo Coronariano Obtida Durante o Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina e sua Correlação com a Frequência Cardíaca Alvo”, publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Arq Bras Cardiol. 2017; 108(5): 417-426], considerar correta a grafia Isabelle Oliveira Parahyba para o nome da autora Isabelle O. Parahyba e Thais de Brito Rocha para o nome Thais Brito Rocha.

Referências

1. 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.
2. Pelikka 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. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2013;26(4):242-26.
3. Mathias Júnior W, Doya EH, Ribeiro EE, Silva LA, Gasques A, Salvadori RA, et al. [Detection of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography. Correlation with coronary cineangiography]. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:229-34.
4. Picano E, Pasanisi E, Venneri L, Agrusta M, Mottola G, Sicari R. Stress echocardiography. *Curr Pharm Des* 2005;11(17):2137-49.
5. Skopicki HA, Abraham SA, Picard MH, Alpert NM, Fischman AJ, Gewirtz H. Effects of dobutamine at maximally tolerated dose on myocardial blood flow in humans with ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;96(10):3346-52.
6. Meimoun P, Sayah S, Tcheuffa JC, Benali T, Luyckx-Bore A, Levy F, et al. Transthoracic coronary flow velocity reserve assessment: comparison between adenosine and dobutamine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1220-8.
7. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Montisci R, Ruscazio M, Lai G, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve: comparison with intracoronary Doppler flow wire. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1193-200.
8. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998;97(16):1557-62.
9. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, Asami Y, Ogata Y, Takagi T, et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(5):1251-9.
10. D'Andrea A, Severino S, Mita C, Riegler L, Cocchia R, Gravino R, et al. Clinical outcome in patients with intermediate stenosis of left anterior descending coronary artery after deferral of revascularization on the basis of noninvasive coronary flow reserve measurement. *Echocardiography*. 2009;26(4):431-40.
11. Mladenovic Z, Djordjevic-Dikic A, Tavciovski D, Angelkov AR, Jovic Z, Djuric P. The additive diagnostic role of coronary flow reserve in noninvasive evaluation of coronary stenosis on left descending artery previously detected by multislice computed tomography. *Echocardiography*. 2013;30(3):338-44.
12. Lowenstein JA, Caniggia C, Rouse G, Amor M, Sánchez ME, Alasia D, et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(10):1113-9.
13. Sade LE, Eroğlu S, Yüce D, Bircan A, Pirat B, Sezgin A, et al. Follow-up of heart transplant recipients with serial echocardiographic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography to detect cardiac allograft vasculopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):531-9.
14. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(11):1079-85.
15. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):653-60.
16. Dimitrow PP. Transthoracic Doppler echocardiography—noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:4.
17. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol*. 2003;92(12):1389-93.
18. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005;3:8.
19. Meimoun P, Benali T, Sayah S, Luyckx-Bore A, Boulanger J, Zemir H, et al. Evaluation of left anterior descending coronary artery stenosis of intermediate severity using transthoracic coronary flow reserve and dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1233-40.
20. Forte EH, Rouse MG, Lowenstein JA. Target heart rate to determine the normal value of coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9:10.
21. Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, Otani S, Sakamoto K, Yoshikawa J. Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):117-23.
22. Ahmari SA, Modesto K, Bunch J, Stussy V, Dichak A, Seward J, et al. Doppler derived coronary flow reserve during dobutamine stress echocardiography further improves detection of myocardial ischemia. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):134-40.
23. Abreu JSd, Lima JW, Diógenes TC, Siqueira JM, Pimentel NL, Gomes Neto PS, et al. Coronary flow velocity reserve during dobutamine stress echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102(2):134-42.
24. Lowenstein J. Evaluation of the coronary flow reserve in three coronary territories by transthoracic echocardiography approach. Is it magic realism? *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc*. 2010;23:82-98.
25. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J*. 2008;29(1):79-88.
26. Caiati C, Zedda N, Cadeddu M, Chen L, Montaldo C, Iliceto S, et al. Detection, location, and severity assessment of left anterior descending coronary artery stenoses by means of contrast-enhanced transthoracic harmonic echo Doppler. *Eur Heart J*. 2009;30(14):1797-806.
27. Cortigiani L, Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E. Prognostic correlates of combined coronary flow reserve assessment on left anterior descending and right coronary artery in patients with negative stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart*. 2009;95(17):1423-8.
28. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J*. 1998;136(1):136-49.
29. Makani H, Bangalore S, Halpern D, Makwana HG, Chaudhry FA. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1393-401.