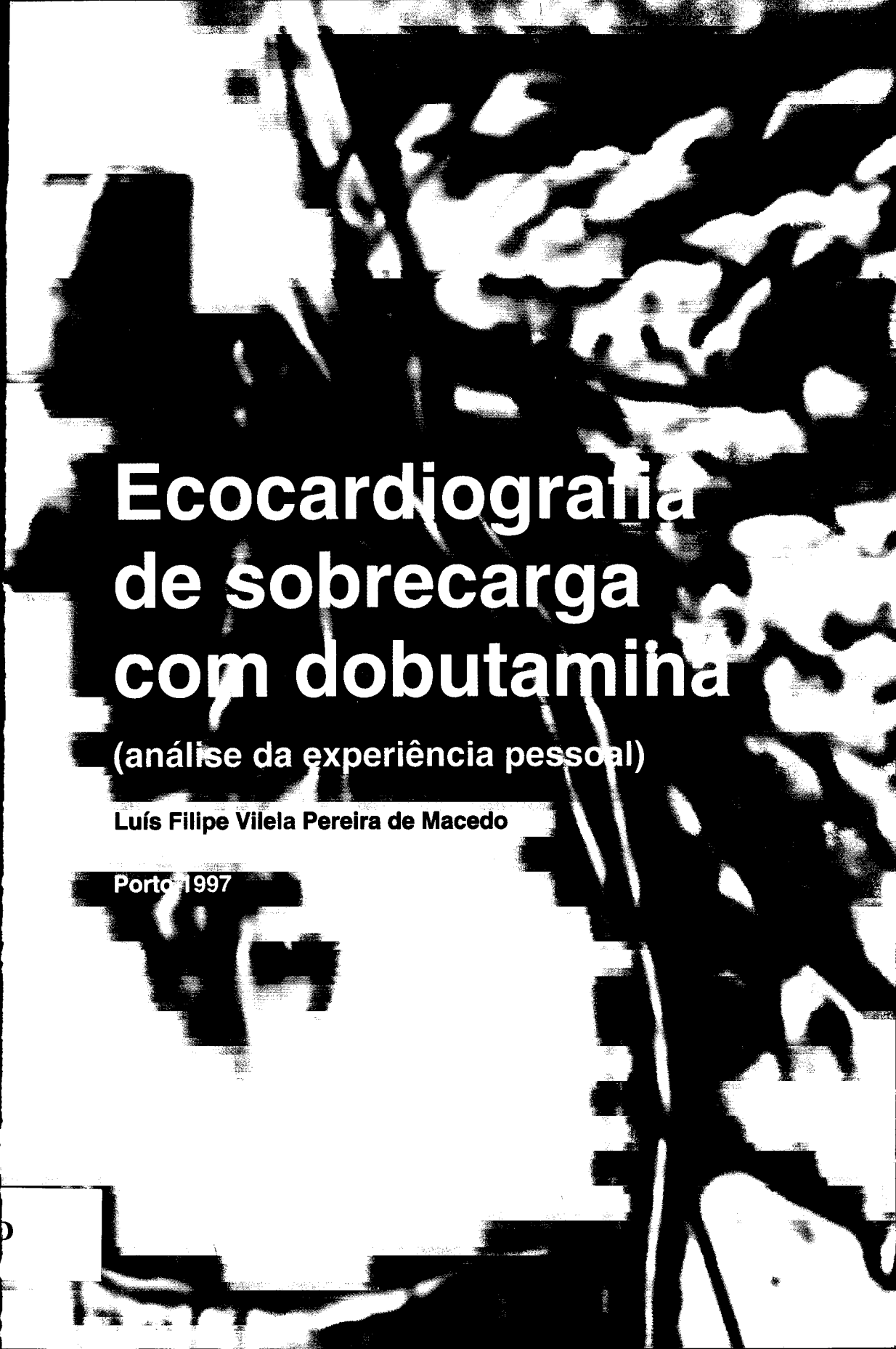




Ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina

(análise da experiência pessoal)

Luís Filipe Vilela Pereira de Macedo

Porto 1997

Luís Filipe Vilela Pereira de Macedo

**Ecocardiografia
de Sobrecarga
com Dobutamina**

(Análise da experiência pessoal)

Porto 1997

Ao abrigo do Art. 8 do Decreto-lei nº388/70, os resultados parcelares deste trabalho foram apresentados em reuniões científicas e alguns publicados ou em vias de publicação, sendo alguns destes dados utilizados nesta dissertação.

*Dissertação de candidatura ao Grau de Doutor
apresentada à Faculdade de Medicina do Porto*

CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO

Doutor Alexandre Alberto Guerra de Sousa Pinto

Doutor António Alberto Falcão de Freitas

Doutor António Augusto Lopes Vaz

Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra

Doutor António Fernandes de Oliveira Barbosa Ribeiro Braga

Doutor António Germano Pina da Silva Leal

Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro

Doutor António Manuel Sampaio de Araújo Teixeira

Doutor Cândido Alves Hipólito Reis

Doutor Carlos Rodrigo de Magalhães Ramalhão

Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz

Doutor Daniel Filipe de Lima Moura

Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão

Doutor Eduardo Jorge da Cunha Rodrigues Pereira

Doutor Francisco José Zarco Carneiro Chaves

Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour de Menezes

Doutor Joaquim Germano Pinto Machado Correia Silva

Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares

Doutor José Agostinho Marques Lopes

Doutor José Augusto Fleming Torrinha

Doutor José Carvalho de Oliveira

Doutor José Fernando de Barros Castro Correia

Doutor José Manuel da Costa Mesquita Guimarães

Doutor José Vaz Saleiro e Silva
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra
Doutor Luís António Mota Prego Cunha Soares de Moura Pereira Leite
Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira
Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa
Doutor Manuel Miranda Magalhães
Doutora Maria Amélia Duarte Ferreira
Doutora Maria da Conceição Fernandes Marques e Magalhães
Doutora Maria Isabel Amorim de Azevedo
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga
Doutor Norberto Teixeira Santos
Doutor Patricio Manuel Vieira Araújo Soares da Silva
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães
Doutor Victor Manuel de Oliveira Nogueira Faria
Doutor Valdemar Miguel Botelho Santos Cardoso

Professores Jubilados/Aposentados

Doutor Abel José Sampaio da Costa Tavares
Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares
Doutor António Fernandes da Fonseca
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida
Doutor Aureliano Baptista da Fonseca
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo
Doutor Fernando de Carvalho Cerqueira Magro Gomes Ferreira
Doutor Francisco Sousa Lé
Doutor João da Silva Carvalho

Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral
Doutor José Pinto de Barros
Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz
Doutor Manuel José Bragança Tender
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald
Doutor Wilhelm Ludwing Osswald

*À memória do meu pai
À minha mulher
Aos meus filhos
Aos meus amigos*

Agradecimentos

A concretização de um trabalho como o presente nunca é obra de uma só pessoa, mas antes reflecte o esforço de um conjunto de pessoas que de alguma forma contribuíram para a sua concretização.

A cardiologia clínica é a pedra basilar da aplicação prática das técnicas de ecocardiografia, sem a integração destas duas vertentes o ecocardiologista não se pode sentir realizado. A prática clínica diária é sem qualquer dúvida uma permanente escola de aperfeiçoamento e enriquecimento.

Ao longo destes anos tive o privilégio de trabalhar no serviço dirigido pelo Professor Mário Cerqueira Gomes, no qual trabalham pessoas de grande craveira intelectual e muito particularmente moral, o que muito contribuiu para a minha formação.

A primeira palavra de agradecimento é dirigida ao Professor Doutor Mário Cerqueira Gomes. A ele devo o ter sido convidado para assistente da Faculdade de Medicina do Porto, bem como o privilégio de colaborar com o grupo do qual é responsável.

Esta tese não teria sido possível sem a ajuda, as pertinentes observações, o sábio apoio e entusiasmo do Professor Cassiano Abreu-Lima. O seu rigor científico, a sua disponibilidade sem limites, as inúmeras horas que despendeu comigo, privando-se do convívio com a família, muito contribuíram para a valorização deste trabalho. A ele o meu muito obrigado.

Os meus agradecimentos vão igualmente para todos os colegas, técnicos e pessoal de enfermagem do serviço de Cardiologia e de Medicina 3 que têm convivido comigo ao longo destes anos e que de algum modo contribuíram também para a realização deste trabalho.

Não podia deixar de ter uma palavra muito particular para todos os elementos do laboratório de ecocardiografia e em especial para os técnicos que muito se empenharam para a execução das provas de ecocardiografia de sobrecarga. A introdução desta técnica, só foi possível, graças ao entusiasmo e dedicação das técnicas Branca Afonso e Edite Pereira.

Uma palavra de agradecimento ao Dr. Duarte Bravo de Faria, pela preciosa ajuda na organização da base de dados das provas de sobrecarga com dobutamina. Gostaria também de agradecer ao Dr. Manuel Campelo e Dr. Nuno Pardal a ajuda no arranjo gráfico da tese. Uma nota ainda de agradecimento ao escultor Zulmiro de Carvalho, pois a ele devo, a concepção da capa desta dissertação.

À Engenheira Maria Isabel Gramacho, expresso o meu agradecimento pela forma amável e disponível que sempre manifestou na marcação dos exames cintigráficos.

Destaco ainda de modo particular, nesta altura, as pessoas que mais contribuíram para a minha formação como cardiologista. O Doutor Damião Cunha e a Professora Maria Júlia Maciel, pessoas cujo saber, profissionalismo e ética profissional me marcaram profundamente.

Ao Professor Carlos Ramalhão, o meu reconhecimento pela sua amizade e atenção com que me tem distinguido.

Gostaria também de agradecer ao Professor Manuel Rodrigues Gomes todo o apoio que me deu ao longo dos anos da minha formação e a sua amabilidade em me facilitar os contactos com a Clínica Mayo.

Uma palavra de apreço às secretárias do serviço, D.Maria de Fátima Machado e D.Teresa Cardoso. Quero aqui manifestar-lhes a minha gratidão pela ajuda na recolha da bibliografia necessária a este trabalho.

Uma última palavra de agradecimento (que talvez devesse ser a primeira), à minha mulher Manuela e aos meus filhos, Daniel e Alexandre, a quem privei de muitas horas de marido e pai.

Índice

Agradecimentos.....	11
I Introdução.....	17
1 Métodos laboratoriais de diagnóstico da doença coronária	17
2 Justificação e objectivos do trabalho.....	24
II Material e Métodos.....	27
1 Doentes.....	27
2 Equipamento.....	29
3 Protocolo e parâmetros analisados	30
4 Critérios de interrupção da prova.....	34
5 Outros métodos laboratoriais de diagnóstico.....	34
6 Sumário dos parâmetros analisados e padrões de referência empregues	36
7 Métodos estatísticos.....	37
7.1 Estatística descritiva	37
7.2 Testes de inferência estatística.....	37
III Análise de dados e resultados.....	39
1 Aspectos gerais da prova da dobutamina	39
1.1 Fases da prova.....	39
1.2 Motivos da interrupção do exame	39
1.3 Provas positivas, negativas e inconclusivas.....	40
1.4 Efeitos acessórios registados durante a prova.....	41
1.5 Influência da terapêutica em curso nos resultados da prova	42
2 Acuidade da prova da dobutamina para o diagnóstico da doença coronária.....	44
2.1 Diagnóstico de doença coronária significativa (<i>1º patamar</i> diagnóstico)	44
2.2 Diagnóstico da gravidade da doença coronária (<i>2º patamar</i> diagnóstico).....	53
2.3 Diagnóstico topográfico das lesões coronárias (<i>3º patamar</i> diagnóstico)	61
IV Discussão	65
1 Aspectos gerais da prova da dobutamina	65
2 Acuidade da prova da dobutamina para o diagnóstico da doença coronária significativa..	66
3 Diagnóstico da gravidade da doença coronária	74
4 Diagnóstico topográfico da doença coronária	76
V Resumo e Conclusões.....	76
Summary and Conclusions.....	80
Résumé et conclusions.....	83
VI Bibliografia	86

*Quem não sabe prestar contas
De três milénios
Permaneçe nas trevas ignorante,
E vive o dia que passa*

Johann Wolfgang Goethe

I Introdução

1 *Métodos laboratoriais de diagnóstico da doença coronária*

A doença aterosclerótica obstrutiva das coronárias (abreviadamente *doença coronária*) é causa maior de morbilidade e mortalidade na sociedade moderna.

Doença multifacetada, o seu diagnóstico assenta, essencialmente, no reconhecimento das características clínicas das suas várias expressões, na identificação das lesões arteriais e na avaliação do respectivo significado funcional.

A angiografia coronária, ou **coronariografia**, tem sido, até ao momento, o método de eleição para o diagnóstico definitivo da doença coronária. Ela tem, contudo, limitações conhecidas entre as quais avultam a sua natureza invasiva, os custos elevados, a reduzida acessibilidade, o subjectivismo na apreciação da gravidade das lesões e a apreciável variabilidade intra e inter-observador que daí decorre.^{1,2}

Por outro lado, a informação que a angiografia coronária proporciona é essencialmente anatómica, aliás limitada aos vasos epicárdicos, sendo o significado funcional das lesões arteriais inferido da respectiva gravidade, i.e., do grau de obstrução luminal que elas condicionam. Além disso, não podemos esquecer que a angiografia coronária não nos dá senão uma *visão anatómica instantânea*, a qual varia com as condições dinâmicas da parede do vaso. Estes factos impedem uma caracterização satisfatória da perfusão miocárdica por este método³. Finalmente, existem factores extra coronários, tais como a hipertrofia miocárdica, que podem levar a compromisso do fluxo coronário ou à sua inadequação às necessidades, i.e., à isquemia, na ausência de lesões ateroscleróticas obstrutivas.

Com o objectivo de ultrapassar as limitações da coronariografia, várias alternativas têm sido propostas para o estudo dos doentes coronários ou com suspeita de doença coronária. O seu denominador comum é a indução de *stress*, ou sobrecarga cardíaca.

A sobrecarga cardíaca pode ser induzida por **métodos fisiológicos** (esforço isotónico, esforço isométrico, *stress* mental, hiperventilação), por **métodos físicos** (frio, *pacing*) e por **agentes farmacológicos** (inotrópicos, vasodilatadores). A isquemia induzida pela

sobrecarga pode, por seu turno, ser detectada por métodos também diferentes, v.g., electrocardiografia, métodos de imagem radioisotópicos e ecocardiografia.

O mecanismo responsável pela indução da isquemia assenta no desequilíbrio entre o fornecimento e o consumo do Oxigénio (O_2). Os métodos de sobrecarga que aumentam as necessidades em O_2 são o exercício, o *pacing* e os que empregam fármacos inotrópicos. Os métodos baseados em vasodilatadores provocam heterogeneidade de fluxo por dilatação dos vasos sãos e isquemia relativa nos territórios dos vasos obstruídos.

A actividade física diária é a maneira habitual de indução da isquemia, daí que os métodos fisiológicos de sobrecarga sejam preferíveis para a induzir laboratorialmente. O método mais popular e fisiológico de provocação da isquemia em laboratório é o esforço físico controlado. O aumento do consumo de O_2 pelo miocárdio resulta, essencialmente, do aumento da tensão parietal intramiocárdica, do aumento da frequência cardíaca e do aumento da contractilidade. A tensão parietal, por seu turno, depende da pressão intracavitária, do raio da cavidade e da espessura da parede (lei de Laplace), i.e., essencialmente, da pós-carga e da pré-carga cardíacas. O grande interesse do esforço físico é afectar todos estes factores: a pré-carga pelo aumento do retorno venoso, a pós-carga pelo aumento da tensão arterial, a frequência cardíaca e a contractilidade pela estimulação simpática. Note-se que é possível obter estimativas razoáveis do consumo de O_2 pelo miocárdio a partir da frequência cardíaca obtida com o esforço, ou do produto desta pela tensão arterial (o chamado *duplo produto*).

A **electrocardiografia de esforço** é um método de indução e de detecção da isquemia miocárdica amplamente validado que permite obter informação diagnóstica e prognóstica.

Das várias modalidades de esforço, a marcha em tapete rolante (*treadmill*) é a mais utilizada entre nós. A duração do esforço, o grau e a morfologia do desnivelamento do segmento ST, a ocorrência de angina e a resposta da pressão arterial sistólica são indicadores de valor diagnóstico e prognóstico bem conhecidos.^{4,6}

Esta metodologia tem, no entanto, diversas limitações.⁷ A acuidade diagnóstica do método é controversa e estão descritas na literatura valores de sensibilidade e de especificidade muito variados, reflectindo a grande diversidade das metodologias, das selecções dos pacientes e dos protocolos dos estudos: diferentes métodos e critérios de diagnóstico para definir a presença ou ausência de doença; diferentes prevalências dos vários substratos de gravidade da doença; diferentes composições dos grupos de controlo, nomeadamente quanto à distribuição por géneros; cargas e tempos de esforço diferentes; diferentes motivos de interrupção da prova; diferentes critérios de *positividade* da resposta. Os investigadores nesta área têm tentado melhorar acuidade diagnóstica da prova de esforço combinando a análise do segmento ST com outras variáveis,⁸ mas, mesmo assim, os resultados obtidos são inferiores aos de outros métodos alternativos de diagnóstico de

isquemia do miocárdio. Em alguns subgrupos de doentes - indivíduos do sexo feminino, presença de certas alterações no ECG basal, limitações da capacidade física para realizar a prova, tratamentos com drogas que afectam a resposta ao esforço - a sensibilidade e/ou a especificidade da prova podem ser particularmente baixas.⁹

Estas limitações do electrocardiograma de esforço estimularam o desenvolvimento de novas modalidades de sobrecarga baseadas em diferentes métodos de indução e de detecção de isquemia.

Em primeiro lugar destacamos os **métodos isotópicos** ou de *perfusão miocárdica* que podem associar-se quer ao esforço físico, quer a fármacos como agentes da sobrecarga.

Estes métodos baseiam-se na utilização de radiofármacos. Os dois radiofármacos de maior aplicação clínica: são o tálio-201 (Tl^{201}) e o sestamibi, isonitrilo do tecnésio (Tc^{99m} - sestamibi), vulgarmente designado por MIBI.¹⁰

A cintigrafia miocárdica com o Tl^{201} foi introduzida na década de 70. Este composto tem uma semi-vida de 73 horas e administra-se por via intravenosa, habitualmente em doses entre 1,5 a 3 mCi. A distribuição do Tl^{201} é fundamentalmente intracelular, de forma semelhante à do potássio e a sua concentração regional inicial depende do fluxo sanguíneo regional e da capacidade de extracção do miocárdio, i.e., do metabolismo celular.

Os principais problemas do emprego deste composto estão relacionados com as suas propriedades físicas pois o tálio produz fotões de baixa energia que são atenuados pelos tecidos moles causando falsos-positivos e imagens de fraca qualidade.^{11, 12}

O **MIBI**, surgido posteriormente, é um catião monovalente lipofílico que se acumula no miocárdio de um modo proporcional ao fluxo sanguíneo. De entre os compostos isonitrilos, é aquele que apresenta as melhores propriedades biológicas para aplicação clínica. Devido à sua semi-vida curta - 6 horas - e à rápida excreção hepatobiliar e renal é possível utilizar doses francamente superiores às do Tl^{201} com reflexos positivos na qualidade das imagens.^{13, 14} Contrariamente ao Tl^{201} , os isonitrilos do tecnésio não apresentam o fenómeno de redistribuição miocárdica, mantendo-se no interior da célula sem voltarem para a circulação, o que obriga à utilização de duas injeções, uma no máximo do esforço e outra em repouso com o objectivo de distinguir os defeitos fixos (necrose) dos reversíveis (isquemia). Os isonitrilos, pelo facto de serem compostos de Tc^{99m} , permitem ainda estudar a função ventricular pelo método da primeira passagem.

Existem dois tipos de técnicas de aquisição de imagem: as **projecções planares** convencionais (anterior, oblíqua anterior esquerda e perfil esquerdo) e a tomografia computadorizada de emissão de fotão único denominada **SPECT** (*single photon emission computed tomography*) na nomenclatura anglo-saxónica.

As projecções convencionais têm várias limitações técnicas de que se destacam a sobreposição espacial de estruturas miocárdicas distintas, a fraca resolução das imagens, o deficiente contraste dos defeitos de perfusão e a atenuação por estruturas não cardíacas como a mama e o diafragma.

Os métodos tomográficos foram imaginados com o objectivo de minorar estas limitações.¹⁵ Têm melhor resolução, permitem visualizar pequenos defeitos e atenuam o problema da sobreposição das estruturas separando os territórios vasculares através de cortes a diferentes níveis e com diferentes orientações.¹⁶ A aquisição das imagens tomográficas é relativamente demorada (30 minutos) e exige a imobilidade completa do doente, pois pequenos movimentos podem conduzir a falsos defeitos de perfusão. No caso do Tl^{201} , as imagens *basais* podem ser adquiridas 3 a 4 horas após a sobrecarga, embora haja situações em que é necessário recorrer a aquisições mais tardias com o objectivo de distinguir isquemia grave de necrose. No caso dos isonitrilos de Tc^{99m} , como não têm redistribuição, não são necessárias as aquisições tardias, podendo o tempo entre a sobrecarga e a obtenção das imagens *basais* ser reduzido a 1 hora.

A **tomografia de emissão de positrões** (*positron emission tomography, PET*) é uma outra técnica capaz não só de avaliar o fluxo miocárdico regional, qualitativa e quantitativamente, mas também de estudar o metabolismo das células e, deste modo, a viabilidade celular em áreas aparentemente necrosadas. A técnica utiliza marcadores que emitem positrões com semi vidas mais curtas que os fotões de emissão única.¹⁷⁻¹⁹ Esta técnica tem vantagens sobre os métodos tradicionais cintigráficos: porque, como se disse, para além de facultar informação sobre o estado biológico das células miocárdicas tem superior resolução de imagem.²⁰ A *PET* é o padrão de referência actual para o estudo da viabilidade miocárdica.²¹⁻²³

As técnicas isotópicas de estudo da perfusão miocárdica têm acuidade diagnóstica superior ao electrocardiograma de esforço.^{24, 25} No entanto, são várias as suas limitações. A mais importante destas é, certamente, a da reduzida acessibilidade decorrente dos elevados custos de instalação e exploração dos laboratórios respectivos. Os custos dos exames em si mesmos, e contabilizando apenas os produtos radioactivos, são, também, elevados. Por outro lado, os resultados do exame são demorados, com todos os inconvenientes decorrentes, v.g. o aumento do tempo de internamento. A limitada resolução espacial e temporal destas técnicas de imagem, a exposição a radiações, embora pequena, e a imobilidade mais ou menos prolongada que exigem dos pacientes são outras desvantagens que se lhes atribuem.

O segundo método alternativo ao electrocardiograma de esforço para avaliar os efeitos da isquemia é a **ecocardiografia de sobrecarga**. A ecocardiografia de sobrecarga avalia o estado funcional da circulação coronária através das modificações da contractilidade ventricular induzidas por diferentes estímulos: esforço, *pacing* cardíaco, ou fármacos. Uma assinalável vantagem desta técnica é facultar, adicionalmente, toda a informação anatómica e funcional inerente à ecocardiografia.

A doença coronária é, na repercussão funcional miocárdica e na expressão anatómica, uma doença a que pode chamar-se *regional*. A ecocardiografia de sobrecarga aproveita esta particularidade e serve-se como indicador de isquemia das *alterações segmentares* da contractilidade ventricular induzidas laboratorialmente. Estas alterações incidem sobre dois atributos: motilidade e engrossamento parietal durante a sístole. A localização e a extensão destas alterações permitem inferir a localização e extensão da isquemia. A diminuição da contractilidade regional, avaliada pelo engrossamento sistólico da parede ventricular, está directamente relacionada com a diminuição do fluxo sanguíneo subendocárdico da mesma região. Segundo Armstrong e col.²⁶ o fluxo sanguíneo subendocárdico e engrossamento sistólico estão relacionados do seguinte modo: uma redução do fluxo de 20%, leva a uma redução do engrossamento sistólico de cerca de 15 a 20%, uma diminuição do fluxo de 50% conduz a uma redução do engrossamento de 40% e uma redução do fluxo sanguíneo subendocárdico de 80% origina ausência de engrossamento sistólico no território respectivo.

A angina, as alterações no ECG simultaneamente registado e as alterações da contractilidade parietal são importantes manifestações da isquemia e todas elas podem ser analisados na ecocardiografia de sobrecarga. Sublinhe-se que as alterações da contractilidade - o marcador em que a ecocardiografia de sobrecarga se baseia - são mais precoces do que as alterações observadas no ECG ou o aparecimento de sintomas (fig. 1). Esta característica permite a interrupção precoce da prova e dá à técnica vantagens no domínio da segurança clínica.

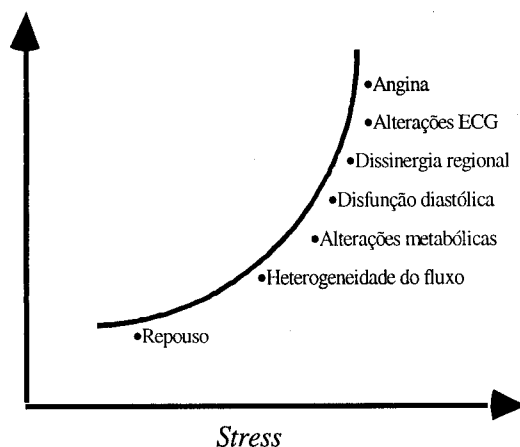


Fig.1. Cascata dos eventos isquémicos.^{26a}

A primeira modalidade de ecocardiografia de sobrecarga foi a **ecocardiografia de esforço** que teve início nos anos 70. Wann e col.²⁷ demonstraram que era possível efectuar ecocardiogramas durante as provas de esforço e avaliar a contractilidade parietal regional.

Com esta modalidade da técnica, o doente é submetido a uma prova de esforço - geralmente em tapete rolante - e é deitado, rapidamente, em decúbito lateral esquerdo, no fim daquele (sendo o fim definido pelos critérios habituais²⁸) depois do que se procede ao exame ecocardiográfico que se compara com o exame *basal*, previamente efectuado. Uma variante desta técnica é efectuar o exame *durante o esforço*, sendo utilizado com esse objectivo o cicloergómetro clássico ou adaptado à posição de decúbito supino ou decúbito lateral esquerdo.^{29, 30} A principal vantagem da ecocardiografia de esforço é empregar um método fisiológico de indução de isquemia e constituir um complemento da *prova de esforço* clássica sem apreciável aumento de custos. A grande limitação é a dificuldade de obter imagens de boa qualidade, em virtude da polipneia associada ao esforço. A variante que emprega o esforço em tapete rolante tem a desvantagem adicional de poder perder as manifestações mais precoces da isquemia e exigir grande rapidez na obtenção das imagens já que as alterações da contractilidade segmentar não persistem, em regra, para além de 2 minutos após o esforço.³¹

Em virtude das limitações acima assinaladas, esta técnica tardou a afirmar-se na prática clínica e só com a introdução da tecnologia digital de imagem veio a adquirir, credibilidade e aceitação. De facto a tecnologia digital, para além de facilitar o arquivo e a recuperação dos exames para reanálise, permite atenuar os artefactos respiratórios produzidos pelo esforço e visualizar e comparar simultaneamente quatro ou mais imagens em *cine-loop* por tempo indeterminado.³²

A ecocardiografia de sobrecarga com **estimulação farmacológica** é uma alternativa à indução de isquemia pelo esforço. Actualmente é a técnica de ecocardiografia de sobrecarga mais difundida.

A crescente difusão desta técnica deve-se, sobretudo, à utilização cada vez maior da ecocardiografia pelos cardiologistas, ao já referido acréscimo de informação anatómica e funcional que proporciona e à segurança do exame. Sublinhe-se ainda que a ecocardiografia de sobrecarga farmacológica permite também estudar a viabilidade miocárdica, um campo novo de crescente aplicação.³³ A ecocardiografia de sobrecarga farmacológica utiliza como agentes de indução da isquemia os simpaticomiméticos e os vasodilatadores: entre os primeiros figuram a dobutamina, a dopamina, a adrenalina e o isoproterenol e mais recentemente, ainda em fase de investigação, a arbutamina.³⁴ No segundo grupo farmacológico incluem-se o dipiridamol e a adenosina.

Os simpaticomiméticos, apesar de alguma similaridade entre eles, comportam-se de maneira distinta. Assim, a dopamina é menos eficaz na indução de isquemia do que a

dobutamina³⁵ e a adrenalina e o isoproterenol são francamente mais arritmogénicos do que os outros.³⁶ Por outro lado, a dobutamina é o fármaco que, considerando os efeitos simultâneos sobre a frequência cardíaca e a tensão arterial, mais se aproxima do exercício físico como agente indutor de isquemia.³⁷

A dobutamina é uma catecolamina sintética com efeitos β -1, β -2 e α -1 que aumenta a frequência cardíaca, a contractilidade miocárdica e, em menor grau, a tensão arterial com o consequente aumento do consumo do O_2 .³⁷ O efeito inotrópico é mediado pela estimulação dos receptores α -1 e β -1, geralmente com doses baixas, (5-10 μ g/kg/min) enquanto que a estimulação dos receptores β -1 com doses altas (> 20 μ g/kg/m) é a responsável pelo efeito cronotrópico. Os efeitos inotrópico e cronotrópico da dobutamina são ambos dependentes da dose, mas de modo diferente. Esta relação dose-efeito é particularmente evidente quando ocorre a chamada *resposta bifásica*. Em presença de lesões coronárias obstrutivas importantes e de áreas não contrácteis do miocárdio, é possível, com doses baixas do fármaco, *recrutar* miócitos dessas áreas aparentemente necrosadas que, por via do efeito inotrópico, passam a contrair-se; o incremento da dose, pelo efeito cronotrópico, pode desencadear, então, a resposta isquémica tornando os mesmos segmentos de novo hipocinéticos, acinéticos ou discinéticos. A resposta *bifásica* configura uma alta probabilidade de recuperação funcional da área do miocárdio afectada após angioplastia.³⁸

A ecocardiografia com dobutamina tem vindo a mostrar-se uma técnica cada vez mais promissora para avaliar a viabilidade miocárdica em doentes que sofreram enfarte agudo ou que têm doença coronária crónica e disfunção ventricular esquerda.³⁹⁻⁴¹

O dipiridamol foi o primeiro agente farmacológico a ser utilizado em ecocardiografia.⁴² Os mecanismos fisiopatológicos da isquemia por ele induzida foram amplamente revistos por Picano.⁴³ Este fármaco actua por aumento de adenosina endógena no líquido intersticial. Não aumentando apreciavelmente a frequência cardíaca e produzindo apenas ligeiro incremento do consumo do O_2 , o dipiridamol condiciona isquemia por desequilíbrio do fluxo sanguíneo (*efeito de roubo*).

O efeito vasodilatador máximo do dipiridamol ocorre cerca de 5 minutos após terminada a infusão e persiste por 30 minutos, o que obriga a manter o doente monitorizado durante este período de tempo.

O dipiridamol como agente de sobrecarga é o método de escolha na hipertensão arterial e em doentes com disritmias. Por outro lado, ele está contra-indicado nos doentes com distúrbios da condução auriculo-ventricular, com asma brônquica, ou sob o efeito de xantinas, circunstâncias em que a dobutamina deve ser preferida.

Fung e colaboradores⁴⁴ compararam, no cão, o efeito fisiológico do dipiridamol e da dobutamina e verificaram que esta última é mais eficaz para produzir alterações segmentares do que o primeiro. Este facto reforça o interesse da utilização dobutamina em

associação com a ecocardiografia no estudo do doente coronário, já que esta visa, justamente, a apreciação das alterações da contractilidade ventricular induzidas pela sobrecarga.

A adenosina é um poderoso vasodilatador com uma semi-vida plasmática muito curta, 2 a 10 segundos.⁴⁵ O seu efeito está relacionado com os respectivos níveis plasmáticos. O mecanismo responsável pela indução da isquemia é o mesmo do dipiridamol, ou seja, a diminuição do fornecimento do O₂ às regiões dependentes de estenoses críticas.

2 *Justificação e objectivos do trabalho*

Como complemento da formação em ecocardiografia clínica obtida no decurso do internato de cardiologia, estagiámos durante três meses, em 1986, no laboratório de ecocardiografia do Hospital Cardiológico de Haut Lévêque (Bordéus-Pessac). Viviam-se, à data, a fase da explosão da ecocardiografia-Doppler. As doenças valvulares adquiridas e as cardiopatias congénitas eram o campo preferencial de aplicação da técnica que se impunha cada vez mais como meio de diagnóstico imprescindível. O interesse da ecocardiografia no estudo do doente coronário era então, sobretudo, o da avaliação das consequências mecânicas e complicações do enfarte do miocárdio: disfunção ventricular global e regional, aneurismas, rupturas de parede, trombos. Regressados, pudemos por em prática, no plano assistencial, a experiência adquirida, experiência em que também baseámos as provas de aptidão pedagógica que prestámos mais tarde, em 1990.⁴⁶

Com a associação às técnicas de sobrecarga, a ecocardiografia, ao permitir a avaliação funcional da circulação coronária vinha, por esta data, alargando substancialmente as suas possibilidades diagnósticas no campo da cardiopatia isquémica. A ecocardiografia de sobrecarga afirmava-se não apenas como método de estudo alternativo aos métodos radioisotópicos, com vantagens em termos de custos, rapidez de execução e acessibilidade, mas como fonte de informação independente e, em parte, complementar. A progressiva aceitação clínica desta modalidade de ecocardiografia - de que uma das traduções vinha sendo o número cada vez maior de publicações sobre o tema na literatura mundial - encorajou-nos a introduzi-la entre nós.

Com esse fim, efectuámos, em 1991, um curto estágio de 4 semanas no Laboratório de Ecocardiografia da Clínica Mayo onde pudemos familiarizar-nos com vários aspectos práticos da ecocardiografia de sobrecarga física (exercício) e farmacológica (dobutamina).

Decidimos empregar inicialmente o exercício como método de sobrecarga. A escolha deveu-se à familiaridade do hospital em que trabalhamos, e até pessoal, com esta modalidade de sobrecarga cardíaca, no contexto da prova de esforço convencional (ECG). Estudámos, assim cerca de 150 doentes.⁴⁷ A possibilidade de confrontarmos os resultados

da ecocardiografia com os achados da clínica, dos radioisótopos e da coronariografia nos mesmos casos, permitiu-nos desenvolver e sedimentar as capacidades necessárias ao emprego clínico da técnica.⁴⁸

Posteriormente, passámos a utilizar a dobutamina como método de sobrecarga, seduzidos pelas suas vantagens relativamente ao esforço, já atrás referidas. A presente monografia resume e regista essa experiência.

Em geral, o diagnóstico de doença coronária pode fazer-se em ordem a diferentes *patamares* de pormenor e exigência. A cada um desses *patamares* corresponde uma questão clinicamente relevante.

A primeira delas é: a) o paciente tem ou não doença coronária significativa? Esta questão pode ser encarada segundo perspectivas distintas, consoante o critério anatómico, ou funcional ou outro subjacente ao qualificativo *significativa*. Assim, por doença significativa pode entender-se determinado grau de obstrução luminal, quantificável por coronariografia ou, então, qualquer expressão de isquemia que lhe esteja associada, de preferência objectivamente demonstrável, (ECG de esforço, ecocardiografia, radioisótopos).

No caso de a resposta à primeira questão ser afirmativa, justifica-se uma segunda questão (segundo *patamar*): b) qual a gravidade da doença? Embora o esclarecimento desta questão possa ser encarado, também sob ângulos diversos (anatómico, funcional, prognóstico) o entendimento mais vulgar é o anatómico, geralmente referido ao número de vasos doentes e ao grau de doença obstrutiva respectivo.

Finalmente, esclarecida a segunda questão quererá saber-se (terceiro *patamar*): c) qual a topografia da doença, i.e., quais os vasos coronários doentes?

O emprego clínico de uma nova técnica e a recomendação do seu emprego em casos futuros exigem o conhecimento das suas características gerais como exequibilidade e segurança entre outras. Daí um primeiro propósito do presente trabalho:

1º - avaliar *aspectos gerais da prova* da dobutamina na prática clínica, nomeadamente efeitos acessórios, motivos de interrupção do exame, frequências de provas positivas, negativas e inconclusivas e relações destes desfechos com a terapêutica a que os pacientes estavam submetidos.

A acuidade diagnóstica da ecocardiografia de sobrecarga, nomeadamente por dobutamina, foi já avaliada em diversos estudos como a seu tempo se verá. No entanto, o conhecimento do desempenho da prova em outras mãos não dispensa a avaliação dos resultados com ela obtidos localmente dada a larga dependência destes do observador.^{48, 48a} A validação da

experiência local é, pois, um imperativo.

Justifica-se, assim, outro objectivo do presente trabalho:

2º - avaliar a *acuidade diagnóstica da prova da dobutamina* no nosso meio, comparando os seus resultados com os de *outros métodos de diagnóstico* utilizados na instituição hospitalar para o estudo do doente coronário, v.g. a coronariografia, a cintigrafia de perfusão e a electrocardiografia de esforço. Nesta avaliação, tivemos em mente as 3 questões acima referidas.

II Material e Métodos

1 Doentes

O presente estudo foi realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de S. João e incidiu sobre 181 doentes com doença coronária suspeita ou comprovada, observados no hospital entre Setembro de 1992 e Julho de 1995. Cento e quarenta e dois doentes eram do sexo masculino (78,5%) e 39 do feminino (21,5%) com idades compreendidas entre 27 e 78 anos (idade média 51,6 anos).

De acordo com o motivo da realização do exame, os doentes podem ser divididos nos seguintes grupos: avaliação após enfarte do miocárdio, n=98 (enfarte indeterminado n=3, enfarte da parede anterior n=38, enfarte da parede inferior n= 31, enfarte misto n= 7, enfarte sem ondas Q n=19); avaliação de *angor pectoris* n=63; avaliação de disfunção contráctil grave do ventrículo esquerdo (*cardiomiopatia dilatada*) n=8; avaliação após revascularização miocárdica n=12 (angioplastia percutânea n=8, cirurgia coronária n=4). Nos doentes do primeiro destes grupos a prova foi realizada 5 a 40 dias após o enfarte (média 14,1 dias) (QUADRO I).

QUADRO I - diagnósticos (motivos da requisição do exame)

Diagnóstico	Nº	Nº cumulativo	%
Enfarte indeterminado	3	3	1,7
Enfarte anterior	38	41	21,0
Enfarte inferior	31	72	17,1
Enfarte misto	7	79	3,9
Enfarte sem ondas Q	19	98	10,5
Angor	63	161	34,8
Disfunção ventricular	8	169	4,4
Pós-revascularização	12	181	6,6

Cento e quarenta e seis doentes foram submetidos a cateterismo e **coronariografia**. No **QUADRO II** listam-se os diagnósticos angiográficos correspondentes. Na primeira linha, indica-se o número de casos sem lesões obstrutivas ou com lesões ocupando menos de 70% do lume do vaso; nas restantes linhas, os casos com lesões obstrutivas iguais ou superiores a 70% do lume, discriminadas segundo os vasos doentes.

QUADRO II - diagnósticos angiográficos

Localização das lesões	Nº	Nº cumulativo	%
Obstruções < 70%	47	47	32,2
Descendente anterior (DA)	35	82	24,0
Circunflexa (Cx)	9	91	6,2
Coronária direita (CD)	10	101	6,8
DA + Cx	11	112	7,5
DA + CD	12	124	8,2
Cx + CD	7	131	4,8
DA + CD + Cx	15	146	10,3

O **QUADRO III** mostra os números de pacientes com lesões obstrutivas de 100%, 70% e 50% segundo o número de vasos afectados.

QUADRO III - obstruções coronárias e nº de vasos doentes

Obstrução Nº de vasos	100%	70%	50%
1	36	56	51
2	4	31	37
3	1	12	17
<i>Totais</i>	41	99	105

Em várias das análises adiante descritas, estratificam-se os doentes em 3 grupos segundo a extensão da doença coronária revelada por arteriografia: sem lesões significativas (lesões ausentes ou inferiores a 70% de oclusão luminal, n=47), com lesões significativas de 1 único vaso (n=54) e com lesões significativas de 2 ou 3 vasos coronários (n=45). Por vezes, apenas os 2 últimos grupos foram considerados. Estas classificações serão adiante referidas como *classificação coronariográfica em 3 e 2 estratos*, respectivamente.

Considerando o grau de obstrução das lesões coronárias e o número de vasos doentes (extensão da doença) atribuiu-se a cada um dos paciente um **score coronário** que se calculou adicionando os produtos do número de vasos doentes pelo grau das respectivas lesões obstrutivas, atribuindo a este grau o valor arbitrário 1 nas lesões de 50%, 2 nas lesões de 70% e 3 nas lesões obstruindo completamente o lume do vaso (100%). Este

score coronário pode, pois, ser considerado como um *indicador misto da gravidade* (grau e extensão) de *doença coronária*.

Dos 181 doentes estudados, 96 (53,0%) realizaram **cintigrafia de perfusão miocárdica (MIBI)** e 135 (74,6%), **ECG de esforço**. Setenta e sete dos pacientes (42,5%) fizeram **coronariografia e MIBI**, 109 (60,2%), **ECG de esforço e coronariografia**, 85 (47,0%) **MIBI e ECG de esforço** e 66 (36,5%), **coronariografia, MIBI e ECG de esforço**. Estes números são mostrados no **QUADRO IV** e, graficamente, na fig. 2.

QUADRO IV - nº de doentes estudados por outros métodos

CRNGF	MIBI	ECG	Nº
+			146
	+		96
		+	135
+	+		77
+		+	109
	+	+	85
+	+	+	66

CRNGF= coronariografia, MIBI=cintigrafia de perfusão miocárdica, ECG=electrocardiograma de esforço.

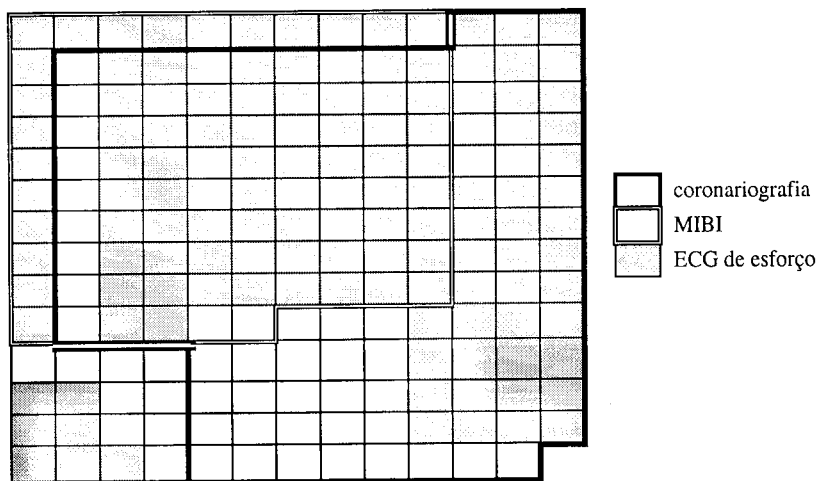


Fig.2. Mapa dos exames complementares realizados nos 181 doentes da bases de dados. Cada célula refere-se a um paciente.

2 *Equipamento*

Os estudos ecocardiográficos foram realizados com um de dois aparelhos: um ecocardiógrafo Aloka, modelo SSD-720, com sonda mecânica sectorial de 3.5 MHz, e um ecocardiógrafo Hewlett-Packard, modelo Sonos 1000, com sonda electrónica de 2.5/ 2 MHz. Acoplado ao ecocardiógrafo dispúnhamos de um equipamento ImageView DCR, comercializado pela casa Microsonic, que permite a conversão e o registo digital de sequências de imagens que podem ser vistas em distintas janelas do mostrador para comparação e armazenadas para estudo subsequente.

O ECG era obtido com um aparelho Schiller que permite o registo simultâneo das 12 derivações convencionais e a análise automática de vários parâmetros de interesse como frequência cardíaca e desnivelamento do segmento ST.

A dobutamina era administrada por intermédio de uma bomba infusora e a sala onde os exames eram efectuados dispunha do equipamento habitual de reanimação.

3 *Protocolo e parâmetros analisados*

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de S. João.

A equipa do laboratório incluía uma enfermeira que administrava os fármacos e uma técnica que se encarregava da monitorização do ECG.

A realização das provas de dobutamina foi habitualmente antecedita de exame para avaliar a qualidade da imagem. Na nossa experiência, a ausência de janela acústica, ou outras causas de má qualidade de imagem ecocardiográfica, impedem a realização da prova em cerca de 10% dos candidatos. Desde que a imagem fosse satisfatória procedíamos oportunamente à prova, após consentimento informado do doente. Esta era precedida de um exame ultrassónico completo para avaliação anatómica. As provas foram efectuados sempre pelo mesmo operador, o autor.

Após um período mínimo de jejum de 3 horas e depois de pesado e medido, o doente era posicionado em semi-decúbito lateral esquerdo. Localizávamos e marcávamos com caneta de feltro as janelas ecocardiográficas paraesternal e apical depois do que se procedia à colocação dos eléctrodos do ECG e do braçal de um esfigmomanómetro de mercúrio. Era então puncionada uma veia com catéter apropriado a que se ligava um frasco de soro fisiológico. Sempre que possível escolhia-se uma veia do membro superior esquerdo para não perturbar a recolha das imagens.

Começávamos pelo registo do ECG e do ecocardiograma *basais*. Este último consistia na observação e registo sucessivo de imagens paraesternais eixo longo e eixo curto ao nível dos músculos papilares e apicais 4 e 2 câmaras. Por intermédio do equipamento ImageView atrás referido, registávamos, em cada plano ecotomográfico, 350 ms do ciclo cardíaco, *amostrados* com intervalos de 50 ms a partir da amplitude máxima da onda R do ECG. Esta sequência era então repetida nas 3 fases subsequentes da infusão de dobutamina como a seguir se indica.

Utilizamos a dobutamina em infusão contínua segundo o protocolo descrito pela generalidade dos autores:⁴⁹⁻⁵¹ dose inicial de $5\mu\text{g/kg/min}$, duplicada ($10\mu\text{g/kg/min}$) ao fim de 3 minutos e novamente duplicada ($20\mu\text{g/kg/min}$) nos 3 minutos subsequentes, até uma dose máxima de $40\mu\text{g/kg/min}$. Nas situações em que não foi atingida a frequência cardíaca máxima prevista tendo em conta a idade do paciente ($((220-\text{idade}) \times 0,85)$), administrava-se suplementarmente atropina em doses sucessivas de 0,25mg até se obter o efeito desejado ou se atingir o total de 1mg (fig.3).

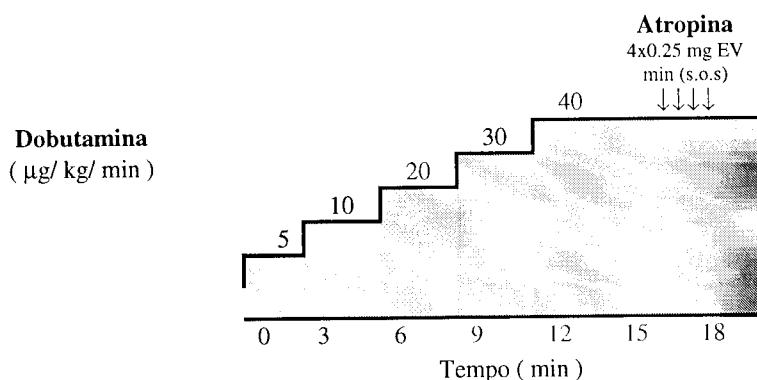


Fig.3. Protocolo da administração de fármacos.

Durante toda a prova, de três em três minutos e durante a fase de recuperação até o doente voltar ao estado basal registou-se o E.C.G. de 12 derivações e a tensão arterial. O doente era previamente alertado para referir quaisquer sintomas que viessem a ocorrer durante a prova, nomeadamente, angina ou equivalentes anginosos ou dispneia, e repetidamente interrogado sobre a eventual ocorrência destes. Estes sintomas, bem como outros sintomas ou sinais atribuídos a efeitos do fármaco (náuseas, cefaleias, palpitações, ansiedade, trémulo, obnubilação, tonturas, hipertensão, hipotensão) eram sistematicamente anotados.

Além do registo basal do ecocardiograma (sucessões de imagens em 4 planos diferentes: paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, apical 4 câmaras e apical 2 câmaras, como antes se disse) procedíamos a idênticos registos durante a infusão considerada de dose baixa (5 a 10 $\mu\text{g/kg/min}$), no máximo da dose de dobutamina (40 $\mu\text{g/kg/min}$) e quando a frequência cardíaca voltava a valores basais (recuperação). Passávamos, assim, a dispor no mostrador do aparelho ImageView de 4 séries de imagens lado a lado para comparação imediata e, depois de gravadas em disco e em fita magnética, também para análise futura.

A detecção de isquemia do miocárdio por ecocardiografia de sobrecarga baseia-se, como atrás se disse, na análise de alterações da motilidade e do espessamento sistólico de segmentos das paredes do ventrículo esquerdo, avaliados subjectivamente pelo grau de excursão endocárdica. A Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE)⁵² preconiza, para tal, a divisão do ventrículo esquerdo em 16 segmentos visualizáveis nos ecotomogramas registados neste estudo e anteriormente mencionados (fig. 4). A cada segmento corresponde um dado vaso coronário. Os segmentos da parede anterior e septal são habitualmente irrigados pela artéria descendente anterior, os da parede inferior e região proximal do septo (apical 4 cavidades) são territórios habituais da artéria coronária direita, sendo os das paredes posterior e lateral irrigados pela artéria coronária circunflexa. Há, contudo, territórios de circulação mista: são as zonas apical da parede lateral e apical da parede inferior, simultaneamente irrigadas pelas artérias descendente anterior e circunflexa e coronária direita e descendente anterior, respectivamente.^{53, 54} As alterações da contractilidade segmentar eventualmente existentes no exame basal ou induzidas pela dobutamina permitem-nos, assim, inferir *grosso modo* a localização anatómica das lesões coronárias.

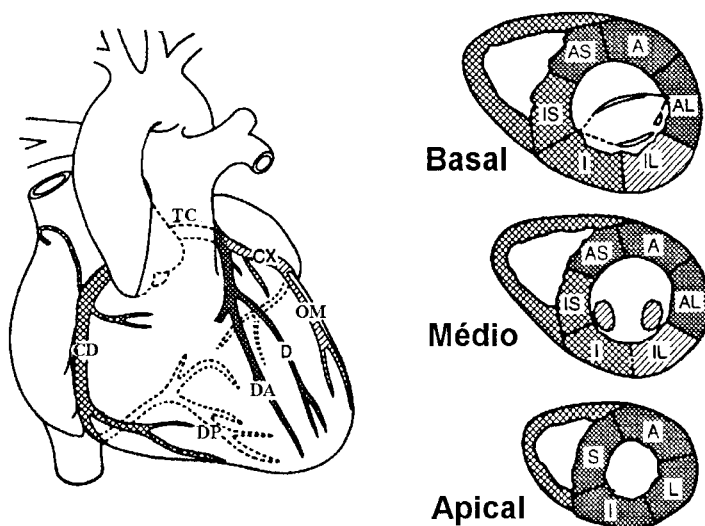


Fig.4. Modelo da análise segmentar do ventrículo esquerdo proposto pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵² utilizado no presente trabalho.

O marcador ecocardiográfico da isquemia do miocárdio é a dissinergia regional nas suas três categorias: hipocinésia (redução do movimento/espessamento sistólico), acinésia (ausência de movimento/espessamento sistólico) e discinésia (movimento/adelgaçamento sistólico paradoxal). Outro marcador de isquemia a traduzir geralmente doença coronária grave, é a dilatação ventricular esquerda induzida pela prova.

A identificação de isquemia assenta na comparação entre o exame efectuado em repouso e durante a sobrecarga. A resposta normal é um efeito hiperdinâmico, traduzido por aumento global da excursão endocárdica.

A análise segmentar foi considerada **normal** sempre que a excursão endocárdica foi estimada em cerca de 5mm ou mais. Definiu-se **hipocinésia** quando a excursão endocárdica era inferior a 5mm. Rotulou-se de **acinésia** a ausência de excursão endocárdica e de **discinésia** a excursão paradoxal (expansão sistólica).

Considerámos a **prova positiva** para isquemia do miocárdio, quando se observou hipocinésia numa região que era normal no exame basal, ou quando se tornou mais hipocinética ou passou a acinética ou discinética uma região parietal já anteriormente hipocinética. A prova foi considerada **negativa** quando, após se ter atingido a frequência

cardíaca máxima, se verificou que o exame não apresentava alterações *de novo* da contractilidade.

O exame foi considerado **inconclusivo** sempre que não foi atingida uma resposta cronotópica adequada (85% ou mais da frequência cardíaca máxima prevista), ou quando a prova foi interrompido prematuramente por efeitos adversos.

Para além da apreciação qualitativa acima referida, utilizámos, no nosso estudo a análise semiquantitativa das alterações segmentares proposta pela ASE.⁵² Nesta análise, cada segmento do miocárdio é graduado numa escala de 1 a 4 do seguinte modo: normal=1; hipocinésia=2; acinésia=3; discinésia=4. Somando os índices de motilidade e espessamento atribuídos a cada segmento visualizado e dividindo o somatório pelo número total de segmentos analisados, obtém-se um índice de disfunção contráctil segmentar, a que podemos chamar **score isquémico** que inclui a totalidade das alterações registadas no exame basal e durante a prova. Este **score** exprime, de algum modo, a função sistólica ventricular global e correlaciona-se, por isso, inversamente com a fracção de ejeção.⁵⁵

Para além de ausência de janela acústica satisfatória, foram critérios de exclusão do exame as situações de instabilidade clínica, angina pós enfarte, insuficiência cardíaca, disritmias ventriculares ou supraventriculares sustentadas ou hipertensão arterial não controlada.

4 *Critérios de interrupção da prova*

Como critérios de interrupção da prova adoptaram-se os referidos na literatura ⁵⁶⁻⁵⁹ v.g., qualquer das ocorrências seguintes: 1) alterações segmentares significativas *de novo*, 2) infradesnivelamento ou supradesnivelamento do segmento ST do ECG igual ou superior 0,2 mV, 3) dor anginosa típica, 4) frequência cardíaca máxima prevista para a idade ($\geq 85\%$), 5) hipertensão arterial definida como tensão sistólica superior a 220 mmHg ou diastólica superior a 120 mmHg, 6) hipotensão sintomática e 7) outros efeitos colaterais importantes (taquicardia ventricular ou auricular).

5 *Outros métodos laboratoriais de diagnóstico*

As **provas de esforço** foram feitas em tapete rolante, segundo o protocolo de Bruce, limitadas por sintomas, seguindo a metodologia do Laboratório de Esforço do Serviço de Cardiologia do Hospital de S. João. O equipamento utilizado foi um electrocardiógrafo Schiller que permite a monitorização e análise do ECG de 12 derivações e um tapete rolante Delmar-Avionics E17. Para efeitos deste estudo consideraram-se conclusivas as provas de esforço em que o paciente atingiu pelo menos 85% da frequência cardíaca

máxima prevista para a idade, sendo aquela definida como atrás se refere, i.e. $(220 - \text{idade}) \times 0,85$; consideraram-se positivas para isquemia do miocárdio as provas de esforço conclusivas que induzissem infradesnívelamento do segmento ST iguais ou superiores a 0,1 mV, aos 80 ms a partir do ponto J. As provas em que o doente não conseguiu atingir 85% da frequência cardíaca máxima para a idade foram, como já se disse, consideradas inconclusivas.

Para os estudos radionucléicos de perfusão miocárdica empregou-se o metoxi-isobutilisonitrilo do $\text{Tc}^{99\text{m}}$ - sestamibi, abreviadamente designado por **MIBI**, marca Cardiolite (Dupont). O protocolo utilizado foi o do Serviço de Cardiologia do HSJ: o doente em jejum é submetido a prova de esforço clássica limitada por sintomas e cerca de 1 minuto antes da prova ser interrompida recebe 20mCi do isótopo por via e.v.; uma hora após a prova de esforço, e depois de o doente efectuar uma refeição ligeira, procede-se à aquisição das imagens em 3 projecções planares: anterior, oblíqua anterior esquerda e perfil esquerdo. Para análise dos defeitos de perfusão o protocolo considera 13 segmentos miocárdicos: 3 em cada uma das paredes anterior, septal, inferior e lateral e 1 na região apical. Define-se isquemia como um defeito *reversível* de perfusão parcial ou total, e interpreta-se como necrose o defeito de perfusão *irreversível*, i.e., que não sofre qualquer modificação com o esforço. No presente estudo, consideram-se apenas os resultados positivo ou negativo para isquemia do miocárdio, independentemente da respectiva localização topográfica. Todos os exames foram interpretados por observador independente, sem conhecimento prévio dos resultados do estudo ecocardiográfico.

Nos doentes que foram submetidos a cateterismo cardíaco foi realizada **angiografia coronária** utilizando várias projecções ortogonais, de forma a visualizar os segmentos coronários. Adoptamos as definições e nomenclatura da anatomia coronária utilizadas no Coronary Artery Surgery Study (CASS).⁶⁰ Esse estudo considerou que existe doença coronária significativa, quando há redução do diâmetro interno da artéria coronária direita, da descendente anterior e da circunflexa igual ou superior a 70%, ou redução do tronco comum da coronária esquerda igual ou superior a 50%; quanto à extensão, a doença arterial coronária é considerada de 1, 2 ou 3 vasos. Por *um vaso* entende-se a artéria descendente anterior, a artéria coronária direita ou a artéria descendente posterior e a artéria circunflexa e/ou um ou mais dos respectivos ramos marginais principais. A circulação coronária é, além disso, classificada como de *dominância direita*, de *dominância esquerda* ou *equilibrada* segundo a origem da artéria descendente posterior. Um doente com obstrução do tronco comum da coronária esquerda maior ou igual a 50% é considerado como tendo doença de 2 vasos se a dominância é direita e de 3 vasos se a dominância é esquerda.

6 Sumário dos parâmetros analisados e padrões de referência empregues

1º Patamar diagnóstico: o paciente tem doença coronária significativa?

parâmetro	método	padrão de referência
alterações segmentares basais e/ou induzidas	análise de frequências	coronariografia (obstruções $\geq 70\%$) MIBI (defeitos reversíveis) ECG de esforço (depressão de ST)

2º Patamar diagnóstico: qual a gravidade da doença coronária?

parâmetro	método	padrão de referência
fase protocolar da prova	comparação de médias	coronariografia, nº de vasos doentes
frequência cardíaca	comparação de médias	coronariografia, nº de vasos doentes
tensão arterial	comparação de médias	coronariografia, nº de vasos doentes
duplo produto	comparação de médias	coronariografia, nº de vasos doentes
alterações segmentares basais e/ou induzidas	análise de frequências	coronariografia, nº de vasos doentes
score isquémico	comparação de médias, limiar diagnóstico correlação linear	coronariografia, nº de vasos doentes score coronário

3º Patamar diagnóstico: qual a topografia das lesões coronárias?

parâmetro	método	padrão de referência
alterações segmentares	análise de frequências	coronariografia, vasos individuais com obstruções $\geq 70\%$

7 Métodos estatísticos

7.1 Estatística descritiva

Os dados são apresentados como *médias* e respectivos *desvios padrões*; *frequências*, expressas em números absolutos e em proporções ou percentagens e *intervalos de confiança* destas (95%) calculados como $\pm 1,96$ *erros padrões* respectivos; *sensibilidade* e *especificidade* definidas como é de uso, i.e., como a proporção de indivíduos com a doença segundo o *standard* ou padrão (por exemplo, coronariografia) em quem o método de diagnóstico (por exemplo a prova da dobutamina) foi positivo (sensibilidade) e como a proporção de indivíduos sem a doença segundo o padrão em quem o método de diagnóstico foi negativo (especificidade); na comparação com o ECG de esforço utilizou-se o *índice* ou *rácio de verosimilhança* do desfecho de um teste (a que pode chamar-se, simplesmente *verosimilhança* do desfecho) que se obtém dividindo a probabilidade do desfecho positivo do teste nos doentes e nos sãos (verosimilhança do positivo) ou nos sãos e nos doentes (verosimilhança do negativo); estes índices ou rácios servem para calcular os *acertos* dos resultados da prova (*predictive value*) representando a probabilidade de serem verdadeiros, por aplicação da regra de Bayes; nos casos em que se calculou um único valor do acerto, assumiu-se que a composição da amostra era representativa da população hospitalar quanto à prevalência da doença.

7.2 Testes de inferência estatística

A comparação de médias foi efectuada com testes *t* de Student (2 amostras) ou por análise de variância (3 ou mais amostras independentes), recorrendo, neste caso, quando necessário, ao teste de Scheffé para comparações emparelhadas. Para a avaliação de associações entre variáveis discretas empregámos o teste do χ^2 de Pearson (teste de independência). A correlação entre variáveis contínuas foi analisada pelo R de Spearman e a avaliação da concordância entre classificações segundo métodos diferentes (por exemplo diagnóstico de isquemia do miocárdio pela prova da dobutamina e pelo MIBI) foi feita por meio da estatística K.⁶¹ As comparações entre percentagens do nosso estudo e da literatura foi obtida através da distribuição normal, calculando os múltiplos do erro padrão das diferenças. Nos testes de inferência utilizou-se o nível de significância de 5% para rejeição da hipótese nula, definindo-se esta como ausência de diferenças entre médias ou percentagens ou ausência de correlação ou associação entre variáveis. No caso particular da estatística K, os respectivos valores foram estratificados, para fins descritivos, numa escala semiquantitativa como propõem Landis e Koch.⁶²

K	concordância para além do acaso
0,00-0,19	<i>incerta</i>
0,20-0,39	<i>baixa</i>
0,40-0,59	<i>moderada</i>
0,60-0,79	<i>substancial</i>
$\geq 0,80$	<i>perfeita ou quase perfeita</i>

Com excepção dos cálculos da estatística K e dos intervalos de confiança das percentagens e das diferenças entre percentagens, nas comparações com os resultados de outros autores, em que se usou um programa de computador desenvolvido no serviço de Cardiologia por Cassiano Abreu-Lima, toda a restante análise de dados foi realizada com o programa Statistica® (StatSoft).

III Análise de dados e resultados

1 Aspectos gerais da prova da dobutamina

1.1 Fases da prova

A cada fase da prova foi atribuído um ordinal segundo o escalonamento atrás descrito: 1 para a 1ª fase (dose de 5 µg/kg/minuto de dobutamina), 2 para a 2ª fase (10 µg/kg/minuto), 20, 30, 40µg/kg/minuto respectivamente para a 3ª- 4ª e 5ª fase e 6 quando se administrava atropina.

As fases da prova completadas pelos 181 doentes variaram entre 2 e 6 (média 5,2). Quando se estratificam os doentes em 3 grupos diagnósticos (enfartes, anginas e outros) verifica-se que não há diferenças nos valores médios da fase atingida pelos membros de cada grupo (enfartes $x=5,2$, $n=98$, anginas $x=5,2$, $n=63$ e outros $x=5,1$, $n=20$, $F=0,254$, $p=0,776$). Se consideramos os resultados da prova da dobutamina (indução ou não de alterações segmentares de novo), verifica-se que a fase protocolar média atingida foi, nas provas positivas, significativamente inferior à das provas negativas (4,95, $n=61$ vs 5,32, $n=107$, $t=3,105$, $p=0,002$). Em conclusão: a fase do protocolo atingida não parece variar com o diagnóstico que determinou a execução do exame e os pacientes cujas provas são negativas, como seria de esperar, atingem fases mais avançadas do que aqueles cujas provas se vêm a revelar positivas.

1.2 Motivos da interrupção do exame

O motivo mais frequente de interrupção do exame foi o ter-se atingido a dose máxima estabelecida no protocolo e/ou a frequência cardíaca máxima prevista para a idade, sem a ocorrência de alterações *de novo* da motilidade segmentar ($n=112$ doentes). Em 61 pacientes induziram-se alterações isquémicas *de novo* (prova positiva). Em 8 doentes a prova foi interrompida prematuramente pela ocorrência de efeitos acessórios antes de se ter completado a dose máxima estabelecida e/ou a frequência cardíaca máxima prevista para a idade. Em 7 doentes o motivo de interrupção da prova foi taquicardia ventricular e em num fibrilhação auricular. No **QUADRO V** indicam-se os motivos de interrupção do exame na totalidade dos pacientes.

QUADRO V - motivos da interrupção do exame

Motivo	Nº	Nº cumulativo	%
Taquicardia ventricular	7	7	3,9
Fibrilhação auricular	1	8	0,6
Alt. segmentares ⁽¹⁾	61	69	33,7
Dose máxima ⁽²⁾	112	181	61,9

⁽¹⁾alterações *de novo* no ecocardiograma; ⁽²⁾dose máxima estabelecida no protocolo e/ou a frequência cardíaca máxima prevista para a idade

1.3 Provas positivas, negativas e inconclusivas

Dos 181 pacientes estudados, 104 apresentavam alterações segmentares no ecocardiograma basal. Em 107 dos 181, (59,1%) a prova da dobutamina não induziu alterações da motilidade parietal, em 61 (33,7%) produziu alterações *de novo* e em 13 (7,2%) foi inconclusiva. A prova foi considerada inconclusiva em 8 casos pela ocorrência dos já referidos efeitos acessórios que obrigou à sua interrupção precoce e por não ter sido atingida a frequência cardíaca desejada nos restantes 5. No **QUADRO VI** podem ver-se as relações entre o ecocardiograma basal e a prova da dobutamina no que respeita a resultados da análise segmentar. **QUADRO VII** mostram-se os diagnósticos dos casos com provas inconclusivas.

QUADRO VI - alterações no ecocardiograma basal e após dobutamina

DOB ECO basal	normal	anormal	inconclusiva	totais
normal	57	17	3	77
anormal	50	44	10	107
totais	107	61	13	181

DOB=prova da dobutamina, alterações segmentares *de novo*, ECO basal=ecocardiograma basal, alterações *ab initio*.

QUADRO VII - diagnósticos dos doentes com prova da dobutamina inconclusiva

Diagnóstico	Nº	Nº cumulativo
Enfarte indeterminado	1	1
Enfarte anterior	3	4
Enfarte inferior	3	7
Enfarte misto	0	7
Enfarte sem ondas Q	1	8
Angor	3	11
Disfunção ventricular	1	12
Pós-revascularização	1	13

1.4 Efeitos acessórios registados durante a prova

Os efeitos acessórios registado durante a prova foram agrupados em **efeitos cardíacos** ou relacionáveis com o aparelho circulatório (angina típica, dor no peito atípica, dispneia, palpitações e alterações do ECG simultaneamente registado e **efeitos não cardíacos** (náuseas, cefaleia, trémulo e ansiedade). Note-se que a ocorrência de efeitos acessórios não foi muitas vezes razão da interrupção prematura do exame e da sua consequente classificação como inconclusiva e isto por duas ordens de razões: benignidade e boa tolerância em vários casos e conclusão do protocolo (administração da dose máxima e/ou obtenção da frequência cardíaca alvo) ou indução mais ou menos simultânea de alterações segmentares de novo, i.e., desfecho positivo da prova, em vários outros.

Dos 181 doentes estudados, 80 (44,2%) apresentaram um ou mais defeitos colaterais globalmente considerados, i.e., cardíacos ou não cardíacos. Os primeiros foram notados como a seguir se indica: **angina típica** com ou sem alterações da motilidade segmentar e/ou do ECG em 31 doentes, **dor no peito atípica** em 14, **dispneia** em 1 e **palpitações** em 4. No que respeita ao **segmento ST**, 121 doentes não sofreram alterações, 19 apresentaram infradesnívelamento, 23 supradesnívelamento, 9 deles mostraram pseudo normalização da onda T e em 8 o resultado deste exame foi, por duvidoso, inconcludente. Para além da resposta cronotrópica esperada, 9 doentes registaram as seguintes alterações do ritmo cardíaco ou da condução aurículo-ventricular: bloqueio A-V do primeiro grau (n=1), taquicardia ventricular (n=7), fibrilhação auricular (n=1). Os efeitos não cardíacos observados foram: **cefaleia** em 7 doentes, **ansiedade** em 5, **trémulo** em 5 e **náuseas** em 4. Como já se disse, só raramente os efeitos acessórios foram motivo de interrupção do exame.

Considerando a estratificação dos pacientes nos 3 grupos diagnósticos acima referidos, enfartes, anginas e outros, a análise da frequência dos efeitos não mostra associação entre

estes e o diagnóstico quer consideremos o conjunto dos efeitos ($\chi^2 = 0,511$, $p=0,774$), os efeitos cardíacos ($\chi^2 = 0,869$, $p=0,648$), ou os não cardíacos ($\chi^2 = 2,568$, $p=0,277$).

Procurámos também investigar as possíveis relações entre efeitos acessórios e a fase protocolar atingida e não encontrámos diferenças significativas quer quando analisámos os efeitos acessórios no seu conjunto, quer quando atendemos separadamente aos efeitos não cardíacos (fase protocolar média: efeitos ausentes 5,19, efeitos presentes 4,95, $t=1,307$, $p=0,193$), e aos efeitos cardíacos (efeitos ausentes 5,19, efeitos presentes 5,14, $t=0,443$, $p=0,658$).

Em suma: os efeitos acessórios da prova da dobutamina não parece estarem associados nem aos diagnósticos clínicos que analisámos, nem à fase do protocolo atingida no estudo.

1.5 Influência da terapêutica em curso nos resultados da prova

Em cerca de metade dos casos ($n=90$, 49,7%) toda a medicação em curso susceptível de afectar os resultados do exame foi suspensa atempadamente. Nos restantes, a prova foi efectuada sob o efeito das medicações constantes do **QUADRO VIII**.

QUADRO VIII - terapêutica dos doentes e resultados da prova

Medicação	DOB	Positiva	Negativa	Inconclusiva	Totais
sem medicação		22	63	5	90
nitratos		13	13	1	27
bloqueador- β		1	3	2	6
bl. dos canais do Ca^{++}		4	9	0	13
nit. + bl. β		3	1	0	4
nit + bloq. Ca^{++}		8	4	0	12
bl. β + bl. Ca^{++}		0	1	0	1
nit. + bl. β + bl. Ca^{++}		2	1	0	3
Outra		8	12	5	25
Totais		61	107	13	181

DOB=prova da dobutamina, nit=nitratos

Como podemos ver, 31 dos 61 doentes (50,8%) cuja prova foi positiva estavam sob o efeito de medicação anti-anginosa, enquanto que os que se encontravam em idêntica situação terapêutica entre aqueles cujo teste foi negativo ou inconclusivo representavam apenas 29,2% (35/120). Estas proporções sugerem que, possivelmente, a medicação anti-anginosa não terá sido factor determinante da não positividade da prova.

Nas situações em que não foi atingida a frequência cardíaca adequada (85% ou mais da frequência cardíaca máxima prevista para a idade) administrou-se suplementarmente, como atrás se diz, atropina intravenosa até uma dose máxima 1 mg subdividido em doses de 0,25 mg. Em 64 dos doentes estudados (35,3%), utilizou-se atropina na dose média 0,6 mg. Vinte e nove destes doentes (45%) não estavam sob o efeito de qualquer medicação, 9 (14,1%) eram tratados com nitratos e 19 outros (29,6%) estavam medicados com bloqueadores β -adrenérgicos e/ou bloqueadores dos canais de cálcio. No **QUADRO IX** indicam-se os diagnósticos dos pacientes que receberam atropina. As doses de atropina empregues não diferiram, em média, de grupo para grupo ($F=0,992$, $p=0,447$).

Sublinhe-se que, dos 5 doentes atrás mencionados (1,3) cuja prova foi considerada inconclusiva por não terem atingido a frequência cardíaca alvo, não obstante o emprego do protocolo *máximo* (dobutamina + atropina em doses máximas), apenas 1 estava sob a acção de terapêutica com efeito cronotrópico negativo, na circunstância, bloqueador β -adrenérgico. Isto é, numa pequena proporção de pacientes (4/181, 2,2%) o protocolo não induz, por razões que não são claras, a resposta cronotrópica esperada. Procurámos investigar se a explicação do fenómeno residiria em diferenças de idade. Na verdade, porém, os 4 pacientes cuja resposta inotrópica não foi adequada tinham, em média, idade não superior, mas inferior àqueles que atingiram 85% ou mais da frequência cardíaca máxima esperada (49,0 vs 55,9 anos), embora a diferença não alcance o limiar da significância estatística ($t=-1,384$, $p=0,170$).

QUADRO IX - distribuição dos doentes que receberam atropina segundo o grupo diagnóstico

Diagnóstico	Nº	Nº cumulativo	%
Enfarte indeterminado	1	1	1,6
Enfarte anterior	16	17	25,0
Enfarte inferior	9	26	14,0
Enfarte misto	2	18	3,1
Enfarte sem Qs	10	38	15,6
Angor	22	60	34,4
Disfunção ventricular	1	61	1,6
Pós-revascularização	3	64	4,7

2 Acuidade da prova da dobutamina para o diagnóstico da doença coronária

Para avaliar a acuidade diagnóstica da prova da dobutamina utilizámos, como se disse, três métodos de referência: a coronariografia que nos dá, essencialmente, informação anatómica, a cintigrafia de perfusão (MIBI) e a electrocardiografia de esforço cuja informação é de carácter funcional. Esta análise empregou diferentes metodologias e foi, como oportunamente se disse, orientada pelas três interrogações que o diagnóstico de doença coronária geralmente suscita: presença ou não de doença significativa, gravidade da doença e topografia das lesões.

2.1 Diagnóstico de doença coronária significativa (1º patamar diagnóstico)

2.1.1 Comparações com a coronariografia

A questão do diagnóstico de doença coronária significativa por meio do método que nos ocupa pode ser encarada de vários ângulos: considerando apenas as alterações segmentares induzidas pela infusão de dobutamina ou tendo também em conta as que estão presentes *ab initio*, por um lado e estratificando os pacientes de diverso modo como seja segundo a presença ou ausência de enfarte do miocárdio ou a gravidade das lesões coronárias, por outro. Consideremos, em primeiro lugar, o significado das alterações segmentares independentemente delas ocorrerem desde logo no exame basal ou serem apenas induzidas pela dobutamina. O **QUADRO X** mostra o resultado da comparação nestes termos (achados da coronariografia nas linhas e do ecocardiograma nas colunas).

QUADRO X - alterações segmentares no ecocardiograma basal ou induzidas pela dobutamina e doença coronária significativa

ECO	Presentes	Ausentes	Totais
DCOR			
Presente	90	9	99
Ausente	7	40	47
Totais	97	49	146

ECO=ecocardiograma, Presentes=alterações segmentares ou no ecocardiograma basal ou induzidas pela dobutamina, Ausentes=ausência dessas alterações em ambos, DCOR=doença coronária, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume de qualquer vaso.

A análise desta tabela permite concluir que a associação entre as duas variáveis é estatisticamente significativa ($\chi^2=82,6$, $p=0,00000$) e a concordância classificativa pelos dois métodos *substancial* ($89,0\pm5,1\%$, $K=0,752$). Por outro lado, tomando como referência ou *verdade* (*gold standard*) a coronariografia nas condições referidas, podemos ver que a sensibilidade do método é da ordem dos $90,9$ ($90/99$) $\pm5,7\%$ e a especificidade $85,1$ ($40/47$) $\pm10,2\%$.

Embora nos pareça que a questão do diagnóstico de doença coronária por meio desta técnica não deve ignorar os achados do ecocardiograma basal, a verdade é que a maioria dos autores tem analisado o problema tendo em conta, apenas, as alterações segmentares *de novo*. Detenhamo-nos pois, um pouco mais, no desempenho da prova, nesta perspectiva, ou seja considerando, tão somente, as alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina (i.e., ignorando deliberadamente os achados do ecocardiograma basal). Analisaremos a questão em ordem a diferentes agrupamentos dos casos (tomando a totalidade dos doentes, considerando unicamente os enfartes e excluindo estes por um lado, separando os casos de doença de 1 só vaso e de doença multivazo, por outro). Os **QUADROS Xa a Xc** resumem os resultados desta análise. Nestes QUADROS, assinalam-se a cinzento, dentro de cada estrato, a totalidade das lesões obstruindo 70% ou mais do lume dos vasos.

Se considerarmos, a totalidade dos casos (**QUADRO Xa**), a concordância das duas classificações é de $72,0$ ($103/143$) $\pm7,4\%$ ($K=0,473$, concordância moderada) a sensibilidade orçará os $59,8$ ($58/97$) $\pm9,8\%$ e a especificidade os $97,8$ ($45/46$) $\pm4,2\%$. Tomando apenas os doentes com doença de 1 vaso coronário, a concordância classificativa é da ordem dos $71,7$ ($71/99$) $\pm8,9\%$ (moderada, $K=0,452$) e a sensibilidade $49,1$ ($26/53$) $\pm13,5\%$. Se tivermos em conta os doentes com lesões significativas de 2 ou 3 vasos, a concordância eleva-se para $85,6$ ($77/90$) $\pm7,3\%$ (substancial, $K=0,709$) e a sensibilidade para $72,7$ ($32/44$) $\pm13,2\%$.

QUADRO Xa - alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina e doença coronária significativa (todos os doentes)

ECO	Presentes	Ausentes	Totais
DCOR			
1-vaso	26	27	53
2 ou 3-vasos	32	12	44
Ausente	1	45	46
Totais	59	84	143

ECO=ecocardiograma, Presentes=alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina, Ausentes=ausência dessas alterações, DCOR=doença coronária, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume de qualquer vaso.

Se analisarmos apenas os doentes com enfarte do miocárdio documentado (N=75, **QUADRO Xb**), a especificidade diagnóstica orça os 90,0 (9/10)±18,6 % e as sensibilidades, independentemente do número de vasos doentes, no caso de doença de 1 vaso apenas e quando há lesões em 2 ou 3 vasos rondam os 60,0 (39/65)±11,9%, os 50,0 (16/32)±17,3% e os 69,7 (23/33)±15,7%, respectivamente. A estas estratificações correspondem as concordâncias classificativas de 64,0 (48/75)±10,9% (baixa, K=0,243), 59,5 (25/42)±14,8% (baixa, K=0,264) e 74,4 (32/43)±13,0% (moderada, K=0,454).

QUADRO Xb - alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina e doença coronária significativa (doentes com enfarte apenas)

ECO	Presentes	Ausentes	Totais
DCOR			
1-vaso	16	16	32
2 ou 3-vasos	23	10	33
Ausente	1	9	10
Totais	40	35	75

ECO=ecocardiograma, Presentes=alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina, Ausentes=ausência dessas alterações, DCOR=doença coronária, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume de qualquer vaso.

Finalmente, excluindo os pacientes com enfarte do miocárdio (**QUADRO Xc**), a especificidade diagnóstica é de 100 (36/36)±0,0%. Quanto às sensibilidades, obteremos, considerando a presença de lesões significativas, independentemente do número de vasos doentes, 59,4 (19/32)±17,0%; tomando os indivíduos com doença de 1 único vaso, 47,6 (10/21)±21,4%; e se olharmos aos casos com doença de 2 ou mais vasos, 81,8 (9/11)±22,8%. Para as mesmas estratificações, obteremos, respectivamente, as concordâncias classificativas 80,9 (55/68)±9,3% (substancial, K=0,607), 80,7 (46/57)±10,2, (moderada, K=0,535) e 95,7 (45/47)±5,8%, quase perfeita, K= 0,873).

QUADRO Xc - alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina e doença coronária significativa (com exclusão dos enfartes)

ECO	Presentes	Ausentes	Totais
DCOR			
1-vaso	10	11	21
2 ou 3-vasos	9	2	11
Ausente	0	36	36
Totais	19	49	68

ECO=ecocardiograma, Presentes=alterações segmentares induzidas ou agravadas pela dobutamina, Ausentes=ausência dessas alterações, DCOR=doença coronária, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume de qualquer vaso.

A fig. 5 resume estes resultados e objectiva, mais facilmente, as conclusões seguintes: em primeiro lugar a sensibilidade do teste é, como esperado, maior quando o número de vasos doentes é maior, i.e., a doença é mais grave; em segundo lugar, a presença de alterações segmentares *ab initio*, como é frequente nos casos de enfarte do miocárdio, parece constituir, pelo menos em presença de doença coronária extensa (multivaso), um factor negativo quer para a identificação (sensibilidade), quer para a exclusão (especificidade) de alterações *de novo* da motilidade segmentar.

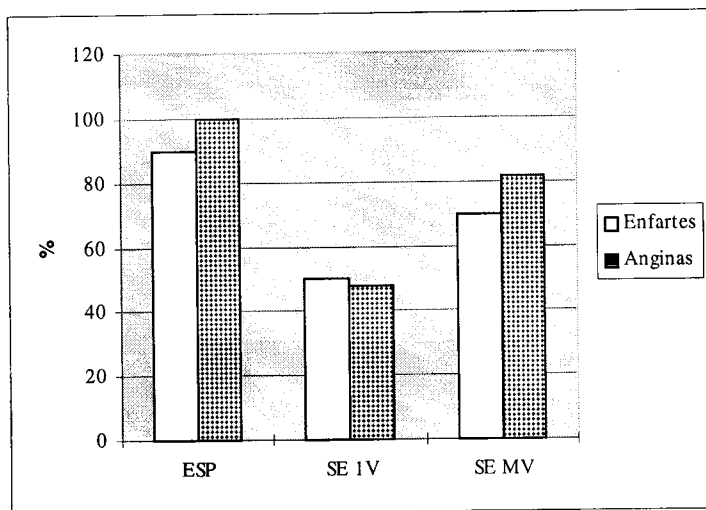


Fig.5. Assinalam-se as especificidades (ESP) e sensibilidades (SE) da prova (1V=doença de 1 só vaso, MV=doença multivaso) consoante se analisam os casos de enfarte apenas (barras claras) e se excluem estes últimos (barras escuras). Ver comentário no texto.

Uma outra forma de vermos o problema do diagnóstico de doença coronária significativa pela prova da dobutamina tomando com referência os dados da coronariografia (i.e, lesões obstrutivas $\geq 70\%$ em pelo menos 1 vaso coronário) será analisar sequencialmente as frequências das lesões assim definidas em função do desfecho da prova. Essas frequências representam, neste caso, probabilidades condicionais de doença, ou acertos (valores *predictivos*) do diagnóstico.

Eis os resultados dessa análise sequencial, resumida na fig. 6. Noventa e nove dos 146 doentes que realizaram coronariografia apresentavam doença coronária significativa ($67,8 \pm 7,6\%$). Esta proporção representa, portanto a probabilidade *a priori* de doença, assumindo que a amostra é representativa da população hospitalar. Quando o exame ecocardiográfico basal mostrava alterações segmentares, a probabilidade de doença aumentava para $91,3 \pm 6,2\%$ (73/80) e atingia os $97,6 \pm 4,6\%$ (41/42) se a prova da

dobutamina fosse, também, positiva, mas reduzia-se para $85,7 \pm 11,6\%$ (30/35) no caso contrário. Quando o doente não apresentava alterações segmentares no exame basal, a probabilidade de doença diminuía de $67,8 \pm 7,6\%$ para $39,4 \pm 11,8\%$ (26/66), reduzindo-se ainda para $18,4 \pm 10,8\%$ (9/49) no caso de a prova da dobutamina ser negativa nos mesmos indivíduos, i.e., também não induzir ela própria aquelas alterações. No entanto, se o doente não evidenciasse alterações segmentares no exame basal e a dobutamina as induzisse, a probabilidade de doença coronária significativa aumentava de $39,4 \pm 11,8\%$ para 100% (17/17).

Em suma: a ausência de alterações segmentares no exame basal e após a prova da dobutamina torna pouco plausível a existência de doença coronária significativa (probabilidade entre 7,6 e 29,2% em 95% dos casos) enquanto que a presença dessas alterações ou no exame basal ou induzidas pelo fármaco confere à referida ocorrência uma elevada probabilidade (entre 88,7 e 98,5% em 95% dos casos). Note-se ainda que a observação de alterações *de novo* pouco contribui para o diagnóstico em causa, quando o exame basal já revela alterações segmentares (um aumento da probabilidade média de doença de 91,3% para 97,6%, apenas 6,9% ou 6,3 pontos percentuais).

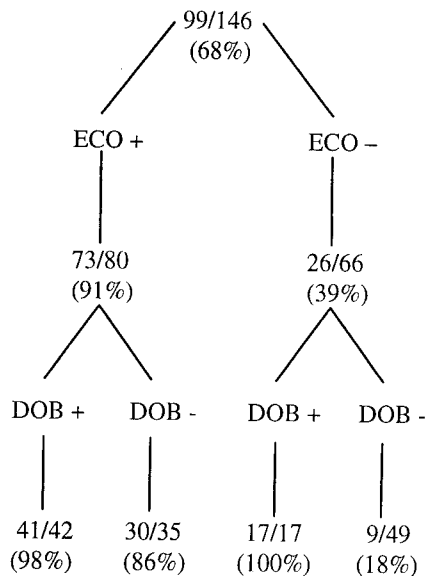


Fig. 6. Acertos do diagnóstico de doença coronária significativa (obstruções lúminais $\geq 70\%$ em uma ou mais artérias coronárias) em função das alterações segmentares presentes no ecocardiograma basal (ECO) e/ou induzidas pela dobutamina (DOB).

Seguidamente, abordámos a mesma questão, mas em ordem a um critério funcional e não anatómico. Para isso comparámos a indução ou não de alterações segmentares pela dobutamina (alterações segmentares *de novo*) com a presença ou ausência de defeitos de perfusão miocárdica avaliada por MIBI e com o resultado positivo ou negativo do ECG de esforço. Nestes casos, portanto, o diagnóstico de doença coronária significativa teve como critério a demonstração de *isquemia* por qualquer dos métodos.

2.1.2 Comparação com a cintigrafia de perfusão (MIBI)

Como atrás se diz, dos 181 doentes estudados, 96 realizaram cintigrafia de perfusão, dos quais 71 (74,0%) tinham enfarte e 20 (20,8%) angina. Em 4 destes doentes (2 casos de enfarte e 2 casos de angina), a prova da dobutamina foi inconclusiva. No **QUADRO XI**, mostra-se a comparação dos resultados dos dois exames no diagnóstico de isquemia do miocárdio, nos restantes 92 casos.

QUADRO XI - Diagnóstico de isquemia do miocárdio pela prova da dobutamina. Comparação com MIBI

DOB	Positivo	Negativo	Totais
MIBI			
Positivo	55	4	59
Negativo	2	31	33
Totais	57	35	92

DOB=prova da dobutamina, Positivo=resultado positivo para isquemia do miocárdio (no caso do MIBI presença de defeitos reversíveis), Negativo=resultado negativo para isquemia do miocárdio (no caso do MIBI ausência de defeitos reversíveis).

A associação entre as duas variáveis é estatisticamente significativa ($\chi^2=68,2$, $p=0,00000$) e a concordância das duas classificações *quase perfeita* ($93,5\pm5,0\%$, $K=0,860$). Se tomarmos os resultados do MIBI como referência, a *sensibilidade* e a *especificidade* do teste da dobutamina para o diagnóstico de isquemia do miocárdio poderão estimar-se, na nossa experiência, em $93,2$ ($55/59$) $\pm6,4\%$ e em $93,9$ ($31/33$) $\pm8,2\%$, respectivamente. Uma outra indicação destes dados é que para uma prevalência de isquemia do miocárdio (MIBI) da ordem dos 62% ($59/92$) como é a da nossa amostra, os acertos médios desse diagnóstico pela prova da dobutamina (indução de alterações segmentares de novo) são cerca de $96,5$ ($55/57$) $\pm4,8\%$ (acerto do positivo) e $88,6$ ($31/35$) $\pm10,5\%$ (acerto do negativo).

Se excluirmos os enfartes da comparação (**QUADRO XIa**) a concordância dos 2 métodos é *perfeita* ($K=1$)

QUADRO XIa - Diagnóstico de isquemia do miocárdio pela prova da dobutamina. Comparação com MIBI (excluindo os enfartes)

DOB	Positivo	Negativo	Totais
MIBI			
Positivo	6	0	6
Negativo	0	18	18
Totais	6	18	24

DOB=prova da dobutamina, Positivo=resultado positivo para isquemia do miocárdio (no caso do MIBI presença de defeitos reversíveis), Negativo=resultado negativo para isquemia do miocárdio (no caso do MIBI ausência de defeitos reversíveis).

Em conclusão: a comparação dos resultados da prova da dobutamina com os da cintigrafia de perfusão revela uma elevada concordância e elevadas sensibilidade e especificidade da primeira quando se toma a segunda como padrão.

2.1.3 Comparação com o ECG de esforço

Dos 181 doentes estudados, 87 realizaram provas da dobutamina e electrocardiogramas de esforço conclusivos. Oitenta destes doentes, i.e., 92,0%, tinham enfarte do miocárdio ou angina. O **QUADRO XII** mostra os resultados positivos e negativos das duas provas mais uma vez em forma de matriz.

QUADRO XII - Diagnóstico de isquemia do miocárdio pela prova da dobutamina. Comparação com o ECG de esforço

DOB	Positiva	Negativa	Totais
ECG			
Positivo	33	11	44
Negativo	27	16	43
Totais	60	27	87

DOB=prova da dobutamina, ECG=electrocardiograma de esforço, Positivo(a)=resultado positivo para isquemia do miocárdio, Negativo(a)=resultado negativo para isquemia do miocárdio.

O teste do $\chi^2=1,51$, $p=0,218$, mostra que as duas variáveis são independentes. De facto, a concordância classificativa é apenas de 56,3±10,4%, a que corresponde um valor da estatística $K=0,123$ (incerta).

Considerando a questão do diagnóstico de doença coronária significativa em termos anatómicos (obstruções luminais ≥70% do lume vascular) procurámos averiguar o que se pode inferir dos desfechos quer concordantes, quer discordantes das duas provas - ECG de

esforço e prova da dobutamina. Começámos por analisar o desempenho da prova de esforço face à coronariografia. Cento e nove doentes realizaram prova de esforço e coronariografia, como atrás se disse. Para efeitos desta análise, e para além do critério oportunamente referido (II - 5; pág. 35), equiparamos a *prova positiva* a ocorrência de supradesníveis de ST em qualquer derivação com excepção de aVR, fenómeno que ocorreu em 3 dos 109 doentes.

Dos 109 doentes, a prova de esforço foi positiva em 43 ($39,4 \pm 9,2\%$), negativa em 34 ($31,2 \pm 15,6\%$) e inconclusiva em 32 ($29,4 \pm 8,5\%$). Nos 77 doentes com provas de esforço conclusivas, a concordância dos resultados com os da coronariografia foi de $49,4$ ($38/77$) $\pm 11,2\%$, um valor inferior ao que poderia ser obtido por acaso ($K = -0,37$). Tomando a coronariografia como padrão, a sensibilidade e a especificidade da prova de esforço orçaram os $54,3 \pm 14,4\%$ ($25/43$) e os $41,9 \pm 17,4\%$ ($13/31$), respectivamente. A estes valores correspondem acertos (para prevalências de doença coronária significativa iguais às da amostra analisada, $46/77$, $59,7\%$) da ordem dos $58,1 \pm 14,7\%$ (positivo) e $38,2 \pm 16,3\%$ (negativo).

Em seguida, procurámos investigar como se comportava a prova da dobutamina, face a este desempenho pouco satisfatório da prova de esforço.

Nos 43 doentes em que a prova de esforço foi positiva, a prova da dobutamina foi inconclusiva em um deles. Eis o que se pode deduzir da análise dos resultados nos restantes 42. Se a prova da dobutamina (alterações segmentares induzidas) for, também, positiva, a probabilidade de doença coronária significativa, é da ordem dos 100% ($18/18$). Nos 24 restantes, a prova da dobutamina foi negativa, apontando, assim para ausência de doença coronária significativa; nestes casos, a coronariografia vem a confirmar a correcção do diagnóstico em 18 ($75,0 \pm 17,3\%$) e a negá-la nos restantes 6. Nos 34 doentes em que a prova de esforço foi negativa, a prova da dobutamina foi positiva em 11 e negativa em 23. Em 10 dos primeiros, a coronariografia mostra lesões significativas ($90,9 \pm 17,0\%$), o mesmo acontecendo em 11 dos segundos ($47,8 \pm 20,4\%$). Isto é, considerando os desfechos conclusivos das duas provas (positivo/negativo), pode dizer-se que a positividade da prova da dobutamina nos dá uma razoável certeza da presença de lesões coronárias significativas, independentemente da positividade (100%) ou negatividade ($90,9 \pm 17,0\%$) da prova de esforço e que, por outro lado, a negatividade concordante das duas provas não diminui aceitavelmente a probabilidade de doença coronária. Quando a prova de esforço é inconclusiva (32 em 109 casos), a prova da dobutamina identifica metade dos casos com doença coronária significativa ($11/22$, $50,0 \pm 20,9\%$), sem nenhum falso-positivo (acerto de 100%).

Em conclusão: nas condições do nosso estudo, que reflecte bastante bem a realidade hospitalar, a prova da dobutamina parece afigurar-se como alternativa vantajosa da prova de esforço no diagnóstico de doença coronária anatómica significativa.

Para fechar este ponto relativo ao diagnóstico de *doença coronária significativa* por meio da prova da dobutamina (*1º patamar*), podemos concluir, em primeiro lugar, que o desempenho do método se revela muito satisfatório quer o avaliemos em ordem a um critério anatómico (coronariografia) ou a um critério funcional (MIBI) e em segundo lugar que, na perspectiva do diagnóstico de lesões anatómicas, a comparação com a prova de esforço a favorece e a credencia como substituto vantajoso. Na fig. 7, resumem-se, em forma de gráfico os resultados em termos de sensibilidade e especificidade diagnósticas da prova tomando como padrão a coronariografia (padrão anatómico A, lesões obstrutivas $\geq 70\%$ em pelo menos um vaso) e a cintigrafia de perfusão miocárdica (padrão funcional F, lesões capazes de provocar defeitos reversíveis da perfusão miocárdica). Relativamente ao primeiro padrão, mostra-se o desempenho quando se têm em conta as alterações segmentares do ecocardiograma basal e as induzidas pela dobutamina (A1) e também o correspondente a estas últimas apenas (A2). A fig. 8, apresenta os acertos diagnósticos correspondentes em função da prevalência da doença. Como pode ver-se, o acerto em ordem ao critério anatómico, tendo em conta apenas as alterações segmentares induzidas é aparentemente superior aos outros, qualquer que seja a prevalência da doença. Sublinhe-se, no entanto que estas estimativas têm um intervalo de confiança suficientemente largo para as tornar pouco distintas entre si.

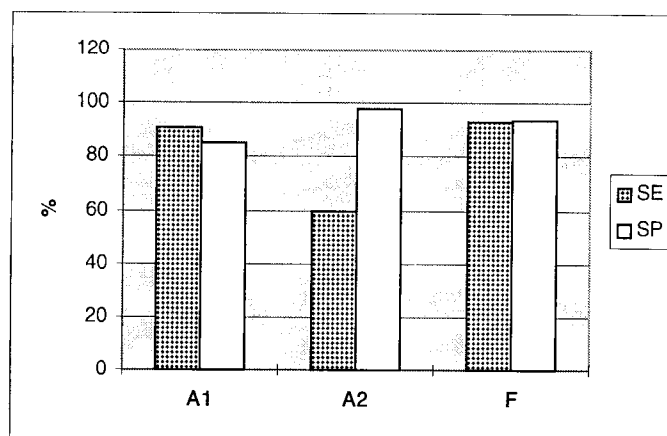


Fig. 7. Sensibilidades (SE) e especificidades (SP) diagnósticas da prova da dobutamina em ordem a diferentes padrões e critérios de análise: A1, coronariografia tendo em conta as alterações do ecocardiograma basal e as induzidas pelo fármaco; A2, coronariografia, considerando apenas estas últimas; F, cintigrafia de perfusão e alterações induzidas unicamente.

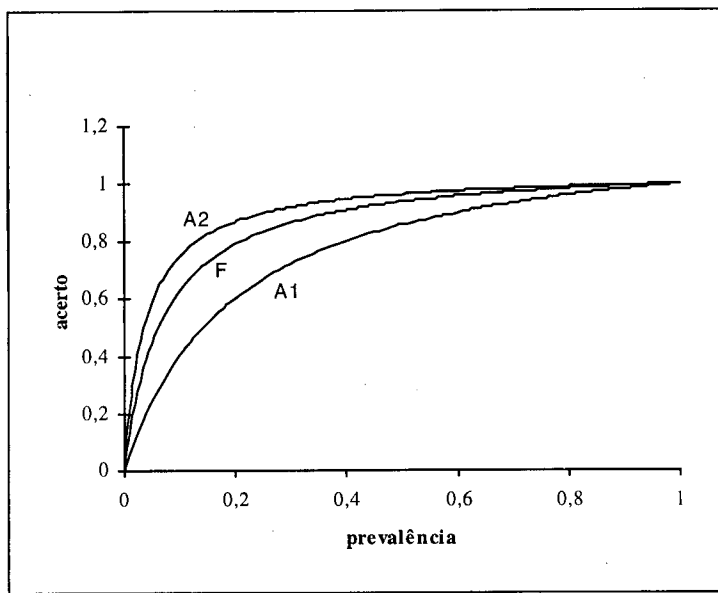


Fig. 8. Espectro das probabilidades médias de doença coronária anatómica (A) ou funcionalmente (F) significativa, quando o exame revela alterações da contractilidade segmentar, em função da prevalência da doença (acerto do diagnóstico). A2 refere-se apenas às alterações segmentares induzidas, A1 a estas e às do ecocardiograma basal também.

2.2 Diagnóstico da gravidade da doença coronária (2º patamar diagnóstico)

Na prova de esforço clássica em que se utiliza o ECG como meio de detecção de isquemia, são vários os indicadores de gravidade da doença coronária e de mau prognóstico: incapacidade para completar a fase II do protocolo de Bruce ou carga ergométrica equivalente ($\leq 6,5$ METs), início de sintomas ou aparecimento de infradesnívelamento de ST com baixa frequência cardíaca (<120 batimentos/ minuto), duração ou magnitude deste infradesnívelamento e número de derivações em que ele aparece, incapacidade para desenvolver tensão arterial sistólica > 130 mm Hg ou descida desta superior a 10 mm Hg, ao longo do exercício, supradesnívelamento do segmento ST, em qualquer derivação excepto aVR, ou indução de angor, inversão de onda U ou de taquicardia ventricular.⁶³ Há várias características da prova da dobutamina que podemos considerar como iguais ou equivalentes aos parâmetros em que estes indicadores de gravidade se baseiam. Assim, as

fases protocolares serão equivalentes; a carga ergométrica terá correspondência na dose administrada do fármaco; os parâmetros da resposta fisiológica são os mesmos, frequência cardíaca, tensão arterial e o produto de ambos; o número e grau das alterações segmentares serão o equivalente da resposta patológica do segmento ST da prova de esforço. Como características adicionais da prova da dobutamina com interesse potencial na perspectiva diagnóstica em que aqui nos colocamos, podemos considerar, ainda, certos efeitos acessórios: sintomas induzidos e alterações do segmento ST no ECG simultaneamente registado. O *standard* utilizado nestas análises foi a coronariografia, v.g., a classificação coronariográfica dos pacientes em 3 e 2 estratos e o *score* coronário oportunamente definidos.

2.2.1 Análise dos efeitos acessórios registados durante a prova

Investigámos, pois, as relações entre alguns dos efeitos acessórios registados durante a prova atrás descritos e a gravidade da doença coronária. Os efeitos acessórios analisados foram: angina típica, dor no peito incomparável e alterações de ST no ECG simultaneamente registado. Em nenhuma destas correlações as variáveis em causa se revelaram associadas, estatisticamente falando (χ^2 de Pearson, $p > 0,05$). Em suma, a nossa experiência sugere que estes efeitos acessórios registados durante a prova não têm interesse diagnóstico, nomeadamente para identificar as formas mais graves da doença.

2.2.2 Significado diagnóstico da fase protocolar atingida

Considerando a classificação coronariográfica dos pacientes em 3 estratos, verificámos que as diferenças intergrupais quanto à fase da prova atingida não alcançam significado estatístico (análise de variância, $F=2,322$, $p=0,102$, complementada com o teste de Scheffé, fig. 9): nos doentes sem lesões ($n=47$), com lesões de 1 vaso ($n=54$) e com lesões de 2 ou 3 vasos ($n=45$) as fases protocolares atingidas foram, em média, respectivamente, 5,34, 5,03 e 5,04.

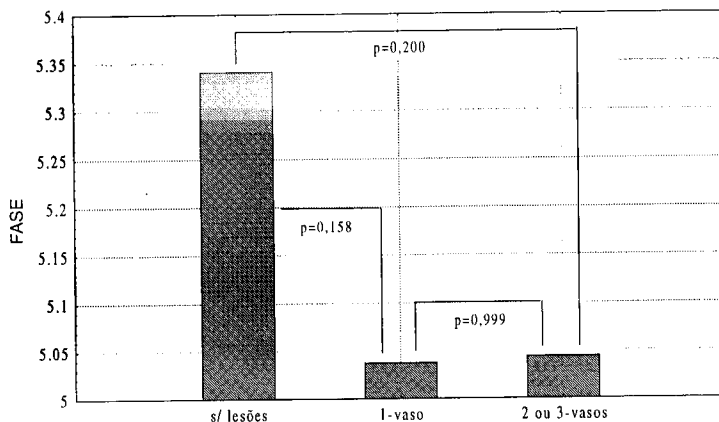


Fig. 9. Fase protocolar atingida pelos indivíduos cujas coronariografias não revelaram lesões significativas (s/lesões) ou mostraram lesões de 1 único ou de 2 ou 3 vasos coronários. As diferenças das médias não atingem significado estatístico.

Note-se que mesmo limitando a comparação aos casos em que a prova da dobutamina foi positiva, i.e., induziu novas alterações da contractilidade segmentar, embora a fase do protocolo varie, inversamente em termos médios, com a gravidade da doença e aquela que os indivíduos com lesões de 2 ou 3 vasos atingem ($x=4,88$, $n=32$) seja inferior, em média, à daqueles cujas coronariografias revelaram doença de um único vaso ($x=4,96$, $n=26$) as diferenças não são significativas, estatisticamente falando ($F=0,836$, $p=0,439$ e $t=0,376$, $p=0,708$, respectivamente).

Em conclusão: embora se observe uma relação inversa entre a fase do protocolo atingida e gravidade da doença coronária, nos indivíduos com resposta positiva à prova, a reduzida magnitude das diferenças e a sobreposição das distribuições não permitem obter um valor limiar com interesse diagnóstico.

2.2.3 Significado diagnóstico da resposta fisiológica à prova

Em cada paciente, registaram-se os valores máximos da frequência cardíaca atingidos e da percentagem desta relativamente à frequência máxima prevista para a respectiva idade, da tensão arterial sistólica e do produto da primeira por esta última (o chamado *duplo produto*) e compararam-se estes valores nos mesmos 3 grupos de doentes considerados no ponto anterior. Também aqui verificámos, em geral, uma relação inversa entre as variáveis analisadas e a gravidade da doença coronária.

No caso da frequência cardíaca, quer expressa em valor absoluto, quer em percentagem da frequência máxima prevista para a idade, as diferenças só atingem significado estatístico na comparação entre os doentes sem lesões coronárias e os outros dois grupos (figs. 10 e 11).

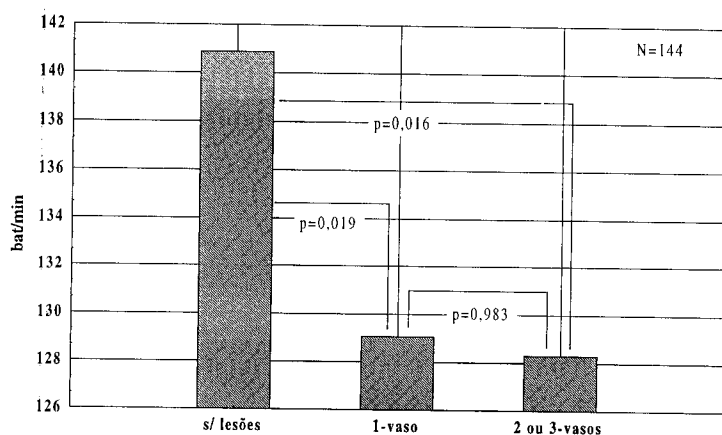


Fig. 10. Frequência cardíaca máxima atingida pelos pacientes (valores médios) e gravidade da doença coronária. Os indivíduos sem lesões coronárias atingem frequências cardíacas significativamente mais elevadas do que os indivíduos com lesões.

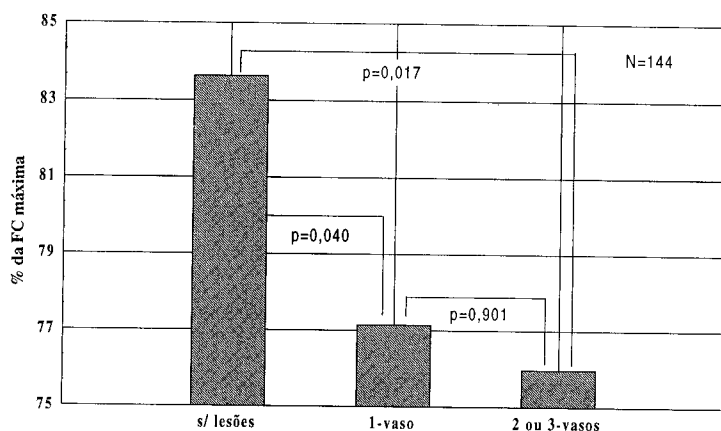


Fig. 11. Frequências cardíacas expressas em percentagem da frequência máxima prevista para a idade e gravidade da doença coronária. As percentagens da frequência cardíaca máxima atingida são, em média, mais elevadas nos indivíduos sem lesões coronárias do que nos indivíduos com lesões.

Limitando a análise aos casos com prova positiva, tão-pouco assumem significado estatístico as diferenças entre as frequências cardíacas médias, absolutas ($t=0,538$, $p=0,593$) ou percentuais ($t=0,348$, $p=0,729$) nos indivíduos com doença em 1 único vaso ou em 2 ou 3 vasos coronários. Segar e col.⁵³ verificaram que a ocorrência de alterações segmentares induzidas pela dobutamina com frequências cardíacas ≤ 125 batimentos/minuto indicia doença coronária de 2 ou mais vasos, mas apenas em indivíduos que as não apresentem no exame basal. Nos nossos casos, porém tal não se verifica. De facto, dos 17 doentes sem alterações segmentares no exame basal, cujas provas de dobutamina foram positivas com frequências cardíacas iguais ou inferiores a 125/minuto, 1 não apresentava lesões coronárias, 9 (53%) tinham lesões em um único vaso (num deles de 50%) e apenas em 4 (24%) a coronariografia revelou doença de 2 ou 3 vasos epicárdicos (3 deles não realizaram coronariografia).

A mesma relação inversa se observa relativamente à pressão arterial sistólica, não obstante a reduzida importância das diferenças ($F=0,605$, $p=0,548$, fig. 12), mas também não se observam diferenças significativas quando a análise se restringe aos casos com resposta positiva à prova ($t=0,297$, $p=0,767$)

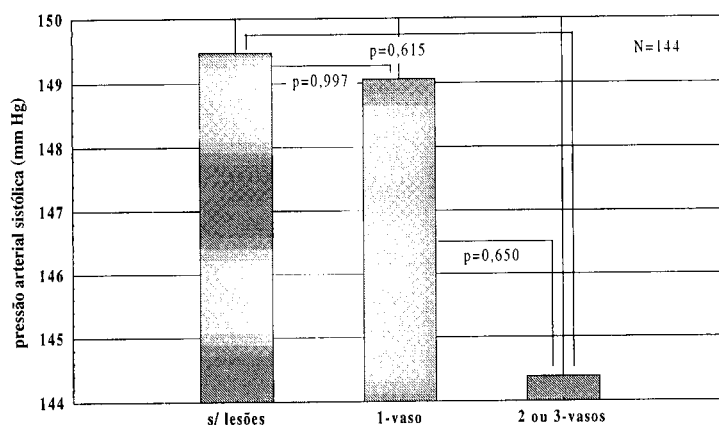


Fig.12. Pressão arterial sistólica (médias) e gravidade da doença coronária. Embora os indivíduos com lesões mais extensas (2 ou 3-vasos) tendam a desenvolver pressões arteriais mais baixas do que os indivíduos sem lesões ou com lesões de 1 único vaso, as diferenças não atingem significado estatístico.

Quanto ao duplo produto, ainda a mesma relação inversa, conquanto só no grupo sem lesões os valores registados sejam significativamente maiores, em termos estatísticos, do que os dos outros dois grupos que, nesta perspectiva não diferem entre si (a diferença das

médias entre o grupo sem lesões e o grupo com lesões de 1 único vaso está no limiar da significância estatística, fig. 13).

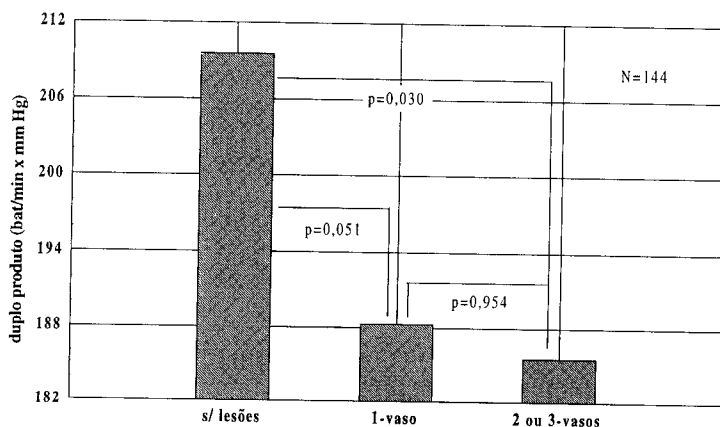


Fig. 13. Duplo produto e gravidade da doença coronária. Também o chamado duplo produto se comporta diferentemente nos indivíduos sem e com lesões coronárias significativas. Note-se que a diferença entre os primeiros e os que têm lesões de um único vaso está no limiar da rejeição da hipótese nula.

Circunscrevendo a análise aos casos com prova da dobutamina positiva, também não se observam diferenças estatisticamente significativas nos valores médios dos duplos produtos atingidos pelos indivíduos dos dois grupos de doentes coronários considerados ($t=0,684$, $p=0,497$).

Em resumo: embora os pacientes com lesões de 2 ou mais artérias coronárias tendam a concluir a prova, por via de uma resposta isquêmica mais precoce, (ou seja, um limiar isquêmico inferior) com frequências cardíacas e pressões sistólicas e, consequentemente, com duplos produtos, mais baixos do que os que têm lesões em 1 único vaso, as diferenças são demasiado pequenas para podermos inferir a gravidade da doença coronária assim definida, a partir destes parâmetros.

2.2.4 Aporte da análise sequencial das alterações segmentares para o diagnóstico

Para além da resposta fisiológica, analisámos também a resposta patológica à prova nas suas relações com a gravidade da doença coronária definida nos mesmos termos. Para tal, consideramos, em primeira análise, a frequência de doença coronária de 2 ou mais vasos face à ocorrência isolada de alterações segmentares basais, de alterações induzidas pelo

fármaco e das respectivas combinações (fig.14). No conjunto dos 146 doentes estudados por coronariografia, 45, i.e., $30,8 \pm 3,8\%$ apresentavam obstruções $\geq 70\%$ em 2 ou mais artérias coronárias. Esta proporção representa, pois, a probabilidade *a priori* da doença entendida nestes mesmos termos. Vejamos as probabilidades *a posteriori*, i.e., face aos resultados da análise sequencial das alterações segmentares. Quando o exame basal mostrava, desde logo, alterações segmentares, a probabilidade de doença grave aumentava para $43,8 (35/80) \pm 10,9\%$, mas não ultrapassava os $54,8 (23/42) \pm 11,6\%$ se a prova da dobutamina induzisse novas alterações. Se o exame basal mostrasse alterações e a prova da dobutamina fosse negativa, a probabilidade de doença diminuía para $31,4 (11/35) \pm 15,4\%$. Caso o exame basal não revelasse alterações segmentares, a probabilidade de doença de 2 ou 3 vasos passava de $30,8 \pm 3,8\%$ para $15,2 (10/66) \pm 8,7\%$, uma redução pouco expressiva, mas reduzia-se substancialmente, i.e. a $2,0 (1/49) \pm 4,0\%$ quando as mesmas alterações não eram induzidas pela prova. Se a infusão de dobutamina produzisse, todavia, alterações segmentares, a probabilidade de doença de 2 ou 3 vasos aumentava de $15,2 \pm 8,7\%$ para $52,9 (9/17) \pm 23,7\%$.

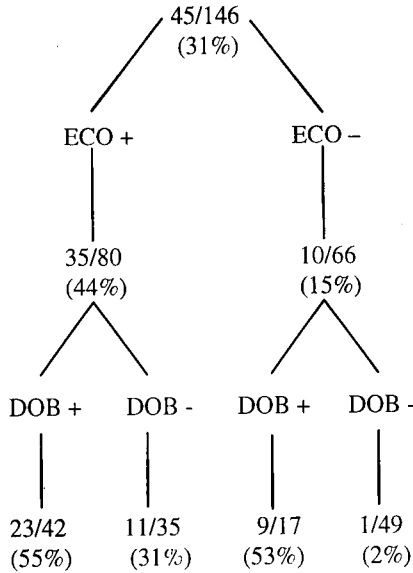


Fig. 14. Acertos do diagnóstico de doença coronária significativa (obstruções luminais $\geq 70\%$) em duas ou mais artérias coronárias (doença multivaso) em função das alterações segmentares presentes no ecocardiograma basal e/ou induzidas pela dobutamina.

Em suma o acerto do diagnóstico de doença de 2 ou 3 vasos face ao resultado positivo das duas fases do teste ou de pelo menos uma delas, fica bastante aquém do que costuma aceitar-se como razoável. No entanto, a exclusão do mesmo diagnóstico, nesta população em que cerca de 90% dos indivíduos têm enfarte do miocárdio ou angina, quando nem o ecocardiograma basal mostra alterações da contractilidade regional, nem a dobutamina as induz, é relativamente segura visto a probabilidade de doença grave, nessas condições ser muito baixa (entre 0 e 6% em 95% dos casos).

2.2.5 Significado diagnóstico do *score* isquémico

Seguidamente e com o mesmo propósito, utilizámos, como parâmetro da resposta patológica, o *score* isquémico atrás descrito. Recorde-se que este *score* contabiliza as alterações da contractilidade regional quanto ao número de segmentos atingidos e ao grau de disfunção aparente e que as alterações registadas incluem as que estão presentes, desde logo, no ecocardiograma basal, independentemente destas serem ou não agravadas pela dobutamina. Os *scores* médios obtidos nos 3 grupos de pacientes considerados, sem lesões ($\bar{X} = 1,04$), lesões em 1 único vaso ($\bar{X} = 1,24$) e lesões em 2 ou 3 vasos ($\bar{X} = 1,40$) revelaram-se significativamente diferentes em termos estatísticos ($F=59,760$, $p=0,0000$). Na fig. 15, podemos ver o aspecto gráfico destas diferenças.

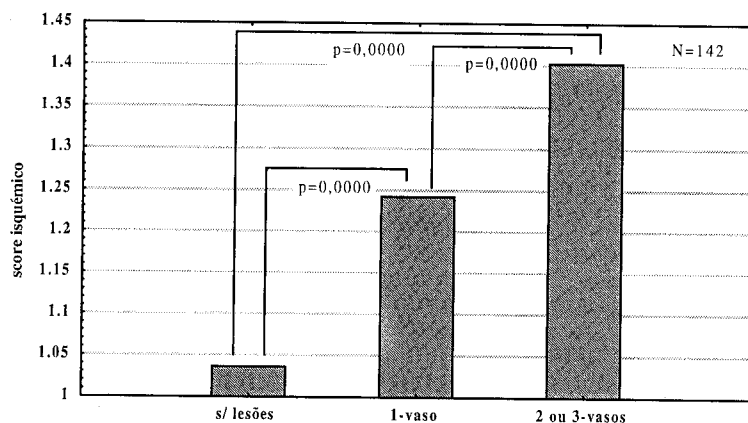


Fig. 15. *Score* isquémico e gravidade da doença coronária. As alterações da contractilidade segmentar variam directamente com a gravidade da doença. Os valores de P referem-se ao teste de Scheffé.

Tomando a classificação coronariográfica dos doentes em 2 estratos, verificámos, portanto, que os valores médios dos scores isquémicos registados nos indivíduos com doença de 1 só vaso coronário e de 2 ou 3 vasos foram 1,24 e 1,40, respectivamente ($t=-4,200$, $p=0,000$). Se utilizarmos como critério de doença grave, entendida como doença de 2 ou 3 vasos coronários, um *score* isquémico $\geq 1,55$ identificamos apenas 12/44 ($27,3 \pm 13,2\%$) casos do segundo daqueles dois grupos, mas com um reduzido número de falsos-positivos (1/52, $1,9 \pm 3,7\%$) o que lhe confere um razoável acerto, i.e., $92,3 \pm 14,5\%$. Por outras palavras, a obtenção de um *score* isquémico $\geq 1,55$ em dado doente permitirá vaticinar doença de 2 ou 3 vasos com uma probabilidade de acertarmos entre 77,8 e 100% em 95% dos casos.

Note-se que o *score* isquémico se correlaciona bem com o *score* coronário como pode ver-se na fig. 16.

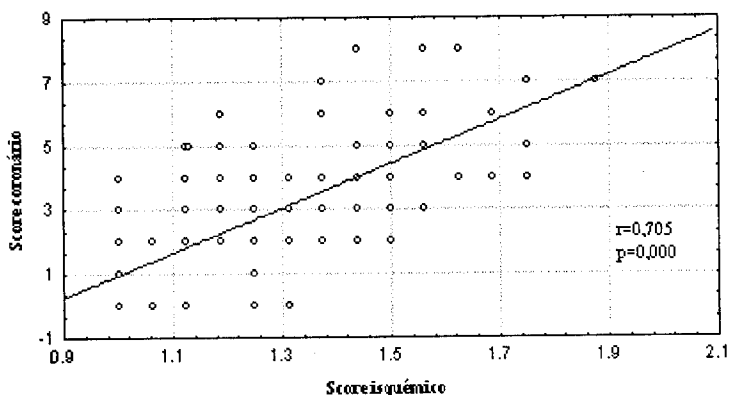


Fig. 16. Correlação linear dos *scores* isquémico e coronário

2.3 Diagnóstico topográfico das lesões coronárias (3º patamar diagnóstico)

Como atrás se disse, é possível inferir a localização de lesões coronárias partindo da análise das alterações da contractilidade regional do ventrículo esquerdo. Neste capítulo, procurámos averiguar a acuidade da prova da dobutamina no diagnóstico topográfico das lesões coronárias baseado nessa inferência.

Este estudo incidiu sobre os 143 doentes estudados por coronariografia cujas provas de dobutamina foram conclusivas. Estes doentes foram classificados segundo a topografia das respectivas lesões coronárias como sumariamente se indica no **QUADRO II**. O estudo

consistiu na comparação desta classificação com a da topografia das lesões inferida da análise segmentar ecocardiográfica. Primeiramente, tomamos em conta apenas os dados do ecocardiograma basal. Seguidamente, combinámos estes dados com os da prova da dobutamina procurando, assim, avaliar o acréscimo de informação por esta proporcionada para o referido diagnóstico. No **QUADRO XIII** mostram-se os resultados em forma de matriz. A primeira linha de cada célula contem os números referentes ao ecocardiograma basal, a segunda os números relativos à classificação combinada, ecocardiograma basal e prova da dobutamina.

QUADRO XIII - diagnóstico topográfico das lesões coronárias

DOB CRNGF	SL	DA	Cx	CD	DA+Cx	DA+CD	Cx+CD	DA+CD+Cx	Totais
SL	40 40	1 1	2 2	1 1	0 0	1 1	1 1	0 0	46
DA	8 3	23 28	0 0	0 0	2 2	1 1	0 0	1 1	35
Cx	5 3	0 1	3 3	1 1	0 0	0 1	0 0	0 0	9
CD	3 1	0 0	0 0	6 7	0 0	0 1	0 0	0 0	9
DA+Cx	5 0	3 6	0 0	0 0	1 3	2 2	0 0	0 0	11
DA+CD	3 1	5 4	1 0	2 1	0 0	1 4	0 1	0 1	12
Cx+CD	1 0	0 0	1 1	5 4	0 0	0 0	0 2	0 0	7
DA+CD+Cx	1 0	2 2	2 1	2 0	1 1	6 6	0 0	0 4	14
Totais	66 48	34 42	9 7	17 14	4 6	11 16	1 4	1 6	143

CRNGF=classificação coronariográfica, DOB=classificação pela prova da dobutamina, SL=ausência de lesões coronárias ou lesões<70%, DA=artéria coronária descendente anterior, Cx=circunflexa, CD=coronária direita, (+) lesões associadas.

A análise estatística destes números dá-nos os resultados seguintes. Considerando apenas a informação do ecocardiograma basal: $\chi^2=181,0$, $p=0,00000$, concordância com a classificação coronariográfica, 51,7 (74/143) $\pm$ 8,2%, $K=0,375$ (*baixa*); classificação combinada: $\chi^2=284,0$, $p=0,0000$, concordância, 63,6 (91/143) $\pm$ 7,9%, $K=0,541$ (*moderada*). Isto é, em ambos os casos, a associação entre as duas variáveis classificadoras (coronariografia e ecocardiografia) é significativa ou, por outras palavras, as variáveis não são independentes; podemos concluir também que combinando a informação das alterações segmentares do ecocardiograma basal com as induzidas pela dobutamina se melhora a concordância das classificações em cerca de 23% ou 11,9 pontos percentuais.

No que respeita à classificação combinada dos 48 casos classificados como *sem lesões* por eco-dobutamina, 36 tinham coronárias normais e 4 apresentavam lesões de 1 vaso que não excediam 50% de obstrução luminal (40 *verdadeiros negativos*); 6 apresentavam lesões

com 70% de obstrução luminal de 1 vaso, associadas a obstruções de 50% em 1 ou 2 outros vasos e 2 casos tinham obstruções de 70% em 1 vaso associadas a obstrução completa (100%) de outro vaso (8 *falsos negativos*).

Uma análise mais pormenorizada dos números do **QUADRO XIII** permite ver, no entanto, que os erros de identificação das artérias coronárias com lesões significativas a partir da prova da dobutamina, tomando em conta não só as alterações segmentares *de novo* mas também as do ecocardiograma basal, são, em regra, parciais. De facto, os casos cuja classificação se pode considerar total ou parcialmente correcta, entendida esta última como a identificação de *pelo menos um* dos vasos doentes, totalizam 126, i.e., $88,1 \pm 5,3\%$.

Ainda no mesmo **QUADRO XIII**, podemos ver que a acuidade da prova da dobutamina para o diagnóstico topográfico das lesões diverge apreciavelmente consoante se trata de doença coronária de 1 só vaso, ou de 2 ou 3 vasos. No primeiro caso (linhas 3 a 5 do QUADRO) a prova identifica correctamente 38 (28+3+7) dos 53 (35+9+9) vasos (ou DA ou Cx ou CD), i.e., $71,7 \pm 12,1\%$. No caso de doença coronária multivaso (linhas 6 a 9), o número de diagnósticos topográficos correctos não excede os 29,5 (13/44) $\pm 13,5\%$.

Procurámos, também, avaliar o desempenho da prova da dobutamina no que concerne ao diagnóstico das lesões de cada um dos 3 vasos epicárdicos principais, individualmente considerados (artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita), independentemente de serem isoladas as respectivas lesões, ou associadas a lesões de outros vasos. Para isso, contámos como diagnósticos correctos todos os casos em que a prova e a coronariografia assinalaram de modo concordante lesão na artéria em causa (sensibilidade) ou ausência dela (especificidade). A contagem dos diagnósticos positivos e negativos verdadeiros e falsos pode fazer-se através dos números do **QUADRO XIII** (linhas correspondentes às alterações segmentares combinadas) e os respectivos resultados estão resumidos nos **QUADROS XIV, XV e XVI**. Partindo dos dados destes QUADROS podemos facilmente calcular a sensibilidade, a especificidade e os acertos de cada diagnóstico, assumindo para os acertos que as prevalências de doença e não-doença na amostra são representativas da população hospitalar.

QUADRO XIV - desempenho da prova da dobutamina no diagnóstico de lesão da artéria descendente anterior

DOB	Positiva	Negativa	Totais
DCDA			
Presente	65	7	72
Ausente	5	66	71
Totais	70	73	143

DOB=prova da dobutamina, Positiva=alterações basais e/ou de novo Negativa=ausência de alterações nos segmentos irrigados pela artéria descendente anterior, DCDA=doença na coronária descendente anterior, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume do vaso.

A sensibilidade da prova para identificar obstrução significativa da artéria **descendente anterior** será, pois, 90,3 (65/72)±6,8%, a especificidade 93,0 (66/71)±6,0%, e os acertos do positivo e do negativo serão, respectivamente 92,9±6,0% e 90,4±6,8%.

QUADRO XV - desempenho da prova da dobutamina no diagnóstico de lesão da artéria circunflexa

DOB	Positiva	Negativa	Totais
DCCx			
Presente	15	26	41
Ausente	8	94	102
Totais	23	120	143

DOB=prova da dobutamina, Positiva=alterações basais e/ou de novo Negativa=ausência de alterações nos segmentos irrigados pela artéria circunflexa, DCCx=doença na circunflexa, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume do vaso.

A sensibilidade da prova para identificar obstrução significativa da artéria **circunflexa** será, então, 36,6 (15/41)±14,7%, a especificidade 92,2 (94/102)±5,2%, e os acertos do positivo e do negativo serão, respectivamente 65,2±19,5% e 78,3±7,4%.

QUADRO XVI - desempenho da prova da dobutamina no diagnóstico de lesão da artéria coronária direita

DOB	Positiva	Negativa	Totais
DCD			
Presente	31	11	42
Ausente	9	92	101
Totais	40	103	143

DOB=prova da dobutamina, Positiva=alterações basais e/ou de novo Negativa=ausência de alterações nos segmentos irrigados pela artéria coronária direita, DCD=doença na artéria coronária direita, Presente=lesões ocluindo 70% ou mais, Ausente=lesões ausentes ou ocluindo menos de 70% do lume do vaso.

A sensibilidade da prova para identificar obstrução significativa da artéria **coronária direita** é pois 73,8 (31/42)±13,3%, a especificidade 91,1 (92/101)±5,6%, e os acertos do positivo e do negativo serão, respectivamente 77,5±12,9% e 89,3±6,0%.

Em conclusão: não é possível obter um mapa topográfico completo e clinicamente aceitável das lesões coronárias com este método, limitação esta que é inerente à própria metodologia da prova, que impõe a sua interrupção às primeiras manifestações de isquemia. No que se refere à doença das artérias individuais, apenas as lesões significativas da artéria descendente anterior podem ser identificadas com satisfatório acerto. Sublinhe-se, no entanto, que a identificação de pelo menos um vaso doente é possível em cerca de 88% dos casos, desde que sejam tidas em conta as alterações do ecocardiograma basal e as induzidas pela dobutamina.

IV Discussão

1 Aspectos gerais da prova da dobutamina

Os nossos resultados sugerem que a fase do protocolo atingida não parece variar com o diagnóstico que determinou a execução do exame e que os pacientes cujas provas são negativas atingem fases mais avançadas do que aqueles cujas provas se vêm a revelar positivas, como seria de esperar.

A infusão de dobutamina foi, em geral, bem tolerada. Sublinhe-se que embora a ocorrência de efeitos acessórios seja relativamente frequente raramente eles condicionam, só por si, necessidade de interrupção prematura da prova. Os efeitos acessórios cardíacos ou relacionáveis com o aparelho circulatório determinaram a interrupção da prova em 8 doentes: taquicardia ventricular em 7 (3,9%), e fibrilhação auricular em 1 caso (0,6%) (**QUADRO V**). Na experiência de Poldermans *et al*⁷⁰ que analisaram os efeitos acessórios em 650 provas, as arritmias ventriculares e supraventriculares foram motivo de interrupção do exame em 12 doentes (1,9%), as alterações electrocardiográficas em 9 (1,4%), a ocorrência de angina em 30 (4,6%) e a hipertensão arterial em 1 caso (0,2%). Mertes e col.⁷¹ obtiveram em 1118 provas, as seguintes ocorrências de efeitos indesejáveis a condicionar a sua suspensão: arritmias 2,1%, angina 12,7%, alterações electrocardiográficas 1,1%, hipertensão arterial 0,9%. Os primeiros 1000 casos estudados pelo grupo da Clínica Mayo,⁵⁸ forneceram, na análise deste mesmo problema, as seguintes incidências: arritmias 6,0%, angina 2,0% e hipertensão arterial 1,0%.

Recentemente Secknus e Marwick,⁷² numa extensa revisão da segurança e efeitos laterais da prova de dobutamina incidindo sobre 3.011 estudos, referem a interrupção prematura da prova em 7,6% dos casos: por disritmia ventricular ou supraventricular, por hipertensão grave, por hipotensão ou obstrução da câmara de saída do ventrículo esquerdo. O primeiro destes motivos ocorreu em 1,6% dos casos.

A comparação estatística dos nossos achados com os destes autores no que respeita às arritmias como motivo de interrupção prematura da prova - causa única no nosso caso - não mostra diferenças significativas ($p=0,12$, $p=0,14$, $p=0,35$ e $p=0,06$, respectivamente).

2 Acuidade da prova da dobutamina para o diagnóstico da doença coronária significativa

Na perspectiva escalonada de análise dos resultados em que nos colocámos, considerámos a questão do diagnóstico de doença coronária significativa, entendida como presença de obstruções luminais $\geq 70\%$ ou evidência independente de isquemia, como o *primeiro patamar* e avaliámos o desempenho da prova da dobutamina tomando como referência a coronariografia, a cintigrafia de perfusão miocárdica (MIBI) e o ECG de esforço. Começemos por comentar os resultados que obtivemos quando tomamos como *standard* ou padrão de referência a coronariografia. Nas comparações com a literatura vamos considerar apenas as alterações segmentares *de novo*, que são as únicas geralmente tidas em conta pelos vários autores.

Nesta perspectiva geral, o desempenho da prova, entendido como a sensibilidade e especificidade respectivas, varia consideravelmente de estudo para estudo. Na fig. 17, assinalam-se, com as correspondentes referências bibliográficas, alguns dos trabalhos mais representativos em que o padrão de referência foi a coronariografia e nela podemos ver a considerável dispersão de resultados.

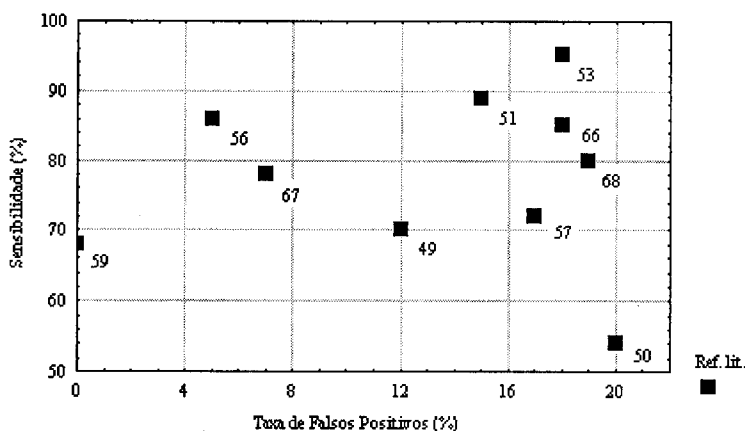


Fig. 17. Desempenho da prova da dobutamina no diagnóstico de doença coronária significativa em vários trabalhos referidos na literatura. Cada ponto representa um estudo identificado pela respectiva referência bibliográfica.^{49-51,53,56,57,59,66-68} Note a grande dispersão de valores cujas razões se comentam no texto.

Esta dispersão deve-se, seguramente, a múltiplos factores. Em primeiro lugar, ao critério de doença coronária significativa que alguns autores consideram os 50%,^{49-51, 53, 57, 64, 66}

outros, como nós, os 70% de obstrução luminal^{56, 59, 67, 68}. Seguidamente à variabilidade interobservador, quer quanto ao mesmo grau de obstrução na apreciação das coronariografias nos casos, como é o nosso, em que a respectiva classificação foi visual, quer, sobretudo, quanto à análise da motilidade segmentar. A dispersão deve-se por certo, ainda, às diferentes características das amostras, v.g., a prevalência nelas de enfarte do miocárdio e dos vários graus de gravidade da doença coronária cuja influência analisámos no nosso estudo (**QUADROS X e Xa a Xc** e fig. 5).

Na fig. 18, pode ver-se uma curva ROC (*receiver operating characteristic*), i.e., um gráfico em que se representa a sensibilidade de um sistema de diagnóstico em função da respectiva especificidade (sob a forma do seu complemento, a taxa de falsos-positivos). A função em causa é logarítmica e não linear. No caso presente, o gráfico corresponde ao desempenho da prova da dobutamina em diversos estudos, o nosso e vários outros, agrupados segundo a prevalência de enfarte do miocárdio e representados pelos valores médios dos parâmetros no grupo. A linha curva descreve o andamento da função em causa e foi obtida automaticamente por ajustamento logarítmico. Vemos que os trabalhos em confronto correspondem a pontos operacionais da mesma curva ROC, sugerindo, assim, que os seus diferentes desempenhos dependem, essencialmente, da variabilidade e interacção de características da amostra e critérios de cada estudo como os que atrás se mencionam.

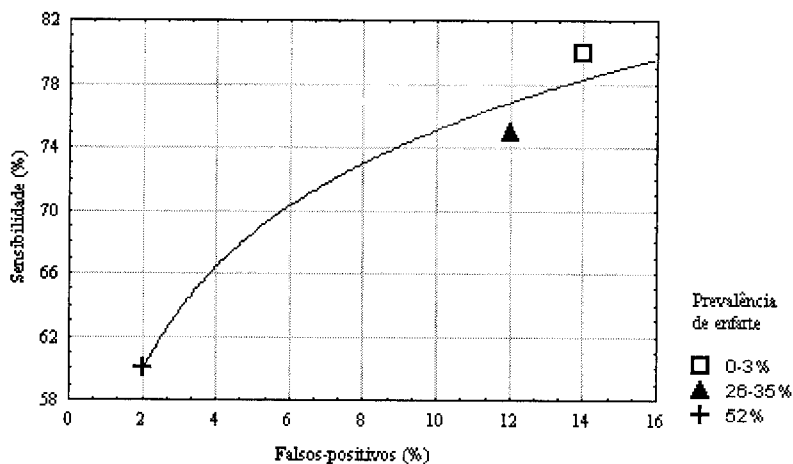


Fig. 18. Curva ROC referente ao diagnóstico de doença coronária significativa (alterações segmentares *de novo*) no nosso estudo (cruz) e em vários outros recolhidos da literatura de que se representa o desempenho médio quando agrupados segundo a prevalência de enfarte do miocárdio nas respectivas amostras, assinalada na legenda.^{49, 51, 53, 56, 57, 59, 64, 66, 67, 68} Ver comentários no texto.

A multiplicidade dos factores em jogo e respectivo peso, tornam pois extremamente difícil, ou mesmo impossível, qualquer comparação que os considere conjuntamente. A fig. 19 mostra o que se obtém, em termos comparativos, quanto à sensibilidade diagnóstica de doença coronária, globalmente considerada, quando se agrupam os mesmos estudos segundo a prevalência média de doença de 2 ou mais vasos coronários nos 3 níveis assinalados na legenda. Na figura, os nossos resultados estão representados na coluna branca da esquerda. Como podemos ver, no conjunto dos estudos - o nosso e os outros respigados da literatura - a sensibilidade da prova varia directamente (e diríamos de modo linear) com a prevalência de doença multivaso. Note-se que nosso estudo em que esta prevalência é de 31%, (considerando os doentes estudados por coronariografia e com provas de dobutamina conclusivas) a sensibilidade global (cerca de 60%) é comparável à dos grupos de trabalho cuja prevalência média de doença extensa é da ordem dos 42% e sensibilidade média cerca de 69%, num total de 171 casos com doença coronária considerada significativa. Assinale-se que os dois valores da sensibilidade não diferem estatisticamente ($p > 0,05$), enquanto a prevalência de doença multivaso é no nosso estudo significativamente menor do que a média dos outros ($p < 0,02$).

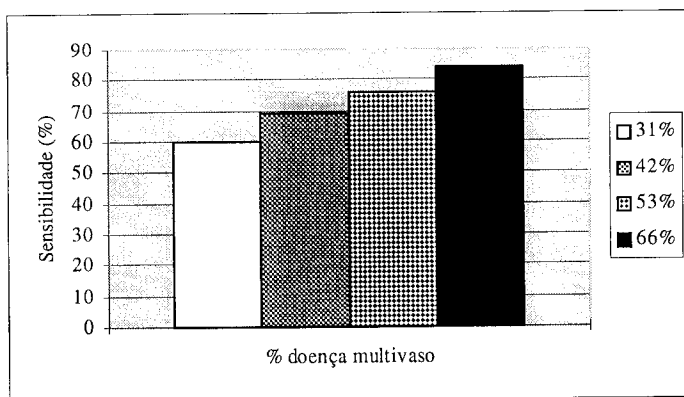


Fig. 19. Sensibilidade global no diagnóstico de doença coronária significativa em função da prevalência de doença multivaso na amostra. Comparam-se os resultados do nosso estudo (primeira barra) com os da literatura. A segunda barra representa o valor médio (69%) da sensibilidade de 4 estudos^{49, 50, 59, 66} em que a prevalência de doença multivaso oscilou entre 32 e 47% (média 42%), a terceira barra diz respeito ao mesmo parâmetro (valor médio 76%) avaliado em 2 estudos^{57, 68} em que a mesma prevalência variou entre 52 e 53% (média 53%) e a quarta barra corresponde a 3 estudos^{51, 56, 67} em que a sensibilidade média foi de 84% e a prevalência de doença multi-vaso oscilou entre 62 e 72% (média 66%). Note como a sensibilidade varia directamente com a prevalência de doença coronária multivaso. A sensibilidade de cerca de 60% no nosso estudo aproxima-se da do primeiro grupo (cerca de 69%) e dela não difere estatisticamente, embora a prevalência de doença multivaso seja, no nosso caso, significativamente menor em termos estatísticos.

As condições de comparação dos nossos resultados com os da literatura aproximar-se-ão mais se excluirmos da análise os enfartes e a limitarmos aos casos de doença multivaso, em que o desempenho da prova atinge no nosso estudo e em todos os outros em que essa influência foi analisada, o seu valor máximo. Seleccionamos, assim, do mesmo conjunto de trabalhos já referido os 3 estudos que não incluem enfartes do miocárdio nas amostras e analisámos os resultados obtidos pelos autores quanto à sensibilidade no diagnóstico de doença coronária extensa. A fig. 20 mostra, em gráfico de barras, a comparação com os nossos resultados, nas mesmas condições (**QUADRO Xc**). Pese embora o pequeno número de casos por nós analisados, podemos ver que o valor de sensibilidade que obtivemos se situa dentro do intervalo de variação dos outros estudos.

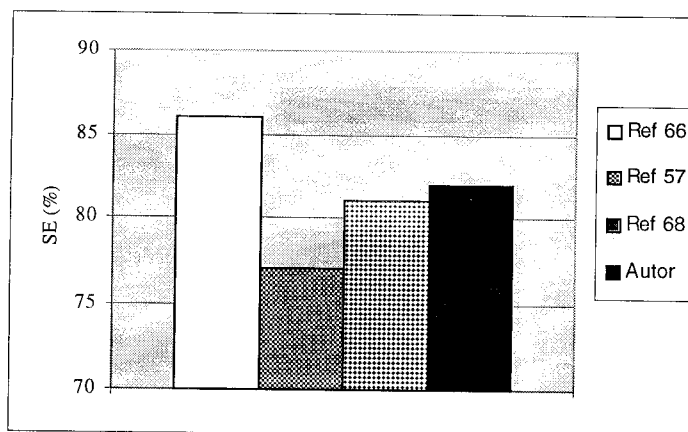


Fig. 20. Sensibilidade da prova da dobutamina no diagnóstico de doença coronária significativa envolvendo 2 ou mais vasos em doentes sem enfarte do miocárdio. Comparam-se os resultados obtidos pelo autor (quarta barra) com 3 estudos recolhidos da literatura.^{57, 66, 68}

O outro padrão de referência que usamos para a validação dos nossos resultados foi a cintigrafia de perfusão (MIBI). Verificámos nessa comparação que a concordância dos 2 métodos, avaliada pela estatística K, era *quase perfeita*, i.e., cerca de 94% e que o desempenho da prova da dobutamina no diagnóstico de isquemia orçava os 93% de sensibilidade para uma especificidade à volta de 94%. Quando excluíamos os enfartes da comparação, a concordância dos 2 métodos tornava-se *perfeita* ($K=1$). Revendo a literatura, encontramos um único trabalho - de Forster *et al*⁷⁴ - em que se analisou a concordância da prova da dobutamina e da cintigrafia de perfusão, também com MIBI. Neste estudo, os autores que analisaram 102 doentes, empregaram a técnica SPECT e consideraram 3 desfechos das provas (normal, isquemia e enfarte) e não 2 como nós fizemos. Cerca de 56% dos pacientes estudados por estes autores tinham enfarte do miocárdio, uma proporção bastante inferior à do nosso estudo (71/96, 74%, $p<0,05$). Considerando apenas os desfechos positivo/negativo para as 2 provas nos resultados de Forster *et al*⁷⁴ verifica-se uma concordância entre os 2 métodos de $73,5\pm8,6\%$ (moderada, $K=0,454$) a que correspondem $62,2\pm14,2\%$ de sensibilidade e $82,5\pm9,9\%$ de especificidade na totalidade dos casos e uma concordância de $83,7\pm11,0\%$ (substancial, $K=0,624$) a que correspondem $66,7\pm23,9$ de sensibilidade e $92,9\pm9,5$ de especificidade, quando se excluem da análise os casos de enfarte do miocárdio. Relativamente aos nossos resultados, as diferenças nas concordâncias referentes quer a totalidade dos casos quer quando se excluem os enfartes são estatisticamente significativas ($p<0,0001$ e $p<0,0038$, respectivamente). Note-se que as diferenças de concordância observadas nos 2 estudos

incidem, sobretudo, nos verdadeiros positivos, já que os verdadeiros negativos são comparáveis (as especificidades, em ambos os estudos, não diferem estatisticamente falando, $p>0,05$). A diferença quanto aos verdadeiros positivos pode explicar-se, ainda que não exclusivamente, por uma de duas razões opostas: ser mais sensível a prova da dobutamina nas nossas mãos (para idêntica sensibilidade das duas técnicas cintigráficas) ou ser mais sensível a técnica cintigráfica utilizada pelos outros autores do que a empregue por nós (para idêntica sensibilidade dos operadores quanto à prova da dobutamina). Ora é sabido que a técnica SPECT tem maior resolução e, por tal motivo, maior sensibilidade do que a planar pelo que deve ser esta a razão da discrepância dos resultados.

Deve dizer-se que o diagnóstico da presença ou não de doença coronária significativa não é, regra geral, o objectivo da prova e que apenas consideramos a questão dada a perspectiva de análise global das suas potencialidade em que - porventura justificadamente num trabalho desta índole - nos colocámos aqui. De facto, trata-se em regra mais do que esclarecer essa dúvida de diagnóstico, averiguar, por exemplo nos indivíduos com enfarte, da presença ou não de isquemia residual e respectiva importância e localização. Nessa outra perspectiva mais geral de diagnóstico, importaria sobretudo ver se a prova se revela vantajosa, relativamente ao meio mais vulgarmente usado, para averiguar da presença ou não de doença coronária significativa, o ECG de esforço. Daí que os resultados por nós obtidos na comparação entre as duas provas mereçam comentário mais extenso.

Recordemos que a prova de esforço evidenciou um desempenho particularmente mau no confronto com a coronariografia, sobretudo no que respeita à especificidade. É sabido que o desempenho do ECG de esforço é extremamente variável de ensaio para ensaio, fenómeno que depende de vários factores bem conhecidos. Entre este, contam-se as prevalências de mulheres e dos diferentes graus de gravidade da doença coronária na amostra, como já se disse no capítulo introdutório. O primeiro destes dois factores afecta, sobretudo, a especificidade enquanto o segundo influencia a sensibilidade da prova. A prevalência de casos de enfarte do miocárdio, será, certamente, um outro factor a condicionar a sensibilidade. De facto, nestes casos, a probabilidade de a coronariografia revelar lesões significativas é muito elevada não obstante apenas uma minoria ter isquemia residual, como é sabido. Esta contradição resulta, obviamente, da diferente natureza - anatómica, no caso da coronariografia e funcional, no caso do ECG de esforço - do diagnóstico de doença coronária pelas técnicas em confronto. Ao tentar interpretar os resultados que obtivemos, revimos a análise dos dados e verificámos o seguinte. Quando se analisa o desempenho do ECG de esforço apenas nos casos de enfarte, em que a prevalência de mulheres não ultrapassa os 10%, a especificidade atinge os 100% (7/7 casos sem doença coronária significativa) e a sensibilidade os 41% (14/34 casos com lesões obstrutivas $\geq 70\%$); quando se analisam exclusivamente os casos de angina, em que a prevalência de mulheres atinge os 39%, a sensibilidade ascende aos 72% (8/11 casos), mas a especificidade não vai além dos 15% (3/20). Note-se que neste mesmo subgrupo de

doentes, a sensibilidade da prova da dobutamina (alterações segmentares de novo) é de 70% (7/10 casos visto em 1 a prova ter sido inconcludente) e a especificidade chega aos 100% (20/20). Estes achados sublinham a importância do género ou sexo nos resultados do ECG de esforço quanto à especificidade, factor a que a prova da dobutamina parece ser insensível, e poderão explicar, pelo menos em parte, os maus resultados obtidos com a primeira no confronto com a coronariografia e ainda a baixa concordância entre os dois exames não invasivos.

Para além destas razões, outras há certamente, que poderão ajudar a compreender este último aspecto, a baixa concordância entre os resultados da prova da dobutamina e do ECG de esforço. Vejamos uma delas.

Como pode ver-se no **QUADRO XII**, este fenómeno deve-se, sobretudo à circunstância de a maior parte dos doentes com provas de esforço negativas terem tido provas da dobutamina positivas (27/43, 62,8%). Tal facto, mais do que traduzir baixa especificidade desta última face ao *padrão*, (que neste caso seria o ECG de esforço), i.e., 16/43, 37,2±14,4%, deverá ter origem num viés de amostragem. Na verdade, no ambiente clínico em que o estudo foi realizado, a requisição de *eco-dobutamina* (e do MIBI) faz-se, frequentemente, pelo facto de o exame de primeira instância para o diagnóstico de isquemia, o ECG de esforço, ser negativo, o que tende a aumentar artificialmente a prevalência deste desfecho no conjunto dos casos. Vem em reforço desta explicação a circunstância de ser bem mais elevada a concordância dos resultados do método em análise com os da coronariografia e da perfusão miocárdica, como atrás mostrámos.

Independentemente destas considerações, e para minimizar este e outros vieses de amostragem que coloquem a prova de esforço em condições desfavoráveis no confronto, talvez se justifique compararmos o desempenho da prova da dobutamina nas nossas mãos, com o do ECG de esforço nas dos outros, relativamente ao problema de diagnóstico em apreço, o de doença coronária significativa. No **QUADRO XVII** listam-se, por ordem crescente, as razões das probabilidades dos desfechos do ECG de esforço em doentes e controlos (os chamados *rácios ou índices de verosimilhança*) para vários critérios de positividade da prova. Os dados foram retirados de Bartel *et al*⁷⁵ e de Diamond e col.⁷⁶ No primeiro destes estudos, o critério angiográfico de *doença coronária significativa* foi idêntico ao nosso, i.e., 70% de obstrução luminal. O estudo de Diamond, é uma revisão da literatura em que o mesmo critério foi o dos 50%. Ambos os trabalhos permitem avaliar os efeitos da chamada análise *compartimental* do ECG de esforço, em que se considera o grau de infradesnívelamento de ST estratificado em intervalos discretos, estratégia que parece maximizar o desempenho da prova avaliado em termos de teoria da informação segundo o último dos dois grupos de autores referidos.

QUADRO XVII - verosimilhança dos desfechos do ECG de esforço

Autor	Bartel <i>et al.</i> ⁷⁵		Diamond <i>et al.</i> ⁷⁶	
	+	-	+	-
Desfecho				
ST ≥ 1,0 mm	6,7	2,3	4,4	2,4
1,0 ≤ ST < 1,5	2,8		2,1	
1,5 ≤ ST < 2,0	7,7		4,3	
2,0 ≤ ST < 2,5	16,0		11,1	
2,5 ≤ ST < ∞			39,0	

+ verosimilhança do positivo, - verosimilhança do negativo; os valores indicados para esta última referem-se à não verificação do critério e foram obtidos dividindo a especificidade pela taxa de falsos negativos.

Recorde-se que a sensibilidade e a especificidade da prova da dobutamina relativamente ao diagnóstico de doença coronária significativa (obstruções luminais ≥ 70%) são, na nossa experiência, respectivamente, 59,8% e 97,8% quando se consideram, apenas, as alterações segmentares induzidas ou agravadas e 90,9% e 85,1% quando se têm em conta, também, as alterações presentes no ecocardiograma basal. No primeiro caso, a verosimilhança de um resultado positivo é de 27,2 e de um resultado negativo 2,4; no segundo caso, as mesmas verosimilhanças serão 6,1 e 9,4, valores que se comparam favoravelmente com a maioria dos indicados no **QUADRO XVII** para o ECG de esforço, como pode ver-se. A relevância destes números é a seguinte. Consideremos o caso de um indivíduo cuja probabilidade *a priori* de doença coronária significativa, entendida como presença de uma ou mais obstruções luminais ≥ 70%, é da ordem dos 50%, valor a que corresponde o máximo de incerteza, quanto à presença ou ausência de doença e suponhamos que o submetemos a prova de esforço cujo desfecho é depressão de ST=1,8 mm e a prova da dobutamina induz alterações segmentares de novo. Nestas circunstâncias, o acerto do diagnóstico, i.e., a probabilidade de ser verdadeira a resposta positiva de ambos os testes é de cerca de 89% no caso do ECG e de 96% no caso da dobutamina. Por outro lado, supondo que o ECG de esforço, no mesmo caso não provocava, sequer, infradesnívelamento de ST=1mm e que a prova da dobutamina não demonstrava nem alterações no ecocardiograma basal nem as induzia, o acerto do negativo, i.e., a probabilidade de o paciente não ter doença coronária significativa ou de serem verdadeiros os desfechos negativos de qualquer dos dois testes, seria da ordem dos 70% quando avaliada pelo ECG e rondaria os 90% no caso da dobutamina. Ou seja, em qualquer das circunstâncias consideradas, a prova da dobutamina afigura-se superior, no acerto dos seus desfechos, ao ECG de esforço.

Em suma, mesmo querendo limitar-nos, no tocante a estas comparações entre o ECG de esforço e a prova da dobutamina, a uma conclusão prudente, parece justificar-se a seguinte: a prova da dobutamina enquanto método para o diagnóstico de lesões coronárias significativas, entendidas nos termos em que as definimos neste trabalho, não é seguramente inferior ao ECG de esforço podendo mesmo ser superior, sobretudo nas

mulheres em que a incidência de falsos positivos, neste último, é reconhecidamente elevada.

3 *Diagnóstico da gravidade da doença coronária*

Esta questão foi abordada seguindo um paralelismo com a prova de esforço clássica, considerando várias características e desfechos desta prova geralmente tomados como indicação da presença de doença coronária grave ou de mau prognóstico clínico. Como potenciais indicadores de gravidade da doença coronária, o autor analisou, sucessivamente, efeitos acessórios, fase do protocolo atingida e vários parâmetros da resposta fisiológica e patológica à prova. O padrão de referência foram os resultados da coronariografia em que se estratificaram os casos segundo o número de vasos com doença significativa.

Os efeitos acessórios revelaram-se independentes da gravidade da doença e, nem a sua ocorrência nem a respectiva natureza, se afiguram de interesse para identificar os portadores de doença de 2 ou 3 vasos coronários. Estes resultados levam-nos a concluir que o grau de segurança da prova, no tocante à ocorrência de efeitos acessórios indesejáveis, e eventualmente perigosos, será, ela também, independente da mesma gravidade pelo que a suspeita de doença grave não deverá condicionar reservas quanto a sua realização. Sublinhe-se que não encontramos qualquer referência na literatura sobre a análise deste problema.

Quando se estratificaram os doentes segundo a gravidade da doença coronária avaliada por angiografia, com o objectivo de analisar o significado diagnóstico da fase do protocolo atingida (2.2.2), verificou-se, nos que responderam positivamente, uma relação inversa entre estas duas variáveis, embora as diferenças das médias da fase do protocolo entre os estratos não se tenham revelado estatisticamente significativas. Este facto não permitiu, obviamente, definir qualquer valor da variável em análise capaz de distinguir os subgrupos de doentes. Tal relação inversa não surpreende. De facto, é de esperar que os indivíduos com lesões coronárias mais extensas demonstrem alterações segmentares mais precoces, pelo que, num exame cujo protocolo assenta, como no caso presente, na administração escalonada do agente de sobrecarga e na respectiva interrupção da prova às primeiras manifestações positivas, assim aconteça. Alguns autores abordaram o problema nesta mesma perspectiva empregando, todavia, parâmetro diferente, embora de algum modo equivalente, à dose de dobutamina administrada. Sawada e col.⁵¹ concluíram não haver diferenças nas doses empregues nos doentes com doença de 1 vaso em comparação com aqueles cuja coronariografia revelou doença arterial mais extensa. Por outro lado, Cohen *et al*⁵⁶ verificaram que a dose de dobutamina infundida até ao limiar isquémico era significativamente menor ($p < 0,01$) nos indivíduos com doença de 2 ou 3 vasos relativamente aos que tinham lesões de uma única artéria. Panza *et al*,⁶⁹ numa investigação cujo propósito foi justamente estudar as relações entre o limiar isquémico e vários indicadores de prognóstico de doença no contexto da prova da dobutamina, chegaram a

conclusão idêntica, comparando as doses nos casos de doença de 1, 2 e 3 vasos coronários. Note-se, no entanto, que estes dois últimos grupos de autores não indicam qualquer valor da dose do fármaco infundida capaz de separar, segundo a extensão da doença, os estratos de indivíduos analisados.

Nesta mesma perspectiva de tentar identificar as formas mais graves de doença, analisaram-se, também, vários parâmetros da resposta fisiológica à prova, v.g., frequência cardíaca, tensão arterial e o produto de ambas (*duplo produto*) e concluiu-se que embora os pacientes com lesões de 2 ou mais artérias coronárias tendam a terminar a prova, por via de uma resposta isquêmica mais precoce, (ou seja, um limiar isquêmico inferior) com frequências cardíacas e pressões sistólicas e, conseqüentemente, com *duplos produtos*, mais baixos do que os que têm lesões em 1 único vaso, as diferenças são demasiado pequenas para podermos inferir a gravidade da doença coronária assim definida, a partir destes parâmetros. Cohen e col., que no trabalho de 1991 já citado,⁵⁶ assinalam diferenças significativas entre os pacientes com doença de 2 ou 3 vasos relativamente aos de 1 vaso no que respeita à frequência cardíaca, tensão arterial e produto de ambas, negam o achado em trabalho posterior.⁷⁷ Segar *et al.*⁵³ que já referimos a este propósito foram os únicos autores por nós referenciados que indicam um parâmetro da resposta fisiológica à prova capaz de separar com algum acerto os indivíduos com uma ou com duas ou mais artérias coronárias doentes: a frequência cardíaca atingida aquando do aparecimento de alterações segmentares, inexistentes no exame basal. No entanto, o valor da frequência cardíaca que estes autores apontam como discriminativo, 125 batimentos por minuto, não o foi nos casos que analisámos tal como se diz atrás (2.2.3).

Finalmente, e ainda com o mesmo propósito de encontrar características identificadoras dos portadores de doença coronária multivaso avaliámos o interesse da análise sequencial das alterações segmentares e o significado do chamado *score* isquêmico, um parâmetro que contabiliza o número de segmentos em que elas ocorrem e o grau de disfunção contráctil aparente. Relativamente à primeira, concluiu-se que o acerto do diagnóstico de doença de 2 ou 3 vasos face ao resultado positivo das duas fases do teste (observação basal e durante a infusão do fármaco) ou de pelo menos uma delas, fica bastante aquém do que costuma aceitar-se como razoável. No entanto, a exclusão do mesmo diagnóstico, na população estudada em que cerca de 90% dos indivíduos têm enfarte do miocárdio ou angina, quando nem o ecocardiograma basal mostra alterações da contractilidade regional, nem a dobutamina as induz, é relativamente segura visto a probabilidade de doença grave, nessas condições ser muito baixa (entre 0 e 6% em 95% dos casos). Pelo seu lado, o *score* isquêmico revelou algum interesse nesta perspectiva. De facto, a análise dos nossos casos sugere que a obtenção de um valor deste parâmetro $\geq 1,55$ permitirá vaticinar doença de 2 ou 3 vasos com razoável acerto (entre 78 e 100%, 95% das vezes).

Em resumo o diagnóstico das formas mais graves de doença pela prova da dobutamina não se afigura fácil. A questão tem sido pouco estudada, provavelmente em razão dessa mesma

dificuldade. A relativa incapacidade da prova para identificar as formas mais extensas da doença, radica, certamente, na mesma causa que impede a obtenção de um *mapa* completo da topografia das lesões como vimos já e que comentaremos de seguida: a interrupção da prova às primeiras manifestações de isquemia.

4 *Diagnóstico topográfico da doença coronária*

A análise deste problema permitiu ver que, não obstante a existência de limitações consideráveis da prova da dobutamina no diagnóstico topográfico das lesões coronárias, a informação que se pode obter não é desprezável. Por outro lado, o nosso estudo sublinha a importância da análise integrada das alterações segmentares, i.e., a consideração não apenas das alterações induzidas, mas também as do ecocardiograma basal, para a obtenção dos melhores resultados: cerca de $64 \pm 8\%$ de concordância entre a classificação topográfica das lesões coronárias por angiografia e pela prova da dobutamina. Já as lesões individuais podem ser mais facilmente detectadas, embora o desempenho da prova não seja o mesmo para os 3 vasos epicárdicos principais. Na nossa experiência, e empregando a mesma análise integrada, a especificidade diagnóstica é sempre superior a 90%, em termos médios, para qualquer dos vasos coronários, mas a sensibilidade varia apreciavelmente: cerca de 90% para as lesões da descendente anterior, 74% para as da coronária direita e 37% para as da circunflexa.

Tanto quanto apuramos da revisão da literatura, nenhum outro autor analisou o problema na perspectiva mais ambiciosa de obtenção de um mapa topográfico geral das lesões coronárias em cada paciente e isto, certamente pelas limitações inerentes à natureza da prova já atrás mencionadas. Apenas dois estudos avaliam a acuidade da prova para identificar as lesões coronárias individuais, Segar *et al*⁵³ e Takeuchi *et al*,⁷⁸ mas a comparação dos resultados por eles obtidos com os nossos é dificultada pela diferença de critérios quanto a doença coronária significativa por angiografia e por não ser claro se, as alterações eventualmente existentes no ecocardiograma basal, são ou não tidas em conta por estes autores. Assim, apenas a acuidade diagnóstica relativa no tocante aos 3 vasos coronários individuais, pode ser considerada na comparação. Nesta perspectiva, podemos dizer que os nossos resultados acompanham os de Segar *et al*⁵³ i.e., acuidade decrescente para a descendente anterior, coronária direita e circunflexa e que relativamente ao outro grupo a diferença é quanto ao posicionamento da primeira e da segunda que invertem as posições relativas.

V Resumo e Conclusões

5.1 A presente dissertação resume e regista a experiência do autor com o método de estudo da doença coronária que introduziu entre nós, a **ecocardiografia de sobrecarga pela dobutamina**.

5.2 No capítulo introdutório, depois de assinalar as principais limitações da coronariografia, técnica geralmente aceite como *gold standard* neste domínio, o autor passa em revista os vários métodos laboratoriais não invasivos de estudo da doença coronária, electrocardiografia de esforço, cintigrafia de perfusão miocárdica e ecocardiografia de sobrecarga, descrevendo as respectivas bases fisiopatológicas e apontando os correspondentes desempenhos.

O capítulo é concluído com a justificação do trabalho e a definição dos seus objectivos, que são:

1º - avaliar *aspectos gerais da prova* da dobutamina na prática clínica, nomeadamente efeitos acessórios, motivos de interrupção do exame, frequências de provas positivas, negativas e inconclusivas e relações destes desfechos com a terapêutica a que os pacientes estavam submetidos;

2º - avaliar a *acuidade diagnóstica da prova da dobutamina*, comparando os seus resultados com os de *outros métodos de diagnóstico* utilizados na instituição hospitalar para o estudo do doente coronário, v.g. a coronariografia, a cintigrafia de perfusão e a electrocardiografia de esforço.

5.3 A questão da acuidade diagnóstica do método foi analisada pelo autor partindo das seguintes reflexões:

Em geral, o diagnóstico de doença coronária pode fazer-se em ordem a diferentes *patamares* de pormenor e exigência. A cada um desses *patamares* corresponde uma questão clinicamente relevante. A primeira delas é: a) o paciente tem ou não doença coronária significativa? Esta questão pode ser encarada segundo perspectivas distintas, consoante o critério anatómico, ou funcional ou outro subjacente ao qualificativo *significativa*. Assim, por doença significativa pode entender-se determinado grau de obstrução luminal, quantificável por coronariografia ou, então, qualquer expressão de

isquemia que lhe esteja associada, de preferência objectivamente demonstrável, (ECG de esforço, ecocardiografia, radioisótopos). No caso de a resposta à primeira questão ser afirmativa, justifica-se uma segunda questão (*segundo patamar*): b) qual a gravidade da doença? Embora o esclarecimento desta questão possa ser encarado, também sob ângulos diversos (anatômico, funcional, prognóstico) o entendimento mais vulgar é o anatômico, geralmente referido ao número de vasos doentes e ao grau de doença obstrutiva respectivo. Finalmente, esclarecida a segunda questão, quererá saber-se (*terceiro patamar*): c) qual a topografia da doença, i.e., quais os vasos coronários doentes?

Todas estas questões foram sucessivamente analisadas no presente trabalho. Desta análise resultaram as conclusões seguintes

5.4 O autor estudou 181 doentes com doença coronária suspeita ou comprovada, observados no Hospital de S. João entre Setembro de 1992 e Julho de 1995. Destes doentes, 161 (89%) tinham enfarte do miocárdio ou *angor*. Cento e quarenta e seis doentes foram também estudados por coronariografia, 135 por ECG de esforço e 96 por cintigrafia de perfusão (MIBI), exames estes cujos resultados foram avaliados por observadores independentes. Nas provas de dobutamina foi empregue o protocolo escalonado *standard* que inclui a administração de atropina na fase final, caso não se obtenha a frequência cardíaca desejada.

5.5 A prova da dobutamina - que se revelou inconclusiva numa pequena percentagem dos doentes (7%) - foi, em geral, bem tolerada. Embora a incidência de efeitos acessórios, cardíacos e não cardíacos, seja relativamente elevada (44%), só condicionaram a interrupção prematura da prova, na experiência do autor, em cerca de 5% dos exames.

5.6 O desempenho da prova no contexto do *primeiro patamar* diagnóstico atrás referido - presença de doença coronária significativa - foi analisado tomando como referência os resultados da coronariografia e da cintigrafia de perfusão (MIBI) nos mesmos doentes, i.e., em ordem a 2 critérios diferentes, anatômico (presença de lesões obstruindo 70% ou mais do lume do vaso) e funcional (presença de isquemia, ou seja, de defeitos reversíveis da perfusão miocárdica na cintigrafia de perfusão). O autor conclui que a comparação com a coronariografia leva a resultados variáveis consoante se têm ou não em conta as alterações da contractilidade segmentar presentes, à partida, no exame ecocardiográfico basal e se estratificam os doentes quanto à presença ou ausência de enfarte do miocárdio e à gravidade da doença coronária (doença de uma única ou de duas ou mais artérias coronárias). Considerando as alterações da contractilidade segmentar presentes no ecocardiograma basal para além das induzidas pela dobutamina, a acuidade diagnóstica do método atingiu, no confronto com a coronariografia, os 89%. No caso da comparação com o MIBI, apenas as alterações segmentares induzidas foram tidas em conta, circunstância em que a acuidade diagnóstica se revelou da ordem dos 94%.

5.7 Na questão do diagnóstico da gravidade da doença coronária (*segundo patamar* diagnóstico) foram analisados vários indicadores com interesse potencial (numa equiparação aos da prova de esforço clássica, como dose do fármaco, parâmetros da resposta fisiológica, etc, etc) e tomaram-se como referência os resultados da coronariografia e o número de vasos com obstruções significativas que esta revelou. O autor conclui que embora os pacientes com lesões de 2 ou mais artérias coronárias tendam a concluir a prova, por via de uma resposta isquêmica mais precoce, (ou seja, um limiar isquêmico inferior) com frequências cardíacas e pressões sistólicas e, consequentemente, com *duplos produtos*, mais baixos do que os que têm lesões em 1 único vaso, as diferenças são demasiado pequenas para se poder inferir a gravidade da doença coronária assim definida, a partir destes parâmetros. Por outro lado, utilizando um *score* que contabiliza o número de segmentos parietais com alterações da motilidade e o grau de disfunção aparente, designado por *score* isquêmico, o autor definiu um critério de diagnóstico que permite vaticinar doença obstrutiva de 2 ou mais vasos coronários com uma probabilidade de acerto entre 78 e 100%, em 95% dos casos.

5.8 Quanto ao diagnóstico pela prova da dobutamina da topografia das lesões coronárias reveladas pela coronariografia (*terceiro patamar* diagnóstico), o autor conclui que não é possível obter um mapa topográfico completo e clinicamente aceitável das lesões coronárias com este método, limitação esta que é inerente à própria metodologia da prova que impõe a sua interrupção às primeiras manifestações de isquemia. Não obstante, a concordância entre a classificação coronariográfica e pela prova em ordem a 8 classes (sem lesões, lesões das artérias individuais e respectivas combinações) é de cerca de $64 \pm 8\%$ em 95% dos casos. No que se refere à doença das artérias individuais, as lesões significativas podem ser identificadas com os acertos médios seguintes: descendente anterior 93%, circunflexa 65% e coronária direita 78%.

5.9 Os resultados obtidos pelo autor são largamente discutidos e comparados com os da literatura, aliás ainda escassa. Referências bibliográficas: 80.

Summary and Conclusions

6.1 This dissertation registers and sums up the author's experience with the methodology of observation and study of coronary disease, namely the **stress echocardiography with dobutamine**.

6.2 In the introductory chapter, the main limitations and problems raised by the coronariography method are enumerated; then the author analyses the different non invasive laboratory methods of study of the coronary disease, i.e., the stress electrocardiography, the myocardial perfusion cintigraphy and the stress echocardiography, while describing the physiopathologic origins of each of them and referring their performance.

The conclusions of this chapter point out the fundamentals of this research project and list its methodological objectives:

1- General assessment of the process of usage of dobutamine in clinical practice, namely, side effects, the need to interrupt treatment, instances of positive, negative and non conclusive proofs, as well as the incidence of these eventualities alongside the therapy followed by patients.

2- Assessment of the diagnostic acuity of dobutamine, comparing its results with those from other diagnostic methods used in hospital during the observation and treatment of coronary patients, namely, coronariography, perfusion cintigraphy and the stress electrocardiography.

6.3 The issue of diagnostic acuity was studied by the author on the grounds of the following reflections:

On the whole, the coronary disease diagnostic is made out of the observation of manifold demands. Each of these corresponds to a clinically relevant question. The very first of them is the following: a) Does the patient indeed suffer from a coronary pathology? This question can be faced from different perspectives, depending on anatomic, functional or other relevant criteria followed. Hence follows that we can identify a genuine pathology in the presence of a certain degree of luminal obstruction, measured by coronariography, or, otherwise, by any form of clearly associated eschemia (objectively demonstrated by stress ECG, echocardiography, radioisotopes). In the case that the answer to the first question is

positive, a second question should be asked: b) How serious is the pathology ? Even though the answer to this question can be given on the grounds of different viewpoints (anatomic, functional or prognostic ones), the most commonly followed is the anatomical, which generally associated with the number of sick vessels and their level of obstruction. Finally, one would need to know: c) Which is the topography of the pathology, i.e., which are the sick coronary vessels ?

All these questions were successively analysed in this research project. From the analysis of the data we came to the following conclusions:

6.4 There were 181 patients studied at Hospital S.João, Porto, from September 1992 to July 1995, suffering from suspected or proved coronary disease. Amongst these patients, 161 (89%) suffered from myocardial infarct or angor. There were 146 patients studied by coronariography, 135 by effort ECG and 96 by cintigraphy of perfusion (MIBI). All the results were analysed by independent observers. For the dobutamine tests we used the standard progressive protocol that includes that administration of atropine during the final phase, if the desired cardiac frequency is not reached.

6.5 The dobutamine test - that showed to be inconclusive in a small number of cases (7%), was generally well tolerated. Even though the incidence of secondary effects, cardiac or otherwise, was relatively high (44%), they only lead to premature interruption of 4% of the tests.

6.6 The performance during the test in the context of the **first diagnostic stage** already referred - presence of significant coronary pathology - was also analysed taking as reference the results from coronariography and of perfusion cintigraphy (MIBI) from the same patients, i.e., following two different criteria, anatomical (presence of lesions obstructing 70% or more of the lumen of the vessel) and functional (presence of ischemia, reversible effects of the myocardial perfusion during the perfusion cintigraphy). It was possible to conclude that the comparison with the coronariography produces variable results depending on whether we take into consideration the segmental alterations of contractility present in the basal echocardiography, the stratification of the patients according to the presence or absence of myocardial infarct and the severity of the coronary disease (disease of a single or multiple coronary arteries). Considering the alterations of segmental contractility present in the basal echocardiography, excluding those induced by dobutamine, the diagnostic acuity of the method in comparison with the coronariography, reached 89%. In the case of comparison with the MIBI, only the induced segmental alterations were taken into account, which lead to a diagnostic acuity of 94%.

6.7 On the question of the diagnosis of the severity of the coronary disease (**second diagnostic stage**) there were a number of potential indicators analysed (as for the classic effort test, including the dose of the drug, parameters of physiological response, etc, etc)

taking as a reference the results from the coronariography and the number of vessels with significative obstructions. It was possible to conclude that although the patients with lesions of 2 or more coronary arteries tend to conclude the test, due to an early ischemic response (a lower ischemic maximum), with cardiac frequencies and systolic pressures, consequently, with double products, much lower than those with lesions in only 1 vessel. However, the differences are too small to be able to infer the gravity of the coronary disease from these parameters. On the other hand, using a score that includes the number of parietal segments with alterations of motility and the degree of apparent disjunction, designated by ischemic score, it was possible to define a diagnostic criteria that allows the prediction of an obstructive disease of 2 or more coronary vessels with a probability accuracy between 78 and 100% in 95% of the cases.

6.8 In relation to the diagnosis by the dobutamine test of the topography of the coronary lesions revealed by the coronariography (**third diagnostic stage**), we came to the conclusion that it was not possible with this method to obtain a complete topographical map which was clinically acceptable and represented the coronary lesions, an inherent limitation of the method which dictates an interruption of the test once the first signs of ischemia appear. Nevertheless, there was agreement in the classification by coronariography and the test in 8 classes (no lesions, lesions of the individual arteries and respective combinations) was $64 \pm 8\%$ in 95% of the cases. In relation to the disease of individual arteries, the significative lesions can be identified as follows: anterior descendent 93%, circumflex 65% and right coronary 78%.

6.9 The results obtained in this work are extensively discussed and compared with the few already published. Bibliographic references: 80.

Résumé et conclusions

7.1 Cette dissertation résume et enregistre l'expérience de l'auteur avec la méthode d'étude de la maladie coronarienne, **l'échocardiographie de surcharge par la dobutamine**.

7.2 Dans l'introduction, après avoir signalé les principales limitations de la coronairographie, une technique généralement acceptée comme *gold standard* l'auteur analyse plusieurs méthodes de laboratoire pour l'étude de la maladie coronarienne, l'électrocardiographie d'effort, la cintigraphie de perfusion myocardique et l'échographie de surcharge, en décrivant les fondements physio-pathologiques de chacune et en pointant leurs respectives performances.

La conclusion de ce chapitre explicite les fondements de cette recherche et la définition de ses objectifs, à savoir:

1^{er} évaluer des aspects généraux du test de la dobutamine dans la pratique clinique, notamment en ce qui concerne les effets secondaires, les raisons de l'interruption de l'examen, la fréquence d'épreuves positives, négatives et inconclusives et finalement, les relations de ces résultats avec la thérapie à laquelle les patients étaient soumis.

2^{ème} évaluer l'acuité diagnostique du test de la dobutamine, en comparant ses résultats avec ceux des autres méthodes de diagnostic utilisées dans l'institution hospitalaire pour l'étude du malade coronarien, v.g., la coronairographie, la cintigraphie de perfusion et l'électrocardiographie d'effort.

7.3 La question de l'acuité diagnostique de la méthode a été analysée par l'auteur à partir des réflexions suivantes:

Normalement, on peut faire le diagnostic de maladie coronarienne selon différents niveaux de détail et d'exigence. À chaque niveau ou *étage* correspond une question cliniquement pertinente. La première en est: a) le patient est-il atteint ou pas d'une maladie coronarienne significative? Cette question peut être envisagée de différents points de vue selon le critère anatomique, fonctionnel ou autre qui soit sous-jacent au qualificatif *significative*. Ainsi comprendra-t-on par maladie significative un certain degré d'obstruction luminale, quantifiable par coronairographie, ou alors quelque expression d'ischémie qui lui soit associée, de préférence objectivement démontrable (ECG d'effort,

échocardiographie, exploration radio-isotopique). Au cas où la réponse à la première question serait affirmative, une seconde s'en suivrait (*second étage*): b) quelle est la gravité de la maladie? Bien que la réponse à cette question puisse être envisagée également à partir de points de vue différents (anatomique, fonctionnel, pronostique), celui que l'on prend normalement c'est le critère anatomique généralement référé au nombre de vaisseaux malades et à leur degré de maladie obstructrice. Finalement, la deuxième question réglée, on devra poser la question suivante (*troisième étage*): c) quelle est la topographie de la maladie, i.e., quels sont les vaisseaux malades?

Tous ces questions ont été successivement analysées dans cette dissertation. De cette analyse découlent les conclusions suivantes:

7.4 L'auteur a étudié 181 patients atteints de maladie coronarienne soupçonnée ou prouvée, observés à l'Hôpital de São João entre Septembre 1992 et Juillet 1995. Parmi eux, 161 (89%) étaient atteints de l'infarctus du myocarde ou *angor*. Cent-quarante-six malades ont été examinés aussi par la coronarographie, 135 par ECG d'effort et 96 par cintigraphie de perfusion (MIBI). Les résultats de ces examens ont été évalués par des observateurs indépendants. Pour ce qu'il en est des tests de dobutamine l'auteur a utilisé le protocole échelonné standard qui comprend l'administration d'atropine dans la phase finale, au cas où la fréquence cardiaque n'atteint pas la souhaitée.

7.5 Le test de dobutamine - que s'est avéré inconclusif dans un petit pourcentage des malades (7%) - a été généralement bien toléré. Quoique l'incidence des effets secondaires, cardiaques, soit relativement élevée (44%), ceux-ci n'ont conduit à l'interruption prémature du test, dans l'expérience de l'auteur, qu'en 5% des examens environ.

7.6 La performance de l'épreuve dans le contexte du **premier étage diagnostique** référé avant - présence de maladie coronarienne significative - a été analysée par rapport aux résultats de la coronarographie et de la cintigraphie de perfusion (MIBI) dans les mêmes malades, i.e., en fonction de deux critères différents, l'anatomique (présence de lésions entravant 70% ou plus du lumen du vaisseau) et le fonctionnel (présence de ischémie, c'est-à-dire, de défauts réversibles de la perfusion myocardique dans la cintigraphie de perfusion). L'auteur en tire la conclusion que la comparaison avec la coronarographie conduit à des résultats variables selon que l'on tient en compte ou non les altérations de contractilité segmentaire présentes au départ dans l'examen échocardiographique de base et que l'on range les malades selon la présence ou l'absence d'infarctus du myocarde et selon la gravité de la maladie coronarienne (maladie d'une seule ou de deux artères coronaires ou plus). En considérant les altérations de la contractilité segmentaire présents dans l'échocardiogramme de base, outre celles inférées par la dobutamine, l'acuité diagnostique de la méthode a atteint, dans la confrontation avec la coronarographie, le 89%. En ce qui concerne la comparaison avec le MIBI, seules les altérations segmentaires inférées ont été tenues en compte, ce qui a révélé une acuité diagnostique de l'ordre du 94%.

7.7 Pour le diagnostic de gravité de la maladie coronarienne (**second étage diagnostique**), ont été analysés plusieurs indicateurs à intérêt potentiel (tout comme pour ceux du test d'effort classique, y compris le degré du stress, i.e., la dose de médicament, paramètres de réponse physiologique, etc., etc.) et ont été pris comme référence les résultats de la coronairographie et le nombre de vaisseaux à obstructions significatives que celle-ci a révélé. L'auteur en tire la conclusion que, bien qu'il ait une tendance à ce que les patients souffrant de lésions de deux artères coronaires ou davantage, concluent le test à travers une réponse ischémique précoce (c'est-à-dire un seuil ischémique inférieur), avec fréquences cardiaques et pressions systoliques et, par conséquent, avec des *produits doubles*, plus bas que ceux souffrant de lésions dans un seul vaisseau, les différences sont trop petites pour qu'on puisse en inférer la gravité de la maladie coronaire définie à partir de ces paramètres. De l'autre côté, en utilisant un *score* qui comptabilise le nombre de segments pariétaux avec altérations de la motilité et le degré de disfonction apparent, désigné *score* ischémique, l'auteur a défini un critère de diagnostic qui permet de déterminer une maladie obstructrice de deux vaisseaux coronaires ou plus dont la probabilité d'exactitude se situe entre 78 et 100%, 95% des fois.

7.8 Quant au diagnostic par le test de la dobutamine de la topographie des lésions coronaires mises en évidence par la coronairographie (**troisième étage diagnostique**), la conclusion de l'auteur en est que cette méthode ne permet pas d'obtenir une carte topographique complète et cliniquement acceptable des lésions coronaires, ce qui est une limitation inhérent à la méthodologie du test elle même qui impose son interruption aux premières manifestations d'ischémie. Malgré cela, l'accord entre la classification coronairographique et celle de l'épreuve en huit classes (sans lésions, lésions des artères individuelles et leurs combinaisons) est d'environ $64 \pm 8\%$ en 95% des cas. En ce qui concerne la maladie des artères individuelles, les lésions significatives peuvent être identifiées avec les valeurs prédictives suivantes: descendant antérieur 93%, circunflex 65% et coronaire droite 78%.

7.9 Les résultats obtenus par l'auteur sont largement discutés et comparés avec ceux de la littérature, encore pas très abondante. Références bibliographiques: 80.

VI Bibliografia

1. Detre KM, Wright E, Murphy ML, *et al.* Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation* 1976;52:979-86.
2. Galbraith JE, Murphy ML, Soyza N. Coronary angiogram interpretation: interobserver variability. *JAMA* 1979;240:2053-6.
3. White CW, Creighton BW, Donald BD, *et al.* Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-824.
4. Bogaty P, Dagenais G, Cantin B, *et al.* Prognosis in patients with a strong positive exercise electrocardiogram. *Am J. Cardiol* 1989;64:1284-8.
5. Mark DB, Hlatky MA, Harrel FE, *et al.* Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern. Med.* 1987;106:793-800.
6. Hollenberg M, Budge WR, Wisneski JA, *et al.* Treadmill score quantifies electrocardiographic response to exercise and improves test accuracy and reproducibility. *Circulation* 1980;61:276-85.
7. Detrano R, Froelicher VF. Exercise testing: uses and limitations considering recent studies. *Progr Cardiovasc Dis* 1988;31:173-204.
8. Cohn K, Kamm B, Feteih N, *et al.* Use of treadmill score to justify ischemic response and predict extent of coronary disease. *Circulation* 1979;59:286-296.
9. Marwick T. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg* 1992;47:1-5.
10. Iskandrian AS, Heo J. Nuclear Cardiac Imaging. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:953-64.
11. Gordon DG, Pfisterer M, Williams R, *et al.* The effect of diaphragmatic attenuation of 201-Tl images. *Clin Nucl Med* 1979;4:150-5.
12. Stolzenberg J, Kaminsky J. Overlying breast as a cause of false-positive thallium scans. *Clin Nucl Med* 1978;3:229-35.

-
13. Berman DS. Technetium-99m myocardial perfusion imaging agents and their relation to thallium-201. *Am J Cardiol* 1990;16:1E-4E.
 14. Heo J, Hermann GA Iskandrian A, *et al.* New myocardial perfusion agents: description and applications. *Am Heart J* 1988;115:1111-7.
 15. Budinger TF. Physical attributes of single photon tomography. *J Nucl Med* 1980;21:579-92.
 16. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, *et al.* Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristics analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:600-12.
 17. Araújo LI, Lammertsma AA, Rhodes CG, *et al.* Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography. *Circulation* 1991;83:875-85.
 18. Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, *et al.* Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. *Am J Cardiol* 1979;43:200-8.
 19. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, *et al.* Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-8.
 20. Marwick T, Go RT, MacIntyre W, *et al.* Comparison of myocardial perfusion imaging using positron emission tomography and single photon emission computed tomography: frequency and causes of discrepant results. *Eur Heart J* 1991;12:1064-9.
 21. Tamaki N, Nyonekura Y, Yamashita K, *et al.* Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;62:202-8.
 22. Tamaki N, Nyonekura Y, Yamashita K, *et al.* SPECT thallium-201 tomography and positron tomography using N-13 ammonia and F-18 fluorodeoxyglucose in coronary artery disease. *Am J Cardiac Imaging* 1989;3:3-7.
 23. Schelbert HR. Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability. *Circulation* 1991; 84 (suppl I):122-31.
 24. Ritchie JL, Zaret BL, Strauss HW, *et al.* Myocardial imaging with Thallium-201. A multicenter study in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1978;42:345-9.
 25. Maddahi J, Garcia EV, Berman DS, *et al.* Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of Thallium-201. *Circulation* 1981;64:924-35.

-
26. Armstrong WF. Echocardiography in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;30:267-288.
 - 26^a. Picano Eugenio. Stress echocardiography. Berlin: Springer-Verlag, 1994:21.
 27. Wann LS, Faris JV, Childress RH, *et al.* Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979;60:1300-1308.
 28. Fletcher G, Schlant R. The Heart. New York: McGraw-Hill Inc, 1994:431.
 29. Ryan T, Segar DS, Sawada SG, *et al.* Detection of coronary disease with upright bicycle exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:186-97.
 30. Ryan T. Bicycle stress echocardiography. *Echocardiogr* 1992;9:107-116.
 31. Feigenbaum H. Evolution of stress testing. *Circulation* 1992;85:1217-8.
 32. Crawford MH. Coronary Artery Dis 1991;2:531-5.
 33. Pierard LA, Delansheere CM, Berthe C, *et al.* Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy. Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31.
 34. Cohen JL, Chan KL, Jaarsma W, *et al.* Arbutamine echocardiography: efficacy and safety of new pharmacologic stress agent to induce myocardial ischemia and detect coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1168-75.
 35. McGillem MJ, DeBoe SF, Friedman HZ, *et al.* The effects of dopamine and dobutamine on regional function in the presence of rigid coronary stenoses and subcritical impairments of reactive hyperemia. *Am Heart J* 1988;115:970-7.
 36. Tuttle RR, Mills J. Dobutamine: development of new catecholamine to selective increase of cardiac contractility. *Circulat Res* 1975;36:185-96.
 37. Ruffolo RR. Review: the pharmacology of dobutamine *Am J Med Sc* 1979;294:244-8.
 38. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, *et al.* Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
 39. Smart SC, Sawada SC, Ryan T, *et al.* Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after trombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405-15.

-
40. Barilla F, Gheorghiade M, Alam M, *et al.* Low-dose dobutamine in patients with acute myocardial infarction identifies viable but not contractile myocardium and predicts the magnitude of improvement in wall motion abnormalities in response to coronary revascularization. *Am Heart J* 1991;122:1522-31.
 41. Afridi I, Main ML, Grayburn PA, *et al.* Accuracy of dobutamine echocardiography for detection of myocardial viability in patients with an occluded left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:455-9.
 42. Picano E, Distanto A, Masini M, *et al.* Dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;56:542-6.
 43. Picano E. Dipyridamole echocardiography test: Historical background and physiological basis. *Eur Heart J* 1989;10:365-76.
 44. Fung AY, Gallagher PD, Buda AJ. The physiological basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;76:943-51.
 45. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, *et al.* Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-606.
 46. Macedo F. Utilidade da Ecocardiografia Doppler para o estudo e avaliação dos doentes com cardiopatia valvular (provas de aptidão pedagógica FMP, 1990).
 47. Macedo F, Martins L, Fernandes R, *et al.* Exercise echocardiography and planar technetium-99m MIBI: A comparative study. Proceedings of International Workshop on the role of cardiac ultrasound in major cardiac syndromes 1993:37 (abs).
 48. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, *et al.* Stress echocardiography and Human Factor: The importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:666-9.
 - 48a. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T *et al.* Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-6.
 49. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said EM, *et al.* Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;70:41-6.
 50. Salustri A, Fioretti PM, Pozzoli M, *et al.* Dobutamine Stress echocardiography: its role in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1992;13:70-77.
 51. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, *et al.* Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83:1605-14.

-
52. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
 53. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, *et al.* Dobutamine stress echocardiography: Correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1197-202.
 54. Bourdillon PDV, Broderick TM, Sawada SG, *et al.* Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:398-407.
 55. Macedo F, Martins L, Maciel MJ, *et al.* Evaluation of left ventricular function after myocardial infarction: Two-dimensional echocardiography versus radionuclide angiography - study of 50 patients. *Acta Cardiol* 1991;156:39-42.
 56. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, *et al.* Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1311-18.
 57. Marwick T, D'Hondt AM, Baudhuin T *et al.* Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: Combination with echocardiography, scintigraphy or both? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:159-167.
 58. Pellikka P, Roger V, Oh JK, *et al.* Stress echocardiography. Part II Dobutamine stress echocardiography: Techniques, implementation, clinical applications and correlations. *Mayo Clinic Proc* 1995;70:16-27.
 59. Previtali M, Lanzarini L, Ferrario M, *et al.* Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991;838 (suppl III)-27-31.
 60. CASS principal investigators and their associates. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery, survival data. *Circulation* 1983;68:939-50.
 61. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960;20:37-40.
 62. Landis JR, Koch CG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159.
 63. Fletcher G, Schlant R. *The Heart*. New York: McGraw-Hill Inc, 1994:435.
 64. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:1269-73.

-
65. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, *et al.* Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986;58:1167-72.
 66. Marwick T, Willemart B, D' Hondt AM, *et al.* Selection of the optimal non-exercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion: Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and Tc-99m MIBI single photon emission tomography. *Circulation* 1993;87:345-54.
 67. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1203-11.
 68. Hoffmann R, Lethen H, Kleinhans E, *et al.* Comparative evaluation of bicycle and dobutamine stress echocardiography with perfusion scintigraphy and bicycle electrocardiogram for identification of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:555-9.
 69. Panza J, Redolfo C, Laurienzo J, *et al.* Relation between ischemic threshold measured during dobutamine stress echocardiography and known indices of poor prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2095-101.
 70. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, *et al.* Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73:456-9.
 71. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, *et al.* Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography, experience in 1118 patients. *Circulation* 1993;88:15-19.
 72. Secknus MA, Marwick TH. Evaluation of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1234-40.
 73. Martin TW, Seaworth JF, Jonhs JP, *et al.* Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography. *Clin Cardiol* 1992;15:641-6.
 74. Forster T, McNeill AJ, Salustri A, *et al.* Simultaneous dobutamine stress echocardiography and technetium-99 isonitrile single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1591-6.
 75. Bartel AG, Behar VS, Peter RH, *et al.* Graded exercise test in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 1974;49:348-65.
 76. Diamond GA, Hirsch M, Forrester JS, *et al.* Application of information theory to clinical diagnostic testing. The electrocardiographic stress test. *Circulation* 1981;63:915-21.

Cohen JL, Ottenweller JE, George AK, *et al.* Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:1226-31.

78. Takeuchi M, Araki M, Nakashima Y, *et al.* Comparison of dobutamine stress echocardiography and stress thallium ²⁰¹ single-photon emission computed tomography for detecting coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:593-602.