

Utilização de Contraste Ecocardiográfico na Insuficiência Coronariana

Fernando A. P. Morcerf

Rio de Janeiro, RJ

Embora existam métodos capazes de avaliar o fluxo coronário, não há ainda nenhum que estude facilmente o fluxo miocárdico *in-vivo*. Métodos como o uso de isótopos radioativos (^{201}Tl) mostram apenas a diferença de perfusão miocárdica entre regiões do ventrículo esquerdo (VE) e não avaliam a distribuição transmural desta perfusão.

Ultimamente, diversos trabalhos têm mostrado que é possível analisar a perfusão miocárdica, utilizando-se da alta capacidade refletora de microbolhas de ar injetadas em uma artéria coronária. Ao se espalhar pela rede capilar, as microbolhas intensificam os ecos do segmento miocárdico suprido pela coronária.

Perfusão miocárdica por microbolhas

Gramiak e Shah ¹ em 1968 mostraram que a injeção de solução agitada de *cardiogreen* na circulação produzia intensa nuvem de ecos, que podia ser seguida pela ecocardiografia de acordo com direção do fluxo. Esta nuvem, ou aumento de contraste, era devido a existência de bolhas de ar na solução. A grande diferença de densidade entre o ar e o líquido faz com que as bolhas sejam refletoras de ultra-som. Como as bolhas em suspensão se deslocam junto com o sangue, produz-se então um contraste ecocardiográfico. Este método foi muito utilizado no início da ecocardiografia para identificação de estruturas cardíacas ², avaliação de regurgitação valvar ³, além de estudar a direção de fluxo sanguíneo em cardiopatias congênitas ⁴. As bolhas podem ser obtidas com a agitação manual de algumas soluções, porém geralmente têm diâmetro muito grande e obstruem a circulação sanguínea nos capilares ⁵, impedindo a sua utilização para o estudo da circulação coronária. Contudo, a sonificação de diversas substâncias diferentes, como por exemplo albumina a 5%, renografina, manitol, etc, mostrou que era possível se obter microbolhas em soluções estáveis com diâmetro inferior a 10μ ^{6,7} que não obstruem a circulação capilar, podendo ser utilizadas para avaliação da perfusão miocárdica. A sonificação nada mais é que a utilização de um aparelho denominado

sonificador que através de uma agitação ultra-sônica com frequência de 20KHz produz cavitação e formação de microbolhas nas soluções.

O estudo da perfusão miocárdica com microbolhas iniciou-se com os trabalhos de DeMaria e col ⁸, Armstrong e col ⁹ e Tei e col ¹⁰, com injeções de microbolhas diretamente nas coronárias de cães e demonstração de acentuação do contraste ecográfico das paredes miocárdicas supridas pela coronária estudada. Enquanto as microbolhas estão no interior da artéria coronária elas não são vistas, quando se espalham na rede capilar é que se acentua o contraste. Deste modo, toda a parede miocárdica suprida pela coronária se "acende", indicando exatamente qual é a área miocárdica suprida por uma determinada coronária.

As microbolhas se comportam na microcirculação como as hemácias ¹¹. Possuem a mesma distribuição intravascular, velocidade, tempo de trânsito entre a arteríola e a vênula e repartição do fluxo nas bifurcações dos vasos, podendo, portanto, ser utilizadas como um indicador do fluxo sanguíneo semelhante a uma hemácia marcada. Elas diferem das hemácias apenas quando a velocidade de circulação é aumentada por vasodilatação. Nesta situação, as microbolhas aumentam menos de velocidade do que as hemácias e têm distribuição intravascular diferente, sendo mais concentrada no centro do vaso, além de tenderem a grudar no endotélio.

Após a injeção intracoronária, o contraste da parede do VE aumenta rapidamente, atinge um pico máximo e diminui gradativamente, seguindo a forma de uma curva de *washout*. Isto pode ser medido por vídeo-densitometria, obtendo-se uma curva de intensidade-tempo que permite aplicar os conhecimentos da técnica de diluição de um indicador para análise de fluxo miocárdico. Com esta curva, avaliam-se diversos parâmetros que guardam certa relação com o fluxo miocárdico. Estes parâmetros podem ser classificados: 1) aqueles que avaliam a forma de aparecimento do contraste ^{12,14}, como o pico máximo de intensidade e o tempo entre o aparecimento do contraste e o pico máximo; 2) aqueles que avaliam a curva descendente de *washout* ^{14,15}, como o tempo de queda entre o pico máximo e sua metade (T1/2) e o tempo entre o início da curva e a metade do pico máximo; e 3) aqueles que avaliam toda a curva ^{12,14-16}, como a sua duração total e a área sob a curva (integral intensidade-tempo).

Os diversos trabalhos que correlacionam os parâmetros da curva de intensidade-tempo com o fluxo coronário ou miocárdico têm apresentado resultados muitas vezes

contraditórios. É bom lembrar que na realidade a curva de intensidade-tempo não é o mesmo que uma curva de diluição de um indicador. Nesta, um indicador em quantidade conhecida é injetado na entrada (artéria) de um tecido que se deseja investigar a perfusão e medido na saída (veia). Na curva de intensidade-tempo, o indicador (microbolhas) é avaliado durante sua passagem pelo miocárdio e não pelo seu aparecimento no sistema venoso. Além disto, o indicador não é medido de uma forma absoluta, mas sim pelo seu incremento na intensidade do contraste ecocardiográfico. Um maior contraste porém, não indica necessariamente melhor fluxo. O tamanho das microbolhas (quanto maior mais contrastantes) e o seu número presente na solução, o volume injetado, além da distribuição não homogênea destas microbolhas nas artérias coronárias são fatores que afetam a análise da curva intensidade-tempo. Teoricamente, devido a grande variação dos diâmetros das microbolhas presentes em uma solução sonificada, uma microbolha com um diâmetro grande, portanto muito refletora, em um capilar com pouco fluxo irá produzir mais contraste do que inúmeras bolhas de menor diâmetro em um capilar com muito fluxo. Se alguma microbolha for maior que a média das hemácias, ela pode ficar agarrada ou passar mais lentamente nos capilares, o que altera significativamente o T1/2 já que este tempo pressupõe uma passagem das bolhas ininterrupta pelos capilares.

A velocidade de injeção também influencia praticamente todos os parâmetros, sendo importante fator limitante. O ganho, rejeição, profundidade, ângulo de incidência, atenuação, resolução da aparelhagem, manejo da escala de cinzas (falta de linearidade entre a concentração de microbolhas e o contraste da imagem ecográfica) (266) também são variáveis importantes. Deve-se portanto considerar a grande variação dos parâmetros analisados nas curvas de intensidade-tempo entre diferentes injeções no mesmo paciente¹⁷.

Alguns investigadores^{14,18} encontraram boa correlação entre as medidas obtidas com a curva de intensidade-tempo e o fluxo coronário avaliado por fluxômetros eletromagnéticos em cães. Para Ten Cate e col¹⁴ o pico de intensidade não guarda relação com o fluxo coronário, o T 1/2 aparenta ser o melhor indicador deste fluxo.

Kaul e col¹⁹ notaram pouca correlação entre o pico máximo de intensidade e o fluxo miocárdico. Havia melhor correlação quando as medidas referentes à largura (tempo de trânsito) da curva intensidade-tempo eram consideradas, de modo que quanto maior o fluxo menor o tempo de trânsito. Keller e col¹⁶ também não acharam boa correlação entre o pico máximo, ou mesmo do tempo de trânsito, e o fluxo coronário. Para estes autores, o melhor parâmetro era a área sob a curva. Outros autores^{12,16} não encontraram boa correlação entre nenhuma das medidas obtidas através de uma curva de intensidade-

tempo e o fluxo miocárdico em termos absolutos avaliado por microesferas radioativas. Porém, a modificação do fluxo miocárdico, para mais ou para menos, pode ser percebida por uma variação no mesmo sentido e intensidade do pico máximo na curva de intensidade-tempo^{13,20}. Para Kaul e col¹⁸ mesmo esta variação de fluxo não é bem percebida pelo pico máximo já que maiores velocidades de fluxo diluem as microbolhas injetadas, o que produz menos contraste, um efeito oposto ao esperado com o aumento do fluxo miocárdico. Estes achados divergentes no que concerne aos diferentes parâmetros analisáveis na curva intensidade-tempo podem ser devido a diversos fatores como visto acima, dentre eles a velocidade e força da injeção intracoronária, diâmetro das microbolhas, volume da injeção, substância utilizada, mistura inadequada das bolhas com o sangue, concentração variável das microbolhas nas soluções, atenuação do ultra-som, efeito de sombra acústica, direcionamento preferencial para a artéria coronária descendente anterior (DA) ou para a circunflexa (Cx) nas injeções em tronco coronário (TCE), etc.

Perfusão normal em humanos

Há poucos trabalhos demonstrando o aspecto normal de perfusão miocárdica avaliado pelas microbolhas no homem. Feinstein e col²¹ mostraram o padrão de perfusão em 14 indivíduos normais que tinham feito coronariografia. Nossa experiência em um grupo de 67 pacientes submetidos à cinecoronariografia que apresentavam coronárias normais²², mostrou que em um laboratório de hemodinâmica, numa situação de rotina, a avaliação dependente da curva de *washout* não é confiável. Entre muitas razões estão as diferentes posições da ponta do cateter em relação ao óstio coronário, tempo variável entre a sonificação da solução e a injeção fazendo assim que haja uma concentração diferente de microbolhas entre as injeções e, principalmente, a dificuldade de padronização da força da injeção.

Neste grande grupo de normais, a característica do aparecimento das microbolhas no miocárdio é de um aumento de contraste da parede do VE irrigada pela artéria coronária injetada, detectado simultaneamente em toda a espessura da parede. Ou seja, as porções subendocárdicas, subepicárdicas e mesocárdicas são contrastadas praticamente ao mesmo tempo. Não há demora também entre o aparecimento do contraste entre segmentos distantes das paredes irrigadas por uma mesma coronária, isto é, quando injetamos em TCE, por exemplo, o contraste aparece simultaneamente na parede anterior (dependente da DA) e na parede póstero-lateral (dependente da Cx). O limite da região contrastada é bastante nítido, delimitando precisamente a área miocárdica perfundida pela coronária injetada. Normalmente não há superposição de segmentos perfundidos por diferentes

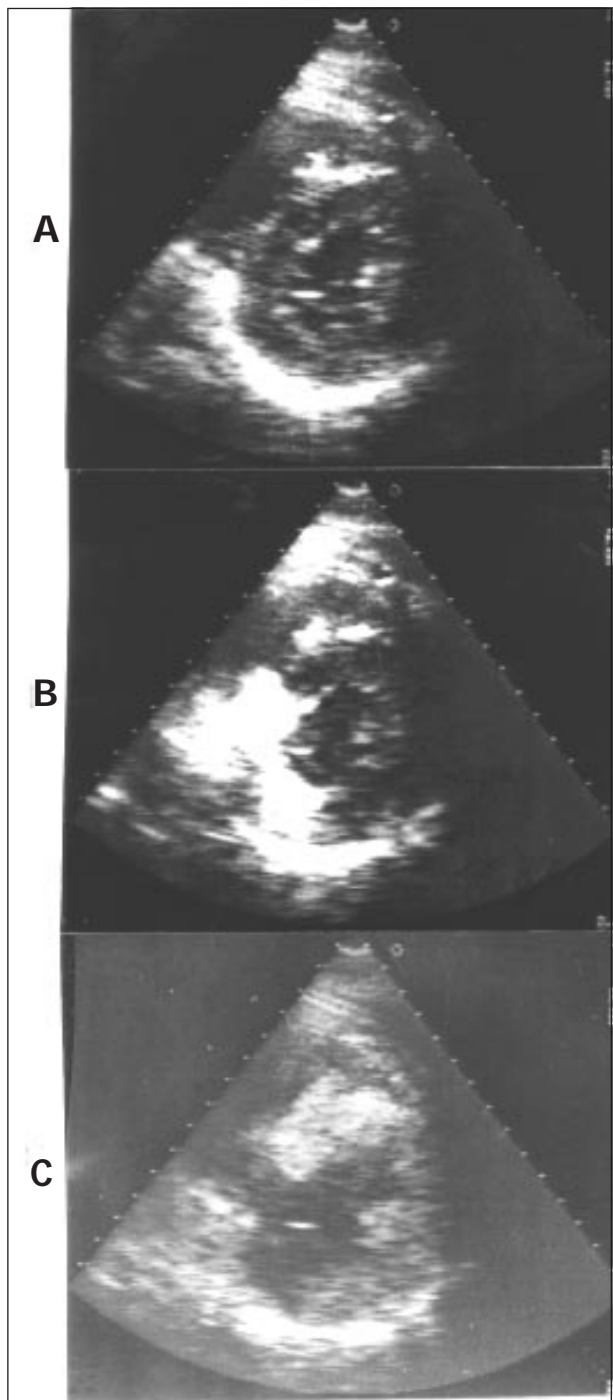


Fig. 1 - A) Corte transverso do VE antes da injeção de microbolhas; B) após injeção de microbolhas na coronária direita. Notem o maior contraste do septo e parede inferiores; C) com a injeção na coronária esquerda o septo anterior e as paredes anterior, ântero-lateral e póstero-lateral apresentam aumento de contraste. A região suprida pela coronária direita permanece sem contraste.

coronárias, isto é, uma injeção em artéria da coronária direita (CD) contrasta uma área da parede que não é contrastada quando a injeção é feita na artéria coronária esquerda (CE). Nesta situação, a área da outra coronária não injetada aparece como uma “imagem negativa” (fig. 1). Nenhum segmento das paredes do VE deve ficar sem aumento de contraste após injeção nas duas coronárias.



Fig. 2 - Paredes perfundidas pela coronária esquerda (A) e coronária direita (B).

A figura 2A mostra as regiões das paredes do VE perfundidas pela CE e a figura 2B pela CD em 67 indivíduos normais. Vemos que a injeção em CE opacifica o septo interventricular anterior, a parede anterior e a ântero-lateral em 100% dos pacientes, a parede pósterolateral em 97%, a posterior em 16% e o septo posterior em 18% dos pacientes. A injeção em CD não opacifica em nenhum indivíduo normal o septo interventricular anterior, a parede anterior ou a ântero-lateral. A parede pósterolateral é perfundida em 3% dos pacientes, a posterior em 79% e o septo posterior em 76%. O músculo papilar ântero-lateral é perfundido pela CE em 98% e o pósteromedial pela CD em 70% dos indivíduos. Estes padrões de perfusão dependem da dominância ou não da CD.

Sinais de anormalidade de perfusão em humanos

Griffin e col²³, estudando 28 pacientes, encontraram anormalidades qualitativas na perfusão apenas daqueles com obstrução total da coronária. Quando a obstrução era importante (>70%) mas sem oclusão, estes autores não notaram nenhuma anormalidade regional na intensidade do contraste ou em sua distribuição. Nossa experiência, avaliando 277 pacientes, é que obstruções $\geq 75\%$, em uma coronária, já produzem anormalidades na perfusão miocárdica, passíveis de serem detectadas pela técnica das microbolhas²⁴. Não é imprescindível que haja oclusão total. Os sinais de perfusão anormal são²⁵:

Dupla perfusão de uma região – Se uma determinada parede do VE aumenta de contraste quando se injeta a solução com microbolhas, tanto na CD como na CE, indica que há circulação colateral para esta região^{25,26} (fig. 3). Reparem que este sinal somente pode ser avaliado caso a circulação colateral se faça entre as CE e CD e necessita injeção nas duas coronárias. Havendo circulação colateral entre a DA e a Cx, na ausência de obstrução total de uma das artérias, o aumento de contraste na região correspondente a artéria lesada irá

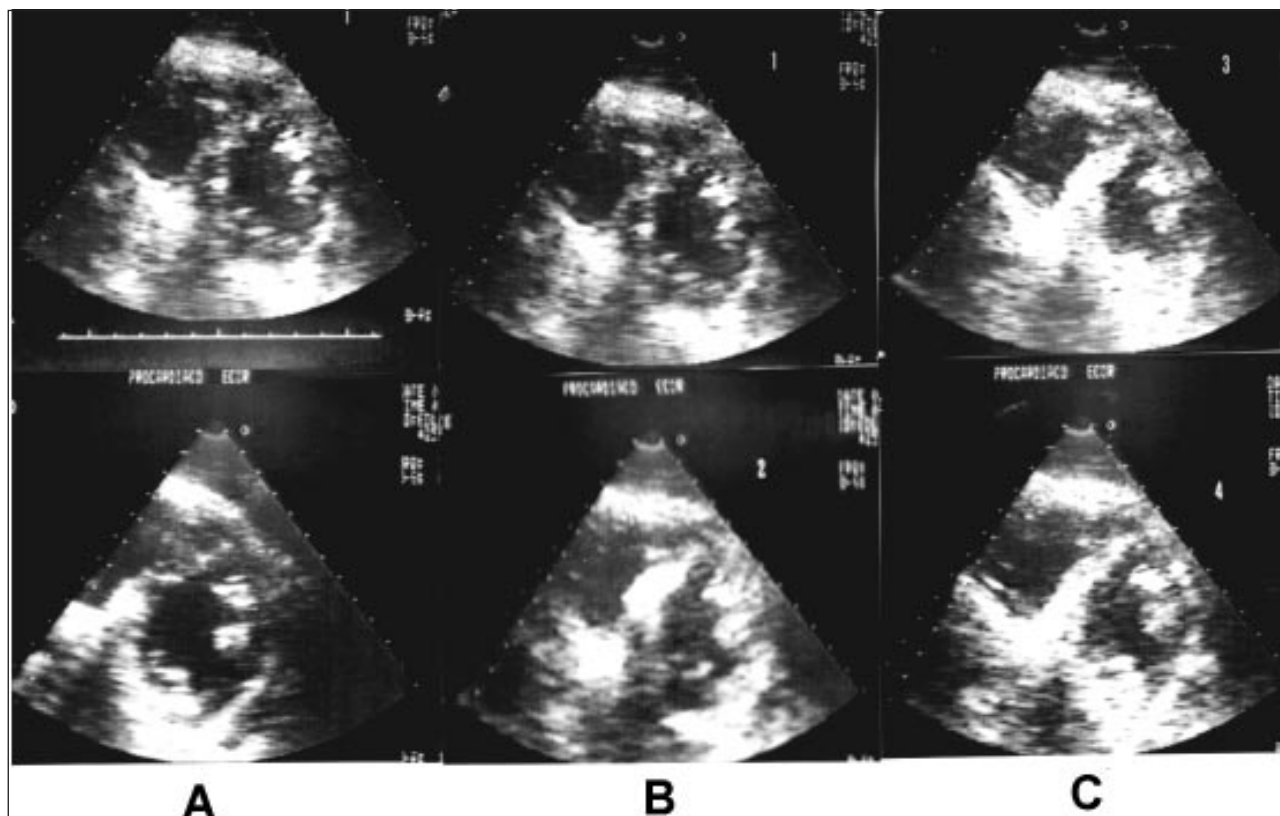


Fig. 3 - Dupla perfusão do septo e parede inferiores em paciente com obstrução de 80% da coronária direita. Após injeção na coronária direita, há aumento de contraste destas paredes como normalmente (A). A injeção em coronária esquerda produz inicialmente maior contraste nas paredes que dela dependem (B), mas logo depois as paredes dependentes da coronária direita são também contrastadas (C).

ocorrer tanto pelas microbolhas que passam através desta própria artéria como através de possíveis colaterais originadas da outra artéria. A não ser que a injeção seja seletiva na DA e na Cx, não será possível reconhecer se está havendo dupla perfusão.

Aparecimento de contraste em parede não correspondente à artéria injetada – Indica a presença de circulação colateral. Este sinal somente é válido para injeções em CD em que surge contraste no septo anterior e paredes anterior ou ântero-lateral, tendo em vista que em condições normais estas regiões nunca são perfundidas pela CD. Também será anormal caso a CD não seja dominante e apareça contraste na parede pósterio-lateral. Como o septo posterior e a parede posterior podem ter perfusão originando-se da CD ou da CE, não é possível, portanto, avaliar se está ocorrendo anormalidade de perfusão utilizando-se deste sinal.

Aparecimento inicial do contraste no endocárdio – Embora Kaul e col^{27,28} não concordem que seja possível distinguir a diferença do fluxo epicárdio/endocárdio utilizando-se de curvas de intensidade-tempo, outros autores acreditam ter demonstrado estas diferenças. Cheirif e col¹² mostraram uma redução da relação fluxo endocárdico/epicárdico utilizando-se da área sob a curva de tempo-intensidade como indicador do fluxo miocárdico nestas duas regiões e injeção de dipiridamol

como agente provocante de desvio deste fluxo. Hyamuta e col²⁹ demonstraram redução da relação do pico de contraste endocárdio/epicárdio na síndrome X em pacientes submetidos ao estudo com aceleração da frequência cardíaca por marcapasso atrial. Kemper e col³⁰ mostraram que após a oclusão total de uma coronária em cães, havia um aumento gradativo da intensidade do contraste na área isquêmica, provavelmente oriundo de circulação colateral, que era muito mais notado no subepicárdio do que no subendocárdio. Lim e col³¹, estudando pacientes durante estresse com marcapasso atrial, sugeriram que havia menor intensidade de contraste no subendocárdio comparado com o subepicárdio no segmento miocárdico dependente de uma coronária estenótica. Os achados discrepantes podem ser devidos a extrapolção de dados em cachorros para humanos, já que a circulação colateral coronária em cães é primariamente subepicárdica, enquanto nos humanos é subendocárdica. Outros fatores que podem ser considerados para esta discrepância é a quantidade e o diâmetro médio das microbolhas injetadas, quando a região estudada corresponder a DA. Caso haja muito contraste produzido por microbolhas maiores ou em grande quantidade, a maior reflexão ultra-sônica far-se-á no epicárdio da parede anterior do VE por esta ser a primeira região atingida pelo ultra-som, havendo menor contraste nas regiões endocárdicas simplesmente por atenuação da energia ultra-sônica e não por variação do fluxo nestas

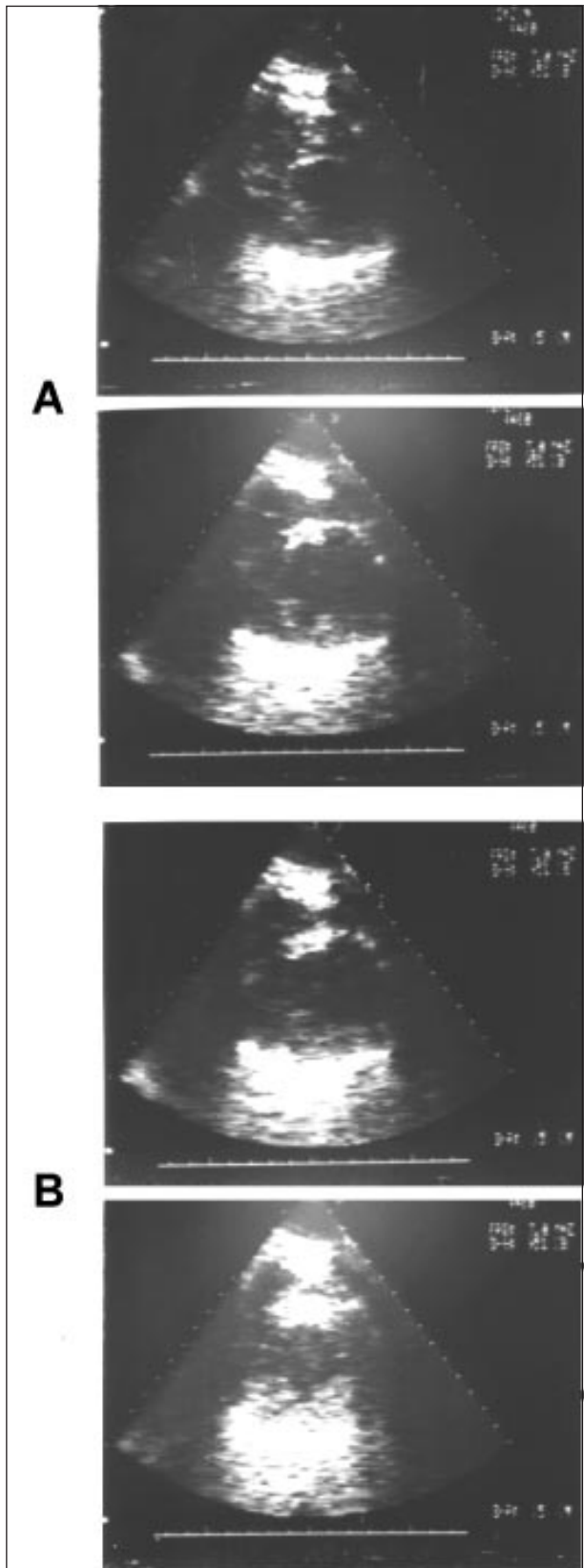


Fig. 4 - Aparecimento inicial do contraste na região endocárdica ântero-septal em paciente com obstrução de 90% da artéria descendente anterior. Com a injeção de microbolhas na coronária esquerda, há aumento do contraste na região endocárdica (A), depois na mesocárdica (B,alto) e somente mais tarde a região epicárdica é também contrastada (B,baixo).

camadas miocárdicas. Da mesma forma, quando a região estudada for a parede posterior, o endocárdio será mais contrastado do que a região pericárdica. Estes diversos autores avaliaram a intensidade diferencial do contraste entre o epicárdio e o endocárdio, mas não a diferença no tempo de aparecimento inicial do contraste. Em nossa experiência²⁴, o sinal mais freqüentemente encontrado de anormalidade na perfusão é o aparecimento do contraste primeiro na região subendocárdica, havendo uma demora de cerca de 200ms ou mais até o surgimento do contraste no subepicárdio (fig. 4). Isto provavelmente se deve a maior isquemia subendocárdica com dilatação das arteríolas de resistência nesta região, secundária a fatores locais (serotonina, prostaglandinas). Com a injeção das microbolhas na coronária, estas vão mais facilmente para onde houver menos resistência, surgindo primeiramente no subendocárdio durante a diástole. O aparecimento primeiro no subendocárdio não indica que o fluxo miocárdio regional durante ciclo cardíaco seja maior nessa região, apenas que as microbolhas surgem aí inicialmente. Durante a sístole, a resistência devida a compressão das arteríolas e capilares é muito maior na região subendocárdica, com conseqüente diminuição do fluxo local. Devido a isto, o fluxo total durante um ciclo cardíaco pode ser menor na região subendocárdica muito embora as microbolhas apareçam primeiro nesta área.

Demora no aparecimento do contraste entre regiões dependentes de uma única artéria – Normalmente a injeção de microbolhas em uma coronária produz aumento de contraste simultaneamente de todas as paredes do VE irrigadas por ela. Será um sinal de anormalidade de perfusão caso haja demora entre o surgimento do contraste em uma determinada parede e uma outra suprida pela mesma coronária (fig. 5).

Ausência de contraste em uma parede do VE – Todo e qualquer segmento de parede do VE deve apresentar aumento de contraste com a injeção de microbolhas na artéria coronária correspondente, ou na outra, caso haja circulação colateral. Se isto não acontecer indica ausência de perfusão, e que este segmento não contém miocárdio viável^{32,33} (fig. 6).

Aplicações clínicas

Avaliação da área de risco miocárdica – A área da parede miocárdica que fica contrastada após a injeção de microbolhas em uma determinada coronária corresponde à massa miocárdica perfundida por este vaso e, portanto, em risco de necrose, caso haja oclusão desta coronária^{10,34}. Esta é a única técnica *in-vivo* capaz de fornecer este tipo de informação. Mesmo a avaliação da extensão de uma parede do VE com problema contrátil ao ecocardiograma, devido à obstrução de uma coronária, não indica a área de risco, pois há uma região não

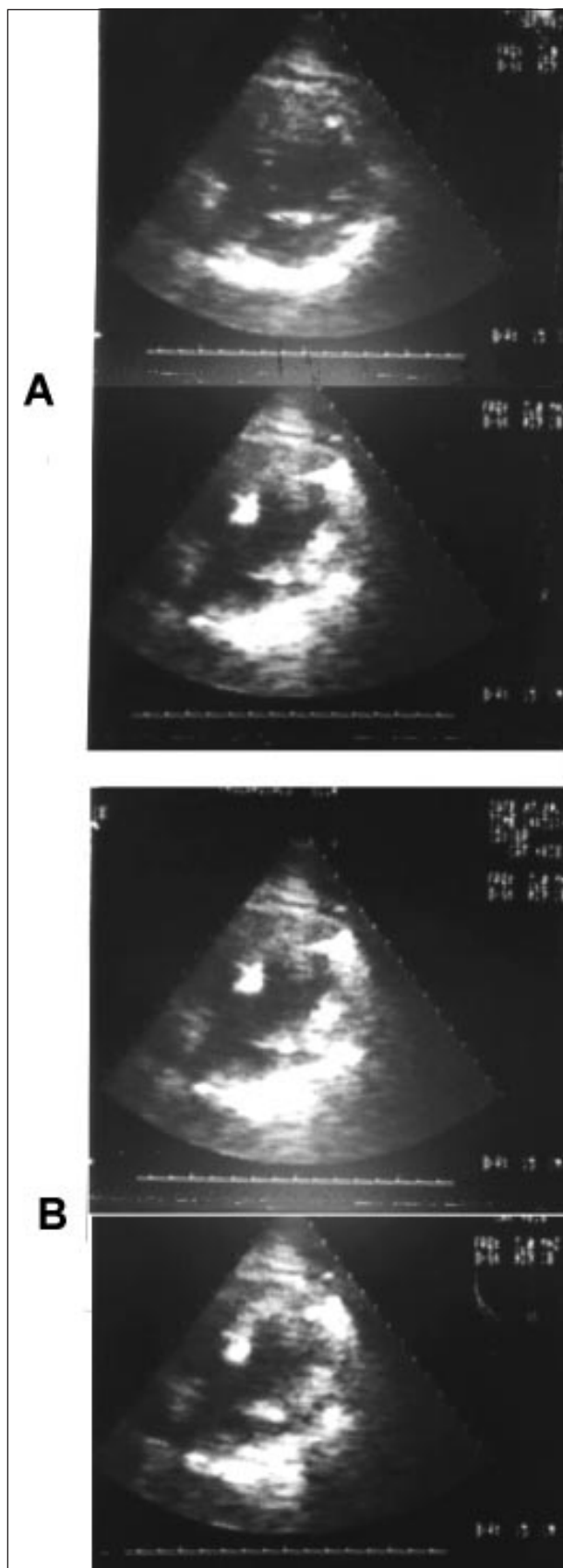


Fig. 5 - Demora no aparecimento do contraste na região ântero-septal em paciente com oclusão de 95% da descendente anterior. A injeção na coronária esquerda não contrasta parte da parede ântero-septal inicialmente (A). Esta região somente é contrastada mais tarde (B).



Fig. 6 - Ausência de contraste na parede ântero-lateral após injeção em coronária esquerda.

contrátil, porém normalmente perfundida, adjacente à área isquêmica³⁵. Como, após a oclusão coronária, a onda de necrose evolui do endocárdio para o epicárdio, a área de risco avaliada pelas microbolhas corresponde a toda espessura miocárdica. Esta área superestima a região necrosada, principalmente nas avaliações precoces. Com o passar do tempo, aproximando-se de 6h após a oclusão, o infarto já é transmural e esta superestimação é menor³⁶. A extensão circunferencial do endocárdio da área de risco porém não muda com o tempo. Ao contrário do que se imagina, a área miocárdica de perfusão de uma determinada coronária não depende apenas do tamanho da rede microvascular anatomicamente ligada a ela, mas também da intensidade do fluxo sanguíneo na artéria. Assim, uma diminuição do fluxo arterial leva também a uma redução da massa miocárdica perfundida pela artéria³⁷. A redução da área de contraste se dá exclusivamente por um encolhimento das bordas

laterais da zona de contraste.

Alguns autores determinam a área de risco não pela região miocárdica contrastada quando se injeta na artéria obstruída em questão, mas sim pela região não contrastada após injeção na outra artéria^{38,39}. As áreas de risco obtidas com estas duas formas são diferentes⁴⁰. Ela é maior quando a injeção é feita no vaso obstruído, provavelmente devido a dupla perfusão da borda da região isquêmica por colaterais. É possível que a injeção na própria artéria indique melhor a região miocárdica de sua perfusão, enquanto que a injeção na outra artéria a área de risco real.

Avaliação de viabilidade miocárdica – Ito e col³² mostraram que em pacientes dentro de 6h de um infarto agudo do miocárdio (IAM) em que se restabelece o fluxo coronário por trombólise ou angioplastia, a avaliação da perfusão miocárdica com microbolhas os divide em dois grupos: 77% têm aumento de contraste na área enfartada e 23% não, muito embora todos tivessem uma coronária pérvia após o procedimento. Um ecocardiograma realizado 28 dias após o IAM mostrou que melhorou a contratilidade das paredes significativamente, de forma mais acentuada nos pacientes em que houve perfusão pela técnica das microbolhas. Os autores concluíram que a ausência de perfusão por microbolhas nesta situação equivaleria ao fenômeno de *no-reflow*, situação conhecida na qual a lesão das células miocárdicas e da microvascularização já são irreversíveis e o restabelecimento da circulação coronária não é seguido de perfusão da área lesada. Porém, em pacientes com IAM, o restabelecimento de fluxo por angioplastia e a observação de aumento de contraste na parede correspondente, não significam necessariamente que esta parede apresenta melhora da contratilidade, posteriormente. Lim e col³³ mostraram que em 17 pacientes nestas condições, 4 apresentaram posteriormente ausência de aumento de contraste e hipocontratilidade da parede, embora a coronária ainda estivesse pérvia. Há duas possíveis explicações para este fato. Ou as células miocárdicas não eram mais viáveis porém não havendo ainda lesão significativa da microcirculação no momento do primeiro estudo⁴¹, ou houve lesão de reperfusão. O tempo após o IAM e a reperfusão que se deve realizar o estudo por microbolhas para que melhor se determine o tamanho da área necrótica não é conhecido. Logo após a reperfusão, há intensa hiperemia local em regiões que podem mostrar depois fenômeno de *no-reflow*⁴², portanto, o estudo com microbolhas neste momento pode subestimar a área necrótica. Com o tempo, as lesões da microcirculação vão se acentuando, levando a oclusão dos capilares e progressivamente ao *no-reflow*^{42,43}. É possível que o estudo vários dias após a reperfusão também não seja fiel na determinação da área necrótica, tendo em vista que a perfusão pode melhorar em regiões que mostraram inicialmente o fenômeno de *no-reflow*,

quer seja por reversão das lesões da microcirculação quer pelo crescimento de novos vasos⁴⁴.

Em outro estudo, Ito e col⁴⁵ mostraram que cerca de 28% da área de risco avaliada por ausência de perfusão por microbolhas pode apresentar recuperação contrátil após IAM e reperfusão. A melhora contrátil se faz dentro de 14 dias da reperfusão. Como neste estudo a área de risco não apresentava perfusão quando as microbolhas eram injetadas na coronária não acometida, indicando portanto miocárdio não viável, pode-se concluir que, pelo menos no IAM revascularizado, somente a região central de uma parede não perfundida encontra-se necrótica e as microbolhas tenderiam a superestimar a área miocárdica inviável.

No IAM uma área miocárdica não perfundida, sem aumento de contraste após injeção de microbolhas na artéria coronária correspondente, indica uma região necrótica⁴⁶. A extensão desta necrose correlaciona-se com o tamanho da área de ausência de contraste⁴⁶. Sabe-se que após a oclusão coronária aguda, a zona de necrose inicial encontra-se na região subendocárdica evoluindo com o passar do tempo para o subepicárdio, quando então se torna transmural. Kemper e col³⁰ mostraram que 2h após oclusão de uma artéria coronária em cães, pode-se notar em alguns casos o aparecimento, ainda que tardio, de contraste na região subepicárdica correlacionando com a área de músculo ainda viável nesta região, demonstrável por coloração por trifeniltetrazolium. O estudo de perfusão por microbolhas determina a extensão do IAM e da massa miocárdica em risco de necrose nos pacientes. Ela poderá auxiliar no futuro a seleção de pacientes para medidas de reperfusão na dependência da área de miocárdio ainda viável no IAM.

Avaliação da gravidade de uma obstrução coronária²⁵ – A cinecoronariografia é o único método capaz de determinar o grau de obstrução de uma artéria coronária *in-vivo*. Porém, ela tem suas limitações na quantificação da gravidade da obstrução, sujeita a variabilidade inter-observador, a erros⁴⁷⁻⁴⁹ e não dá informações referentes às conseqüências da obstrução sobre a perfusão miocárdica.

Trabalhos experimentais em cães⁵⁰ mostraram que não é necessário haver oclusão total de uma coronária para encontrar anormalidade de perfusão por microbolhas. Graus variáveis de obstrução coronária produzem alterações na perfusão detectáveis pela técnica de microbolhas antes mesmo de haver hipocontratilidade da parede⁵⁰. Em nossa experiência, há ocasiões em que o estudo por microbolhas mostra perfusão anormal em uma determinada parede que está suprida por uma coronária com obstrução abaixo de 75%. Porém, nos pacientes que foram a cirurgia e tiveram esta coronária avaliada, demonstrou-se a presença de obstrução importante, havendo portanto subavaliação do grau de obstrução pela cinecoronariografia.

Avaliação da reserva coronária^{12,16} – A análise da perfusão com microbolhas antes e após a injeção intracoronária de papaverina¹⁶ tem sido utilizada para se estudar a reserva coronária. Nos vasos normais, sem obstrução, após a papaverina nota-se um aumento significativo do contraste nas paredes correspondentes, já que há grande reserva coronária nesta situação. Nos pacientes com obstrução arterial e pouca reserva coronária, já que existe importante dilatação local das artérias, a papaverina intracoronária promove uma redução da intensidade do contraste na parede correspondente, provavelmente devido a um fenômeno de roubo coronário.

Experimentalmente, a demonstração de um maior fluxo miocárdico com utilização da reserva coronária pode ser detectado pela curva de intensidade-tempo. Para alguns investigadores¹², uma maior área sob a curva é o melhor indicador do grau de reserva coronária quando se aumenta o fluxo miocárdico com dipiridamol, para outros⁵¹, o mais importante é o tempo de queda entre o pico máximo e sua metade (T1/2). O pico máximo não aparenta ser bom indicador⁵¹.

Avaliação de resultado de angioplastia por balão^{26,32,52,53} – O senso comum é que, após a dilatação de uma artéria coronária responsável pelo IAM, o fluxo sanguíneo retorne para o segmento miocárdico envolvido. Como descrito acima, cerca de 23% dos pacientes com IAM que têm restabelecimento de fluxo através da artéria envolvida não apresentam perfusão miocárdica³². Isto provavelmente se deve a ausência de miocárdio viável na região nutrida pela coronária angioplastada.

As colaterais evidenciáveis pelas microbolhas desaparecem de imediato após uma angioplastia com sucesso^{26,52} mas permanecem naquelas que ficam com lesão residual importante⁵².

Estudo da circulação colateral^{25,26,52,54-56} – A presença de colaterais na doença coronária obstrutiva aparenta ser um fator importante para manutenção da integridade miocárdica e da contratilidade da parede isquêmica⁵⁷. A maioria dos estudos referentes à circulação colateral utiliza a cinecoronariografia como o método de detecção desta circulação, porém, é importante notar que a maior parte da circulação colateral é constituída de vasos com diâmetro <100µ⁵⁸ enquanto a cine detecta apenas vasos acima deste diâmetro. Além do mais, a cinecoronariografia demonstra apenas a conexão entre uma coronária e outra obstruída, não dando informação a respeito da sua função ou importância⁵⁹. A significância funcional de uma colateral notada à angio varia muito, em alguns pacientes aparenta ser crucial para a manutenção da função e viabilidade miocárdica, já em outros, independente de seu diâmetro, não aparenta ter função nenhuma⁵⁹. Sabia e col⁵⁶ demonstraram que não

existe boa correlação entre a área miocárdica perfundida por colaterais detectada pelas microbolhas e qualidade destas colaterais vistas à angio. Notaram também má correlação entre presença de colaterais à angio e alteração da contratilidade regional, enquanto que quanto maior a área de perfusão dependente da circulação colateral verificada por microbolhas (uma medida de sua importância), menor a alteração da contratilidade miocárdica. É muito freqüente a demonstração de colaterais à angio para uma região miocárdica que não apresenta nenhuma perfusão pela técnica de microbolhas, quando injetadas na artéria doadora⁵⁴, o que pode ser devido à formação de colaterais após a oclusão coronária e a morte celular. Em um outro estudo, Sabia e col⁶⁰ notaram que, em pacientes com infarto recente submetidos à angioplastia, havia melhora da contração da parede infartada, após um mês da reperfusão, apenas nos pacientes que apresentavam sinais de colaterais pelo exame das microbolhas. Kaul e col⁶¹ mostraram que a área miocárdica perfundida por uma colateral depende da pressão arterial na artéria doadora. O aumento desta pressão alarga e a queda reduz a área de perfusão miocárdica.

Perfusão por solução cardioplégica durante cirurgia^{62,63} – Para uma proteção miocárdica perfeita durante cirurgia com circulação extracorpórea é necessária uma distribuição homogênea da solução cardioplégica por todas as paredes miocárdicas. Esta distribuição pode ser prejudicada pela existência da obstrução coronária. Colocando-se microbolhas na solução cardioplégica é possível avaliar se ela está atingindo e perfundindo todos os segmentos miocárdicos, quer seja pela via anterógrada, quer retrógrada (pelo seio venoso coronário)⁶³. Naturalmente, identificando-se uma área que não está sendo atingida pela solução cardioplégica, a coronária que supre esta região deve ser a primeira a receber uma ponte, de modo a perfundir o mais rápido possível o miocárdio em questão. Além desta utilização intra-operatória, a técnica das microbolhas pode também avaliar o resultado da revascularização através de injeção diretamente na ponte.

Naturalmente, a aplicabilidade clínica deste método será muito maior quando não for necessário um cateterismo cardíaco para realizá-lo, bastando apenas injeção das microbolhas em veia periférica. Dois fatores perturbam atualmente esta possibilidade: 1) a destruição das microbolhas quando passam pela circulação pulmonar, que poderá ser sanado em futuro próximo tendo-se em vista que certas soluções de microbolhas já conseguem passar pelo pulmão⁶⁴; 2) a destruição das microbolhas pela alta pressão no VE, que é problema sério. Ela impede que, mesmo as microbolhas que passaram pelo pulmão, consigam chegar à rede capilar miocárdica em concentração suficiente para serem detectadas pelos métodos atuais¹⁹. Recentemente, utilizando-se gases com pouca difusibilidade (perfluoropropano)

durante o processo de sonificação de albumina humana, obteve-se microbolhas estáveis que passaram pela circulação pulmonar, atingindo o miocárdio em grande concentração. A injeção destas microbolhas em uma veia periférica produz excelente contraste do miocárdio⁶⁵ e certamente tornará este estudo mais difundido.

Referências

1. Gramiak R, Shah PM, Kramer DH - Ultrasound cardiography: Contrast studies in anatomy and function. *Radiology* 1969; 92: 939-48.
2. Feigenbaum H, Stone JM, Lee DA et al - Identification of ultrasound echos from the left ventricle by the use of Indocyanine Green. *Circulation* 1970; 41: 615-21.
3. Kerber RE, Kiochos JM, Lauer RM - Use of an ultrasonic contrast method in the diagnosis of valvular regurgitation and intracardiac shunts. *Am J Cardiol* 1974; 34: 722-7.
4. Sahn DJ, Valdez-Cruz LM - Ultrasound contrast studies for the detection of cardiac shunts. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 978-85.
5. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ et al - Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 595-600.
6. Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W et al - Two-dimensional contrast echocardiography, I: in vivo development and quantitative analysis of echo contrast agents. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 14-20.
7. Mendonça CA, Morcerf F, Farina M et al - Avaliação do diâmetro de microbolhas obtidas com sonificação de albumina a 5%. *Arq Bras Cardiol* 1992; 59(supl II): 146.
8. DeMaria AN, Bommer WJ, Riggs K et al - Echocardiographic visualization of myocardial perfusion by left heart and intracoronary injection of echo contrast agent. *Circulation* 1980; 62: III-143.
9. Armstrong WF, Mueller TM, Kinney EL et al - Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast enhancement two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1988; 77: 566.
10. Tei C, Sakamati T, Shah PM et al - Myocardial contrast echocardiography: A reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficits. *Circulation* 1983; 67: 585-93.
11. Keller MK, Segal SS, Kaul S et al - The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: A basis for their use during myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 75.
12. Cheirif JB, Zoghbi WA, Bolli R et al - Assessment of regional myocardial perfusion by contrast echocardiography. II- Detection of changes in transmural and subendocardial perfusion during dipyridamole-induced hyperemia in a model of critical coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1555-65.
13. Kemper AJ, Force T, Kloner R et al - Contrast echocardiography estimation of regional myocardial blood flow after acute coronary occlusion. *Circulation* 1985; 72: 1115-24.
14. Ten Cate FJ, Drury JK, Meerbaum S et al - Myocardial contrast two-dimensional echocardiography: experimental examination at different coronary flow levels. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1219-26.
15. Kaul S - Animal studies: Part I. *Echocardiography* 1988; 5: 277-84.
16. Keller MW, Glasheen W, Smucker ML et al - Myocardial contrast echocardiography in humans. II- Assessment of coronary blood flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 925-34.
17. Zwehl W, Areeda J, Schwartz G et al - Physical factors influencing quantitation of two-dimensional contrast echo amplitudes. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 157-64.
18. Kaul S, Oliner JD, Kelly P et al - Measurements of regional myocardial blood flow in-vivo using myocardial contrast 2-D echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 2A.
19. Shapiro AR, Reisner SA, Lichtenberg GS et al - Intravenous contrast echocardiography with use of sonicated albumin in humans: Systolic disappearance of left ventricular contrast after transpulmonary transmission. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1603-7.
20. Gage S, Vasey CG, Dillon JC et al - Reactive hyperemia: evaluation with myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 189.
21. Feinstein SB, Lang RM, Dick C et al - Contrast echocardiography during coronary arteriography in humans: Perfusion and anatomic studies. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 59-65.
22. Morcerf F, Cantisano A, Salek et al - Myocardial contrast echocardiography: safety and normal perfusion pattern in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 347A.
23. Griffin B, Timmis AD, Sowton E - Contrast perfusion echocardiography: Distribution and reproducibility of myocardial contrast enhancement in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 538-43.
24. Morcerf F, Mendonça CA, Salek F et al - Myocardial contrast echocardiography: perfusion pattern in different degrees of coronary obstruction. *Circulation* 1993; 88: I-303.
25. Morcerf FP, Mendonça CA, Paulino G et al - Myocardial contrast echocardiography: what may be considered an abnormal perfusion in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 336A.
26. Grill HP, Brinker JA, Taube JC et al - Contrast echocardiographic mapping of collateralized myocardium in humans before and after angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1594-600.
27. Kaul S, Keller MW, Glasheen WP et al - Myocardial contrast echocardiography can not be used to assess endocardial/epicardial blood flow ratio. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:115A.
28. Kaul S, Jayaweera AR, Glasheen WP et al - Myocardial contrast echocardiography and the transmural distribution of flow: A critical appraisal during myocardial ischemia not associated with infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1005-16.
29. Hiyamuta K, Shiraishi A, Ueno T et al - Assessment of regional myocardial perfusion in syndrome X by myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1991; 84: II-160.
30. Kemper AJ, Force T, Perkins L et al - In vivo prediction of the transmural extent of experimental acute myocardial infarction using contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 143-9.
31. Lim YJ, Nanto S, Masuyama T et al - Visualization of subendocardial myocardial ischemia with myocardial contrast echocardiography in humans. *Circulation* 1989; 79: 233-44.
32. Ito H, Tomooka T, Sakai N et al - Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1699-705.
33. Lim YJ, Masuyama T, Kohama A et al - Can contrast echocardiographic reflow predict the myocardial alvege in the long term? *Circulation* 1991; 84: II-160.
34. Kaul S, Pandian NG, Okada RD et al - Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia. I. In vivo determination of total left ventricular "area at risk". *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1272-84.
35. Nanto S, Masuyama T, Lim YJ et al - Demonstration of functional border zone with myocardial contrast echocardiography in human hearts. Simultaneous analysis of myocardial perfusion and wall motion abnormalities. *Circulation* 1993; 88: 447-53.
36. KAUL S, Glasheen W, Russey TD et al - The importance of defining left ventricular area at risk in-vivo during acute myocardial infarction: An experimental evaluation with myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1987; 75: 1249-60.
37. Kaul S, Glasheen WP, Oliner JD et al - Relation between anterograde blood flow through a coronary artery and the size of the perfusion bed it supplies: experimental and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1403-13.
38. Armstrong WF, Mueller TM, Kinney EL et al - Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast-enhanced two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1982; 66: 166-73.
39. Kemper AJ, O'Boyle JE, Sharma S et al - Hydrogen peroxide contrast-enhanced two-dimensional echocardiography: real-time in vivo delineation of regional myocardial perfusion. *Circulation* 1983; 68: 603-11.
40. Kaul S, Gillam LD, Weyman AE - Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia, II: The effect of site of injection of contrast agent on the estimation of "area at risk" for necrosis after coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 825-30.
41. Kloner RA, Rude RE, Carlson N et al - Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: Which comes first? *Circulation* 1980; 62: 945-52.
42. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA et al - Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846-61.
43. Jeremy RW, Links JM, Becker LC et al - Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: Documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 695-704.
44. Knabb RM, Bergmann SR, Fox KAA et al - The temporal pattern of recovery of myocardial perfusion and metabolism delineated by positron emission tomography after coronary thrombolysis. *J Nucl Med* 1987; 28: 1563-70.
45. Ito H, Tomooka T, Sakai N et al - Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation* 1993; 87: 355-62.
46. Armstrong WF, West SR, Dillon JC et al - Assessment of location and size of myocardial infarction with contrast-enhanced echocardiography. II. Application

- of digital imaging techniques. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 141-8.
47. Derouen TA, Murray JA, Owen W - Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977; 55: 324-37.
 48. Detre KM, Wright E, Murphy ML et al - Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation* 1975; 52: 979-86.
 49. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE et al - Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-32.
 50. Cheirif J, Desir RM, Bolli R et al - Relation of perfusion defects observed with myocardial contrast echocardiography to the severity of coronary stenosis: Correlation with Thallium-201 single-photon emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1343-9.
 51. Porter TR, D'Sa A, Turner C et al - Myocardial contrast echocardiography for the assessment of coronary blood flow reserve: Validation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 349-55.
 52. Sabia P, Powers E, Sarembock I et al - Myocardial contrast echocardiography can be used to assess collateral flow in humans. *Circulation* 1990; 82: III-27.
 53. Reiner SA, Ong LS, Lichtenberg GS et al - Quantitative assessment of the immediate results of coronary angioplasty by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 852-6.
 54. Lim Y, Nanto S, Lee J et al - Coronary collaterals assessed with myocardial contrast echocardiography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 556-61.
 55. Widimsky P, Cornel JH, Ten Cate FJ - Evaluation of collateral blood flow by myocardial contrast enhanced echocardiography. *Br Heart J* 1988; 59: 20.
 56. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR et al - Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction. A study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1992; 85: 2080-9.
 57. Goldberg HL, Goldstein J, Borer JS et al - Functional importance of coronary collateral vessel. *Am J Cardiol* 1984; 53: 694-9.
 58. Cohen MV - Morphological Considerations of the Coronary Collateral Circulation in Man. *Coronary Collaterals*. New York, Futura Publishing 1985; 1-91.
 59. Kolibash AJ, Bush CA, Wepsic RA et al - Coronary collateral vessels: spectrum of physiologic capabilities with respect to providing rest and stress myocardial perfusion, maintenance of left ventricular function and protection against infarction. *Am J Cardiol* 1982; 50: 230-8.
 60. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M et al - An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 1825-31.
 61. Kaul S, Pandian NG, Guerreo L et al - Effects of selectively altering collateral driving pressure on regional perfusion and function in occluded coronary bed in the dog. *Circ Res* 1987; 61: 77-85.
 62. Spotnitz WD, Kaul S - Intraoperative assessment of myocardial perfusion using contrast echocardiography. *Echocardiography* 1990; 7: 209-28.
 63. Villanueva FS, Spotnitz WD, Glasheen WP et al - Assessment of the intramyocardial distribution of coronary sinus retrograde cardioplegia using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1990; 82: II-26.
 64. Feinstein SB, Cheirif J, Ten Cate FJ et al - Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: Initial multicenter clinical results. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 316-24.
 65. Feng X, Porter TR - Acute myocardial ischemia and reperfusion can be visually identified non-invasively with intravenous perfluoropropane-enhanced sonicated dextrose albumin ultrasound contrast. *Circulation* 1994; 90: I-555.
-