

## Valor Diagnóstico da Ecocardiografia com Dipiridamol em Doença Coronária e Avaliação de sua Potencialidade Prognóstica Frente à Ergometria, Cintigrafia de Perfusão Miocárdica Planar com Dipiridamol e Tc<sup>99m</sup>-MIBI e Cinecoronariografia

Sérgio Emanuel Kaiser, Mario Sérgio Fadul Bueno (in memoriam), Ivan Vilella Pedras, Elizabete Vianna de Freitas, Sebastian Brotons de la Nuez, Rafael Leite Luna  
Rio de Janeiro, RJ

**Objetivo** - Avaliar a potencialidade diagnóstica e prognóstica da ecocardiografia com dipiridamol e comparar os dados de prognóstico com os fornecidos por outros exames.

**Métodos** - Setenta e oito pacientes consecutivos, submetidos prospectivamente a ecocardiograma com dipiridamol (ECODIP) e cinecoronariografia para avaliação diagnóstica (n= 24) após infarto do miocárdio, sendo que a maioria submeteu-se à ergometria e cintigrafia miocárdica planar com isonitrila e dipiridamol. Onze variáveis capazes de influir no prognóstico foram avaliadas num modelo de análise passo a passo, a fim de identificar fatores independentes de previsão de eventos.

**Resultados** - A sensibilidade e especificidade do ECODIP para diagnóstico de coronariopatia (mas não infartados) e lesão multivascular (nos infartados) foram de, respectivamente, 44%, 91%, 53% e 88%. O tempo mediano de acompanhamento foi de 219 meses, período onde ocorreram 4 óbitos, 4 episódios de angina instável, 4 reinfartos não-fatais e 8 procedimentos de revascularização miocárdica. À análise multivariada, o único fator independente de previsão de eventos foi a variação do índice de escore de movimentação parietal entre o repouso e estresse máximo.

**Conclusão** - O ECODIP é excelente alternativa à ergometria e cintigrafia perfusional miocárdica. A avaliação semiquantitativa da área isquêmica sob estresse farmacológico é importante marcador prognóstico.

**Palavras-chave:** dipiridamol, ecocardiografia, doença arterial coronária

### Diagnostic Value of Dipyridamole-echocardiography in Coronary Artery Disease and Comparison of its Prognostic Accuracy with that of Exercise Stress Test, Planar Dipyridamole Tc<sup>99m</sup>-MIBI Myocardial Perfusion Scintigraphy and Coronary Arteriography

**Purpose** - To assess in a consecutive serie of patients, the diagnostic accuracy of dipyridamole echocardiography and to compare its prognostic power with that from other tests.

**Methods** - Seventy eight patients prospectively were underwent to dipyridamole echocardiography (DET) and coronary arteriography for diagnostic and post-infarction investigation. The majority was underwent to treadmill stress test and Tc<sup>99m</sup>MIBI-dipyridamole planar myocardial scintigraphy. Eleven variables with possible prognostic importance were analyzed in a stepwise model to identify independent predictors of events.

**Results** - Sensitivity and specificity for the presence of coronary artery disease (in non-MI patients) and multivessel disease (in post-MI patients) were, respectively, 44%, 91%, 53% and 88%. Mean follow-up was 219 months, during which there were four deaths, four unstable angina episodes, four nonfatal myocardial infarctions and eight revascularization procedures. By multivariate analysis, the only independent predictor of events was the change in wall motion score index from rest to peak stress.

**Conclusion** - DET is a valuable alternative to exercise stress test and myocardial perfusion scintigraphy. Semiquantitative estimation of ischemic area during pharmacological stress is an important prognostic marker.

**Key-words:** dipyridamole, echocardiography, coronary artery disease

Arq Bras Cardiol, volume 65 (nº2), 129-138, 1995

amplas potencialidades a partir de estudos comprovando a precedência dos distúrbios de movimentação parietal sobre as alterações eletrocardiográficas durante isquemia miocárdica, a identificação precoce destes distúrbios através do ecocardiograma<sup>1,2</sup> e a dissociação entre a extensão eletro e ecocardiográfica da isquemia<sup>3,4</sup>. Estes estudos constituíram a base conceitual para o início da era da ecocardiografia sob estresse farmacológico no diagnóstico de insuficiência coronária<sup>5,6</sup>.

A crescente popularidade do método deriva da conjugação de uma série de vantagens, tais como a ampla disseminação e relativo baixo custo da ecocardiografia, comparada a técnicas de medicina nuclear, a possibilidade de avaliação simultânea da função ventricular esquerda e de outras lesões intracardíacas e - característica exclusiva - o poder de integração espacial e temporal, possibilitando avaliar não só o local e a extensão do comprometimento, como também o momento de aparição da isquemia durante o teste. Um exame diagnóstico não-invasivo deve ser capaz de identificar, com razoável grau de precisão, pacientes em alto risco de eventos cardíacos subseqüentes, antecipando a adoção de medidas capazes de abortar estas ameaças. Não é outra a causa da enorme popularidade do teste ergométrico (TE) convencional, exame de limitada sensibilidade para prefigurar a anatomia coronária, porém muito útil para estratificar o prognóstico<sup>7-9</sup>. Não infreqüentemente, vê-se o clínico às voltas com a escolha de uma entre várias formas de estratificação não-invasiva, acabando por submeter seus pacientes a arcar com o alto custo envolvido na execução de vários testes cujas informações são, na verdade, redundantes.

No serviço de Cardiologia do Hospital Central do IASERJ, instituição pública sujeita a períodos de escassez de verbas, estas considerações levaram, no início dos anos 90, ao estudo da ecocardiografia com dipiridamol, como alternativa de avaliação incruenta de pacientes com doença coronária comprovada ou suspeitada. Os mesmos pacientes foram submetidos a testes mais simples, como ergometria convencional e a exames mais dispendiosos, como cintigrafia planar com dipiridamol e cinecoronariografia, tendo-se procedido ao estudo comparativo das potencialidades diagnósticas dos testes incruentos, em relação ao aspecto anatômico e ao estudo do valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse comparada ao dos demais testes.

## Métodos

Entre agosto/90 e junho/92 foram realizados 87 ecocardiogramas, com dipiridamol em 87 pacientes. Em 9 (10%) ocasiões, o teste não pôde ser analisado em função da precariedade da janela ecocardiográfica, tendo restado 78 exames utilizados como base para este trabalho. De forma prospectiva, procurou-se submeter todos os pacientes a cintigrafia planar com dipiridamol e Tc<sup>99m</sup>-MIBI, ergometria em esteira e cinecoronariografia, num interva-

lo não superior a 40 dias entre estes exames e o ecocardiograma com dipiridamol. Eram sobreviventes de infarto do miocárdio (IM) 54 pacientes, dos quais 25 submetidos a exame entre 3 semanas e 1 mês após o episódio agudo. Os demais 29 foram estudados entre um e 6 meses após o IM. Apenas 2 foram submetidos a terapia trombolítica, uma vez que, a maioria dos pacientes já chegava ao CTI do Hospital Central fora do período de 6h do início dos sintomas.

Foram estudados 19 pacientes para investigação de precordialgia, 3 para estimativa de risco operatório e 2 eram portadores de angina estável. Foram consideradas contra-indicações à realização do ecocardiograma com dipiridamol (ECODIP) a presença de sintomas de insuficiência cardíaca e a existência de infarto agudo do miocárdio ou angina instável. Todos os exames nãoinvasivos foram executados após suspensão de qualquer droga de ação cardiovascular por pelo menos 48h, exceto os nitratos sublinguais.

Foi empregado o protocolo de Bruce sintomalimitado, sem preocupação com um nível limite de frequência cardíaca. Eram monitorizadas 3 derivações de forma consecutiva e como critério eletrocardiográfico de positividade, adotou-se a presença de depressão horizontal de 1mm de J-ST. O teste foi executado em 73/78 pacientes, sendo 52 do grupo pós-infarto. Nestes, uma média de 25 dias transcorreu entre o episódio agudo e o TE. Dos 5 pacientes não submetidos ao teste, 3 estavam em avaliação pré-operatória para cirurgia de aneurisma de aorta abdominal e outros dois tinham bloqueio de ramo esquerdo.

A cintigrafia miocárdica planar com Tc<sup>99m</sup>-MIBI e dipiridamol foi realizada em 76/78 pacientes. O protocolo empregado envolvia a infusão de 0,56mg/kg de dipiridamol em veia periférica por 4min, seguida da injeção do radiotraçador. As imagens sob estresse eram obtidas em 4 incidências, logo após esta injeção: anterior, OAE a 35° e 45° e lateral, com 200 mil contagens por imagem. Após período de 24h, obtinham-se as mesmas imagens em repouso. A obtenção das imagens processou-se através de uma gama-câmara *General Electric* com 75 fotomultiplicadores, cristal de NaI de 0,64mm de espessura e colimador de furo paralelo multitarefa de baixa energia.

O resultado era considerado positivo ao se encontrar defeito de perfusão nas imagens obtidas sob estresse, não observado nas imagens obtidas em repouso. Como a cintigrafia planar envolve algum grau de superposição de imagens, evitaram-se tentativas de submetê-las a métodos de segmentação para fins de análise semiquantitativa, que, embora factíveis, somente seriam dignos de confiança mediante uso de técnicas computadorizadas de subtração, não disponíveis à época da realização dos exames.

O ecocardiograma com dipiridamol foi realizado segundo o protocolo descrito por Picano e col<sup>6</sup>: os pacientes abstiveram-se de consumir quaisquer alimentos ou bebidas ricas em teofilina ou caféina por 24h antes do

teste. Previamente à infusão do medicamento, um ecocardiograma basal explorava todas as incidências possíveis. Os pacientes submetiam-se também a um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações e as derivações V<sub>5</sub> e a VF eram utilizadas para monitorização do ECG durante a realização do teste. Iniciada a infusão da 1ª dose de dipiridamol, 0,6mg/kg por 4min, monitorizava-se continuamente o ecocardiograma em várias projeções, aguardando-se mais 4min pelo aparecimento de resposta compatível com isquemia transitória. Caso não ocorresse, infundiam-se mais 0,28mg/kg por 2min, até o aparecimento da resposta ou encerrava-se o teste após mais 8min de monitorização. Face ao aparecimento de resposta positiva, injetava-se aminofilina na dose de 120 a 240mg EV a fim de reverter prontamente a ação do dipiridamol. O uso de atropina não fazia parte do protocolo deste estudo. Resposta positiva foi caracterizada como o aparecimento de novas anormalidades de movimentação parietal em áreas previamente normais ou agravamento de alterações de movimentação parietal previamente existentes. Apenas as alterações inequívocas foram consideradas indicativas de positividade. As respostas eram avaliadas no momento do exame e conferidas posteriormente em fita de video-cassete por um observador sem conhecimento da doença apresentada pelo paciente. Devido à rigidez do critério adotado para o diagnóstico de positividade, em apenas 3 ocasiões um segundo observador independente foi consultado, sendo que nesses casos, ambos optaram por considerar os 3 testes como negativos.

O ventrículo esquerdo (VE) foi dividido em 11 segmentos segundo o protocolo adotado pela seção brasileira do estudo multicêntrico de ecocardiografia com dipiridamol<sup>10</sup> e a cada um foi atribuído valor numérico representando o tipo de movimentação observado: nº 1 para movimentação normal, 2 para hipocinesia, 3 para acinesia e 4 para discinesia. A soma dos pontos era dividida pelo número de segmentos visibilizados para se chegar ao índice do escore de movimentação parietal (IEMP). Foi, também, calculada a diferença entre os valores de IEMP em repouso e sob estresse (IEMP). As respostas positivas observadas em segmentos correspondentes a territórios irrigados por diferentes artérias no mesmo exame eram consideradas heterozonais, tendo sido este critério também aplicado à ocorrência de respostas positivas em regiões à distância de áreas com movimentação basal alterada. Ao ocorrer em área já previamente dissinérgica, a resposta era considerada indicativa de positividade homozonal, ou seja, em território provavelmente irrigado pela mesma artéria responsável pela anormalidade basal. Na análise de precisão diagnóstica do método, buscava-se, nos pacientes infartados, a identificação de doença multivascular, traduzida por comprometimento da movimentação parietal sob estresse farmacológico à distância da zona necrótica. Para esta análise, os pacientes com positividade homozonal foram qualificados como tendo resposta negativa ao teste. Já, nos pacientes sem infarto prévio, buscava-se tão somente o diagnóstico de doença coronária e não fazia sentido qualquer distinção neste gênero.

Por exigência do protocolo, todos os pacientes foram submetidos ao exame cinecoronariográfico, pelas técnicas de Sones ou Judkins, em período não superior a 3 meses antes ou após os demais testes não-invasivos. A gravidade das lesões foi estimada visualmente a partir de várias incidências, adotando-se como significativa uma estenose 50% da luz do vaso.

Foram considerados como eventos, a ocorrência de morte, IM confirmado por enzimas ou necropsia, angina instável caracterizada como dor em repouso acompanhada de alterações agudas do ECG e também a execução de procedimentos de revascularização miocárdica, cirúrgicos ou hemodinâmicos. Devido à pequena casuística, as intercorrências foram analisadas em seu conjunto, não tendo sido possível discriminar entre eventos fatais e não-fatais e distinção entre procedimentos de revascularização tardios ou recentes: (a ecocardiografia com dipiridamol era à época considerada exame sob investigação e não deveria influir na decisão terapêutica).

Os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores de predição positivo e negativo, acurácia global e risco relativo foram aplicados aos 3 métodos não-invasivos, para a identificação de eventos futuros. Evitou-se a comparação direta entre a acuidade dos 3 métodos não-invasivos para o diagnóstico de coronariopatia, uma vez que, no grupo infartado, o ecocardiograma sob estresse permitia identificação de isquemia à distância da zona necrótica, propriedade não compartilhada pela ergometria e pela cintigrafia planar. Nesta última, a superposição de diferentes planos numa imagem bidimensional poderia dificultar a distinção precisa entre zonas com defeito perfusional fixo ou reversível. Por outro lado, o número de indivíduos não-infartados era muito pequeno (24 pacientes) para impedir a influência do acaso numa eventual comparação direta entre a precisão diagnóstica dos 3 métodos. Assim, foi descrito somente o valor diagnóstico do ECODIP em função dos resultados obtidos à coronariografia. Uma série de variáveis foi comparada entre os pacientes que apresentaram eventos ou não, na tentativa de identificar fatores de predição univariados de intercorrências. As variáveis clínicas analisadas foram idade, história de IM, localização do infarto na parede anterior e história de angina de peito. Dentre os resultados fornecidos pelos exames, foram incluídas as respostas positiva ou negativa da ergometria, cintigrafia planar e ecocardiograma sob estresse. Neste exame, também foram estudados o valor de predição do IEMP em repouso e sob estresse máximo e a diferença entre esses dois valores.

Comparavam-se as variáveis contínuas pelo teste "t" de Student ou, no caso de dados não-paramétricos, o teste U de Mann-Withney. Para as variáveis descontínuas, empregava-se o teste do "qui-quadrado". As variáveis com diferenças estatisticamente significantes à análise univariada, eram submetidas à análise multivariada passo a passo no modelo de Cox. Caso mais de um evento ocorresse num mesmo paciente, apenas o primeiro na ordem cronológica era considerado para análise estatística.

Após a identificação dos fatores de predição inde-

pendentes de eventos, procurava-se forçar no modelo os parâmetros univariados segundo uma seqüência lógica de abordagem médica, ou seja, primeiramente os dados clínicos, seguidos da resposta ao TE, chegando-se, por fim aos exames mais sofisticados, no intuito de verificar, neste modelo, que seqüência poderia ser mais adequada à identificação do maior número de eventos, com o menor número de exames. Uma vantagem inerente a este tipo de procedimento foi o fato de se analisar apenas a resposta positiva ou negativa dos 3 exames não-invasivos: no primeiro modelo, o TE exibia franca desvantagem inicial frente ao ecocardiograma, pois elementos para determinação prognóstica, como baixa tolerância ao esforço à ergometria ou queda da pressão arterial, não foram incluídos como variáveis, ao contrário do IEMP, que já forneceria, no ecocardiograma, informações prognósticas adicionais sem contrapartida nos demais testes. O motivo da não-inclusão destas importantes variáveis na análise estatística foi o número irrisório de casos com baixa tolerância ao esforço (3 casos, todos com aparição de alterações precoces de J-ST) e a inexistência de exames onde fosse demonstrada queda tensional com o exercício. A sobrevida livre de eventos, para os pacientes com e sem positividade ao ecocardiograma sob estresse, foi estimada pelo método de Kaplan-Meier, utilizando-se o método de Willcoxon para analisar diferenças significantes entre as curvas de sobrevida. Em todas as análises considerou-se como indicativo de significado estatístico um nível de  $p < 0,05$ .

## Resultados

O estudo compreendeu 52 pacientes do sexo masculino e 26 do feminino, com idade entre 35 e 74 (56,8) anos, sendo a idade média dos sobreviventes de infarto, 56,7, 7,8 anos e a dos sem infarto prévio, de 57,3, 6,1 anos ( $p=NS$ ). O tempo mediano de acompanhamento variou de 12 a 35 (219) meses. Em dois casos (2,56%) o paradeiro dos pacientes foi desconhecido. As coronárias eram normais em 14 pacientes, havia lesão univascular em 32, bivascular em 22 e trivascular em 10. Dentre estes, 2 tinham lesão de tronco. No grupo sobrevivente de infarto, queixavam-se de dor precordial 13/54 (24%) pacientes, com característica de angina de peito em 10. Naqueles sem história de infarto, a proporção de queixas de precordialgia foi presente em 19/24 (79%), grupo em que 12 indivíduos queixavam-se de dor típica.

A localização eletrocardiográfica do infarto era anterior em 15 pacientes, inferior em 16, dorsal em 2, lateral em 2 e sem onda Q em 6. Foram considerados como positivos 28/78 (36%) ecocardiogramas sob estresse. Para a cintigrafia miocárdica, esta proporção foi de 30/76 (39%) exames e, na ergometria, registraram-se 24/74 (32%) exames positivos. As diferenças entre a proporção de resultados positivos e negativos fornecidos pelos diferentes testes não foram estatisticamente significantes.

Tabela I - Acurácia diagnóstica da ecocardiografia com dipiridamol

	Grupo infartado*	Grupo sem infarto*
Sensibilidade	44%	53%
Especificidade	91%	88%
Valor preditivo (+)	84%	88%
Valor preditivo (-)	60%	46%
Acurácia	66%	62%

\*diagnóstico de lesão multivascular; \*\* diagnóstico de coronariopatia

Tabela II - Acurácia preditiva de eventos dos testes não-invasivos

Teste	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia	RR
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
Ergometria	66,6	68,5	37,0	88,1	68	3,15
Tc <sup>99m</sup> -MIBI	72,2	69,6	43,3	88,6	70	3,83
ECODIP	68,4	73,7	46,4	86,5	73	3,71

VPP- valor de predição positivo; VPN- valor de predição negativo; RR- risco relativo

Durante o ECODIP, 15 (19%) pacientes apresentaram dor torácica, 21 (28%) tiveram depressão de S-T Im e em 7 a alteração de S-T veio desacompanhada de dor torácica. Em 17 casos, as alterações de movimentação parietal ocorreram em até 6min após o início da infusão do dipiridamol. Em 8 casos elas ocorreram entre 6 e 10min e em apenas 3 pacientes, após 10min. Ocorreram 23 efeitos adversos em 20 pacientes: cefaléia, acometendo 39%, seguindo-se taquipnéia em 22%, hipotensão em 13%, e, em proporção semelhante, náusea, vermelhidão e arritmia cardíaca, respondendo cada um por 9% das intercorrências. Em nenhuma ocasião foi necessário interromper o teste. A tabela I enumera os dados relativos à acurácia diagnóstica do ECODIP.

Durante o período de acompanhamento, foram registrados 19 eventos: 4 mortes, sendo duas de origem cardíaca (uma súbita) e 2 não-cardíacas, por câncer. Dos pacientes mortos por câncer, um tinha ECODIP negativo e coronárias normais e o outro, ECODIP positivo e doença multivascular. Houve 4 episódios de angina instável, 4 reinfartos não fatais e 8 procedimentos de revascularização miocárdica, dos quais 6 cirúrgicos e 2 através de angioplastia transluminal. O tempo mediano transcorrido entre o ecocardiograma sob estresse e os eventos foi de 92 dias, com amplitude interquartil de 45 a 211 dias. Dos 8 procedimentos de revascularização, 5 foram realizados antes de 60 dias após as avaliações não-invasivas, com tempo mediano de 45 dias. Os 3 restantes foram realizados após 60 dias.

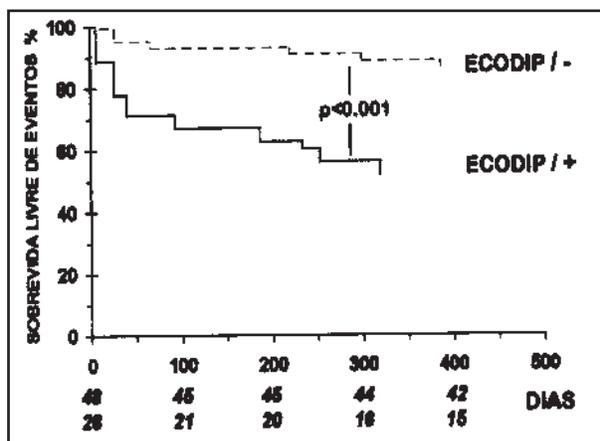


Fig. 1 - Comparação entre a sobrevivência livre de eventos entre os pacientes com ecocardiograma com dipiridamol negativo (linha pontilhada) e positivo (linha sólida). A diferença é significativa.

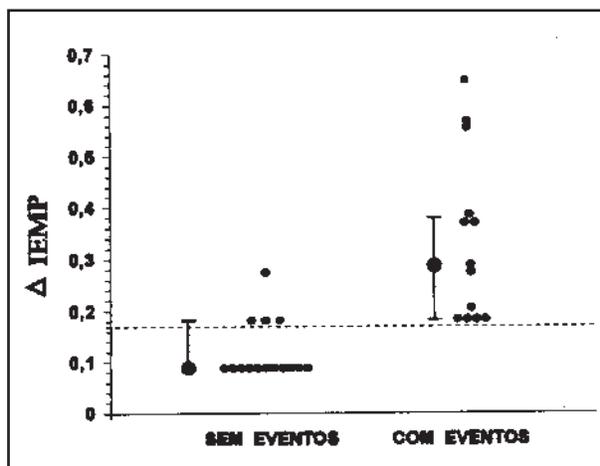


Fig. 2 - Comparação entre a variação do índice de escore de movimentação parietal (IEMP) entre os traçados de repouso e sob estresse farmacológico nos pacientes com resposta positiva. A linha tracejada indica o melhor valor discriminante entre os pacientes que tiveram e os que não tiveram eventos

A tabela II exibe os valores comparativos de acuidade preditiva de eventos do TE, cintigrafia planar e ECODIP. Os resultados foram bastante semelhantes, como se depreende pela análise do risco relativo e chama atenção a diferença entre os valores de predição positivo e negativo dos 3 exames, tendo sido este último, bastante superior. A sobrevivência livre de eventos nos pacientes com ecocardiograma sob estresse com dipiridamol positivo era, ao final de um ano, de 46%, comparada aos 84% nos pacientes com este exame negativo ( $p < 0,001$ , fig. 1).

Nas tabelas III e IV, comparou-se uma série de variáveis com potencial, durante o acompanhamento, para influir no prognóstico entre os grupos com e sem eventos, juntamente com o nível de significado estatístico à análise univariada. Foram considerados fatores de predição significativos de eventos à análise univariada, idade, resultado positivo do TE, da cintigrafia planar ou do ecocardiograma sob estresse, presença de lesão multivascular à coronariografia, o IEMP sob estresse com dipiridamol e a diferença entre o IEMP sob estresse e re-

pouso. A história de angina de peito teve significado marginal ( $p < 0,07$ ).

À análise multivariada, o único fator de predição independente de eventos foi o IEMP, com um coeficiente de 14,54 e uma razão de risco (RR) de  $2 \times 10^6$  (IC a 95%:  $742 - 5 \times 10^6$ ). Um IEMP 0,18 identificou 13/19 dos pacientes com eventos, ao passo que valor abaixo deste, era encontrado em 53/57 dos pacientes sem eventos (sensibilidade: 76%, especificidade: 92%, VPP: 92%, VPN: 89%). Na figura 2 estão representados apenas os pacientes com ecocardiograma sob estresse positivo a fim de se evidenciar melhor o poder discriminante do IEMP.

Com o intuito de reproduzir uma seqüência lógica de investigação clínica, valorizando apenas o resultado positivo ou negativo, a análise foi repetida, forçando-se a entrada no modelo em primeiro lugar dos parâmetros clínicos estatisticamente significantes à análise univariada, seguidos do resultado do TE. Nesta situação, o ECODIP, a cintigrafia com dipiridamol e a cinecoronariografia continuavam a apresentar capacidade discriminatória independente para eventos. Após incluir-se os resultados do ecocardiograma sob estresse no modelo (RR: 6,87, IC a 95% 1,68 - 28,  $p = 0,004$ ) os dados clínicos perdiam seu poder de predição independente. Da mesma forma, perdiam poder estatístico independente para predição de eventos o TE e a cintigrafia miocárdica, permanecendo a cinecoronariografia com significado estatístico apenas marginal ( $\chi^2 = 3,35$   $p = 0,06$ ).

## Discussão

Não obstante sérias e relevantes críticas a seu uso como “padrão-ouro” para apreciação do valor diagnóstico dos métodos não-invasivos em coronariopatias, a cinecoronariografia continua a ser empregada com este propósito. Ao se analisar os estudos de sensibilidade e especificidade de um método como o ECODIP, há que se ter em mente as numerosas variáveis capazes de influir nos resultados comparativos, a começar pela pouca correlação entre gravidade anatômica da lesão e reserva coronária efetiva, passando pelo tipo de população estudada, critérios para indicação de coronariografia na amostra em estudo, critério para definição de estenose significativa, tipo e dose dos agentes farmacológicos empregados e experiência da equipe investigadora em ecocardiografia sob estresse. Em pacientes com suspeita de doença coronária sem infarto prévio que empregaram dose padronizada do agente farmacológico, a sensibilidade e especificidade do ECODIP variaram entre 56 e 75% e 89 e 100%, respectivamente<sup>6,10-13</sup>. Naqueles com lesão univascular, a sensibilidade foi mais baixa, em torno de 16-56%<sup>12,14</sup>. Em pacientes com dissinergias regionais em repouso, a especificidade permanece a mesma, mas a sensibilidade para detecção de doença coronária é menor que no paciente com movimentação normal em repouso<sup>16,17</sup>.

**Tabela III - Análise univariada. Comparação entre as variáveis contínuas em pacientes com e sem eventos**

Variáveis	Mediana (AIQ)		p
	Eventos	Sem eventos	
Intervalares			
Idade	61(14)	54(11)	0,027
EMPbasal	1,36(0,63)	1,18(0,54)	NS
IEMP Dip.	1,63(0,54)	1,27(0,45)	0,017
AIEMP	0,18(0,36)	0(0,09)	<0,01

AIQ- amplitude interquartil; IEMP- Índice escore movimentação septal

**Tabela IV - Análise univariada da distribuição das variáveis categóricas entre os pacientes com e sem eventos**

Variável categórica	Distribuição		p
	Eventos	Sem eventos	
História de infarto			
Sim	12	41	0,47 (NS)
Não	16	7	
História de angina			
Sim	11	20	0,08 (NS)
Não	8	37	
Infarto em parede anterior			
Sim	5	22	0,33 (NS)
Não	14	35	
Lesão multivascular			
Sim	12	18	0,01
Não	7	39	
Ergometria			
Positiva	10	17	0,01
Negativa	5	37	
Cintigrafia			
Positiva	13	17	0,002
Negativa	5	39	
Ecodipiridamol			
Positiva	13	15	0,001
Negativa	6	42	

Estudos recentes, em serviços com experiência, têm obtido sensibilidade de até 67% para diagnóstico de lesão univascular<sup>15</sup>.

Na presente série, a sensibilidade do ECODIP para detecção de coronariopatia foi relativamente baixa no pequeno grupo de 24 pacientes sem infarto prévio (tab. I). No grupo de 54 pacientes com infarto prévio, no entanto, a sensibilidade para detecção de doença de 2 ou 3 vasos foi pior, refletindo, em parte, maior dificuldade na identificação de novas anormalidades de movimentação parietal em indivíduos já com alterações em repouso. Todavia, outros motivos justificam este fraco resultado, não obstante todos os exames tenham sido feitos sem uso de drogas cardiovasculares, sendo o principal deles o fato de refletir-se, nesta série, a própria curva de aprendizado do serviço. Picano e col<sup>18</sup> estimaram que mesmo um

ecocardiografista experimentado deveria executar pelo menos 100 ecocardiogramas sob estresse para se considerar um perito. Caso contrário, um sistema do tipo *quadscreen* para digitalização e análise de imagens, já perfeitamente dispensável em serviço com ampla experiência pode ser útil na identificação dos distúrbios transitórios de movimentação parietal. Também o critério de 50% para se admitir uma estenose como significativa, comparado ao critério de 70%, aumenta as oportunidades de se encontrar resultados falso negativos. Um viés de indicação para estudo hemodinâmico, freqüentemente encontrado em várias séries na literatura, onde pacientes já com indicação de coronariografia submetem-se ao teste, tende a melhorar a sensibilidade do método. Nesta série, todos foram a estudo hemodinâmico, ainda que negativos os demais testes. A inexistência deste viés também contribuiu para baixar a sensibilidade do método. Por fim, um aspecto técnico preso aos primeiros 15 exames realizados pode ter contribuído para esta baixa sensibilidade: tentava-se, a princípio, estimar as alterações agudas induzidas pelo dipiridamol nas medidas de função diastólica do VE através do doppler transmitral. Esta rotina foi logo abandonada face ao desperdício de tempo envolvido, em detrimento da procura por alterações de movimentação parietal, de importância muito maior.

Frente a esses resultados, forçosamente há de se concluir pela necessidade de treinamento intensivo do quadro de ecocardiografistas de um serviço para obter do exame o aproveitamento máximo. Para este fim, o fator humano como causa de erro importa mais do que a modalidade de estresse empregado, seja dobutamina, exercício ou dipiridamol. Em serviços com ampla experiência, as três modalidades revelam resultados razoavelmente semelhantes tanto para o diagnóstico de coronariopatia em geral, como para a identificação de lesão univascular<sup>6,11-13,19-30</sup>.

A comparação direta entre a cintigrafia planar e ECODIP não foi objetivo deste estudo, haja visto as oportunidades de erro ao se tentar localizar as regiões comprometidas na análise visual da imagem cintigráfica. Contudo vale ressaltar a existência de trabalhos, comparando a acurácia diagnóstica entre ecocardiografia de estresse e cintigrafia planar ou tomográfica, onde a sensibilidade mediana do ecocardiograma é de 76% e da medicina nuclear de 82% e a especificidade respectivamente, de 90, 5% e 88, 5%<sup>21,22,24,25,32-34</sup>. Diante desses resultados, Picano<sup>35</sup> em recente editorial recomenda a ecocardiografia sob estresse farmacológico, preferencialmente à medicina nuclear, guiado também por considerações de ordem econômica.

A contra partida de um exame com alta sensibilidade diagnóstica é seu baixo valor prognóstico para ocorrência de mortes e eventos cardiovasculares<sup>36</sup>. Esta afirmação encaixa-se muito bem na comparação entre valor prognóstico da cintigrafia e do ecocardiograma sob estresse. Na tomografia com Tc<sup>99</sup>-MIBI, por exemplo, a imagem representativa de uma zona de hipofluxo advém do confronto entre a captação do traçador radioativo nesta área e a de um banco de dados de exames normais. Não

há, portanto, necessidade de isquemia, mas somente de hipofluxo, para surgir uma resposta positiva. No ecocardiograma sob estresse, a resposta positiva exige, para se manifestar, a instalação de isquemia transitória e por conseqüência, um evento cardiovascular teria mais oportunidade de ocorrer nesta situação. O TE convencional necessita, da mesma forma, da instalação de isquemia para gerar uma resposta eletrocardiográfica positiva. No entanto, a depressão do segmento S-T é uma das últimas manifestações da cascata isquêmica, nem sempre presente mesmo diante de evidentes alterações de movimentação parietal. Além disso, as inúmeras influências de natureza não-isquêmica sofridas pelo segmento S-T, limitam sua especificidade.

Sobreviventes de IM ou com suspeita de coronariopatia constituem um grupo heterogêneo, onde predominam pacientes de baixo risco. Mesmo em indivíduos submetidos a trombólise, estima-se em 95% a taxa de sobrevida anual livre de eventos<sup>37</sup>. Idealmente, portanto, um exame capaz de estratificar risco isquêmico deve apresentar bom equilíbrio entre sensibilidade diagnóstica e poder prognóstico, virtude aparentemente ostentada pelo ecocardiograma sob estresse.

No presente estudo, que parece ser o primeiro do gênero publicado em nosso meio, o ecocardiograma com dipiridamol apresentou um valor de predição de eventos de 46,4%, bastante semelhante ao da cintigrafia de perfusão e discretamente superior ao do TE (tab. II). Por outro lado, o valor de predição negativo foi bastante elevado, confirmando o bom prognóstico de pacientes sem evidência de resposta isquêmica constatado em outras séries, seja empregando TE<sup>38-40</sup> cintigrafia de perfusão miocárdica<sup>41-43</sup> ou ecocardiograma sob estresse<sup>17,44,45-47</sup>. Credite-se a pequena diferença no valor de predição negativo confrontado ao das demais séries à inclusão como eventos, de episódios de angina instável e procedimentos de revascularização miocárdica, o que tenderia a aumentar as oportunidades de ocorrer um evento no paciente com teste negativo. Provavelmente tem a mesma natureza o valor de predição positivo superior àquele encontrado na literatura, idéia confirmada em recente estudo de Camerieri e col<sup>48</sup> onde analisa-se subgrupo de 190 pacientes idosos oriundos do estudo EPIC, incluindo procedimentos de revascularização e angina instável como eventos e encontrando valores de predição muito semelhantes ao nosso: valor de predição positivo de 52% e valor negativo de 83%. Numa população de baixo risco, o valor de predição de um teste para morte e reinfarto é muito reduzido, requerendo grande número de pacientes para se demonstrar diferença significativa entre aqueles com resposta positiva e negativa. Revendo vários estudos sobre o valor prognóstico do TE e da cintigrafia de perfusão com radionuclídeos, Bodenheimer<sup>36</sup> encontrou, para o 1º, um valor de predição positivo mediano de 17% e para o 2º, de apenas 7,5%. Em 217 sobreviventes de um IM, Bolognese e col<sup>17</sup> obtiveram, em 2 anos de acompanhamento, 7,7%

de mortes e reinfartos nos 128 pacientes com ECODIP positivo, ou seja, mais de 90% não apresentaram eventos maiores neste período, contra 98% dos 89 pacientes com teste negativo.

Foram similares os resultados em 925 sobreviventes de um infarto acompanhados por 2 anos no estudo de Camerieri e col<sup>49</sup>. A mortalidade nos pacientes com exames positivos foi de 7% no período. Entretanto, um subgrupo de 294 pacientes submetidos a procedimentos de revascularização teve sua mortalidade reduzida para 0,7%, parecendo justificar algum tipo de intervenção nesses indivíduos. Analisando 539 pacientes com suspeita de coronariopatia submetidos a ECODIP e TE, Severi e col encontraram uma sobrevida livre de eventos (incluindo revascularização) de 60% ao fim de 3 anos naqueles com ECODIP positivo. Com a ergometria também positiva, este percentual caía para 49%. No entanto, se considerada somente a sobrevida, um ECODIP positivo associava-se à mortalidade de apenas 3% ao fim do mesmo período, subindo para 15% na vigência de um TE também positivo<sup>46</sup>, deduzindo, portanto, que a estratificação pura e simples de uma resposta em positiva e negativa não é suficiente. Da mesma forma que a baixa tolerância ao esforço e a queda da pressão arterial sistólica aumentam o poder prognóstico da ergometria, a quantificação da área comprometida melhora bastante o valor preditivo para eventos da cintigrafia miocárdica<sup>50-51</sup>, valendo, também, para o ECODIP, onde a magnitude da resposta pode ser quantificada especial e temporalmente. O tempo de dipiridamol é um análogo ao tempo para surgimento da depressão de ST à ergometria e representa o momento em que as alterações de movimentação parietal começam a ser vistas após a infusão do agente. Seu valor prognóstico já foi amplamente documentado<sup>16,45</sup> mas na presente série, a contribuição deste parâmetro não foi mencionada. Na verdade, esta análise foi feita e o tempo de dipiridamol não se correlacionou com a ocorrência de eventos. A explicação para este achado pode estar no tratamento estatístico: ao invés de ser estudado como variável contínua, o tempo transcorrido entre a infusão do agente e o aparecimento da resposta positiva foi dividido em 3 categorias, o que, face ao pequeno número de casos na série, pode ter reduzido a força estatística da análise.

Neste estudo, a variação do IEMP do repouso ao estresse máximo foi o único fator independente de predição de eventos, eliminando a contribuição da ergometria, cintigrafia e coronariografia. Embora confirmando a importância atribuída a alterações de movimentação parietal, verificada em outros estudos de ecocardiografia sob estresse<sup>50,52</sup>, é imprescindível reduzir a dimensão deste achado a suas devidas proporções à luz do conhecimento dos distintos mecanismos fisiopatológicos capazes de gerar eventos mórbidos em coronariopatas. Fosse maior o número de mortes cardíacas neste grupo, certamente teria importância prognóstica independente o IEMP basal, pois a função ventricular em repouso é sabidamente o maior determinante de mortalidade em cardiopatas<sup>53</sup>. A relativa

importância do IEMP neste estudo prende-se, à inclusão, entre os eventos, de procedimentos de revascularização e internações por angina instável, cuja ocorrência é mais provável em pacientes com grandes áreas isquêmicas ao teste provocativo.

O modelo multivariado foi repetido forçando-se seqüência lógica de avaliação na qual dados clínicos e o TE convencional costumam preceder os demais exames. Aí também, levando-se em consideração apenas a resposta positiva ou negativa de cada exame, o ecocardiograma com dipiridamol substituiu perfeitamente a ergometria e a cintigrafia planar. Nesta situação, os dados de cinecoronariografia praticamente deixavam de fornecer informação prognóstica adicional.

Alguns estudos têm sido realizados com o objetivo de estimar a contribuição prognóstica adicional fornecida por testes não-invasivos seqüenciais em adição a informações obtidas por dados clínicos e ECG convencional, mas nenhum destes trabalhos valeu-se de ecocardiografia sob estresse. Um relatório combinado da Universidade de Virgínia e do Hospital Geral de Massachussets obteve a maior quantidade de informações prognósticas, a partir da combinação de variáveis clínicas, resultados do TE e cintigrafia com tálio<sup>201</sup><sup>54</sup>. Ladenheim e col<sup>55</sup>, aplicando a metodologia das curvas receptor-operador, praticamente não obtiveram informações adicionais derivadas da cintigrafia sobre os dados clínicos e ergométricos em pacientes com ECG basal normal. Já naqueles com o traçado anormal em repouso, a cintigrafia definitivamente acrescentava dados relevantes para estratificação prognóstica<sup>55</sup>. Em 115 sobreviventes de infarto acompanhados prospectivamente por 12 meses, Candell-Riera e col<sup>56</sup> concluíram que o melhor modelo decisório incluía a realização de um exame capaz de estimar a função ventricular, tal como a ecocardiografia e outro destinado à mensuração da carga isquêmica, como o TE convencional ou a cintigrafia com tálio 201. A associação de um ecocardiograma com a cintigrafia de esforço foi a que mais detectou complicações sérias e o estudo cinecoronariográfico não forneceu qualquer informação prognóstica adicional<sup>56</sup>.

Um dos raros estudos avaliando a contribuição recíproca do ecocardiograma sob estresse e de outro exame não invasivo à estratificação prognóstica de pacientes com suspeita de coronariopatia foi o de Severi e col<sup>46</sup>, em que 4 grupos distintos de risco puderam ser definidos de acordo com a resposta ao TE e ao ECODIP. Na categoria de maior risco, com sobrevida livre de eventos em 3 anos de 60%, situavam-se os pacientes com os 2 testes positivos. Inversamente, aqueles com ambas as respostas negativas, ostentavam uma sobrevida livre de eventos de 93% no mesmo período. Situavam-se nas categorias intermediárias, os pacientes com um dos testes positivos, cabendo o destino mais desfavorável àqueles com ergometria negativa e ECODIP positivo<sup>46</sup>.

A principal limitação do presente estudo é o redu-

zido número de casos, que impediu a análise em separado de pacientes pós-infarto e com suspeita de coronariopatia, além de não permitir a identificação de fatores prognósticos, independentes para morte e reinfarto, sem a possível subjetividade envolvida na apreciação dos casos submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica. Para contornar a primeira limitação, o modelo de Cox incluiu as variáveis clínicas com mais oportunidades de influir no prognóstico, tal como história de angina e IM, de importância estatisticamente significativa apenas à análise univariada. Quanto à inclusão na categoria de eventos dos procedimentos de revascularização, não há como eliminar uma possível influência dos resultados do ECODIP, colocados à disposição dos médicos assistentes, muito embora esta possa ter sido bem atenuada pela semelhança entre os resultados deste teste e os dos demais. Além disso, todos, médicos e pacientes, eram informados do caráter ainda experimental deste exame, tendo sido aconselhados a evitar, portanto, uma tomada de decisão baseada nesses resultados.

A despeito destas considerações, estudos recentes de avaliação prognóstica através de SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton) demonstraram maior incidência de mortes cardíacas e infartos em pacientes com importantes defeitos reversíveis de perfusão, independentemente das anormalidades existentes em repouso. Os resultados obtidos pela metodologia empregada no SPECT, permitindo a correta mensuração dos segmentos miocárdicos em sofrimento, indiretamente ajudam a validar a conclusão do presente estudo<sup>52,57,58</sup>.

Outras limitações como a curva de aprendizado, a ausência de sistema de digitação e armazenamento e imagens e o critério diagnóstico para lesões significativas à coronariografia já foram comentadas e, muito embora tenham contribuído para reduzir a acuidade diagnóstica do método, certamente permitiram a seleção dos casos mais graves, melhorando o poder do método para predição de eventos. Salienta-se que ao menos com relação aos sobreviventes de infarto, este estudo envolve uma amostra populacional mais semelhante àquela encontrada na era pré-trombolítica, devendo-se tomar certos cuidados ao se tentar extrapolar estes resultados a pacientes recém submetidos a trombólise, nos quais é prioritário detectar-se qualquer isquemia residual. Até o momento, não há estudos de porte avaliando o papel da ecocardiografia com dipiridamol especificamente nesses pacientes.

As duas principais conclusões deste estudo dizem respeito à relevância do índice de escore de movimentação parietal e sua variação sob estresse como determinante prognóstico em coronariopatia e à possibilidade de utilizar o ecocardiograma com dipiridamol como método alternativo ao TE e à cintigrafia de perfusão miocárdica. Dentre as vantagens sobre esta última, enumeram-se o aspecto econômico, a rapidez de execução (a cintigrafia com isonitrila exige um intervalo de 24h entre o repouso e o estresse) e a integração de informações espaciais e temporais. O TE permanece como o método de escolha

para avaliação inicial, por seu baixo custo, ampla disseminação e eficácia amplamente comprovada. Como alternativa em pacientes incapazes de se exercitarem, o ecocardiograma sob estresse farmacológico fornece informações equivalentes, quando não superiores à ergometria. Na verdade, por levarem ao surgimento de isquemia através

de mecanismos diversos, o teste de esforço e o ecocardiograma com dipiridamol antes complementam-se, ao invés de se excluírem mutuamente.

1. Distante A, Rovai D, Picano E et al - Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal's angina: An M-mode

## Referências

1. echocardiographic study. *Am Heart J* 1984; 107: 465-74.
2. Distante A, Rovai D, Picano E et al - Transient changes in left ventricular mechanics during attacks of Prinzmetal's angina: A two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1984;108: 440-46.
3. Sugishita Y, Koseki S, Matsudo M, Tamura T, Yamaguchi I, Ito I - Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during myocardial ischemia induced by exercise in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1983; 106: 1-8.
4. Rovai D, Distante A, Moscarelli E et al - Transient myocardial ischemia with minimal electrocardiographic changes: An electrocardiographic study in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1985;109: 78-83.
5. Picano E, Distante A, Masini M et al - Dipyridamole-echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56: 452-6.
6. Picano E, Lattanzi F, Mazini M, Morales MA, Lattanzi F, L'Abbate A - High dose dipyridamole-echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 84-9.
7. Epstein SE - Implications of probability analysis on the strategy used for noninvasive detection of coronary artery disease: Role of single or combined use of electrocardiography testing radionuclide angiography and myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 1980; 46: 491-9.
8. Diamond GA - Monkey business. *Am J Cardiol* 1986; 57: 471-5.
9. Detrano R, Kenneth PL, Marcondes G, Abassi N, Froelicher VF, Janosi A - Methodologic problems in exercise testing research: Are we solving them? *Arch Intern Med* 1988;148: 1289-95.
10. Secão Brasileira do Registro Internacional de Ecocardiografia com Dipiridamol - Ecocardiograma com dipiridamol no diagnóstico de doença coronária. *ECO* 1991 4: 51-64.
11. Masini M, Picano E, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A - High dose dipyridamole-echocardiography test in women: Correlation with exercise-electrocardiography test and coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12: 682-5.
12. Previtali M, Lanzarini R, Ferrario M, Tortorici M, Mussini A, Montemartini C - Dobutamine versus dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83(suppl III): III-27-III-31.
13. Salustri A, Fioretti P, Pozzoli MMA, McNeill AJ, Roelandt JRTC - Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. *Eur Heart J* 1992;13: 1356-62
14. Picano E, Masini M, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A - Role of dipyridamole echo test in electrocardiographically silent effort myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1986; 58: 235-37
15. Picano E, Parodi O, Lattanzi F et al - Assessment of anatomical and physiological severity of single-vessel coronary artery lesions by dipyridamole echocardiography. Comparison with positron emission tomography and quantitative arteriography. *Circulation* 1994; 89: 753-61
16. Picano E, Lattanzi F - Dipyridamole echocardiography: A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83(suppl III): III-19-III-26.
17. Bolognese L, Sarasso G, Aralda A, Bongo AL, Rossi L, Rossi P - High-dose dipyridamole echocardiography early after acute myocardial infarction: Correlation with exercise testing and coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 357-63.
18. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A - Stress echocardiography and the human factor: The importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;1: 666-9.
19. Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Feigenbaum H - Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary artery disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 531-8.
20. Ryam T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF - Exercise echocardiography: Detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion et rest. *J Am Coll Cardiol* 1988;11: 993-9.
21. Pozzoli MMA, Fioretti PM, Salustri A, Reijs AEM, Roelandt JRTC - Exercise echocardiography and technetium 99m MIBI single-photon emission computed tomography in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67: 350-5.
22. Galanti G, Sciagra R, Comeglio M et al - Diagnostic accuracy of peak exercise echocardiography in coronary artery disease: Comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1991; 67:1213-18.
23. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH - Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1213-18.
24. Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA - Exercise echocardiography versus 201-thallium single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992; 85:1026-31.
25. Marwick T, Nemeck JJ, Pashkow F, Stuart WJ, Salcedo EE - Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 74-81.
26. Hecht HS, DeBord L, Shaw R et al - Digital supine bicycle stress echocardiography: a new technique for evaluating coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 950-6.
27. Sawada SG, Segar DS, Ryan T et al - Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83:1605-14.
28. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD, Kim CS - Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1311-18.
29. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryam T, Feigenbaum H - Dobutamine stress echocardiography: Correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 1197-202.
30. Marcovitz P, Armstrong WF - Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1269-73.
31. Marwick T, Willemart B, D'Hondt AM et al - Selection of the optimal nonexercise stress test for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion: Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and Tc<sup>99m</sup>-MIBI single photon emission computed tomography. In: Salustri A - Stress Echocardiography (tese de doutorado). Rotterdam: Thoraxcenter 1993: 169p.
32. Maurer G, Nanda NC - Two-dimensional echocardiographic evaluation of exercise-induced left and right ventricular asinergy. Correlation with thallium scanning. *Am J Cardiol* 1981;48:720-7.
33. Salustri A, Pozzoli MMA, Hermans W et al - Relationship between exercise echocardiography and perfusion single-photon emission computed tomography in patients with single-vessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1992;124:75-83.
34. Forster T, McNeill AJ, Salustri A et al - Simultaneous dobutamine stress echocardiography and 99m-technetium isonitrite single photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1591-6.
35. Picano E - Stress echocardiography: From pathophysiologic toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992; 86:1604-12.
36. Bodenheimer MM - Risk stratification in coronary disease: A contrary viewpoint. *Ann Intern Med* 1992;116: 927-36.
37. Gersh B - Noninvasive testing in the post-thrombolytic patient. *ACC Curr J Rev* 1993; 2: 55-7.
38. Deckers JW, Fioretti P, Broer RW et al - Prediction of outcome after complicated and uncomplicated myocardial infarction: Bayesian ar analysis of predischage ECG test results in 300 patients. *Am Heart J* 1987;113: 90-5
39. Arnold AER, Simoons ML, Detry JMR et al - Prediction of mortality following hospital discharge after thrombolysis for acute myocardial infarction: Is there a need for coronary angiography? *Eur Heart J* 1993;14: 306-15.
40. Vilella A, Vilella M, Turazza F et al - Prognostic significance of workload capacity detected by maximal symptom-limited exercise-stress testing after myocardial infarction in 6296 patients treated with thrombolytic agents. *Circulation* 1994; 90(suppl I) I-328.

41. Wackem FJT, Russo DJ, Clements JP - Prognostic significance of normal quantitative planar thallium-201 stress scintigraphy in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 27-30.
42. Pamela FX Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, Sirowatka J, Beller GA - Prognosis with chest pain and normal thallium-201 exercise scintigrams. *Am J Cardiol* 1985; 55: 920-26.
43. Fattah AA, Vamal AM, Poncholy S et al - Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 769-7.
44. Sclavo MG, Noussan P, Pallisco O et al - Usefulness of dipyridamole echocardiography test to identify jeopardized myocardium after thrombolysis. *Eur Heart J* 1992;13: 1348-55.
45. Picano E, Severi S, Michelassi C et al - Prognostic importance of dipyridamole echocardiography test in coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80: 450-7.
46. Severi S, Picano E, Lattanzi F - Prognostic value of exercise electrocardiography vs high dose dipyridamole-echocardiography test. *Circulation* 1989; 80(suppl II):II-337.
47. Seveso G, Chiarella F, Previtali M et al - The prognostic value of dipyridamole echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: Updated results of the EPIC study. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 100A.
48. Camerieri A, Picano E, Landi P et al - Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after myocardial infarction in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1809-15.
49. Camerieri A, Bianchi F, Landi P et al - Risk stratification with pharmacological stress echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: The impact of revascularization. *Circulation* 1993; 88(suppl I):I-120.
50. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS et al - Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 464-71.
51. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J et al - Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomography (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 665-70.
52. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E et al - Dobutamine-atropine stress echocardiography and clinical data for predicting late cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1994; 97: 119-25.
53. The Multicentric Postinfarction Research Group - Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309: 331-6.
54. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S - Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: Validation of models based on these tests. *Circulation* 1992; 85:237-48.
55. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA - Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 270-7.
56. Candell-Riera J, Permanver-Miralda G, Castell J et al - Uncomplicated first myocardial infarction: Strategy for comprehensive prognostic studies. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 1207-19.
57. Mahmarian JJ, Pratt CM, Newell JB et al - Quantitative adenosine thallium-201 single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 87:1191-210.
58. Fuchs S, Patillo R, Johnson J, Cave V, Jaekyeong H, Iskandrian AS - Predictors of prognosis using quantitative assessment of coronary angiography, SPECT thallium and treadmill exercise testing. *Circulation* 1994; 90 (suppl I):I-102