

Uso Clínico da Ecocardiografia com Contraste à Base de Microbolhas

Clinical Use of Contrast Echocardiography with Microbubble-Based

Jeane Mike Tsutsui, Wilson Mathias Junior

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP – São Paulo, SP

A ecocardiografia contrastada é uma técnica que utiliza agentes de contraste à base de microbolhas injetadas por via endovenosa periférica para melhorar o sinal ecocardiográfico. Seu uso está indicado para opacificação do ventrículo esquerdo e melhora da definição dos bordos endocárdicos em pacientes com imagem ecocardiográfica inadequada, tanto em repouso como durante o estresse. Os avanços tecnológicos e o emprego de agentes de contraste comercialmente disponíveis que possuem maior estabilidade na circulação têm posicionado a ecocardiografia com contraste como uma técnica segura e eficaz para avaliação da perfusão miocárdica. As aplicações clínicas da ecocardiografia com contraste miocárdico incluem a avaliação de pacientes com doença arterial coronária suspeita ou conhecida, a determinação da área de risco e eficácia das terapias de reperfusão em pacientes com infarto agudo do miocárdio, e a avaliação de viabilidade miocárdica após o infarto (identificação do fenômeno de *no-reflow*) e no contexto da doença arterial coronária crônica (identificação de miocárdio hibernado). Estudos recentes têm demonstrado que a análise da perfusão miocárdica pela ecocardiografia com contraste miocárdico em tempo real apresenta maior sensibilidade e acurácia para o diagnóstico de doença arterial coronária que a análise da motilidade segmentar pela ecocardiografia sob estresse. A quantificação do fluxo miocárdico regional e da reserva de fluxo miocárdico pela ecocardiografia contrastada parece apresentar valor adicional para estimar a gravidade da doença coronária.

Introdução

A ecocardiografia contrastada é uma técnica que utiliza agentes de contraste à base de microbolhas injetados por via endovenosa periférica para melhorar o sinal ecocardiográfico. O mecanismo primário pelo qual a injeção de microbolhas contrasta as diferentes estruturas cardíacas é decorrente da introdução de múltiplas interfaces gás-líquido na circulação, levando ao aumento da reflexão do ultra-som e melhorando a qualidade das imagens ecocardiográficas^{1,2}. As microbolhas utilizadas atualmente são formadas por envoltório proteico ou lipídico contendo gases de alto peso

molecular em seu interior, os perfluorocarbonos, o que lhes confere estabilidade suficiente para atravessar a barreira pulmonar e contrastar as cavidades cardíacas esquerdas e a circulação coronária^{3,4}.

As indicações atuais da ecocardiografia com contraste incluem a opacificação ventricular esquerda e o delineamento dos bordos endocárdicos em pacientes com janela ecocardiográfica subótima². O recente desenvolvimento de microbolhas com maior persistência na circulação sanguínea associado ao avanço das técnicas ultra-sonográficas permitiram o estudo da perfusão miocárdica, ampliando o papel da ecocardiografia contrastada na avaliação não-invasiva da doença arterial coronária (DAC). Assim, potenciais aplicações da ecocardiografia com microbolhas incluem a avaliação de isquemia miocárdica em pacientes com DAC crônica pela detecção de anormalidades de perfusão e reserva de fluxo coronariano ou com síndromes coronárias agudas pela delimitação da área de risco no infarto agudo do miocárdio (IAM) e fenômeno de *no-reflow* após reperfusão miocárdica, e, ainda, determinação de viabilidade miocárdica (tab. 1).

Tabela 1 - Potenciais aplicações diagnósticas da ecocardiografia com contraste miocárdico

Doença arterial coronária conhecida ou suspeita

- Detecção de lesão coronária
- Avaliação de fluxo colateral

Infarto agudo do miocárdio

- Determinação da área de risco durante a oclusão coronária
- Avaliação da eficácia das terapias de reperfusão

Avaliação de viabilidade miocárdica

- Detecção de áreas de *no-reflow* após infarto agudo do miocárdio
- Identificação de miocárdio hibernado em pacientes com isquemia crônica

Palavras-chave

Ecocardiografia, arterosclerose coronária, microbolhas.

Correspondência: Jeane Mike Tsutsui •

InCor – Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: jeane.tsutsui@incor.usp.br

Artigo recebido em 15/06/06; revisado recebido em 24/09/06; aceito em 5/10/06.

Embora as microbolhas melhorem a definição de bordas endocárdicas, sua maior contribuição para a ecocardiografia sob estresse está no potencial de permitir a detecção de alterações de perfusão miocárdica. O desenvolvimento de contrastes contendo microbolhas de menor diâmetro e maior estabilidade associado a avanços tecnológicos como a imagem harmônica intermitente e a imagem com baixo índice mecânico permitiram o estudo

da perfusão miocárdica pela ecocardiografia⁵⁻⁷. Entretanto, estudos multicêntricos ainda são necessários para melhor padronização das técnicas de avaliação da perfusão miocárdica e definição de acurácia diagnóstica do método para detecção de DAC.

Ecocardiografia contrastada para opacificação do ventrículo esquerdo

O uso de agentes de contraste ecocardiográfico possibilita melhor definição dos bordos endocárdicos, resultando em avaliação mais adequada da função contrátil global e segmentar do ventrículo esquerdo, e medidas mais acuradas dos volumes ventriculares e fração de ejeção. Costa e cols.⁸ utilizaram a ecocardiografia contrastada em pacientes sob ventilação mecânica em unidades de terapia intensiva e reportaram que em 77% dos casos de exames não-diagnósticos o uso do contraste permitiu a correta avaliação da função global do ventrículo esquerdo. Essa técnica também tem comprovada utilidade na definição de alterações da anatomia cardiovascular⁹, podendo ser útil para a identificação de massas intracardíacas como tumores e/ou trombos (fig. 1), e para a definição da morfologia dos ventrículos direito e esquerdo em casos de cardiomiopatia hipertrófica e displasia do ventrículo direito. Adicionalmente,

a detecção de complicações do IAM pela ecocardiografia bidimensional, como ruptura miocárdica e formação de pseudo-aneurismas, tem sido facilitada com o uso de contraste, como ilustrado na figura 2¹⁰.

Os agentes de contraste também demonstraram

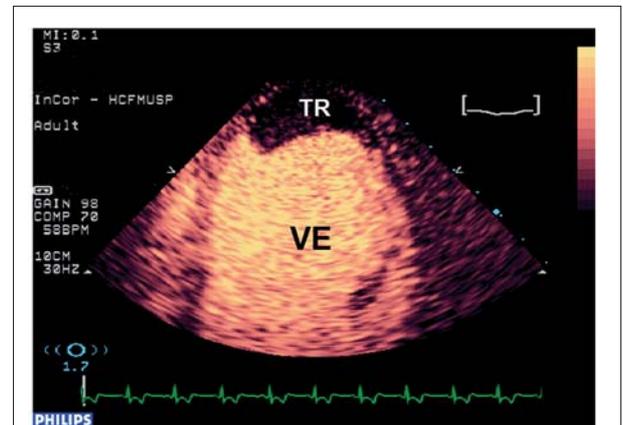


Fig. 1 - Ecocardiograma com contraste em plano apical quatro câmaras com trombo apical. TR - trombo; VE - ventrículo esquerdo.

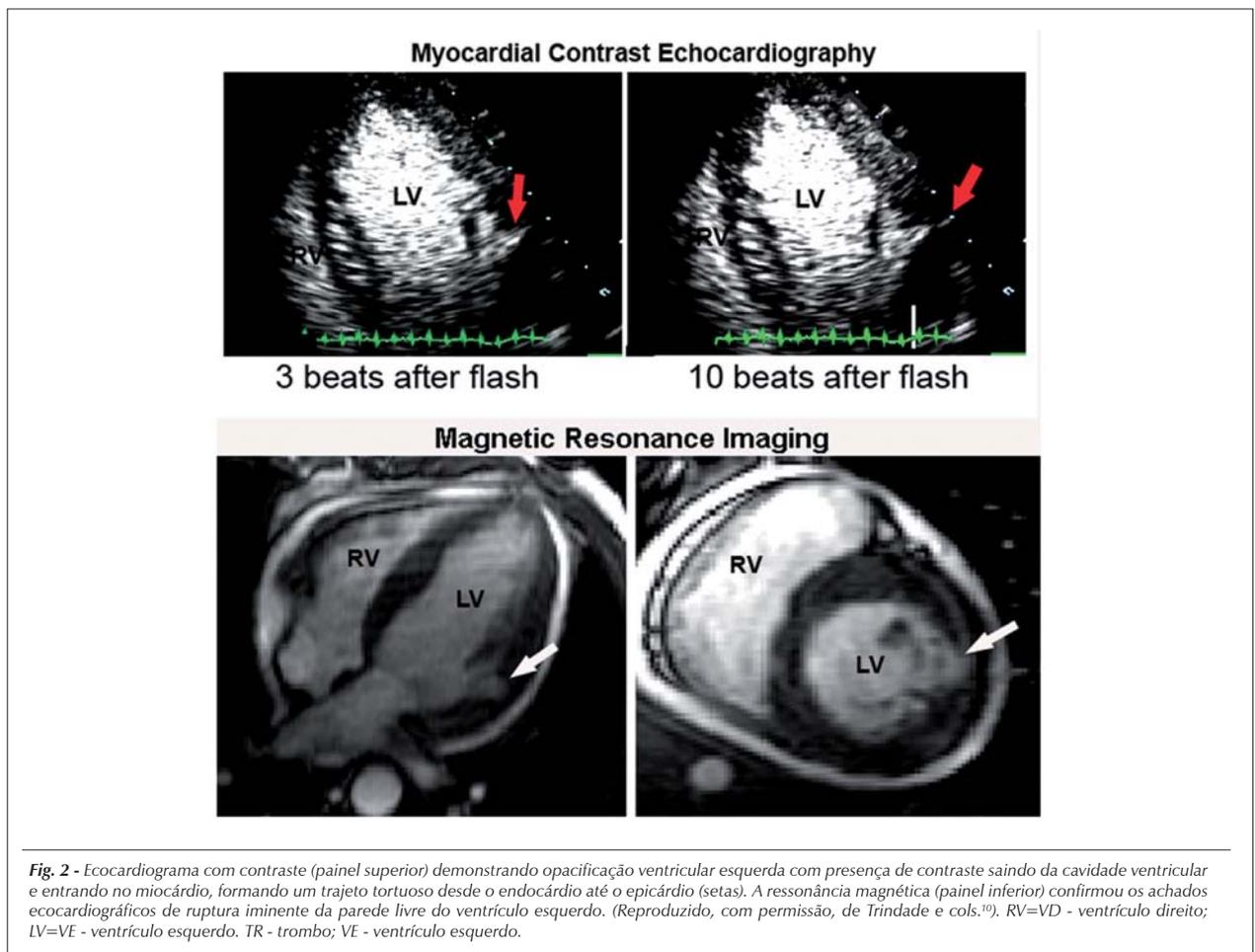


Fig. 2 - Ecocardiograma com contraste (painel superior) demonstrando opacificação ventricular esquerda com presença de contraste saindo da cavidade ventricular e entrando no miocárdio, formando um trajeto tortuoso desde o endocárdio até o epicárdio (setas). A ressonância magnética (painel inferior) confirmou os achados ecocardiográficos de ruptura iminente da parede livre do ventrículo esquerdo. (Reproduzido, com permissão, de Trindade e cols.¹⁰). RV=VD - ventrículo direito; LV=VE - ventrículo esquerdo. TR - trombo; VE - ventrículo esquerdo.

Atualização Clínica

benefícios para melhora do delineamento endocárdico durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico, especialmente para avaliação da motilidade segmentar no pico do estresse¹¹⁻¹³. Seu uso está indicado quando pelo menos dois segmentos miocárdicos não são adequadamente visibilizados em qualquer dos planos ecocardiográficos apicais em repouso². Mathias e cols.¹³ estudaram 68 pacientes submetidos a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina utilizando a associação da imagem em segunda harmônica e contraste ecocardiográfico PESDA (*Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose and Albumin*). Nesse estudo, 23 pacientes (34%) que apresentavam janela acústica inadequada sem o uso de contraste tiveram os exames salvos pelo uso de contraste. Dos 2.176 segmentos miocárdicos analisados (1.088 em repouso e 1.088 no pico de infusão da dobutamina), o preenchimento completo da cavidade ventricular esquerda pelo contraste foi obtido em todos os pacientes. O adequado delineamento dos bordos endocárdicos aumentou de 81% dos segmentos analisados sem o contraste para 95% com o uso do contraste. Assim, foi demonstrado que o uso de contraste durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina, em associação com imagem em segunda harmônica, aumenta o número de exames diagnósticos e melhora de forma significativa a definição dos bordos endocárdicos.

Ecocardiografia contrastada para avaliação de perfusão microvascular

Embora tanto a motilidade segmentar como a perfusão miocárdicas possam ser mantidas sem alterações em condições de repouso pelos mecanismos de auto-regulação coronária, a diminuição da reserva do fluxo coronário pode ser identificada por indução de anormalidades durante o estresse físico ou farmacológico em regiões supridas

por artérias com lesões obstrutivas. A concentração das microbolhas na microcirculação coronária reflete o volume sanguíneo nas diferentes regiões do miocárdio, e forma a base para avaliação da perfusão pela ecocardiografia com contraste miocárdico (ECM). Assim, a diferença relativa de perfusão entre as regiões supridas por artérias sem obstruções e as supridas por artérias estenóticas pode ser detectada pela ECM utilizando diferentes tipos de agentes estressores, como os inotrópicos positivos e os vasodilatadores (fig. 3), ou exercício. Diversos estudos clínicos demonstraram boa correlação entre as alterações regionais de perfusão miocárdica obtidas pela ECM e a imagem harmônica intermitente induzidas por diferentes tipos de estresse farmacológico com cintilografia miocárdica e angiografia coronária^{7,14}. A ECM com perfusão em tempo real é outra modalidade de imagem ecocardiográfica desenvolvida recentemente, que utiliza baixo índice mecânico e permite a avaliação simultânea da motilidade e da perfusão miocárdica em tempo real. A análise da perfusão miocárdica por essa técnica permite a detecção de defeitos perfusionais antes da indução de alterações da motilidade segmentar durante o estresse pela dobutamina^{15,16}, de acordo com a seqüência de eventos fisiopatológicos conhecida como cascata isquêmica¹⁷.

Em estudo envolvendo grande número de pacientes (n = 1.486), avaliamos a exequibilidade, a segurança e a acurácia diagnóstica da ECM sob estresse pela dobutamina-atropina em comparação com a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina convencional, sem uso de contraste ecocardiográfico¹⁸. Demonstramos que o uso de contraste ecocardiográfico permitiu adequada avaliação da perfusão miocárdica sem qualquer alteração na incidência de efeitos adversos ou arritmias cardíacas, quando comparado ao protocolo convencional. A avaliação da perfusão miocárdica

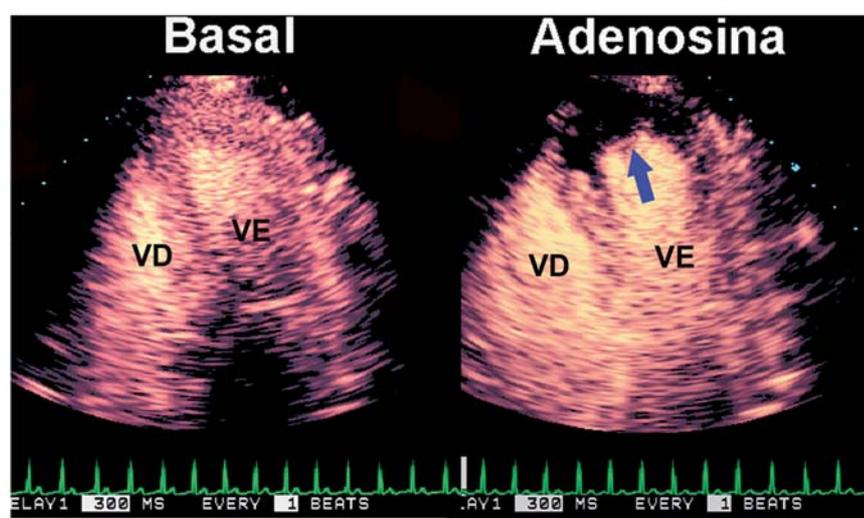


Fig. 3 - Ecocardiograma com contraste miocárdico demonstrando perfusão miocárdica homogênea em estado basal (esquerda) e nítido defeito de perfusão no segmento apical do ventrículo esquerdo durante o estresse pela adenosina (direita, setas) em paciente com lesão de 90% na artéria coronária descendente anterior. VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo.

aumentou a acurácia da análise da motilidade para detecção de DAC angiograficamente significativa (tab. 2). A exeqüibilidade da análise da perfusão miocárdica foi de 94% em repouso e de 95% no pico do estresse. O benefício dessa técnica foi também demonstrado na avaliação de pacientes diabéticos⁶. Avaliando 128 pacientes com diabetes melito submetidos a ECM com perfusão em tempo real e angiografia coronária quantitativa no intervalo máximo de 30 dias, Elhendy e cols.⁶ demonstraram que a detecção de defeitos de perfusão apresentou sensibilidade de 89%, especificidade de 52%, e acurácia de 81% para detecção de DAC. Em decorrência da boa resolução espacial das imagens ecocardiográficas, é possível detectar defeitos subendocárdicos de perfusão (fig. 4). Alterações reversíveis da perfusão foram detectadas em dois ou mais territórios vasculares em 44 dos 56 pacientes com DAC e em oito dos 63 pacientes sem DAC multiarterial (sensibilidade de 68%, especificidade de 87%, e acurácia de 79%). Os autores concluíram que a extensão das alterações perfusionais pela

ECM pode identificar pacientes com DAC multiarterial com moderada sensibilidade e alta especificidade.

Em outro estudo, foi demonstrado que a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina com estudo da perfusão miocárdica pode ser utilizada para avaliação de pacientes que chegam à sala de emergência com dor precordial e suspeita de síndrome coronária aguda⁵. A análise da perfusão miocárdica apresentou boa acurácia para detecção de DAC e mostrou-se um preditor independente de eventos cardíacos. Adicionalmente, a análise da perfusão miocárdica apresentou boa acurácia para detecção de DAC e mostrou-se um preditor independente de eventos cardíacos.

A dinâmica da reperfusão do contraste miocárdico em tempo real permite a quantificação de fluxo miocárdico, quando usada infusão contínua de contraste. O fluxo miocárdico pode ser quantificado utilizando-se modelos matemáticos a partir da estimativa da intensidade de platô e a velocidade média de preenchimento da microcirculação pelas microbolhas¹⁹. O preenchimento das microbolhas no miocárdio em função do tempo pode ser medido pelo aumento da intensidade acústica a cada quadro da seqüência de imagens após a destruição completa das microbolhas no miocárdio por um impulso de alta energia ultra-sônica (*flash* ecocardiográfico). A utilização de programas computacionais específicos para quantificação do contraste miocárdico nos permite a análise de seqüências de imagens e a quantificação do fluxo miocárdico regional, tanto em estado de repouso como após a indução de estresse cardiovascular, fornecendo, assim, a quantificação da reserva de fluxo miocárdico. Recentemente, nosso grupo²⁰ estudou o valor da análise quantitativa da perfusão miocárdica para detecção de DAC durante o estresse pela dobutamina-atropina e pela adenosina. Os autores demonstraram que a reserva de velocidade de fluxo miocárdico obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela dobutamina-atropina apresentou acurácia semelhante ao estresse pela adenosina para detecção de DAC (acurácia de 80% para ambos os fármacos). É interessante notar

Tabela 2 - Parâmetros diagnósticos da avaliação da perfusão miocárdica e motilidade segmentar pela ecocardiografia com contraste miocárdico em tempo real para detecção de doença arterial coronária (reproduzido, com permissão, de Tsutsui e cols.¹⁸)

	Motilidade segmentar	Perfusão miocárdica
Sensibilidade	115/180; 64% (57%-71%)	173/180; 96% (93%-99%)
Especificidade	50/69; 72% (62%-83%)	35/69; 51% (39%-63%)
Valor preditivo positivo	115/134; 86% (80%-92%)	173/207; 84% (79%-89%)
Valor preditivo negativo	50/115; 43% (60%-72%)	35/42; 83% (78%-88%)
Acurácia	165/249; 66% (60%-72%)	208/249; 84% (79%-88%)

Resultados expressos como número e % de pacientes com respectivos intervalos de confiança 95%.

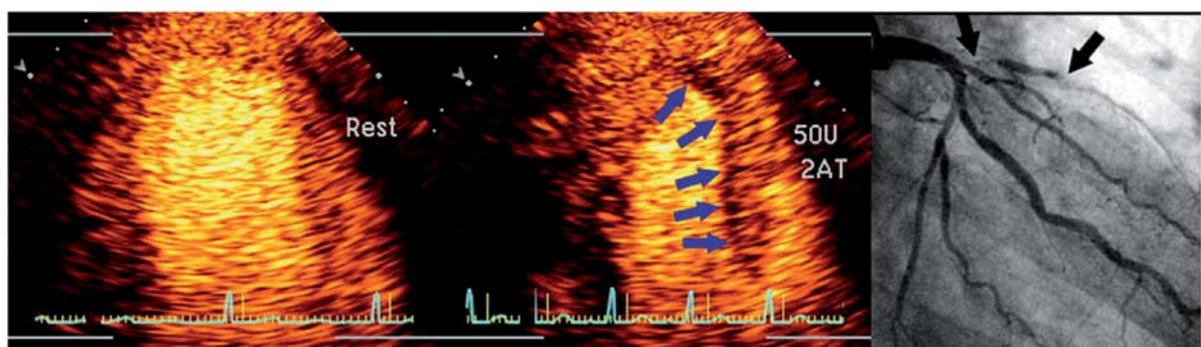


Fig. 4 - Ecocardiograma sob estresse pela dobutamina com imagem de perfusão miocárdica em tempo real, ilustrando perfusão miocárdica normal em repouso (imagem à esquerda) e defeito subendocárdico de perfusão localizado no septo anterior, no pico do estresse pela dobutamina (imagem central). A angiografia coronária demonstrou suboclusão da artéria coronária descendente anterior. (Reproduzido, com permissão, de Elhendy e cols.⁶)

Atualização Clínica

que a análise quantitativa da perfusão miocárdica durante o estresse pela dobutamina-atropina apresentou valor adicional significativo para o diagnóstico de DAC em relação à análise do eletrocardiograma em 12 derivações, à análise da motilidade segmentar e à análise qualitativa da perfusão miocárdica.

Ecocardiografia com contraste miocárdico em pacientes com infarto agudo do miocárdio

Há várias aplicações potenciais da ecocardiografia em pacientes com IAM. Durante a oclusão coronária aguda, a ECM permite a estratificação desses pacientes pela determinação da extensão da área de risco miocárdico de necrose. O tamanho final do IAM é resultante da duração da oclusão coronária, da área total suprida pela artéria relacionada ao infarto, e da presença de circulação colateral²¹. A ECM pode determinar a real área em risco, uma vez que as áreas supridas pela circulação colateral podem exibir algum grau de fluxo, que mantém a viabilidade miocárdica²². Assim, a ECM pode ser útil na diferenciação entre pacientes de baixo risco (área de risco restrita ou alto grau de fluxo colateral) e aqueles com maior risco de apresentar extensa área de infarto caso a reperfusão não seja estabelecida. A ECM também pode ser utilizada para avaliar a eficácia da terapia de reperfusão e ser um indicador de viabilidade miocárdica. Sabe-se que a patência angiográfica da artéria relacionada ao infarto não necessariamente resulta em restabelecimento da adequada perfusão miocárdica tecidual. A ausência de perfusão microvascular apesar do restabelecimento da patência da artéria coronária epicárdica é denominada de fenômeno de *no-reflow*²³. Esse parece ser um marcador de necrose miocárdica e tem consistentemente sido associado com menor chance de recuperação funcional e pior prognóstico²⁴⁻²⁷.

Vários estudos têm demonstrado o valor da ECM na avaliação de viabilidade miocárdica após IAM. De forma geral, a ECM apresenta alta sensibilidade (62% a 90%) mas baixa especificidade (18% a 67%) para prever a recuperação funcional após o IAM, com alto valor preditivo negativo^{28,29}. Senior e Swinburn²⁸ demonstraram que a sensibilidade e o valor preditivo negativo da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina para avaliação de recuperação funcional de segmentos acinéticos três meses após o IAM melhoraram significativamente quando a opacificação miocárdica foi observada nos segmentos miocárdicos não-responsivos ao agente inotrópico. As sensibilidades da ECM, da ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e da combinação de ambas foram de 58%, 59% e 79%, respectivamente ($p < 0,001$), e as especificidades foram de 76%, 84% e 69%, respectivamente ($p < 0,05$ comparado com análise da motilidade segmentar), para detecção de viabilidade miocárdica. A combinação da análise da perfusão e da motilidade segmentar foi um preditor independente de recuperação funcional, sugerindo que a ECM é uma técnica que deve ser utilizada para otimização da avaliação de viabilidade após o IAM. Além de prever a recuperação funcional, a presença de *no-reflow* pela ECM

é preditivo de complicações agudas após o IAM. Caldas e cols.²⁹ avaliaram 31 pacientes com primo infarto de parede anterior submetidos a tratamento trombolítico, com análise da perfusão miocárdica pela ECM e imagem harmônica intermitente. Os autores demonstraram que a perfusão miocárdica determinada nas primeiras 48 horas do infarto foi preditora independente de remodelamento ventricular esquerdo em seis meses de acompanhamento.

Identificação de miocárdio hibernado

A identificação de miocárdio hibernado em pacientes com DAC crônica é de fundamental importância para seu adequado tratamento, uma vez que a cirurgia de revascularização miocárdica pode resultar em melhora dos sintomas e diminuição de risco para eventos futuros³⁰. Muitas modalidades de imagem têm se mostrado úteis na identificação do miocárdio hibernado, incluindo ressonância magnética, cintilografia miocárdica, ecocardiografia sob estresse pela dobutamina, e tomografia com emissão de pósitrons. O fato de a integridade microvascular ser um pré-requisito para a manutenção do metabolismo miocelular nas áreas isquêmicas com potencial de recuperação funcional forma a base para a utilização da ECM para avaliação de viabilidade miocárdica. Dessa forma, alguns estudos demonstraram o potencial da ECM para identificação do miocárdio hibernado e como preditor de recuperação funcional após a revascularização. Shimoni e cols.³¹ recentemente descreveram o valor da ECM quantitativa em comparação com a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina e cintilografia miocárdica com tálio 201 para a detecção de viabilidade miocárdica. A acurácia da análise quantitativa da perfusão miocárdica pela ECM foi maior que a interpretação qualitativa da perfusão, sendo a medida do fluxo miocárdico o melhor parâmetro para prever recuperação funcional três a quatro meses após a revascularização cirúrgica. Adicionalmente, a análise quantitativa da perfusão apresentou acurácia semelhante e maior especificidade que a cintilografia miocárdica (tab. 3). Embora o número de estudos demonstrando o valor da ECM na avaliação de pacientes com DAC tenha aumentado, é importante enfatizar que estudos multicêntricos ainda são necessários para confirmar esses achados.

Considerações finais

Nos últimos anos, a ecocardiografia contrastada com injeção endovenosa de microbolhas tem se mostrado uma técnica útil para avaliação de pacientes com janela ecocardiográfica inadequada, permitindo melhor avaliação da anatomia cardíaca. As microbolhas podem ser caracterizadas como marcadores de fluxo de sangue, permanecendo totalmente dentro do espaço intravascular, e sua distribuição no miocárdio reflete a integridade da microcirculação coronária. A ECM mostrou-se segura e eficaz para avaliação da perfusão miocárdica, fornecendo dados adicionais aos obtidos pela análise da motilidade segmentar no amplo espectro de pacientes com doença coronária aguda e crônica.

Tabela 3 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da ecocardiografia com contraste miocárdico, cintilografia miocárdica com tálio 201 e ecocardiografia sob estresse pela dobutamina para prever recuperação funcional em pacientes com doença isquêmica crônica (reproduzido, com permissão, de Shimoni e cols.³¹)

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
	(%)	(%)	(%)	(%)
Análise qualitativa da ECM				
Qualquer presença de contraste	99	14	45	94
Contraste homogêneo	81	49	53	78
Análise quantitativa da ECM				
ICM normalizada $\geq 0,6$	93*	53	61	90
ICM pico $\times \beta > 1,5$	90	63*†	66*†	89
EED				
Resposta bifásica	63‡	87‡	71‡	82
Qualquer melhora	80	54	47	83
TI ²⁰¹ $\geq 60\%$	92	45	52	89

VPP - valor preditivo positivo; VPN - valor preditivo negativo; ECM - ecocardiografia com contraste miocárdico; ICM - intensidade de contraste miocárdico; β - velocidade de reenchimento; EED - ecocardiografia sob estresse pela dobutamina; TI²⁰¹ = tálio ²⁰¹. * $p < 0,05$ vs análise qualitativa da ECM. † $p < 0,05$ vs TI²⁰¹. ‡ $p < 0,05$ vs ECM, TI²⁰¹ e EED qualquer melhora.

Referências

- Becker H, Burns P. Handbook of contrast echocardiography – left ventricular function and myocardial perfusion. New York: Springer-Verlag Publishers; 2000. p.88-108.
- Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. J Am Soc Echocardiogr. 2000;13(4):331-42.
- Porter TR, Xie F, Kilzer K, Deligonul U. Detection of myocardial perfusion abnormalities during dobutamine and adenosine stress echocardiography with transient myocardial contrast imaging after minute quantities of intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. J Am Soc Echocardiogr. 1996;9(6):779-86.
- Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles: demonstration and potential mechanisms. Circulation. 1995;92(9):2391-5.
- Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, et al. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. Echocardiography. 2005;22(6):487-95.
- Elhendy A, Tsutsui JM, O'Leary EL, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. Diabetes Care. 2005;28(7):1662-7.
- Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. J Am Coll Cardiol. 1997;29(4):791-9.
- Costa JM, Tsutsui JM, Nozawa E, Morhy SS, Andrade JL, Ramires JF, et al. Contrast echocardiography can save nondiagnostic exams in mechanically ventilated patients. Echocardiography. 2005;22(5):389-94.
- Waggoner AD, Williams GA, Gaffron D, Schwarze M. Potential utility of left heart contrast agents in diagnosis of myocardial rupture by 2-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1999;12(4):272-4.
- Trindade ML, Tsutsui JM, Rodrigues AC, Caldas MA, Ramires JA, Mathias W Jr. Left ventricular free wall impending rupture in post-myocardial infarction period diagnosed by myocardial contrast echocardiography: case report. Cardiovasc Ultrasound. 2006;4:7.
- Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. J Am Coll Cardiol. 1994;23(6):1440-3.
- Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albumex during dobutamine stress echocardiography: enhanced localization of left ventricular endocardial borders. Am Heart J. 1995;130(2):254-8.
- Mathias W Jr, Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. Echocardiography. 2002;19(2):109-14.
- Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. Circulation. 1997;96(3):785-92.
- Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):748-53.
- Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):741-7.
- Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. Circulation. 2002;105(8):987-92.
- Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary E, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1235-42.
- Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles

Atualização Clínica

- administered as a constant venous infusion. *Circulation*. 1998;97(5):473-83.
20. Kowatsch I, Tsutsui JM, Osório AFF, Uchida AH, Marchiori GA, César LAM, et al. Incremental value of quantitative analysis of myocardial perfusion in dobutamine and adenosine stress real-time perfusion echocardiography. [abstracts]. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):150A.
21. Villanueva FS, Glasheen WP, Sklenar J, Kaul S. Assessment of risk area during coronary occlusion and infarct size after reperfusion with myocardial contrast echocardiography using left and right atrial injections of contrast. *Circulation*. 1993;88(2):596-604.
22. Coggins MP, Sklenar J, Le DE, Wei K, Lindner JR, Kaul S. Noninvasive prediction of ultimate infarct size at the time of acute coronary occlusion based on the extent and magnitude of collateral-derived myocardial blood flow. *Circulation*. 2001;104(20):2471-7.
23. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54(6):1496-508.
24. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, 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(5):1699-705.
25. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(11):1993-9.
26. Sabia PJ, Powers ER, Jayaweera AR, Ragosta M, Kaul S. Functional significance of collateral blood flow in patients with recent acute myocardial infarction: a study using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1992;85(6):2080-9.
27. Sbrano JC, Tsutsui JM, Andrade JL, Carlos NJ, Meneghetti JC, Franchini RJ, et al. Detection of functional recovery using low-dose dobutamine and myocardial contrast echocardiography after acute myocardial infarction treated with successful thrombolytic therapy. *Echocardiography*. 2005;22(6):496-502.
28. Senior R, Swinburn JM. Incremental value of myocardial contrast echocardiography for the prediction of recovery of function in dobutamine nonresponsive myocardium early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91(4):397-402.
29. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(9):923-32.
30. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA, Oh JK, Zoghbi WA, Marwick TH. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(4):921-6.
31. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Verani MS, Quinones MA, et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation*. 2003;107(4):538-44.