

Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para a realização, interpretação e aplicação da Ecocardiografia de Estresse

Patricia A. Pellikka, M.D.* Sherif F. Nagueh, M.D.**
Abdou A. Elhendy, M.D., PhD† Cathryn A. Kuehl, RDCS*
Stephen G. Sawada, M.D.†† *Division of Cardiovascular Diseases
and Internal Medicine, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN; **
The Methodist DeBakey Heart Center, Houston, TX; † Marshfield Clinic,
Marshfield, WI; †† Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN

**Tradução: Marcelo Luiz Campos Vieira^{1,2}, Ana Camarozano^{3,4},
Arnaldo Rabischoffsky⁵, Vera Márcia L. Gimenes^{6,7,8}**

- 1- Professor Livre Docente, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- 2- Médico do setor de Ecocardiografia do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.
- 3- Doutora e Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; Coordenadora de Ensino do Departamento de Imagem Cardiovascular (DIC)-SBC.
- 4- Médica Ecocardiografista do HC-Universidade Federal do Paraná; Responsável pela Prolab-Centro Diagnóstico Cardiológico, Curitiba, Paraná, Brasil.
- 5- Coordenador do Serviço de Ecocardiografia, Hospital Pró-Cardíaco, Rio de Janeiro, Brasil.
- 6- Doutora em Medicina pela UNESP- Botucatu, SP, Brasil.
- 7- Responsável pelo Serviço de Ecocardiografia do Hospital do Coração- HCor- São Paulo, SP, Brasil.
- 8- Assistente do Serviço de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- IDPC - São Paulo, SP, Brasil.

Citation information for original publication:

American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography

Patricia A. Pellikka, Sherif F. Nagueh, Abdou A.
Elhendy, Cathryn A. Kuehl, Stephen G. Sawada

Journal of the American Society of Echocardiography :
official publication of the American Society of
Echocardiography, 1 September 2007 (volume 20, issue 9,
Pages 1021-1041, DOI: 10.1016/j.echo.2007.07.003)

CONTEÚDO

PREFÁCIO

METODOLOGIA

Equipamentos de Imagem e Técnica

Métodos de Testes de Estresse

Treinamento Necessário e Manutenção da Competência

INTERPRETAÇÃO DA IMAGEM

Métodos de Análise Quantitativa

ACURÁCIA

Estudos falso negativos

Estudos falso positivos

AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE MIOCÁRDICA

AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DISPNEIA, HIPERTENSÃO

PULMONAR E DOENÇA VALVAR CARDÍACA

Dispneia

Hipertensão pulmonar

Doença da Valva Mitral

Doença da Valva Aórtica

Análise de próteses valvares

ECOCARDIOGRAFIA DE ESTRESSE PARA ANÁLISE DE

RISCO ESTRATIFICAÇÃO

Mulheres

Após infarto agudo do miocárdio

Idosos

Pacientes com with diabetes melitus

Antecedendo cirurgia não cardíaca

Após revascularização coronariana

Pacientes com angina

Comparação com Medicina Nuclear

DESENVOLVIMENTOS RECENTES E FUTUROS

Ecocardiografia com análise de strain e strain rate

Ecocardiografia Tridimensional

Imagem de perfusão miocárdica com contraste

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS

REFERÊNCIAS

TABELA 1

TABELA 2

TABELA 3

Avanços desde a publicação de 1998 sobre as Recomendações para a Realização e Interpretação da Ecocardiografia de Estresse¹ incluem a melhoria nos equipamentos de imagem, nos refinamentos nos protocolos dos testes de estresse e a padronização na interpretação da imagem, e importante progresso na análise quantitativa. Além disso, o papel da ecocardiografia de estresse para a estratificação de risco cardíaco e para a avaliação da viabilidade miocárdica é atualmente bem documentado. Recomendações específicas e os pontos principais são identificados em letras maiúsculas.

METODOLOGIA

Equipamentos para a Imagem e Técnica

A aquisição digital das imagens evoluiu dos dias em que os computadores digitalizavam o sinal analógico dos vídeos até a era atual em que os sistemas de ultrassom apresentam saída digital direta². Este avanço resultou em melhoria significativa na qualidade das imagens. Muitos sistemas de ultrassom apresentam programas que permitem a aquisição e a demonstração lado a lado das imagens do estágio do repouso e dos demais estágios do estudo do estresse. No entanto, a transferência das imagens para estação de trabalho para a análise off-line é preferida na medida em que o equipamento de ultrassom pode ser utilizado para a realização de outros estudos. A rede de sistemas com grande capacidade de arquivamento possibilita a recuperação de exames seriados de estresse. A aquisição digital permite a revisão de exames de estresse com ciclos cardíacos múltiplos o que maximiza a acurácia da interpretação. A gravação de videotapes dos estudos é recomendada.

Avanços na tecnologia da imagem melhoraram a visualização das bordas endocárdicas e aumentaram a possibilidade de realização dos estudos. A imagem harmônica deve ser utilizada para o estudo ecocardiográfico de estresse. A imagem harmônica reduz os artefatos no campo próximo, melhora a resolução, aumenta os sinais no miocárdico e é superior a imagem fundamental para a visualização das bordas endocárdica³. A melhoria na visualização do endocárdio alcançada com a imagem harmônica levou à diminuição da variabilidade interobservador e melhorou a sensibilidade da ecocardiografia de estresse^{4,5}.

A disponibilidade dos agentes de contraste intravenosos para a opacificação do ventrículo esquerdo representou outro avanço. Quando usado em associação à imagem harmônica, os agentes de contraste aumentam o número de segmentos ventriculares que podem ser analisados, aumentam também a acurácia dos ecocardiografistas menos experientes, aumentam a confiança diagnóstica,

e reduzem a necessidade de testes não invasivos adicionais para testes de estresse sem contraste duvidosos⁶⁻⁹. A opacificação da cavidade ventricular esquerda com agentes de contraste também melhora o potencial para a avaliação quantitativa dos estudos. Contraste deve ser utilizado quando dois ou mais segmentos não são bem visualizados. Com a experiência e protocolos bem definidos, a ecocardiografia de estresse com contraste foi demonstrada ser eficiente do ponto de vista temporal¹⁰.

O ecocardiograma inicial realizado no momento do ecocardiograma de estresse deve incluir a avaliação da função ventricular, das dimensões das câmaras cardíacas, do espessamento parietal, da raiz da aorta assim como da análise das valvas; a não ser que esta análise global já tenha sido feita anteriormente. Este exame inicial permite o reconhecimento de causas dos sintomas cardíacos em associação à doença isquêmica do coração, incluindo derrame pericárdico, cardiomiopatia hipertrófica, dissecção de aorta, doença valvar cardíaca.

Teste de Estresse com Exercício

Para pacientes que podem realizar exercício, o teste com exercício é recomendado em relação ao estresse farmacológico, na medida em que o exercício é importante preditor de eventos. Tanto o exercício na esteira quanto na bicicleta podem ser utilizados para o estresse com exercício. É recomendado o exercício limitado pelos sintomas de acordo com protocolo padronizado em que a carga de trabalho é gradualmente aumentada nos diferentes estágios. O protocolo de Bruce é o protocolo mais habitualmente utilizado para a ecocardiografia de estresse com exercício e o nível de exercício esperado para idade determinada ou para o sexo pode ser expresso como capacidade aeróbica funcional¹¹. A imagem é adquirida ao repouso e imediatamente após completar o exercício¹². A ecocardiografia de estresse com bicicleta pode ser realizada tanto com bicicleta supina como em posição vertical; uma vantagem é que a imagem pode ser obtida durante a realização do exercício. Com o protocolo de bicicleta supina habitualmente utilizado, a imagem é adquirida ao repouso, em carga inicial de 25W, no pico do esforço, e na recuperação. A carga é aumentada em incrementos de 25W, a cada dois ou três minutos¹³. Uma carga inicial maior pode ser apropriado para pacientes mais jovens.

Ambos os tipos de exames com exercício fornecem informação de valor para a detecção da doença cardíaca isquêmica e para a avaliação da doença cardíaca valvar. A carga de trabalho e a frequência cardíaca máxima atingida tendem a ser maiores com o exercício com a esteira; a pressão arterial durante o exercício é maior com o exercício com a bicicleta supina. Se a análise da contratilidade segmentar é o único objetivo do exame, o teste com esteira é

usualmente empregado. Se a informação adicional com Doppler é requerida, o exercício com bicicleta apresenta a vantagem de possibilitar a análise da contratilidade regional e também da informação com Doppler durante o exercício¹⁴.

Teste com Estresse Farmacológico

Em pacientes que não podem realizar exercício, o estresse com dobutamina e com vasodilatador são alternativas. Embora vasodilatadores possam ter vantagens para a análise da perfusão miocárdica, a dobutamina é preferida quando o teste é baseado na análise da contratilidade parietal regional. A infusão gradual de dobutamina iniciando-se a 5 mcg/kg/min e aumentando a dose a intervalos de três minutos para 10, 20, 30 and 40 mcg/kg/min, é o protocolo padrão para o teste de estresse com dobutamina.^{15,16} A inclusão dos estágios em baixas doses facilita o reconhecimento de viabilidade e isquemia em segmentos com função anormal ao repouso, mesmo se a análise da viabilidade não é o objetivo principal do teste. Os objetivos do teste são: chegar a frequência cardíaca preconizada, definida como 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade; a observação de novas anormalidades da contratilidade segmentar ou a observação de piora em moderada intensidade da contratilidade segmentar; a observação de arritmias significativas; hipotensão; hipertensão importante; ou de sintomas não toleráveis. Atropina, em doses de 0,25 mg a 0,5 mg até um total de 2,0 mg deve ser utilizada se necessário, para atingir a frequência cardíaca preconizada. A atropina aumenta a sensibilidade da ecocardiografia de estresse com dobutamina em pacientes que estejam recebendo beta bloqueadores e em pacientes com doença em vaso único¹⁷. Deve ser usada a dose acumulada mínima necessária para atingir a frequência cardíaca preconizada, no sentido de evitar a rara complicação de toxicidade para o sistema nervoso central. Protocolos utilizando atropina em estágios iniciais e a administração acelerada de dobutamina têm sido demonstrados como ser prática segura e que reduzem o tempo de infusão.^{18,19} Pacientes que recebem atropina no estágio de 30 mcg/kg/min chegam a frequência cardíaca alvo mais rapidamente, usam doses menores de dobutamina e apresentam efeitos colaterais menores. Beta bloqueador deve ser utilizado para reverter os efeitos colaterais da dobutamina²⁰. A administração de beta bloqueadores no pico do estresse ou durante a recuperação pode aumentar a sensibilidade do teste²¹. Tanto o teste com dobutamina quanto a ecocardiografia de estresse físico resultam em aumento importante da frequência cardíaca. O incremento da pressão arterial sistólica é menor com a ecocardiografia com dobutamina quando comparado com o teste com exercício. Para ambas as técnicas, a indução de isquemia é relacionada à demanda miocárdica de oxigênio. Entre os pacientes com ecocar-

diografia de estresse com dobutamina normal, o sub-grupo de pacientes em que a frequência cardíaca alvo não é atingida, ocorre uma taxa maior de eventos cardíacos²².

Atingir a frequência cardíaca alvo é um objetivo importante para o teste e deve ser considerada a interrupção do uso de beta bloqueador no dia do teste e até o término do exame. No entanto, em pacientes com doença arterial coronariana conhecida, a continuação da terapia com beta bloqueador pode ser preferida, dependendo dos objetivos clínicos do teste, que pode incluir a análise da adequação da terapia. Efeitos colaterais (palpitações, náusea, cefaléia, tremores, urgência urinária, e ansiedade) são usualmente bem tolerados, sem a necessidade da interrupção do teste. Os efeitos colaterais cardiovasculares mais frequentes são angina, hipotensão e arritmias cardíacas. Hipotensão importante, sintomática, necessitando da interrupção do teste, ocorre raramente. Extrasístoles atriais ou ventriculares ocorrem em cerca de 10 % dos pacientes e taquicardias supraventriculares ou ventriculares podem ocorrer em cerca de 4% dos pacientes. Taquicardias ventriculares são usualmente não sustentadas e são encontradas mais frequentemente em pacientes com história prévia de arritmias ventriculares ou anormalidades da contratilidade segmentar ao repouso. Levando-se em consideração de forma combinada, estudos de segurança e para diagnóstico de ecocardiografia de estresse, é estimado que fibrilação ventricular ou infarto do miocárdio ocorram em 1 para 2.000 testes. A ecocardiografia de estresse com dobutamina pode ser realizada de forma segura em pacientes com disfunção ventricular esquerda,²³ em pacientes com aneurisma aórtico²⁴ e aneurisma cerebral²⁵, e em pacientes com desfibrilador cardioversor implantável²⁶. A ecocardiografia de estresse pode ser realizada de forma segura e eficiente sob a supervisão de enfermeiras com treinamento adequado²⁷.

Teste de estresse com vasodilatador pode ser realizado com adenosina ou dipiridamol²⁸. Atropina é usada rotineiramente no teste de estresse com vasodilatador para aumentar a sensibilidade do teste. O acréscimo do handgrip no pico da infusão do vasodilatador aumenta a sensibilidade do teste. A ecocardiografia de estresse com vasodilatador produz aumento discreto a moderado da frequência cardíaca e discreto decréscimo da pressão arterial. A segurança da ecocardiografia de estresse com dipiridamol em altas doses (até 0,84 mg/kg em tempo de infusão por 10 minutos) tem sido demonstrada. Efeitos colaterais maiores e menores, mas não limitantes a realização do teste, ocorrem em cerca de 1% dos testes. Reações adversas maiores incluem asistolia cardíaca, infarto do miocárdio e taquicardia ventricular sustentada. Hipotensão e/ou bradicardia podem ocorrer, mas podem ser tratadas com aminofilina²⁹. A duração da ação da adenosina é menor do que a ação do dipiridamol. O teste de estresse com adenosina é usado para avaliar a perfusão

miocárdica com ecocardiografia com contraste, mas não tem sido amplamente utilizado como ferramenta clínica. Tanto a adenosina quanto o dipiridamol são contraindicados em pacientes apresentando obstrução reativa das vias aéreas ou em pacientes com defeitos de condução.

Teste de Estresse com Marcapasso

Em pacientes que apresentem marcapasso cardíaco definitivo, o teste de estresse pode ser realizado por meio do aumento da frequência de estimulação até alcançar a frequência cardíaca alvo. Esta técnica pode ser empregada com ou sem dobutamina. Estudos recentes demonstraram boa acurácia desta técnica para a identificação da doença arterial coronariana³⁰ e de eventos futuros³¹.

A ecocardiografia de estresse transesofágica com a estimulação atrial pode ser uma técnica alternativa eficiente em pacientes incapazes de realizar exercícios³². O catéter pode ser posicionado por via oral ou nasal após anestesia tópica. A estimulação cardíaca e o catéter de registro (localizado em bainha de 10F) são realizados após o paciente ter engolido o dispositivo, e estando posicionado em decúbito lateral esquerdo. A estimulação é iniciada em frequência de dez batimentos /minuto acima da frequência de repouso do paciente, iniciando-se com a corrente de estimulação mais baixa que seja capaz de fornecer a captura atrial estável (aproximadamente 10 mA). O protocolo de estimulação consiste em estágios de 2 minutos com aumento da frequência de estimulação para níveis de 85% e 100%, respectivamente, em relação a frequência cardíaca pré pico e de pico (submáxima e máxima)³³. As imagens são obtidas ao repouso, no primeiro estágio, pré pico e na frequência cardíaca de pico. Bloqueio cardíaco de segundo grau tipo Wenckebach pode ocorrer, necessitando de administração de atropina. O término do estresse ocorre ao atingir a frequência cardíaca máxima predita para a idade, na ocorrência de alteração nova ou de piora moderada da contratilidade regional segmentar, na observação de depressão horizontal maior > 2 mm do segmento ST ou quando ocorre depressão em aspecto downsloping do segmento ST, ou em função da presença de sintomas intoleráveis, incluindo angina moderada. A vantagem do teste com estimulação por marcapasso é a rápida restauração das condições de repouso, e da frequência cardíaca após a descontinuidade da estimulação atrial; isto evita um estado de isquemia prolongada³³. Efeitos colaterais são incomuns, com exceção para a possibilidade de arritmogenicidade atrial.

Treinamento necessário e manutenção de competência:

A interpretação do ecocardiograma de estresse requer extensa experiência em ecocardiografia e deve ser feita

somente por médicos com treinamento específico na técnica. É recomendado que somente ecocardiografistas com nível II de treinamento e treinamento adicional em ecocardiograma de estresse tenham responsabilidade para supervisionar e interpretar os ecocardiogramas de estresse.

Para encontrar o mínimo nível de competência para interpretações independentes, o treinamento deve incluir a interpretação de ao menos 100 ecocardiogramas sob supervisão de um ecocardiografista com nível III de treinamento e experiência em ecocardiografia de estresse³⁴. Para manter competência é recomendado que médicos interpretem um mínimo de 100 ecocardiogramas de estresse por ano, além da participação em educação médica continuada de relevância.

É recomendado que sonografistas façam um mínimo de 100 ecocardiogramas de estresse por ano para manter um apropriado nível de proficiência. Essas recomendações referem-se à rotina do ecocardiograma de estresse para avaliação de doença arterial coronariana e não estudos altamente especializados como avaliação de doença valvular ou viabilidade miocárdica, para os quais maior experiência e maior volume de exames são necessários para manutenção de proficiência.

Interpretação da Imagem

A avaliação visual da excursão endocárdica e do espessamento da parede é usada para análise no ecocardiograma de estresse. As recomendações do ASE 2005 sugerem que tanto o modelo de 16 quanto de 17 segmentos do ventrículo esquerdo podem ser usados³⁶. O modelo de 17 segmentos inclui o ápex do VE, um segmento além do nível que a cavidade ventricular esquerda é vista. O modelo de 17 segmentos é recomendado se a perfusão miocárdica é avaliada ou se a ecocardiografia é comparada com outra modalidade de imagem. A função de cada segmento é graduada junto ao repouso e sob estresse como: normal ou hiperdinâmica, hipocinética, acinética, discinética ou aneurisma. Imagens adquiridas em baixo ou intermediário nível de infusão da dobutamina ou do exercício com bicicleta devem ser comparadas com o pico do estresse, para maximizar a sensibilidade na detecção de doença coronária³⁷.

O tempo da motilidade e espessamento da parede devem ser avaliados. Isquemia é o retardo de ambos, do início da contração e do relaxamento e a lentificação na velocidade de contração, em adição à redução da máxima amplitude da contração. Hipocinesia pode referir-se ao retardo na velocidade de contração ('tardocinesia') bem como a redução na máxima amplitude de contração. O uso rotineiro de tecnologia digital é capaz de avaliar anormalidades no tempo de contração (assincronia). Diferenças no início da contração e relaxamento dos segmentos

isquêmicos, comparados com segmentos normais podem variar de <50 msec a >100 msec^{38,39}. O frame rate utilizado no sistema de ultrassom convencional tem a resolução temporal necessária para permitir o reconhecimento visual do assincronismo pelo observador treinado^{40,41}. Embora a avaliação do assincronismo é mais acurada usando técnica de alta resolução temporal como a ecocardiografia Modo-M, a incorporação da avaliação visual do tempo de contração contribui para melhorar a concordância interobservador⁴². A estação de trabalho usada para análise dos ecocardiogramas de estresse é capaz de comparar o tempo de contração dos segmentos frame-a-frame (quadro-a-quadro) no basal e também permitir interpretar e revisar o limiar na fase precoce da sístole onde a isquemia foi induzida e a redução na velocidade de contração pode ser melhor apreciada^{43,44}. Um ecocardiograma de estresse normal é definido como uma motilidade parietal do ventrículo esquerdo normal no repouso e sob estresse. Anormalidades na motilidade parietal em repouso, que não modificam com o estresse, são classificadas como 'fixas' e mais frequentemente representam regiões de infarto prévio. Pacientes com anormalidades parietais fixas (defeitos fixos) sem isquemia-induzida não devem ser consideradas como tendo um estudo normal. Estudos anormais incluem aqueles com anormalidades parietais fixas ou nova/piora da anormalidade parietal indicativa de isquemia. Em adição à análise da função segmentar, a resposta da função ventricular esquerda global ao estresse deve ser avaliada. Mudanças estresse-induzidas na forma do ventrículo esquerdo, cavidade ventricular e contratilidade global têm sido mostradas como indicadores da presença ou ausência de isquemia^{45,46}.

Embora a avaliação da função sistólica do ventrículo direito seja frequentemente omitida, a parede livre do ventrículo direito assinérgica ou a falha no aumento da excursão anular tricúspide durante o estresse com dobutamina são indicadores de doença coronariana direita ou multivascular^{47,48}.

A modalidade de estresse e os detalhes do teste de estresse devem ser considerados na interpretação da resposta normal e da resposta isquêmica ao estresse. O laudo deve incluir não somente a avaliação da função sistólica e motilidade parietal no repouso (basal) e estresse, mas também o protocolo usado, o tempo de exercício ou dose do agente farmacológico usado, o máximo da frequência cardíaca alcançada, se o nível do estresse foi adequado, a resposta da pressão arterial, a razão para o término (interrupção) do exame, algum sintoma cardíaco durante o teste, mudanças ao ECG ou arritmias significativas. Na presença de situações similares de doença coronariana, a diminuição na fração de ejeção estresse-induzida ou o aumento da cavidade no final da sístole são mais comumente vistos ao exercício do que ao estresse com dobuta-

mina⁴⁶. A Tabela 1 lista várias modalidades de estresse e as respostas gerais da função global e regional que são vistas no indivíduo normal e naqueles com doença coronariana obstrutiva^{32,33,46,49-59}. As respostas são descritas para sujeitos com função sistólica global e regional normais no estado de repouso. Um esquema interpretativo para aqueles com anormalidades da motilidade parietal regional em repouso é descrito na sessão de viabilidade miocárdica.

Com modalidades nas quais a imagem é obtida junto à vários estágios do estresse, como no ecocardiograma de estresse com dobutamina ou na ecocardiografia de estresse em bicicleta supina, as imagens de cada estágio do estresse devem ser revisadas para determinar a frequência cardíaca e o estágio em que a isquemia ocorreu primeiramente. Esta informação é usada na estratificação de risco perioperatório^{60,61}, quando a isquemia ocorre em baixa frequência cardíaca se identifica pacientes com alto risco de eventos perioperatório. O limiar de isquemia, considerado como a frequência cardíaca em que a isquemia ocorreu primeiramente, calculando 220 menos a idade do paciente e multiplicando por 100, mostrou se correlacionar com o número de vasos estenosados e com a resposta da fração de ejeção ao exercício⁶².

Métodos de Análise Quantitativa

A avaliação visual do espessamento e motilidade parietal do ventrículo esquerdo permanece o método padrão da interpretação da ecocardiografia de estresse, mas está sujeita à variabilidade interobservador e interinstitucional⁶³. Muito boa reprodutibilidade tem sido demonstrada nas situações clínicas daqueles com treinamento e experiência adequados^{64,65}. Métodos quantitativos de análise têm sido investigados para melhorar a reprodutibilidade da interpretação e melhorar a detecção de doença coronária, particularmente para aqueles com menor experiência médica.

A avaliação Doppler da função sistólica e diastólica, a detecção da borda endocárdica automatizada utilizando o backscatter integrado e o Doppler tecidual avaliando o deslocamento, velocidade, strain e strain rate têm sido mostrados promissores junto ao uso clínico, como métodos quantitativos para detecção de isquemia. A avaliação Doppler da função global diastólica pela análise do padrão de influxo mitral junto à frequência cardíaca alcançada durante o estresse e a avaliação do fluxo sistólico aórtico durante o estresse, carecem de sensibilidade.

O uso do backscatter integrado para identificar a interface sangue-endocárdio é promissor como um método automático para detecção de isquemia durante o estresse com dobutamina. Usando esta técnica, na qual a detecção da borda pode ser melhorada pela opacificação da cavidade ventricular com contraste, a motilidade endocárdica em sucessivos quadros através do ciclo cardíaco pode ser

Tabela 1: Resposta Normal e Isquêmica para várias modalidades de estresse

Método de Estresse	REGIONAL		GLOBAL	
	Resposta Normal	Resposta Isquêmica	Resposta Normal	Resposta Isquêmica
Esteira	Aumento da função após exercício quando comparado com repouso	Diminuição da função após exercício quando comparado com repouso	Diminuição do VSFVE Aumento da FEVE	Aumento do VSFVE e diminuição da FEVE em doença de múltiplos vasos ou do tronco da coronária esquerda
Bicicleta Supina	Aumento da função no pico do exercício quando comparado com repouso	Diminuição da função no pico do exercício quando comparado com repouso	Diminuição do VSFVE Aumento da FEVE	Aumento do VSFVE e diminuição da FEVE em doença de múltiplos vasos ou do tronco da coronária esquerda
Dobutamina	Aumento da função, da velocidade de contração quando comparado com repouso e usualmente quando comparado com estágio de baixa dose	Diminuição da função, da velocidade de contração quando comparado com estágio de baixa dose; pode ser menos evidente quando comparado com repouso	Maior diminuição do VSFVE, acentuado aumento da FEVE	Frequentemente a mesma que a resposta normal. Infrequentemente, a isquemia ocasiona diminuição da FEVE; raramente ocorre dilatação cavitária.
Vasodilatador	Aumento da função quando comparado com repouso	Diminuição da função quando comparado com repouso	Diminuição do VSFVE Aumento da FEVE	Frequentemente a mesma que a resposta normal. Infrequentemente, a isquemia ocasiona diminuição da FEVE; raramente ocorre dilatação cavitária.
Marcapasso atrial	Ausência de modificação ou aumento da função quando comparado com repouso	Diminuição da função quando comparado com repouso	Diminuição do VSFVE Ausência de modificação da FEVE	Ausência de modificação ou aumento do VSFVE, diminuição da FEVE

VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo

codificada em cores para permitir a avaliação do tempo e localização das anormalidades regionais na função sistólica e diastólica^{66,67}.

A imagem com Doppler tecidual é capaz de avaliar os sinais do miocárdio de alta amplitude, baixa velocidade. As velocidades teciduais são avaliadas pelo eixo longo do coração usando a projeção apical. O deslocamento, strain e strain rate podem ser derivados das velocidades teciduais. A imagem da velocidade tecidual (tissue velocity imaging-TVI) ao estresse com dobutamina tem mostrado comparável acurácia à avaliação da motilidade parietal por experts em trials uni e multicêntricos^{68,69}. A imagem de velocidade tecidual também melhora a reprodutibilidade e acurácia de examinadores menos experientes⁷⁰. Por causa do gradiente de velocidade normal da base para o ápex, a detecção de doença coronariana requer a derivação do valor normal para diferentes segmentos miocárdicos. O strain (medindo o encurtamento e adelgaçamento miocárdico) e o strain rate (medindo a taxa/percentual

de encurtamento e adelgaçamento miocárdico) provêm melhor avaliação da contração e relaxamento miocárdico do que o deslocamento ou a velocidade tecidual, os quais estão mais sujeitos ao efeito de tethering e à motilidade translacional. O encurtamento pós-sistólico, o tempo para o início do relaxamento regional e a redução no pico sistólico do strain e strain rate têm sido mostrados como sendo marcadores acurados de isquemia em experimentos⁷¹ e estudos clínicos preliminares⁷²⁻⁷⁵.

Imagens com qualidades satisfatórias ao eco-bidimensional é um pré-requisito para o sucesso da análise quantitativa, mesmo usando técnicas baseadas em Doppler. Como todos os parâmetros derivados do Doppler, velocidade tecidual, strain e strain rate são influenciados pelo ângulo de insonação, fora do eixo apical as imagens podem resultar em cálculos errôneos. Recentemente foi introduzido à ecocardiografia bidimensional métodos para avaliação do strain e strain rate eliminando a dependência do ângulo dessas técnicas baseadas no Doppler⁷⁶. No futuro,

métodos quantitativos podem servir como um adjunto à análise visual da motilidade parietal por experts. O amplo uso dos métodos quantitativos requer futuras validações e simplificações das técnicas de análise.

Acurácia

Em 1998 o documento do ASE sobre ecocardiografia de estresse reportou uma sensibilidade média de 88% (1265/1445) e uma especificidade média de 83% (465/563) ao ecocardiograma de estresse para detecção de estenose arterial coronária (geralmente maior do que 50% do diâmetro luminal pela angiografia), baseado no conjunto de dados de estudos analisados. Desde então, estudos adicionais avaliando a acurácia do ecocardiograma de estresse têm sido realizados, frequentemente em comparação com modalidades de imagem alternativas. Estudos comparando a acurácia da perfusão na medicina nuclear e o ecocardiograma de estresse na mesma população de pacientes tem mostrado que os testes têm similar sensibilidade para detecção de doença arterial coronária, mas o ecocardiograma de estresse tem maior especificidade⁷⁷⁻⁸¹. No conjunto dos 18 estudos analisados em 1304 pacientes que se submeteram ao ecocardiograma de exercício ou farmacológico e também à imagem de radioisótopo com tâlio ou tecnécio, a sensibilidade e especificidade foram 80% e 86% para a ecocardiografia. Valores correspondentes foram 84% e 77% para a imagem de perfusão miocárdica, respectivamente⁷⁹.

Na era atual, a especificidade de todos os testes de imagem não-invasivos serão reduzidas pelos testes de verificação de viés⁸². Uma redução no número de pacientes com exames não-invasivos normais ou negativos estão sujeitos a submeter-se à angiografia, levando à redução na aparente especificidade dos métodos não-invasivos quando a angiografia é usada como padrão de referência. Comparativamente a alta especificidade do ecocardiograma de estresse contribui para sua utilidade como um método diagnóstico custo-efetivo, particularmente em populações em que o método de teste de estresse alternativo apresenta altas taxas de resultado falso-positivo.

Estudos Falso Negativos

Com rara exceção, as causas de estudos falso-negativos, não são únicas da ecocardiografia de estresse, mas são também vistas em outros métodos não-invasivos. O estresse submáximo é a primeira causa de estudos falso negativos⁸³. Um nível adequado de estresse frequentemente define a obtenção de $\geq 85\%$ da frequência cardíaca máxima prevista para a idade do paciente para o estresse sob exercício ou com dobutamina, e/ou um duplo-produto ≥ 20.000 para o teste de exercício. Embora este limiar não tenha sido bem validado, a importância de aumentar a

frequência cardíaca e o duplo-produto (FCxPAS) é bem suportada pela relação linear entre consumo de oxigênio do miocárdio e estes parâmetros hemodinâmicos. A capacidade inadequada de exercício e o uso inadequado de beta-bloqueadores são duas causas comuns de estresse inadequado. O estresse farmacológico e o marcapasso atrial são sugestões alternativas para aqueles que não podem realizar o exercício. Dos métodos não-invasivos, a maior frequência cardíaca e sensibilidade podem ser obtidas com o marcapasso atrial^{33,84}. O uso substancial da atropina aumenta a sensibilidade do estresse com dobutamina em situação de bloqueio beta-adrenérgico¹⁷ e pode também ser necessária para reverter um bloqueio cardíaco tipo Wenckebach, durante o marcapasso atrial³².

Os resultados dos pequenos estudos comparando a ecocardiografia sob exercício em esteira ergométrica e em bicicleta supina sugerem que a imagem durante o pico do exercício pode permitir a detecção de anormalidades isquêmicas da motilidade parietal em alguns casos em que a imagem pós-esteira é negativa (85,86). No entanto, a carga alcançada no exercício com esteira ergométrica é usualmente mais alta, compensando parcialmente a vantagem da imagem no pico do exercício.

Como com outras formas de teste de estresse, exames de ecocardiograma de estresse falso negativos são também mais comuns em pacientes com doença univascular ou doença da artéria circunflexa, devido à pequena quantidade de miocárdio suprido por este vaso⁸⁷. O exercício com bicicleta supina tem maior sensibilidade para detecção de doença da artéria circunflexa (88,89). O uso rotineiro da projeção apical longitudinal pode também reduzir os estudos falso negativos para aqueles com doença na artéria circunflexa.

A detecção de isquemia é mais difícil em pacientes com padrão de remodelamento concêntrico, caracterizado pelo pequeno volume da cavidade ventricular esquerda e aumento relativo da espessura da parede⁹⁰. Estudos falso negativos em pacientes com padrão de remodelamento concêntrico podem ser mais comuns ao estresse com dobutamina do que com outros métodos. A pronunciada hipercinesia global e a redução dos volumes diastólico e sistólico que ocorre ao estresse com dobutamina (Tabela 1) pode tornar a detecção de anormalidades isoladas da motilidade parietal mais desafiadora. Adicionalmente, em pacientes com padrão de remodelamento concêntrico, a dobutamina pode reduzir o estresse parietal e o consumo de oxigênio do miocárdio, reduzindo a frequência de indução de isquemia⁹¹. Por fim, o estado de hipercinesia acompanhado de regurgitação aórtica ou mitral significativas, pode tornar a detecção de isquemia mais difícil⁹².

Estudos Falso Positivos

Ecocardiogramas de estresse falso positivos podem ser

atribuídos à indução de isquemia na ausência de obstrução coronária epicárdica ou à causas não-isquêmicas de resposta anormal da motilidade parietal ao estresse⁹³. Anormalidades na função regional com o estresse podem ocorrer na ausência de obstrução da artéria coronária epicárdica se a reserva de perfusão (fluxo) miocárdica estiver insuficiente para atender a demanda de oxigênio do miocárdio. Exemplos incluem disfunção ventricular esquerda global ou regional nos casos de resposta hipertensiva ao estresse⁹⁴ ou hipocinesia apical ou outra anormalidade da motilidade parietal nos casos de cardiomiopatia hipertrófica com ou sem obstrução dinâmica do trato de saída do ventrículo esquerdo⁹⁵. A reserva de perfusão miocárdica pode estar reduzida em distúrbios cardíacos com envolvimento microvascular, incluindo pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, síndrome X, diabetes mellitus, miocardite e cardiomiopatia idiopática. Espasmo coronário epicárdico pode causar isquemia na ausência de doença obstrutiva fixa. Espasmos têm sido reportados tanto ao estresse com exercício quanto com dobutamina.

A resposta da motilidade parietal ao exercício pode ser anormal em pacientes com hipertensão ou com cardiomiopatia subjacente na ausência de isquemia. O exercício pode resultar em piora da função sistólica regional e global nas miopatias ventriculares. Resposta global anormal ao estresse é comum em pacientes com hipertensão de longa data^{96,97}. A resposta anormal da motilidade parietal de alguns pacientes com hipertensão de longa data pode ser devido à uma cardiomiopatia subjacente até mesmo na ausência de hipertrofia ventricular esquerda ou redução da função sistólica em repouso^{98,99}. Os efeitos de 'tethering' na avaliação da motilidade parietal regional podem levar à estudos falso positivos. A ausência da motilidade radial do anel mitral pode levar à redução na motilidade do segmento basal inferior e basal ínfero-septal adjacente, através do efeito tethering do anel valvar estático⁹³. Este efeito pode ser mais pronunciado em pacientes com calcificação anular e troca valvar mitral prévia.

Motilidade anormal do septo ventricular relacionada ao bloqueio do ramo esquerdo, direito ou marcapasso ventricular e pós cirurgia cardíaca podem algumas vezes ser confundida com anormalidades isquemia-induzidas. Nessas situações, a anormalidade da motilidade septal está usualmente presente desde o repouso. Dificuldades na determinação da presença de isquemia podem ocorrer se a piora destas anormalidades ocorrerem durante o estresse. A avaliação do espessamento da parede e o reconhecimento que a anormalidade da motilidade parietal isquemia-induzida segue um padrão de distribuição coronariana típica, pode ajudar a distinguir o dissincronismo septal da isquemia¹⁰⁰⁻¹⁰². Adicionalmente, o dissincronismo septal pode resultar em piora da perfusão

septal e piora do espessamento parietal junto à alta frequência cardíaca na ausência de obstrução coronariana.

AValiação da Viabilidade Miocárdica

A ecocardiografia de estresse tem emergido como uma importante modalidade para a avaliação de pacientes com doença coronariana e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Estudos multicêntricos tem mostrado pior evolução quando se identifica miocárdio viável ao ecocardiograma de estresse, em pacientes não revascularizados^{103,104}. Miocárdio viável significa disfunção miocárdica reversível causada por doença coronariana. Entretanto, a determinação da reserva contrátil em pacientes com cardiomiopatia não isquêmica também pode fornecer informações úteis sobre a recuperação da função miocárdica e da possibilidade de resposta a terapia com betabloqueador¹⁰⁶.

Disfunção miocárdica reversível, no contexto de doença coronariana crônica, tem sido denominada "miocárdio hibernado". As descrições iniciais dessa entidade enfatizavam a presença de um paralelo entre a diminuição da perfusão miocárdica e a presença de disfunção regional. Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado que a contratilidade pode estar diminuída, apesar da presença de perfusão normal ou apenas moderadamente reduzida em repouso. Isto sugere que episódios repetidos de isquemia miocárdica são a causa da disfunção crônica. No miocárdio com redução da perfusão em repouso, as alterações funcionais que podem ocorrer incluem fibrose intersticial, acúmulo de glicogênio, perda das proteínas contráteis, remodelamento celular, alta sensibilidade ao cálcio na contração miocárdica do miócito e atenuação da sinalização do beta-receptor¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Com a demora na revascularização, essas alterações miocárdicas podem progredir para um estágio mais avançado com menor probabilidade de recuperação funcional¹¹¹.

A maioria dos protocolos de ecocardiografia de estresse são centrados na detecção de reserva contrátil e tem usado estimulação inotrópica com dobutamina. Entretanto, outras modalidades de estresse ecocardiográfico têm sido aplicadas, incluindo o exercício, a pós estimulação extra-sistólica ventricular, enoximone e baixas doses de dipiridamol.

Em comparação com a avaliação de viabilidade usando traçadores de perfusão nuclear e ecocardiografia de contraste, uma menor extensão de fibrose intersticial e maior percentagem de cardiomiócitos viáveis são necessários para detecção de reserva contrátil com o emprego da ecocardiografia com dobutamina¹⁰⁷. Isto provavelmente é o responsável pela alta sensibilidade, mas menor especificidade, da detecção de miocárdio viável da imagem de perfusão miocárdica comparada a ecocardiografia com dobutamina.

Ambos os protocolos de baixa ou alta dose têm se mostrado úteis para a detecção de viabilidade. Estudos iniciais foram realizados com dobutamina em baixa dose, enquanto outros investigadores enfatizaram a importância de atingir pelo ao menos 85% da frequência cardíaca máxima na tentativa de evidenciar a presença de isquemia. Segmentos que são finos ($\leq 0,5$ cm ou $0,6$ cm), e brilham (provavelmente devido a fibrose avançada), raramente se recuperam^{112,113}. Também é útil examinar o fluxo de entrada da valva mitral, particularmente em pacientes que receberam terapia médica adequada no momento da imagem. Um padrão de fluxo de enchimento ventricular esquerdo restritivo é associado à poucos segmentos viáveis e à baixa probabilidade de recuperação funcional após a revascularização¹¹⁴. As imagens basais devem incluir a avaliação quanto a presença de doença valvular significativa que possa alterar o planejamento cirúrgico. Após a realização de um exame basal adequado, a infusão de dobutamina deve ser iniciada.

Utiliza-se frequentemente a infusão inicial de $2,5$ mcg/kg/min, com aumento gradual para $5, 7, 5, 10$ e 20 mcg/kg/min¹¹⁵. Está indicada monitoração adequada, pois muitos desses pacientes tem doença de múltiplos vasos, disfunção ventricular esquerda moderada a grave e substrato arritmogênico. A ausência de melhora funcional de um segmento acinético deve então levar ao término do teste, pois tal resposta significa uma baixa probabilidade de recuperação nesses segmentos. Quando ocorrer piora da função em segmentos hipocinéticos deve-se interromper a infusão. Por outro lado, ocorrendo melhora funcional, na ausência de efeitos colaterais, deve-se levar a progressão da taxa de infusão até 40 mcg/kg/min, e se necessário, a injeção de atropina. A vantagem do emprego de altas doses de dobutamina é o potencial para a evidência de isquemia. A resposta à dobutamina na intenção da observação da disfunção miocárdica é uma das quatro vias mais prováveis de serem observadas quando se consideram altas e baixas doses de dobutamina. Estas respostas incluem a resposta bifásica (melhora em baixas doses seguida por piora em doses maiores de dobutamina), piora da função e nenhuma alteração na função.

A sensibilidade da ecocardiografia com dobutamina em prever a recuperação funcional (que varia dependendo do protocolo utilizado), varia de 71% à 97% , com especificidade variando de 63% à 95% ¹¹⁶. A maior sensibilidade para detecção de viabilidade é observada quando a melhora em baixas doses de ecocardiografia com dobutamina é considerada; alta especificidade é obtida quando ocorre resposta bifásica¹¹⁷. Pacientes com grande área de miocárdio viável ($> 25\%$ do ventrículo esquerdo) têm alta probabilidade de melhora na fração de ejeção e melhor evolução após a revascularização, quando comparados à pacientes com reserva menor ou sem reserva¹¹⁸. Embora a presença de viabilidade tenha sido definida de várias ma-

neiras, é recomendado que se demonstre melhora em pelo menos um grau em ≥ 2 segmentos. A prevenção do remodelamento ventricular esquerdo após revascularização miocárdica foi demonstrada quando é observada quantidade substancial de miocárdio viável com o emprego da ecocardiografia com dobutamina em baixas doses; da mesma forma que a melhora de sintomas relacionados a insuficiência cardíaca e uma menor incidência de eventos cardíacos¹¹⁹.

Métodos adicionais de ecocardiografia têm sido utilizados para identificar miocárdio viável e têm incluído a avaliação de microcirculação com contraste ecocardiográfico e caracterização tecidual usando integrated back scatter. Para ambas as técnicas é necessário a aquisição de imagens basais e com a infusão de vasodilatadores ou dobutamina. No futuro, métodos quantitativos para a análise da função regional podem melhorar a avaliação da viabilidade. Estudos preliminares sugerem que a avaliação do strain rate e do strain podem melhorar a detecção de miocárdio viável¹²⁰⁻¹²².

AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DISPNEIA, HIPERTENSÃO PULMONAR E DOENÇA VALVULAR

Dispneia

O ecocardiograma de estresse é útil para a avaliação de pacientes com dispneia de possível etiologia cardíaca¹²³. Além dos dados quanto a presença, gravidade e extensão da isquemia miocárdica, volumes atrial e ventricular esquerdos, fração de ejeção, presença de hipertrofia ventricular esquerda e/ou doença valvar, o ecocardiograma basal pode identificar a presença de hipertensão pulmonar ou de relaxamento anormal do ventrículo esquerdo e de pressões elevadas de enchimento. Em alguns casos, o diagnóstico de etiologia cardíaca pode ser verificado pelos achados do estudo das imagens basais e o teste de estresse pode não ser necessário. O exercício usando bicicleta supina é a modalidade recomendada e permite a aquisição de registros do Doppler durante o exercício. A análise das velocidades ao Doppler do fluxo de entrada mitral deve ser acessada durante o repouso, durante o exercício e na recuperação, quando as ondas E e A não estão mais fusionadas. O registro do Doppler deve ser adquirido com velocidade de varredura de 100 mm/s. A relação E da mitral (velocidade pico diastólica inicial) com a velocidade diastólica inicial do anel mitral (e') pode ser usada para estimar as pressões de enchimento ventricular esquerdo no repouso e no exercício. Indivíduos normais apresentarão aumento similar na onda E mitral e anular e' , de maneira que tal a relação irá apresentar pequena ou nenhuma modificação¹²⁴.

Pacientes com diminuição do relaxamento ventricular esquerdo desenvolvem aumento nas pressões de enchi-

mento ventricular esquerda com o exercício devido à taquicardia e ao encurtamento do período de enchimento diastólico. Desta maneira, o pico da onda E mitral aumenta. Entretanto, devido ao mínimo efeito do pre-carga na onda e' anular quando em presença de diminuição do relaxamento, a onda e' anular mantém-se reduzida. Portanto, a relação E/e' aumenta com o exercício em pacientes com disfunção diastólica^{125,126}. Esta abordagem tem sido validada em relação a medidas invasivas para a identificação de pressões médias diastólicas finais elevadas do ventrículo esquerdo¹²⁶. As limitações à metodologia acima incluem fibrilação atrial, estudos com imagens tecnicamente difíceis e de validação limitada. Acrescenta-se a isto, que é necessária a avaliação da influência de alterações regionais do ventrículo esquerdo na acurácia de método em que a onda e' é analisada a partir de uma única região do ventrículo esquerdo.

Hipertensão pulmonar

A ecocardiografia transtorácica com Doppler permite estimativa confiável da pressão arterial pulmonar, a detecção de causas cardíacas de hipertensão pulmonar e de alterações nos volumes ventricular direito e esquerdo e a sua relação com as doenças e tratamentos¹²⁷.

O exercício pode ser útil em pacientes com hipertensão arterial pulmonar, pois fornece informações sobre a função do ventrículo direito e do ventrículo esquerdo^{128,129} e sobre as alterações no volume sistólico relacionadas ao exercício¹³⁰. Alguns pacientes com pressão normal na artéria pulmonar em repouso apresentam elevação acentuada com o exercício; entretanto o significado prognóstico desse achado ainda não foi definido. A resposta normal ao exercício tem sido estudada em indivíduos normais e em atletas jovens do sexo masculino¹³¹. Tem sido encontrado em atletas homens altamente treinados, pressão sistólica na artéria pulmonar, obtida pelo Doppler, valores tão elevados quanto 60 mmHg com o exercício¹³¹. Existem também publicações sobre a utilidade da ecocardiografia de exercício na detecção de portadores assintomáticos de gens de familiares com hipertensão arterial pulmonar¹³, e na identificação de pacientes suscetíveis a edema pulmonar desencadeado por alta altitude¹³².

Doença da Valva Mitral

Em pacientes com doença da valva mitral, o teste de esforço pode fornecer informações quando os sintomas no exercício são desproporcionais a hemodinâmica em repouso¹³³. Também é útil em pacientes com lesões graves, mas assintomáticos; o aumento da pressão sistólica na artéria pulmonar > 60 mmHg ao exercício pode ser considerada indicação para cirurgia da valva mitral (indicação classe IIA, Guideline 2006 ACC/AHA de 2006

de tratamento de pacientes com Doença Valvar Cardíaca)¹³⁴. A maioria dos estudos publicados utiliza o protocolo de bicicleta supina para a aquisição de imagens. O fluxo de entrada mitral é registrado com o emprego do Doppler pulsado (no caso de insuficiência mitral) e do Doppler contínuo (no caso de estenose mitral), associado ao registro da velocidade da insuficiência tricúspide em repouso e durante o exercício.

Nos pacientes com estenose mitral, a ecocardiografia Doppler de estresse é indicada em pacientes assintomáticos com lesões significativas baseadas nos cálculos hemodinâmicos obtidos em repouso, assim como em pacientes com sintomas desproporcionais aos dados hemodinâmicos pelo Doppler no repouso (indicação classe I)¹³⁴. No exame basal e com o estresse, o gradiente transmitral e a velocidade da insuficiência tricúspide são obtidos pelo Doppler contínuo usando a equação modificada de Bernoulli. Com o adequado alinhamento do feixe de ultrassom com o fluxo transmitral, pode-se obter medida acurada dos gradientes em repouso e no exercício, e estes se correlacionam bem com as medidas hemodinâmicas obtidas de forma invasiva¹³⁵. Em pacientes sedentários com dispnéia induzida pelo exercício, aumento do gradiente médio transmitral > 15 mmHg e da pressão sistólica da artéria pulmonar > 60 mmHg, identificam pacientes com lesões significativas do ponto de vista hemodinâmico que podem se beneficiar de valvotomia percutânea, se a anatomia for favorável e a insuficiência valvar for no máximo leve^{134,13}. Quando o resultado com o exercício revelar apenas mínimas alterações no gradiente de pressão transmitral, mas ocorrer elevação acentuada da pressão sistólica na artéria pulmonar, deve-se pesquisar doença pulmonar. Em pacientes incapazes de realizar exercício, o estresse com dobutamina pode ser utilizado^{137,138}.

É possível a avaliação da insuficiência mitral com o emprego do Doppler colorido de maneira quantitativa e semiquantitativa^{14,139}. A ecocardiografia com exercício tem sido utilizada para desmascarar a presença de insuficiência mitral grave com o exercício em pacientes com doença reumática, e apenas estenose e insuficiência leves ao repouso¹⁴⁰. De forma semelhante, a ecocardiografia com exercício é útil para identificar insuficiência mitral dinâmica em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Em alguns pacientes, uma insuficiência mitral dinâmica pode ser responsável por edema pulmonar agudo e capaz de predizer mau prognóstico¹⁴¹. Nos pacientes com insuficiência mitral grave e fração de ejeção normal no repouso, o ecocardiograma de estresse pode detectar a presença de redução da reserva contrátil ventricular esquerda¹⁴².

Doença da valva aórtica

A ecocardiografia com dobutamina é indicada na aval-

iação diagnóstica de pacientes com disfunção sistólica do VE e estenose aórtica com gradiente baixo, definida como apresentando área derivada pelo Doppler $< 1,0 \text{ cm}^2$ e gradiente transvalvar médio $< 30 \text{ mmHg}$ ¹³⁴. Nestes pacientes, a dobutamina é usada tanto para determinar a gravidade da estenose aórtica como para determinar a reserva contrátil ventricular esquerda^{143, 144}. A infusão de dobutamina inicia-se com 5 mcg/kg/min e é aumentada a intervalos de 5 minutos para a dose de 10 mcg/kg/min e 20 mcg/kg/min .

A dobutamina resulta em maior aumento do gradiente médio de pressão do que do fluxo transvalvar nos casos de estenose aórtica grave. Neste casos, a área mantém-se anormalmente baixa indicando estenose aórtica verdadeira. Por outro lado, a infusão de dobutamina resulta em maior aumento da taxa de fluxo e área valvar em paciente com estenose aórtica “funcional”, que ocorre devido primariamente a uma taxa de fluxo reduzida. Em um estudo recente, o cálculo da área de orifício projetado melhorou a acurácia da ecocardiografia com dobutamina para a identificação de pacientes com estenose aórtica verdadeira, tendo sido usada a inspeção cirúrgica como padrão ouro¹⁴⁵. A ecocardiografia com dobutamina fornece informações prognósticas importantes em pacientes com disfunção ventricular esquerda e estenose aórtica, pois a cirurgia com troca valvar aórtica parece melhorar o prognóstico na maioria dos pacientes com reserva contrátil ventricular esquerda. Ao contrário, a cirurgia é associada a elevada mortalidade em ausência de reserva contrátil¹⁴⁶.

Para pacientes com insuficiência aórtica crônica, o teste de esforço com exercício pode ser considerado na avaliação funcional quando os sintomas são questionados, ou antes da participação em atividades atléticas (indicação classe IIA)¹³⁴. De forma semelhante, informações prognósticas úteis podem ser obtidas antes da cirurgia em pacientes com disfunção ventricular esquerda (indicação classe IIB)¹³⁴. Isto é corroborado por numerosos estudos com angiografia por radionuclídeo que mostram fração de ejeção anormal (e alteração na fração de ejeção) com o exercício em pacientes assintomáticos com insuficiência aórtica. Entretanto, não está ainda bem esclarecido o valor dos dados incrementais sobre a relação entre as modificações das dimensões e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo ocasionadas pelo exercício em relação ao repouso. O eco de estresse não está indicado em pacientes sintomáticos com insuficiência aórtica ou pacientes com fração de ejeção deprimida e que devem ser enviados a cirurgia sem teste de esforço.

Avaliação de próteses valvares cardíacas

A ecocardiografia de estresse tem sido aplicada para a avaliação dos gradientes e do fluxo através das prótese valvares aórticas. A maioria dos estudos utilizaram

dobutamina¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, mas algumas investigações examinaram as modificações hemodinâmicas ocasionadas pelo exercício¹⁴⁹. Enquanto a ecocardiografia de estresse tem o potencial para avaliar tanto a função ventricular quanto o funcionamento da prótese valvar em pacientes sintomáticos com achados duvidosos ao repouso, a interpretação dos gradientes analisados com Doppler pode ser desafiador, dada a dependência não somente na taxa de fluxo, mas também no tipo e tamanho da prótese valvar. Informações adicionais são necessárias para a caracterização de respostas normais para as várias próteses.

Ecocardiografia sob estresse para estratificação de risco

A ecocardiografia sob estresse é uma técnica útil para a estratificação de risco de pacientes com doença arterial coronariana conhecida ou suspeita. Isto tem sido bem documentado em vários grandes estudos, nos quais o acompanhamento foi obtido em pacientes consecutivos encaminhados para ecocardiograma de estresse por indicação clínica. Estes estudos têm documentado a utilidade prognóstica do teste em pacientes com diversas probabilidades pré-teste de doença, pacientes com sintomas, aqueles com doença coronariana conhecida, revascularização arterial coronariana ou infarto do miocárdio prévios e pacientes assintomáticos com fatores de risco para doença arterial coronária. O valor prognóstico do teste tem-se mantido em pacientes com boa capacidade de exercício¹⁵⁰, bem como para aqueles com reduzida capacidade de exercício¹⁵¹. A Tabela 2 resume os grandes estudos que relataram a utilidade prognóstica da ecocardiografia de estresse em pacientes com conhecida ou suspeita de doença arterial coronariana. A Tabela 3 mostra os preditores encontrados nestes estudos e em outros. A ecocardiografia sob estresse tem sido utilizada para fornecer incremento no valor prognóstico para predição de mortalidade geral, de mortalidade cardíaca e avaliações cardiológicas em pacientes com doença arterial coronariana conhecida ou suspeita, após ajustes para fatores de risco e os parâmetros de teste de estresse.

Um ecocardiograma de exercício normal, está associado a uma taxa anual de evento de morte cardíaca e de infarto do miocárdio não fatal $< 1\%$, equivalente ao de uma população de idade e gênero correspondentes. Estes pacientes não necessitam de avaliação diagnóstica adicional, a menos que haja uma alteração na evolução clínica^{152, 153}. Os pacientes com ecocardiograma de estresse farmacológico normal têm esta incidência de eventos um pouco maior²². Isto pode ser explicado pelo risco mais elevado de pacientes que são incapazes de realizar teste de esforço físico, pois este grupo tende a ser de mais idosos e com mais co-morbidades.

A presença de isquemia foi demonstrada em diversos

Tabela 2: Resumo dos estudos analisando o valor da Ecocardiografia de Estresse em relação a predição de eventos

Autor	Número de pacientes	Características dos pacientes	Tipo de Estresse	Seguimento clínico (anos) Média ou Mediana	Eventos	Preditores ao Ecocardiograma de Estresse
Arruda-Olson 2002 ¹⁵⁸	5.798	DAC conhecida ou suspeita	Exercício	3,2	Morte cardíaca/IM	IECSVE ao exercício
Marwick 2001 ¹⁵⁶	5.375	DAC conhecida ou suspeita	Exercício	5,5	Morte	Extensão da ACSVE ao repouso Extensão da isquemia
Biagini 2005 ¹⁵⁹	3.381	DAC conhecida ou suspeita	Dobutamina	7	Morte cardíaca/IM	ACSVE ao repouso. Isquemia
Marwick 2001 ¹⁵⁷	3.156	DAC conhecida ou suspeita	Dobutamina	3,8	Morte cardíaca	ACSVE ao repouso. Isquemia
Chuah 1998 ⁶⁵	860	DAC conhecida ou suspeita	Dobutamina	2	Morte cardíaca/IM	ACSVE ao estresse. Variação do VSFVE
Shaw 2005 ¹⁷⁰	11.132	DAC conhecida ou suspeita	Exercício ou dobutamina	5	Morte cardíaca	Extensão da ACSVE ao repouso. Extensão da isquemia
Sicari 2003 ²¹²	7.333	DAC conhecida ou suspeita	Dipiridamol ou dobutamina	2,6	Morte cardíaca/IM	FEVE ao repouso, mudanças no IECSVE
Tsutsui 2005 ²¹³	788	DAC conhecida ou suspeita	Teste com dobutamina e contraste para estudo da perfusão miocárdica	1,7	Morte /IM	Defeitos da perfusão em estudo com contraste
Bergeron 2004 ¹²³	3.260	Dor torácica ou dispnéia	Exercício	3,1	Mortalidade/ Morbidade	Mudanças no IECSVE
Elhendy 2001 ¹⁶⁰	563	Diabetes	Exercício	3	Morte cardíaca/IM	FEVE, extensão da isquemia
Sozzi 2003 ¹⁸⁴	396	Diabetes	Dobutamina	3	Morte cardíaca/IM	FEVE, extensão da isquemia
Marwick 2002 ¹⁸⁵	937	Diabetes	Exercício ou dobutamina	3,9	Morte	FEVE, extensão da isquemia
Chaowalit 2006 ¹⁸³	2.349	Diabetes	Dobutamina	5,4	Mortalidade/ Morbidade (IM, RM tardia)	Extensão da isquemia e impossibilidade em atingir a frequência cardíaca alvo
Arruda 2001 ¹⁸¹	2.632	Idosos (+ 65a)	Exercício	2,9	Morte cardíaca/IM	Mudanças na FEVE e no VSFVE
Biagini 2005 ¹⁸²	1.434	Idosos (+ 65a)	Dobutamina	6,5	Morte cardíaca/IM	ACSVE ao repouso , Isquemia

Carlos 1997 ¹⁷⁵	214	Infarto agudo do miocárdio	Dobutamina	1,4	Morte cardíaca, IM, arritmias, insuficiência cardíaca	IECSVE ao repouso. Anormalidades anteriores
Elhendy 2005 ¹⁸⁰	528	Insuficiência cardíaca	Dobutamina	3,2	Morte cardíaca	FEVE ao repouso. Extensão da isquemia
Elhendy 2003 ²¹⁴	483	HVE por critérios ao ECO	Exercício	3	Morte cardíaca/ IM	IECSVE ao repouso. Variações da FEVE
Arruda 2001 ¹⁹⁵	718	RM prévia	Exercício	2,9	Morte cardíaca/ IM	Mudanças na FEVE e VSFVE
Bountiokos 2004 ¹⁹⁶	331	RM prévia ou IPC prévia	Dobutamina	2	Morte cardíaca/ IM/ RM tardia	Isquemia
Biagini 2005 ³¹	136	Pré implante de MP	Marcapasso	3,5	Morte cardíaca	Isquemia
Das 2000 ⁶¹	530	Pré cirurgia não vascular	Dobutamina	Internação hospitalar	Morte cardíaca/ IM	Limiar isquêmico
Poldermans 1997 ¹⁹⁰	360	Pré cirurgia vascular	Dobutamina	1,6	Eventos cardíacos perioperatórios e tardios	Isquemia
Sicari 1999 ¹⁸⁸	509	Pré cirurgia vascular	Dipiridamol	Internação hospitalar	Morte, IM, angina instável	Isquemia

RM = revascularização miocárdica, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, DAC= doença arterial coronariana, IM = infarto do miocárdio, MP= marcapasso, IPC = intervenção percutânea coronariana, a= anos, ACSVE = anormalidades da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, IECSVE = índice do escore de contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

estudos por estar associada ao incremento de risco de mortalidade e de eventos cardíacos. Pacientes com extensas anormalidades induzidas por estresse em distribuição de múltiplos vasos, têm alto risco de mortalidade e de eventos cardíacos. Nestes pacientes, a angiografia coronária e consequente revascularização do miocárdio podem ser justificadas, tendo em especial consideração o estado sintomático, a capacidade funcional e a função ventricular esquerda em repouso. Durante o exercício, o índice de movimentação de parede > 1,4 ou fração de ejeção no exercício < 50% indicam prognóstico significativamente pior. Resultados da ecocardiografia sob estresse têm sido combinados com o escore de esforço de Duke, bem como variáveis clínicas e de teste de estresse, incluindo idade, gênero, sintomas, tolerância ao exercício, produto pressão-frequência cardíaca, e a gravidade da alteração de movimento de parede¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

A função ventricular esquerda em repouso expressa como índice de escore de movimentação de parede ou fração de ejeção continua a ser poderoso preditor de eventos futuros. Pacientes com disfunção ventricular esquerda em repouso, mas sem isquemia miocárdica induzida têm um risco intermediário, enquanto os pacientes com disfunção ventricular esquerda em repouso e novas anormalidades

na movimentação de parede têm maior risco de morte e de eventos cardíacos.

A Tabela 3 resume os resultados da ecocardiografia de estresse caracterizando os pacientes de maior risco. Além da disfunção ventricular esquerda basal, as variáveis associadas com resultado adverso incluem isquemia extensa^{65,157-159}, baixa resposta da fração de ejeção ou incapacidade de reduzir o volume sistólico final com o exercício¹⁵⁰, alterações de motilidade na distribuição de múltiplos vasos¹⁶⁰, baixo limiar isquêmico⁶¹, hipertrofia ventricular esquerda¹⁵² e localização de alterações de motilidade de parede na distribuição da artéria coronária descendente anterior esquerda¹⁶¹. Acinesia que se tornou discinesia está associada a disfunção ventricular esquerda mais extensa, ausência de defeitos reversíveis de perfusão¹⁶² e probabilidade muito baixa de melhoria regional após revascularização¹⁶³. Na presença de terapia anti-isquêmica concomitante, um teste positivo tem prognóstico mais maligno, e um teste negativo tem prognóstico menos benigno¹⁶⁴.

A utilidade prognóstica da ecocardiografia sob estresse foi estabelecida em grupos específicos de pacientes, incluindo aqueles com hipertensão^{165,166}, marcapasso eletrônico³¹, bloqueio do ramo esquerdo¹⁶⁷, disfunção ventricular esquerda¹⁶⁸ e fibrilação atrial¹⁶⁹.

Tabela 3: Preditores de Risco da Ecocardiografia de Estresse

Risco muito baixo* IM, Eventos cardíacos < 1% por ano	Baixo risco* IM, Morte Cardíaca < 2,0% por ano	Fatores aumentando o risco** 	Alto Risco*** RR > 4 vezes maior do que baixo risco
<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma de exercício normal com boa capacidade ao exercício • 7 METs para homens • 5 METs para mulheres 	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma de estresse farmacológico normal com estresse adequado, definido como ter atingido > 85% da frequência cardíaca máxima predita para a idade para o teste de estresse com dobutamina, e baixa a intermediária probabilidade pré-teste de apresentar DAC 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da idade • Sexo masculino • Diabetes • Alta probabilidade pré-teste • História de dispnéia ou de ICC • História de IM • Capacidade limitada de exercício • Incapacidade de realizar exercício • ECG ao estresse com isquemia • ACSVE ao repouso • HVE • Eco de estresse com isquemia • FEVE reduzida ao repouso • Ausência de modificação ou aumento do VSVE durante estresseΔ • Ausência de modificação ou diminuição da FEVE durante estresse Δ • Aumento do IECSVE durante estresse IECSVE 	<ul style="list-style-type: none"> • Grande alteração IECSVE (4 a 5 segmentos do VE) • FEVE ao repouso < 40% • Isquemia extensa (4 a 5 segmentos do VE) • Isquemia de múltiplos vasos • IECSVE ao repouso e isquemia antiga • Limiar isquêmico baixo • Isquemia com 0,56 mg/kg dipiridamol e ou 20 mcg/kg/min dobutamina ou baseado na FCΔ • IECSVE isquêmico. Ausência de modificação ou diminuição na FEVE ao exercícioΔ

* Alta probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana, capacidade ruim de exercício ou duplo produto (frequência - pressão) baixo, aumentado com a idade, angina durante estresse, hipertrofia ventricular esquerda, história de infarto, história de insuficiência cardíaca congestiva, e terapia anti-isquêmica são fatores conhecidos de aumento de risco em pacientes com ecocardiograma de estresse normal.

** O grau em que cada fator aumenta o risco é variável. *** Os valores de corte para grupos de alto risco são valores aproximados derivados dos estudos disponíveis. Estudos têm demonstrado que escores de contratilidade parietal aumentados ao repouso, em baixas doses e no estágio de pico do estresse podem identificar pessoas de alto risco, especialmente aquelas com função ventricular esquerda global diminuída ao repouso, mas valores utilizados para definir pacientes de alto risco têm sido variáveis (exemplo: escores ao pico do exercício variando de 1,4 a >1,7). Δ Para teste na esteira e para estresse com dobutamina. $\Delta\Delta$ Limiar isquêmico baixo baseado na frequência cardíaca para o teste de estresse com dobutamina tem sido definido em vários estudos como isquemia observada em frequência cardíaca <60 % para a frequência cardíaca máxima predita para a idade, em frequência cardíaca <70% para a frequência cardíaca máxima predita para a idade, ou em frequência cardíaca < 120 bp/min.

IM= IM = infarto do miocárdio, RR= risco relativo, ICC= insuficiência cardíaca congestiva, VE= ventrículo esquerdo, DAC= doença arterial coronariana, HVE = hipertrofia ventricular esquerda, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, ECG= eletrocardiograma, ACSVE = anormalidades da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, VSFVE: volume sistólico final do ventrículo esquerdo, IECSVE = índice do escore de contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo, FC=frequência cardíaca.

A utilidade em outros grupos está descrita abaixo.

Mulheres

O valor prognóstico da ecocardiografia sob estresse é bem estabelecida tanto em homens como em mulheres^{158, 159, 170-172}.

Embora alguns estudos relataram maior incidência de eventos cardíacos em homens do que em mulheres após testes normais, a magnitude do risco associado a alterações ecocardiográficas sob estresse é independente de gênero^{158, 159}.

Após infarto agudo do miocárdio

A função ventricular esquerda em repouso é um dos principais determinantes do prognóstico após infarto agudo do miocárdio. Ecocardiografia de estresse pode ser realizada de forma segura precocemente após infarto do miocárdio e proporciona não só a avaliação da função ventricular global e regional, mas pode detectar a presença e extensão de isquemia miocárdica residual¹⁷³. Vários estudos confirmaram que a extensão da isquemia residual está relacionada ao resultado cardíaco adverso

neste cenário e fornece informação adicional ao obtido pela eletrocardiografia de esforço¹⁷⁴ ou angiografia¹⁷⁵⁻¹⁷⁸. O valor do incremento no prognóstico do ecocardiograma de estresse está preservado nos pacientes com função ventricular esquerda anormal 179. Nos pacientes com insuficiência cardíaca e baixa fração de ejeção devido à cardiomiopatia isquêmica, a presença de isquemia do miocárdio durante a ecocardiografia sob estresse pela Dobutamina foi preditiva de morte cardíaca, especialmente entre os pacientes que não se submeteram à revascularização coronária¹⁸⁰.

Idosos

Ecocardiografia de exercício tem sido demonstrado ser ferramenta útil para a avaliação não invasiva de DAC em idosos. A adição de variáveis da ecocardiografia de estresse que refletem não só a presença, mas extensão da isquemia (em particular a resposta do volume sistólico final do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do exercício) para a clínica, dados do eletrocardiograma de esforço e dados ecocardiográficos do repouso, tem melhorado a predição de eventos cardíacos e de todas as causas de mortalidade¹⁸¹. O ecocardiograma de estresse farmacológico pode prever de forma independente a mortalidade entre pacientes idosos incapazes de realizar exercício¹⁸². Pacientes com alterações de motilidade tanto em repouso como estresse induzidas apresentavam maior risco de eventos cardíacos.

Pacientes com diabetes mellitus

A ecocardiografia de exercício é eficaz para estratificação de risco cardíaco dos pacientes com diabetes mellitus. Aproximadamente um em cada três pacientes com distribuição de múltiplos vasos pelas anormalidades de movimento de parede ao esforço vai apresentar morte cardíaca ou infarto do miocárdio nos próximos três anos após o teste de estresse¹⁶⁰. Muitos pacientes diabéticos são incapazes de passar por um teste de esforço, devido à maior prevalência de doença vascular periférica e neuropatia. Esses pacientes geralmente representam uma população de maior risco do que aqueles que são capazes de se submeter ao teste de esforço. Foi mostrado que o ecocardiograma de estresse com dobutamina fornece informação prognóstica independente¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Antes de cirurgia não cardíaca

Fatores de risco cardíaco e testes de estresse ajudam a identificar pacientes de alto risco antes da cirurgia vascular principal, identificando aqueles que se beneficiarão da terapia com revascularização coronária ou farmacológica com beta bloqueador¹⁸⁶. Ecocardiograma sob estresse

farmacológico tem se mostrado ferramenta poderosa para a estratificação de risco cardíaco antes da cirurgia vascular¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ e não vascular⁶¹. Os resultados dos testes fornecem melhor estratificação de risco do que aqueles que podem ser obtidos a partir de índices clínicos 61. Extensa isquemia (3 a 5 ou mais segmentos) tem forte impacto prognóstico independente e pode identificar os pacientes que mais se beneficiariam de revascularização antes da cirurgia não cardíaca. A isquemia que ocorre com menos de 60% da frequência cardíaca máxima prevista para idade, identifica os pacientes com maior risco 61. Em uma recente meta-análise comparando seis técnicas não invasivas para estratificação de risco pré-operatório de cirurgia vascular, testes de estresse farmacológico tiveram maior sensibilidade e especificidade que os outros testes. Para estratificação de risco pré-operatório, o ecocardiograma sob estresse com dobutamina teve sensibilidade semelhante à cintilografia de perfusão miocárdica, maior especificidade e melhor acurácia preditiva^{187, 191}. Nos pacientes clinicamente com risco intermediários e com alto risco que estão recebendo beta-bloqueadores, o ecocardiograma sob estresse com dobutamina pode ajudar a identificar aqueles nos quais a cirurgia pode ainda ser realizada e aqueles nos quais a revascularização cardíaca deve ser considerada¹⁸⁶.

Após revascularização coronária

Ecocardiografia sob estresse pode localizar reestenose ou oclusão do enxerto, detectar doença arterial coronariana nativa não revascularizada e avaliar a adequação de revascularização^{192,193}. Ecocardiograma de estresse positivo após angioplastia coronária identifica os pacientes com alto risco de recorrência de angina¹⁹⁴. Isquemia no ecocardiograma de estresse adicionou predição a ocorrência de eventos cardíacos 195, 196. Nos pacientes com cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, a adição das variáveis do ecocardiograma de esforço, como resposta anormal do volume sistólico final do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção, para a clínica, ecocardiograma de repouso, e eletrocardiografia de esforço forneceram informação adicional na predição de eventos cardíacos 195. Contudo, o uso rotineiro de testes de estresse em pacientes assintomáticos logo após a revascularização não está indicado.

Pacientes com angina

A especificidade do sintoma, angina de peito, para a detecção de doença da artéria coronária é limitado. Isquemia induzível durante a ecocardiografia sob estresse foi observada em apenas aproximadamente 50% dos pacientes com angina. Nos pacientes com angina estável, ecocardiograma de estresse normal, identifica pacientes

com baixo risco de eventos cardíacos. Nos pacientes com doença da artéria coronária, angina é um mau indicador da quantidade de isquemia miocárdica. Nos pacientes com angina, ecocardiografia de estresse pode fornecer evidência objetiva de isquemia do miocárdio e determinar a extensão do miocárdio em risco¹⁹⁷ e tem sido mostrado ser útil na estratificação de risco¹⁹⁸.

Comparação com cintilografia miocárdica

A taxa anual de evento cardíaco < 1% após ecocardiograma de estresse normal é comparável à taxa de evento após cintilografia de estresse normal em relatos atuais como diretrizes da ASNC / ACC / AHA e em recente meta-análise 199,200. Tanto o índice de escore de movimento de parede para a o ecocardiograma de estresse como a somatória de escore de estresse utilizado na cintilografia mostraram estar diretamente associados à incidência de eventos cardíacos durante o acompanhamento. Estudos comparando ecocardiografia sob estresse com cintilografia na mesma população^{201,202}, bem como em várias meta-análises^{187, 191, 200} têm demonstrado utilidade prognóstica comparável. Em estudo com 301 pacientes que foram submetidos simultaneamente ao ecocardiograma sob estresse com dobutamina e cintilografia com sestamibi SPECT e foram acompanhados por uma média de 7 anos, a taxa de mortalidade anual cardíaca foi de 0,7%, após SPECT normal e 0,6% após ecocardiograma de estresse normal. Anormalidades com as duas técnicas foram igualmente preditivas de morte cardíaca e término do exame²⁰³. O prognóstico e custo-efetividade da ecocardiografia sob esforço vs SPECT foram comparados em grande número de pacientes com dor precordial, estáveis, e com risco intermediário. As taxas de risco ajustado de 3 anos, de morte ou infarto do miocárdio classificados pela extensão da isquemia foram semelhantes. Uma estratégia baseada na custo-efetividade apoiou o uso da ecocardiografia em pacientes de baixo risco com suspeita de doença arterial coronária e SPECT naqueles com risco maior²⁰⁴. Vantagens da ecocardiografia sob estresse incluem menor tempo de aquisição de imagem, ausência de radiação ionizante, portabilidade, disponibilidade imediata dos resultados, menor custo e disponibilidade de informações auxiliares sobre diâmetros das câmaras e da função miocárdica, valvas, derrame pericárdico, doença da raiz da aorta e da espessura das paredes.

DESENVOLVIMENTO RECENTE E FUTURO

Deformação (strain) e grau de deformação (strain rate)

Como discutido, deformação e grau de deformação de imagem Doppler e ecocardiograma bidimensional com

base nestas técnicas permitem a quantificação da função regional com estresse⁷²⁻⁷⁵. Modificações adicionais nos protocolos e no software irão melhorar a aplicação destas técnicas para a prática clínica.

Ecocardiografia tridimensional

Ecocardiografia tridimensional em tempo real usando transdutores matriciais, matrix, permite a rápida aquisição de um conjunto de dados em três dimensões estabelecidas com o estresse. Este conjunto de dados pode ser seccionado para permitir a visualização de múltiplos cortes bidimensionais do ventrículo esquerdo, o que possibilita a avaliação da função em segmentos do miocárdio que não são rotineiramente observados nos cortes bidimensionais tradicionais. A capacidade de obter múltiplos cortes bidimensionais permite a correspondência exata do corte em repouso e no estresse, que pode ser importante para a detecção de alterações limitadas de movimento de parede. A exequibilidade da ecocardiografia de estresse tridimensional em tempo real tem sido documentada²⁰⁵⁻²⁰⁷. Melhorias contínuas na qualidade da imagem provavelmente resultarão em maior utilização deste método.

Perfusão miocárdica com contraste

O aparecimento de anormalidades no movimento da parede isquêmica é precedido pelo desenvolvimento de disparidades regionais de perfusão coronária que podem ser avaliadas por agentes de contraste. Desta forma, a utilização de agentes de contraste para avaliação da perfusão miocárdica durante o estresse com vasodilatador pode melhorar a sensibilidade da ecocardiografia sob estresse²¹¹. Ambas as técnicas, ecocardiografia de perfusão em tempo real (baixa energia) e imagem sincronizada (alta energia), têm-se mostrado úteis para a detecção de estenose coronária. O tempo para ocorrer o preenchimento por contraste de um leito vascular tem-se mostrado um indicador útil do grau de estenose coronária²¹². A imagem de perfusão miocárdica com contraste pode ter maior sensibilidade do que a análise de movimento da parede^{213, 214}. No entanto, a especificidade da imagem de perfusão com contraste pode ser menor do que a análise de movimento de parede.

RESUMO

Ecocardiografia sob estresse é ferramenta bem validada para a detecção e avaliação de doença arterial coronariana. Seu valor prognóstico tem sido bem documentado em vários grandes estudos, que demonstraram o seu papel para a estratificação de risco pré-operatório antes de cirurgias não cardíacas, a recuperação da função do miocárdio viável e identificação de pacientes com risco

aumentado de eventos cardíacos e morte. O teste é menos dispendioso do que outras modalidades de imagem de estresse, proporcionando precisão para a detecção de doença da artéria coronária e informação prognóstica equivalente à imagem de perfusão pelo SPECT. Além disso, ela tem grande versatilidade, permitindo a avaliação de anormalidades valvares e do pericárdio, dos diâmetros das câmaras e da espessura de paredes.

RECONHECIMENTO

Os autores agradecem a revisão cuidadosa deste manuscrito por Harvey Feigenbaum, MD, Editor-Chefe, *Jornal da Sociedade Americana de Ecocardiografia*.

REFERÊNCIAS

1. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography, Armstrong W, Pellikka P, Ryan T, Crouse L, Zoghbi W. Stress Echocardiography: Recommendations for Performance and Interpretation of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104.
2. Feigenbaum H. Digital recording, display, and storage of echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:378-883.
3. Skolnick D, Sawada S, Feigenbaum H, Segar D. Enhanced endocardial visualization with noncontrast harmonic imaging during stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:559-63.
4. Franke A, Hoffman R, Kuhl H. Non-contrast second harmonic imaging improves interobserver agreement and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with impaired image quality. *Heart* 2000;83:133-40.
5. Sozi F, Poldermans D, Bax J. Second harmonic imaging improves sensitivity of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:153-9.
6. Rainbird A, Mulvagh S, Oh J, McCully R, Klarich K, Shub C, et al. Contrast dobutamine stress echocardiography: clinical practice assessment in 300 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:378-385.
7. Vlassak I, Rubin D, Odabashian J. Contrast and harmonic imaging improves the accuracy and efficiency of novice readers for dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography* 2002;19:483-8.
8. Dolan M, Riad K, El-Shafei A. Effect of intravenous contrast for left ventricular opacification and border definition on sensitivity and specificity of dobutamine stress echocardiography compared with coronary angiography in technically difficult patients. *Am Heart J* 2001;142:908-15.
9. Thanigaraji S, Nease R, Schechtman K, Wade R, Loslo S, Perez J. Use of contrast for image enhancement during stress echocardiography is cost-effective and reduces additional diagnostic testing. *Am J Cardiol* 2001;87:1430-32.
10. Castello R, Bella J, Rovner A, Swan J, Smith J, Shaw J. Efficacy and time-efficiency of "sonographer-driven" contrast echocardiography protocol in a high-volume echocardiography laboratory. *Am Heart J* 2003;145:535-41.
11. Bruce R, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85:546-62.
12. Roger V, Pellikka P, Oh J, Miller FJ, Seward J, Tajik A. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations [see comments]. *Mayo Clin Proc* 1995;70:5-15.
13. Grunig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst M, Vogt I, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102:1145-50.
14. Modesto K, Rainbird A, Klarich K, Mahoney D, Chandrasekaran K, Pellikka P. Comparison of supine bicycle exercise and treadmill exercise Doppler echocardiography in evaluation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:1245-48.
15. Sawada S, Segar D, Ryan T, Brown S, Dohan A, Williams R, et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83:1605-14.
16. Mathias W, Jr, Arruda A, Santos F, Arruda A, Mattos E, Osorio A, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective experience of 4,033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:785-91.
17. Ling L, Pellikka P, Mahoney D, Oh J, McCully R, Roger V, et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:551-7.
18. Lewandowski T, Armstrong W, Bach D. Reduced test time by early identification of patients requiring atropine during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:236-43.
19. Burger A, Notarianni M, Aronson D. Safety and efficacy of an accelerated dobutamine stress echocardiography protocol in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;86:825-29.
20. Pellikka P, Roger V, Oh J, Miller Jr. F, Seward J, Tajik A. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations [see comments]. *Mayo Clin Proc* 1995;70:16-27.
21. Karagiannis S, Bax J, Elhendy A, Feringa H, Cookinos D, van Domburg R, et al. Enhanced sensitivity of dobutamine stress echocardiography by observing wall motion abnormalities during the recovery phase after acute beta blocker administration. *Am J Cardiol* 2006;97:462-5.

22. Chaowalit N, McCully R, Callahan M, Mookadam F, Bailey K, Pellikka P. Outcomes after normal dobutamine stress echocardiography and predictors of adverse events: Long-term follow-up of 3014 patients. *Eur Heart J* 2006;27:3039-44.
23. Cornel J, Balk A, Boersma E, Maat A, Elhendy A, Arnese M, et al. Safety and feasibility of dobutamine-atropine stress echocardiography in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:27-32.
24. Pellikka P, Roger V, Oh J, Seward J, Tajik A. Safety of performing dobutamine stress echocardiography in patients with abdominal aortic aneurysm > 4 cm in diameter. *Am J Cardiol* 1996;77:413-6.
25. Takhtehchian D, Novaro G, Barnett G, Griffin B, Pellikka P. Safety of dobutamine stress echocardiography in patients with unruptured intracranial aneurysms. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1401-1404.
26. Elhendy A, Windle J, Porter T. Safety and feasibility of dobutamine stress echocardiography in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Am J Cardiol* 2003;92:475-7.
27. Bremer M, Monahan K, Stussy V, Miller F, Jr., Seward J, Pellikka P. Safety of dobutamine stress echocardiography supervised by registered nurse sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:601-5.
28. Picano E, Lattanzi F. Dipyridamole echocardiography. A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991;83:III-19-26.
29. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatti G, et al. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. The Echo-Persantine International Cooperative Study Group. *Am J Cardiol* 1992;70:252-8.
30. Picano E, Alaimo A, Chubuchny V, Polonska E, Baldo V, Baldini U, et al. Noninvasive pacemaker stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease: A multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1305-10.
31. Biagini E, Schinkel A, Elhendy A, Bax J, Rizzello V, van Domburg R, et al. Pacemaker stress echocardiography predicts cardiac events in patients with permanent pacemaker. *Am J Med* 2005;118:1381-6.
32. Lee C, Pellikka P, McCully R, Mahoney D, Seward J. Non exercise stress transthoracic echocardiography: transesophageal atrial pacing versus dobutamine stress. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:506-11.
33. Rainbird A, Pellikka P, Stussy V, Mahoney D, Seward J. A rapid stress-testing protocol for the detection of coronary artery disease: Comparison of two-stage transesophageal atrial pacing stress echocardiography with dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1659-63.
34. Quinones M, Douglas P, Foster E, Gorcsan J, Lewis J, Pearlman A, et al. ACC/AHA Clinical Competence Statement on Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association/American College of Physicians-American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:687-708.
35. Bierig S, Ehler D, Knoll M, Waggoner A. American Society of Echocardiography Minimum Standards for the Cardiac Sonographer: A Position Paper. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:471-474.
36. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
37. Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the "biphasic" response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:26-32.
38. Tyberg J, Parmley W, Sonnenblick E. In-vitro studies of myocardial asynchrony and regional hypoxia. *Circ Res* 1969;25:569-79.
39. Pislaru C, Belohlavek M, Bae R, Abraham T, Greenleaf F, Seward J. Regional asynchrony during acute myocardial ischemia quantified by ultrasound strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1141-8.
40. Sutherland G, Kukulski T, Kvitting J, D'hooge J, Arnold M, Brandt E. Quantitation of left-ventricular asynergy by cardiac ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;86:4G-9G.
41. Kvitting J, Wigstrom L, Strotmann J, Sutherland G. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An in vitro study with computer simulated regional delay in myocardial motion: Clinical implications for rest and stress echocardiography studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:698-705.
42. Hoffmann R, Marwick T, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 2002;23:821-29.
43. Johnson L, Ellis K, Schmidt D, Weiss M, Cannon P. Volume ejected in early systole. A sensitive index of left ventricular performance in coronary artery disease. *Circulation* 1975;52:1075-83.
44. Holman B, Wynne J, Idoine J, Neill J. Disruption in the temporal sequence of regional ventricular contraction. I. Characteristics and incidence in coronary artery disease. *Circulation* 1980;61:1075-83.
45. Arsenaault M, Crete M, Bergeron S. Left ventricular shape assessment: A new simple diagnostic tool in stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1321-5.
46. Attenhofer C, Pellikka P, Oh J, Roger V, Sohn D, Seward J. Comparison of ischemic response during exercise and dobutamine echocardiography in patients with left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1171-7.
47. Roman S, Vilacosta J, Rollan M, Castillo J, Alonso J, Duran J, et al. Right ventricular asynergy during dobutamine-atropine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:430-5.
48. O'Sullivan C, Duncan A, Daly C, Li W, Oldershaw P, Henein M. Dobutamine stress-induced ischemic right ventricular dysfunction and its relation to cardiac output in patients with three-vessel coronary artery disease with angina-like symptoms. *Am J Cardiol* 2005;96:622-7.
49. Carstensen S, Ali S, Stensgaard-Hansen F, Toft J, Haunso S, Kelbaek H. Dobutamine-atropine stress echocardiography in asymptomatic healthy individuals: The relativity of stress-induced hyperkinesia. *Circulation* 1995;92:3453-63.

50. Coletta C, Galati A, Ricci R, Sestili A, Guagnozzi G, Re F, et al. Prognostic value of left ventricular volume response during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 1997;18:1599-1605.
51. Olson C, Porter T, Deligonul U, Xie F, Anderson J. Prognostic value of left ventricular volume response during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1268-73.
52. Anselmi M, Golia G, Marino P, Vitolo A, Rossi A, Caraffi G, et al. Comparison of left ventricular function and volumes during transesophageal atrial pacing combined with two dimensional echocardiography in patients with syndrome X, atherosclerotic coronary artery disease, and normal subjects. *Am J Cardiol* 1997;80:1261-65.
53. Labovitz A, Pearson A, Chaitman B. Doppler and two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function before and after intravenous dipyridamole stress testing for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;62:1180-5.
54. Sochor H, Pachinger O, Ogris E, Probst P, Kaindl F. Radionuclide imaging after coronary vasodilation: myocardial scintigraphy with thallium-201 and radionuclide angiography after administration of dipyridamole. *Eur Heart J* 1984;5:500-9.
55. Klein H, Ninio R, Eliyahu S, Bakst A, Levi A, Dean H. Effects of the dipyridamole test on left ventricular function in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:482-8.
56. Ginzton L, Conant R, Brizendine M, Lee F, Mena I, Laks M. Exercise subcostal two-dimensional echocardiography: A new method of segmental wall motion analysis. *Am J Cardiol* 1984;53:805-11.
57. Freeman M, Berman D, Staniloff H, Elkayam U, Maddahi J, Swan H, et al. Comparison of upright and supine bicycle exercise in the detection and evaluation of extent of coronary artery disease by equilibrium radionuclide ventriculography. *Am Heart J* 1981;182:189.
58. Zwehl W, Gueret P, Meerbaum S, Holt D, Corday E. Quantitative two dimensional echocardiography during bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol* 1981;47:866-73.
59. Poliner L, Dehmer G, Lewis S, Parkey R, Blomqvist C, Willerson J. Left ventricular performance in normal subjects: A comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation* 1980;62:528-34.
60. Poldermans D, Arnese M, Fioretti P, Salustri A, Boersma E, Thomson I, et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine - atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:648-53.
61. Das M, Pellikka P, Mahoney D, Roger V, Oh J, McCully R, et al. Assessment of cardiac risk before nonvascular surgery: dobutamine stress echocardiography in 530 patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1647-53.
62. Panza J, Curiel R, Laurienzo J, Quyyumi A, Dilsizian V. Relation between ischemic threshold measured during dobutamine stress echocardiography and known indices of poor prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2095-101.
63. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-336.
64. Anand D, Theodosiadis I, Senior R. Improved interpretation of dobutamine stress echocardiography following 4 months of systematic training in patients following acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2004;5:12-7.
65. Chuah S, Pellikka P, Roger V, McCully R, Seward J. Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:1474-80.
66. Lang R, Vignon P, Weinert L, Bednarz J, Korcarz C, Sandelski J, et al. Echocardiographic quantification of regional left ventricular wall motion with color kinesis. *Circulation* 1996;93:1877-1885.
67. Mor-Avi V, Vignon P, Koch R. Segmental analysis of color kinesis images: New method for quantification of the magnitude and timing of endocardial motion during left ventricular systole and diastole. *Circulation* 1997;95:2082-97.
68. Cain P, Baglin T, Case C, Spicer D, Short L, Marwick T. Application of tissue Doppler to interpretation of dobutamine echocardiography and comparison with quantitative coronary angiography. *Am Coll Cardiol* 2001;87:525-531.
69. Madler C, Payne N, Wilkenshoff U. Non-invasive diagnosis of coronary artery disease by quantitative stress echocardiography: optimal diagnostic models using off-line tissue Doppler in the MYDISE study. *Eur Heart J* 2003;24:1587-94.
70. Fathi R, Cain P, Nakatani S, Yu H, Marwick T. Effect of tissue Doppler on the accuracy of novice and expert interpreters of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 2001;88:400-5.
71. Pislaru C, Bruce C, Anagnostopoulos P, Allen J, Seward J, Pellikka P, et al. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: Stunned versus infarcted reperfused myocardium. *Circulation* 2004;109.
72. Abraham T, Belohlavek M, Thomson H, Pislaru C, BK K, Randolph G, et al. Time to onset of regional relaxation: Feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1531-7.
73. Voigt J, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G, et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischaemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:1517-25.
74. Merli E, Sutherland G. Can we quantify ischaemia during dobutamine stress echocardiography in clinical practice? *Eur Heart J* 2004;25:1477-9.
75. Yip G, Khandheria B, Belohlavek M. Strain echocardiography tracks dobutamine-induced decrease in regional myocardial perfusion in nonocclusive coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1664-71.
76. Marwick T. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-27.
77. Quinones M, Verani M, Haichin R, Mahmarian J, Suarez J, Zog W. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1217-8.
78. Fleischmann K, Hunink M, Kuntz K, Douglas P. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280:913-920.

79. Schinkel A, Bax J, Geleijnse M, Boersma E, Elhendy A, Roelandt J, et al. Noninvasive evaluation of ischemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
80. Smart S, Bhatia A, Hellman R, Stoiber T, Krasnow A, Collier D. Dobutamine-atropine stress echocardiography and dipyridamole sestamibi scintigraphy for the detection of coronary artery disease: limitations and concordance. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1265-73.
81. Marwick T, D'Hondt A, T B, Willemart B, Wijns W, Detry J, et al. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: Combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:159-67.
82. Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Chow CW, Bailey KR, Seward JB. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography [see comments]. *Circulation* 1997;95:405-10.
83. McNeill A, Fioretti P, el-Said S, Salustri A, Forster T, Roelandt J. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;70:41-6.
84. Schroder K, Voller H, Dingerkus H, Munzberg H, Dissman R, Linderer T. Comparison of the diagnostic potential of four echocardiographic stress tests shortly after acute myocardial infarction: submaximal exercise, transesophageal atrial pacing, dipyridamole, and dobutamine-atropine. *Am J Cardiol* 1996;77:909-14.
85. Dagianti A, Penco M, Bandiera A, Sgorbini L, Fedele F. Clinical application of exercise stress echocardiography: supine bicycle or treadmill? *Am J Cardiol* 1998;81:62G-67G.
86. Badruddin S, Ahmad A, Mickelson J, et al. Supine bicycle versus post-treadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: a randomized single-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1485-1490.
87. Ryan T, Segar D, Sawada S, et al. Detection of coronary artery disease with upright bicycle exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:186-197.
88. Hecht H, DeBord L, Shaw R, Dunlap R, Ryan C, Stertz S, et al. Usefulness of supine bicycle stress echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71:293-96.
89. Hecht H, DeBord L, Sotomayor N, Shaw R, Dunlap R, Ryan C. Supine bicycle stress echocardiography: peak exercise imaging is superior to postexercise imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:265-271.
90. Smart S, Knickelbine T, Malik F, Sagar K. Dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in patients with left ventricular hypertrophy. Importance of chamber size and systolic wall stress. *Circulation* 2000;101:258-63.
91. Yuda S, Khoury V, Marwick T. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1311-9.
92. Wahi S, Marwick T. Aortic regurgitation reduces the accuracy of exercise echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:967-73.
93. Bach D, Muller D, Gros B, Armstrong W. False positive dobutamine stress echocardiograms: characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:928-933.
94. Ha J, Juracan E, Mahoney D, Oh J, Shub C, Seward J, et al. Hypertensive response to exercise: A potential cause for new wall motion abnormality in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:323-327.
95. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Yamaguchi M, Matsuyama T, et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:856-63.
96. Miller D, Ruddy T, Zusman R, Okada R, Strauss H, Kanarek D. Left ventricular ejection fraction response during exercise in asymptomatic systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59:409-13.
97. Schulman D, Tugoen J, Flores A, Dianzumba S, Reichel N. Left ventricular ejection fraction during supine and upright exercise in patients with systemic hypertension and its relation to peak filling rate. *Am J Cardiol* 1995;76:61-5.
98. Melin J, Wijns W, Pouleur H, Robert A, Nannan M, DeCoster P, et al. Ejection fraction response to upright exercise in hypertension: relation to loading conditions and to contractility. *Int J Cardiol* 1987;17:37-49.
99. Mottram P, Haluska B, Yuda S, Leano R, Marwick T. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:848-53.
100. Mairesse G, Marwick T, Arnesi M, Vanoverschelde J, Cornel J, Detry J. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76:321-25.
101. Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, Ulusoy F, Temizhan A, Cehreli S. Comparison of thallium 201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imag* 2001;17:339-45.
102. Geleijnse M, Vigna C, Kasprzak J, Rambaldi R, Salvatori M, Elhendy A, et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 2000;21:1666-73.
103. Afridi I, Grayburn P, Panza J, Oh J, Zoghbi W. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:921-6.
104. Meluzin J, Cerny J, Frelich M, Stetka F, Spinarova L, Popelova J, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Investigators of this Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:912-20.
105. Naqvi T, Goel R, Forrester J, Siegel R. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1537-44.

106. Eichhorn E, Grayburn P, Mayer S, St John Sutton M, Appleton C, Plehn J, et al. Myocardial contractile reserve by dobutamine stress echocardiography predicts improvement in ejection fraction with beta-blockade in patients with heart failure: the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Circulation* 2003;108:2336-41.
107. Nagueh S, Mikati I, Weilbaecher D, Reardon M, Al-Zaghrini G, Cacula D, et al. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation* 1999;100:490-6.
108. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn W, Cai W, Zimmerman R. Hibernating myocardium: An incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-2931.
109. Bito V, Heinzel F, Weidemann. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in hibernating myocardium. *Circ Res* 2004;94:794-801.
110. Iyer V, Canty J. Regional desensitization of beta-adrenergic receptor signaling in swine with chronic hibernating myocardium. *Circ Res* 2005;97:789-95.
111. Schwarz E, Schoendube F, Schmiedtke S, Schultz G, Buell U. Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocyte degeneration and impairs recovery of function after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1018-26.
112. Cwajg J, Cwajg E, Nagueh D, He Z, Qureshi U, Olmos L. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution Tl-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1152-61.
113. Biagini E, Galema T, Schinkel A, Vletter W, Roelandt J, Ten Cate F. Myocardial wall thickness predicts recovery of contractile function after primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1489-93.
114. Yong Y, Nagueh S, Shimoni S, Shan K, He Z, Reardon M. Deceleration time in ischemic cardiomyopathy: relation to echocardiographic and scintigraphic indices of myocardial viability and functional recovery after revascularization. *Circulation* 2001;103:1232-7.
115. Ling L, Christian T, Mulvagh S, Klarich K, Hauser M, Nishimura R, et al. Determining myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction: A prospective comparison of rest-redistribution thallium 201 single-photon emission computed tomography, nitroglycerin-dobutamine echocardiography, and intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Am Heart J* 2006;151:882-9.
116. Senior R, Lahiri A. Role of dobutamine echocardiography in detection of myocardial viability for predicting outcome after revascularization in ischemic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:240-8.
117. Afridi I, Kleiman N, Raizner A, Zoghbi W. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91.
118. Bax J, Poldermans D, Elhendy A. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-69.
119. Rizzello V, Poldermans D, Boersma E. Opposite patterns of left ventricular remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: Role of myocardial viability. *Circulation* 2004;110:2383-88.
120. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kuhl H, Kaiser H, et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:443-9.
121. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Kuhl H, Kaiser H, Buell U, et al. Strain rate analysis allows detection of differences in diastolic function between viable and nonviable myocardial segments. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:330-5.
122. Zhang Y, Chan A, Yu C, Yip G, Fung J, Lam W, et al. Strain rate imaging differentiates transmural from non-transmural myocardial infarction: a validation study using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:864-71.
123. Bergeron S, Ommen S, Bailey K, Oh J, McCully R, Pellikka P. Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2242-6.
124. Ha J, Lulic F, Bailey K, Pellikka P, Seward J, Tajik A, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol* 2003;91:114-115.
125. Ha J, Pellikka P, Oh J, Ommen S, Stussy V, Bailey K, et al. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:63-8.
126. Burgess M, Jenkins C, Sharman J, Marwick T. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891-900.
127. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-78.
128. Himelman R, Stulberg M, Kircher B, Lee E, Kee L, Dean N, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation* 1989;79:863-871.
129. Nootens M, Wolfkiel C, Chomka E, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995;75:374-7.
130. Holverda S, Gan C, Marcus J, Postmus P, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1732-3.
131. Bossone E, Rubenfire M, Bach D, Ricciardi M, Armstrong W. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1662-1666.
132. Grunig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson E, Kubler W, Kuecherer H, et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:980-7.
133. Wu W, Aziz G, Sadaniantz A. The use of stress echocardiography in the assessment of mitral valvular disease. *Echocardiography* 2004;21:451-8.

134. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, de Leon A, Faxon D, Freed M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologist endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:e1-148.
135. Voelker W, Jaksch R, Dittman H, Schmitt A, Maiuser M, Karsch K. Validation of continuous-wave Doppler measurement of mitral valve gradients during exercise: a simultaneous Doppler-catheter study. *Eur Heart J* 1989;10:737-46.
136. Aviles R, Nishimura R, Pellikka P, Andreen K, Holmes D. Utility of stress Doppler echocardiography in patients undergoing percutaneous mitral balloon valve valvotomy. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:676-81.
137. Hecker S, Zabalgoitia M, Ashline P, Oneschuk L, O'Rourke R, Herrera C. Comparison of exercise and dobutamine stress echocardiography in assessing mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1997;80:1374-77.
138. Mohan J, Patel A, Passey R, Gupta D, Kumar M, Arora R, et al. Is the mitral valve area flow-dependent in mitral stenosis? A dobutamine stress echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1809-15.
139. Zoghbi W, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn P, Kraft C, Levine R, et al. American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777-802.
140. Tischler M, Battle R, Saha M, Niggel J, LeWinter M. Observations suggesting a high incidence of exercise-induced severe mitral regurgitation in patients with mild rheumatic mitral valve disease at rest. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:128-133.
141. Pierard L, Lancellotti P. The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2004;351:1627-34.
142. Leung D, Griffin B, Stewart W, Cosgrove D, Thomas J, Marwick T. Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: Predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1198-1205.
143. deFilippi C, Willett D, Brickner M, Appleton C, Yancy C, Eichhorn E, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. *Am J Cardiol* 1995;75:191-4.
144. Nishimura R, Grantham J, Connolly H, Schaff H, Higano S, Holmes D. Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function: the clinical utility of the dobutamine challenge in the catheterization laboratory. *Circulation* 2002;106:809-13.
145. Blais C, Burwash I, Mundigler G, Dumesnil J, Loho N, Rader F, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006;113:711-21.
146. Monin J, Quere J, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis. Operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319-24.
147. Zabalgoitia M, Kopec K, Abochamh D, Oneschuk L, Herrera C, O'Rourke R. Usefulness of dobutamine echocardiography in the hemodynamic assessment of mechanical prostheses in the aortic valve position. *Am J Cardiol* 1997;80:523-6.
148. Izzat M, Birdi I, Wilde P, Bryan A, Angelini G. Evaluation of the hemodynamic performance of small CarboMedics aortic prostheses using dobutamine-stress Doppler echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1995;60:104-52.
149. Zabalgoitia M, Kopec K, Oneschuk L, Linn W, Herrera C, O'Rourke R. Use of dobutamine stress echocardiography in assessing mechanical aortic prostheses: comparison with exercise echocardiography. *J Heart Valve Dis* 1997;6:253-7.
150. McCully R, Roger V, Mahoney D, Burger K, Click R, Seward J, et al. Outcome after abnormal exercise echocardiography for patients with good exercise capacity: prognostic importance of the extent and severity of exercise-related left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;1345-1352.
151. McCully R, Roger V, Ommen S, Mahoney D, Burger K, Freeman W, et al. Outcomes of patients with reduced exercise capacity at time of exercise echocardiography. *Mayo Clin Proc* 2004;79:750-7.
152. McCully R, Roger V, Mahoney D, Karon B, Oh J, Miller FJ, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:144-9.
153. Sawada S, Ryan T, Conley M, Corya B. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990;120:49-55.
154. Elhendy A, Mahoney D, McCully R, Seward J, Burger K, Pellikka P. Use of scoring model combining clinical, exercise test, and echocardiographic data to predict mortality in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1223-8.
155. Marwick T, Case C, Poldermans D, Boersma E, Bax J, Sawada S, et al. A clinical and echoardiographic score for assigning risk of major events after dobutamine echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2102-7.
156. Marwick T, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas J. Prediction of mortality by exercise echocardiography: A strategy for combination with the Duke treadmill score. *Circulation* 2001;103:2566-71.
157. Marwick T, Case C, Sawada S. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:754-60.
158. Arruda-Olson A, Juracan E, Mahoney D, McCully R, Roger V, Pellikka P. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: Is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:625-631.
159. Biagini E, Elhendy A, Bax J, Rizzello V, Schinkel A, van Domburg R, et al. Seven-year follow-up after dobutamine stress echocardiography: Impact of gender on prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:93-7.

160. Elhendy A, Arruda A, Mahoney D, Pellikka P. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1551-7.
161. Elhendy A, Mahoney D, Khandheria B, Paterick T, Burger K, Pellikka P. Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1623-p.
162. Elhendy A, Cornel J, Roelandt J, van Domburg R, Nierop P, Geleynse M-S, GM, et al. Relation between contractile response of akinetic segments during dobutamine stress echocardiography and myocardial ischemia assessed by simultaneous thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1996;77:955-9.
163. Elhendy A, Cornel J, Roelandt J, Van Domburg R, Fioretti P. Akinesis becoming dyskinesis during dobutamine stress echocardiography. A predictor of poor functional recovery after surgical revascularization. *Chest* 1996;110:155-8.
164. Sicari R, Cortigiani L, Bigi R, Landi P, Raciti M, Picano E, et al. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography is affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing. *Circulation* 2004;109:2428-31.
165. Marwick T, Case C, Sawada S, Vasey C, Thomas J. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension* 2002;39:1113-8.
166. Cortigiani L, Coletta C, Bigi R. Clinical, exercise electrocardiographic, and pharmacologic stress echocardiographic findings for risk stratification of hypertensive patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2003;91:941-45.
167. Cortigiani L, Picano E, Vigna C, Lattanzi F, Coletta C, Mariotti E, et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001;110:361-369.
168. Smart S, Dionisopoulos P, Knickelbine T. Dobutamine-atropine stress echocardiography for risk stratification in patients with chronic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:512-21.
169. Poldermans D, Bax J, Elhendy A, Sozzi F, Boersma E, Thomson I, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:144-9.
170. Shaw L, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick T. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: Long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26:447-56.
171. Marwick T, Anderson T, Williams M, Haluska B, Melin J, Pashkow F, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:335-41.
172. Elhendy A, Geleijnse M, van Domburg R. Gender differences in the accuracy of dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:1414-18.
173. Smart S, Knickelbine T, Stoiber T, Carlos M, Wynsen J, Sagar K. Safety and accuracy of dobutamine-atropine stress echocardiography for the detection of residual stenosis of the infarct-related artery and multivessel disease during the first week after acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:1394-1401.
174. Desideri A, Fioretti P, Cortigiani L, Trocino G, Astarita C, Gregori D, et al. Pre-discharge stress echocardiography and exercise ECG for risk stratification after uncomplicated acute myocardial infarction: Results of the COSTAMI-II (cost of strategies after myocardial infarction) trial. *Heart* 2005;91:146-51.
175. Carlos M, Smart S, Wynsen J, Sagar K. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997;95:1402-10.
176. Sicari R, Landi P, Picano E, Pirelli S, Chiaranda G, Previtali M, et al. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study. *Eur Heart J* 2002;23:1030-7.
177. Greco C, Salustri A, Seccareccia F, Ciavatti M, Biferali F, Valtorta C, et al. Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction: A comparison with exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:261-7.
178. Ryan T, Armstrong W, O'Donnell J, Feigenbaum H. Risk stratification after acute myocardial infarction by means of exercise two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1987;114:1305-15.
179. Williams M, Obadashian J, Lauer M. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132-39.
180. Elhendy A, Sozzi F, van Domburg R, Bax J, Schinkel A, Roelandt J, et al. Effect of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography on cardiac mortality in patients with heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;96:469-73.
181. Arruda A, Das M, Roger V, Klarich K, Mahoney D, Pellikka P. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients \geq 65 years of age. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1036-1041.
182. Biagini E, Elhendy A, Schinkel A, Rizzello V, Bax J, Sozzi F, et al. Long-term prediction of mortality in elderly persons by dobutamine stress echocardiography. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1333-8.
183. Chaowalit N, Arruda A, McCully R, Bailey K, Pellikka P. Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: Enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1029-36.
184. Sozzi F, Elhendy A, Roelandt J. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1074-8.
185. Marwick T, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002;25:1042-8.
186. Boersma E, Poldermans D, Bax J, Steyerberg E, Thomson I, Banga J, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta-blocker therapy. *J Am Med Ass* 2001;285:1865-73.

187. Shaw L, Eagle K, Gersh B, Miller D. Meta-analysis of intravenous dipyridamole - thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:787-98.
188. Sicari R, Ripoli A, Picano E, Djordjevic-Dikic A, Di Giovanbattista R, Minardi G, et al. Perioperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery: A large-scale multicenter study in 509 patients. EPIC (Echo Persantine International Cooperative) Study Group. *Circulation* 1999;100:269-74.
189. Poldermans D, Fioretti P, Forster T, Thomson I. Dobutamine stress echocardiography for assessment of perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Circulation* 1993;87:1506-1512.
190. Poldermans D, Arnesi M, Fioretti P, Boersma E, Thomson I, Rambaldi R, et al. Sustained prognostic value of dobutamine stress echocardiography for late cardiac events after major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 1997;95:53-58.
191. Kertai M, Boersma E, Bax J. A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic rests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart* 2003;89:1327-34.
192. Elhendy A, Geleijnse M, Roelandt J, Cornel J, van Domburg R, El-Rafaei M, et al. Assessment of patients after coronary artery bypass grafting by dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1996;77:1234-6.
193. Kafka H, Leach A, Fitzgibbon G. Exercise echocardiography after coronary artery bypass surgery: Correlation with coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1019-23.
194. Dagianti A, Rosanio S, Penco M, Dagianti A, Sciomer S, Tocchi M, et al. Clinical and prognostic usefulness of supine bicycle exercise echocardiography in the functional evaluation of patients undergoing elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1997;95:1176-1184.
195. Arruda A, McCully R, Oh J, Mahoney D, Seward J, Pellikka P. Prognostic value of exercise echocardiography in patients after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 2001;87:1069-73.
196. Bountiokos M, Elhendy A, van Domburg R, Schinkel A, Bax J, Krenning B, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with previous coronary revascularization. *Heart* 2004;90:1031-5.
197. Elhendy A, Mahoney D, Burger K, McCully R, Pellikka P. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;94:559-63.
198. Biagini E, Elhendy A, Schinkel A, Bax J, Vittoria R, van Domburg R, et al. Risk stratification of patients with classic angina pectoris and no history of coronary artery disease by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:730-32.
199. Klocke F, Baird M, Lorell B, Bateman T, Messer J, Berman D, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1318-1333.
200. Metz L, Beattie M, Hom R, Redberg R, Grady D, Fleischmann K. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-37.
201. Geleijnse M, Elhendy A, van Domburg R, Cornel J, Rambaldi R, Salustri A, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;96:137-47.
202. Olmos L, Dakik H, Gordon R, Dunn J, Verani M, Quinones M, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201TI, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679-2686.
203. Schinkel A, Bax J, Elhendy A, van Domburg R, Valkema R, Vourvouri E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *Am J Med* 2004;117:1-9.
204. Shaw L, Marwick T, Berman D, Sawada S, Heller G, Vasey C, et al. Incremental cost-effectiveness of exercise echocardiography vs. SPECT imaging for evaluation of stable chest pain. *Eur Heart J* 2006;27:2448-58.
205. Ahmad M, Tianrong X, McCulloch M, Abreo G, Runge M. Real-time three-dimensional dobutamine stress echocardiography in assessment of ischemia: Comparison with two-dimensional dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1303-8.
206. Sugeng L, Weinert L, Lang R. Left ventricular assessment using real-time three dimensional echocardiography. *Heart* 2003;89:29-36.
207. Yang H, Pellikka P, McCully R, Oh J, Kukuzke J, Khandheria B, et al. Role of biplane and biplane echocardiographically guided 3-dimensional echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1136-1143.
208. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001;103:2560-65.
209. Masugata H, Lafitte S, Peters B, Strachan G, DeMaria A. Comparison of real-time and intermittent triggered myocardial contrast echocardiography for quantification of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient. *Circulation* 2001;104:1550-56.
210. Moir S, Haluska B, Jenkins C, Fathi R, Marwick T. Incremental benefit of myocardial contrast to combine dipyridamole-exercise stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease. *Circulation* 2004;110:1108-1113.
211. Elhendy A, O'Leary E, Xie F, Mcgrain A, Anderson J, Porter T. Comparative accuracy of real-time myocardial contrast perfusion imaging and wall motion analysis during dobutamine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2185-91.
212. Sicari R, Pasanisi E, Venneri L, Landi P, Cortigiani L, Picano E. Stress echo results predict mortality: A large-scale multicenter prospective international study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:589-95.
213. Tsutsui J, Elhendy A, Anderson J, Zie F, AC M, Porter T. Prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast perfusion echocardiography. *Circulation* 2005;112:1440-50.
214. Elhendy A, Modesto K, Mahoney D, Khandheria B, Seward J, Pellikka P. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:129-135.