

ECOCARDIOGRAFIA COM MICROBOLHAS: PRINCÍPIOS E RESULTADOS CLÍNICOS

JEANE MIKE TSUTSUI, LUIZ CARLOS MIGUITA JÚNIOR,
JOSÉ LÁZARO DE ANDRADE, WILSON MATHIAS JÚNIOR

Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Setor de Ecocardiografia — Divisão de Diagnóstico por Imagem —
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

Nos últimos anos, a ecocardiografia apresentou grande avanço na melhora da qualidade de imagem, principalmente com a introdução do contraste ecocardiográfico. O agente de contraste ecocardiográfico consiste em microbolhas de gases do tamanho das hemáceas, envoltas por uma cápsula que lhes confere estabilidade; quando injetadas por via endovenosa periférica, essas microbolhas atravessam a circulação capilar pulmonar, causando opacificação das cavidades cardíacas direitas e esquerdas. A ecocardiografia com microbolhas mostrou-se eficaz na melhora do sinal Doppler e delineamento dos bordos endocárdicos em pacientes com estudos tecnicamente difíceis. O uso das microbolhas também teve seu benefício comprovado durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico ou com esforço físico, por permitir melhor detecção das alterações da contratilidade miocárdica segmentar e global do ventrículo esquerdo, tanto em repouso como no pico do estresse. O desenvolvimento de agentes de contraste mais estáveis e o grande avanço nas técnicas ultra-sonográficas permitiram o uso das microbolhas para o estudo da perfusão miocárdica, ampliando o papel da ecocardiografia na avaliação da doença arterial coronária. Entretanto, o uso dos agentes de contraste ecocardiográfico como traçadores de perfusão miocárdica, embora promissor, ainda não é recomendado para diagnóstico clínico. Novas perspectivas da ecocardiografia com microbolhas incluem sua aplicação terapêutica e como marcador de resposta inflamatória.

Palavras-chave: ecocardiografia com contraste, coronariopatia, microbolhas, estresse.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;1:34-46)

RSCESP (72594)-1190

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, as aplicações diagnósticas da ecocardiografia têm sido ampliadas, e o desenvolvimento do contraste ecocardiográfico abriu novas perspectivas para a avaliação não-invasiva de uma série de alterações cardíacas.

A ecocardiografia com contraste é um método ultra-sonográfico que utiliza injeção intravenosa de microbolhas contendo gases em seu interior, recobertas por uma camada externa que lhes confere estabilidade. O mecanismo primário pelo qual a injeção de microbolhas produz

contraste é decorrente da introdução de múltiplas interfaces gás-líquido na circulação, levando ao aumento na reflexão do ultra-som e melhorando a qualidade das imagens ecocardiográficas^(1,2).

A ecocardiografia com microbolhas pode ser usada para melhor avaliação da anatomia das estruturas e “shunts” intracardíacos, melhora do sinal Doppler, opacificação ventricular e delineamento dos bordos endocárdicos⁽³⁾. A combinação do uso de contraste endovenoso e ecocardiografia sob estresse com imagem em segunda harmônica é uma técnica que melhora signi-

ficativamente a análise da contratilidade segmentar pela melhora da qualidade de imagem, sendo de grande utilidade principalmente na avaliação de pacientes com imagens subótimas.

Devido ao recente desenvolvimento de novas técnicas de imagem e de microbolhas mais estáveis, que apresentam maior durabilidade na microcirculação coronária, a ecocardiografia com contraste miocárdico está se tornando um método clinicamente viável de avaliação não-invasiva da perfusão miocárdica. Estudos demonstraram que a ecocardiografia com microbolhas pode ser usada na avaliação da isquemia miocárdica (anormalidades de perfusão e reserva de fluxo coronário), síndromes coronárias agudas (delimitação da área de risco no infarto agudo do miocárdio e fenômeno de "no-reflow" após reperfusão coronária) e viabilidade miocárdica. Entretanto, até o presente momento, a avaliação da perfusão miocárdica ainda é investigacional e não deve ser recomendada para diagnóstico clínico⁽⁴⁾.

PRINCÍPIOS FÍSICOS DA ECOCARDIOGRAFIA COM CONTRASTE

Agentes de contraste ecocardiográfico

A primeira descrição de aumento da ecogenicidade do sangue detectada pela ecocardiografia foi feita por Gramiak e Shah,⁽⁶⁾ em 1968, quando injetaram solução agitada de Cardiogreen[®] na aorta ascendente e detectaram intensas nuvens de ecos. Trabalhos posteriores demonstraram que esses ecos eram resultantes da presença de bolhas de ar na solução injetada, provenientes de sua agitação ou do processo de cavitação^(6, 7). A primeira geração de agentes de contraste era formada por microbolhas contendo nitrogênio, resultantes da agitação manual de solução salina com ar ambiente. Essas microbolhas não atravessavam a barreira capilar pulmonar e, quando injetadas por via endovenosa periférica, opacificavam apenas o lado direito das cavidades cardíacas. A injeção de microbolhas era inicialmente limitada à identificação de "shunts" intracardíacos e avaliação de insuficiência tricúspide, com estimativa da pressão na artéria pulmonar.

O desenvolvimento do processo de sonificação (exposição do agente de contraste a elevadas taxas de energia ultra-sônica), por Feinstein e colaboradores,⁽⁸⁾ em 1984, permitiu a produção de microbolhas de tamanho menor que o

das hemáceas, capazes de atravessar a circulação capilar pulmonar e opacificar as cavidades cardíacas esquerdas. Entretanto, pelo seu pequeno diâmetro (média de 4 a 5 micras), as microbolhas sofriam rápida destruição quando submetidas ao campo de ultra-som. A sonificação de solução de albumina sérica, com formação de uma cápsula ao redor das microbolhas, levou ao desenvolvimento comercial do agente de contraste conhecido como Alunex[®] (Mallinckrodt Medical Inc., St Louis, EUA). O uso de gases com maior peso molecular e menor difusibilidade, como os perfluorocarbonos, resultou em microbolhas mais estáveis, capazes de permanecer por mais tempo na circulação.

Atualmente os agentes de contraste da chamada segunda geração (Optison[®], Definity[®], PESDA — Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin) são formulados com gases de alto peso molecular e encapsulados com albumina, polímeros químicos ou fosfolípidios, o que lhes confere persistência mais prolongada na circulação, permitindo o estudo da microcirculação coronária. Nos últimos anos, houve o desenvolvimento ativo das microbolhas por parte de várias companhias farmacêuticas, tornando os agentes de contraste ecocardiográfico disponíveis comercialmente (Tab. 1).

Novas tecnologias de imagem ecocardiográfica

Simultaneamente ao avanço dos agentes de contraste, novas técnicas ultra-sonográficas foram desenvolvidas para melhorar a detecção das microbolhas. As microbolhas, quando submetidas a campo de ultra-som com baixa energia, apresentam peculiar comportamento de vibração, com reflexão não-linear da frequência recebida. Esse fenômeno resulta na formação de sinais ultra-sonográficos contendo múltiplas da frequência fundamental emitida pelo ecocardiógrafo, chamadas harmônicas^(9, 10). O desenvolvimento de filtros capazes de detectar apenas frequências em segunda harmônica permitiu a formação da chamada "imagem em segunda harmônica", com detecção preferencial de sinais provenientes das microbolhas (Fig. 1). Posteriormente foi detectado que os tecidos cardíacos também podem gerar harmônicas, e a imagem em segunda harmônica mostrou-se capaz de melhorar a qualidade de imagem da ecocardiografia bidimensional em tempo real, mesmo sem o uso de contraste ecocardiográfico⁽¹¹⁾.

Tabela 1. Agentes de contraste ecocardiográfico que foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA)* ou que estão em desenvolvimento.

Nome	Composição da membrana	Gás	Fabricante
Albunex*/Infuson	Albumina	Ar	Mallinckrodt
Optison* (FS069)	Albumina	Ar/PFP	Mallinckrodt
PESDA	Albumina	Ar/PFC	T. Porter
Sonazoid (NC100100)	Lipídio	Ar/PFC	Nycomed
Definity (DMP115)*	Lipídio	Ar/PFP	Dupont
Imagement (AFO150)	Surfactante/pó	Ar/PFC	Alliance/Schering
Sonovue (BR1)	Surfactante/pó	Ar/SF6	Bracco
Levovist#	Galactose/palmitato	Ar	Schering/Berlex
BY 963	Lipídio	Ar	Byk-Gulden
EchoGen	Surfactante	PFC	Sonus
PB-127	Bilayer	Nitrogênio	Point Biomedical
AI-700	Polímero	Ar/PFC	Acusphere

PFP = perfluoropropano; PFC = perfluorocarbono.

Aprovado para uso comercial na Europa.

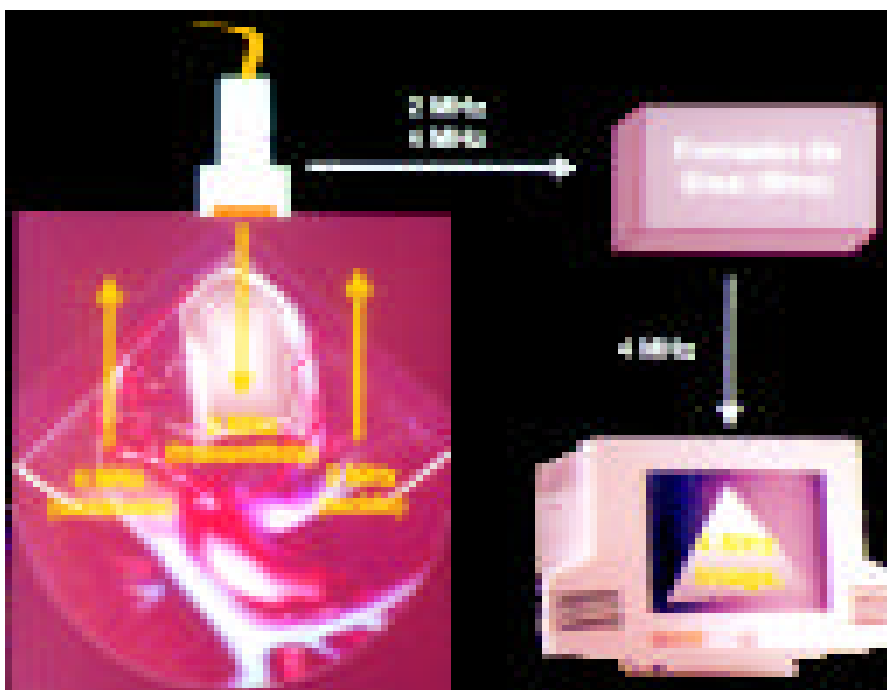


Figura 1. Representação esquemática da formação da imagem em segunda harmônica. O transdutor emite pulso de ultra-som com frequência de 2 MHz, que atinge as estruturas cardíacas e as microbolhas contidas na circulação. São formados ecos com frequência fundamental (2 MHz) e frequências múltiplas da emitida originalmente (4 MHz, 6 MHz, etc.), que retornam ao transdutor. Após passagem por um sistema de filtro, a imagem demonstrada no monitor representa somente as frequências de 4 MHz (imagem em segunda harmônica).

A intensidade de vibração das microbolhas é proporcional à pressão incidente sobre elas; com índices mecânicos altos, as microbolhas sofrem colapso e emissão de resposta de alta intensidade. A utilização de imagem em segunda harmônica com índice mecânico alto permite a detecção das microbolhas na microcirculação coronária, porém leva a sua destruição. Para avaliação da perfusão miocárdica, foi então desenvolvido o recurso de emissão intermitente do ultra-som, com emissão de um pulso a cada 1, 2, 3 ou mais batimentos cardíacos, e, dessa forma, possibilitar o reenchimento do miocárdio pelas microbolhas no intervalo em que o ultra-som não está sendo emitido⁽¹²⁾. Assim, a imagem intermitente em segunda harmônica permite a detecção das microbolhas na microcirculação coronária com avaliação da perfusão miocárdica, porém com obtenção de imagens estáticas, sem movimentação em tempo real.

Para preservar a informação em tempo real fornecida pela técnica ecocardiográfica, que é perdida com a imagem intermitente, foi desenvolvida outra modalidade de imagem, que utiliza imagem em energia de Doppler e baixa energia ultra-sônica, de forma ininterrupta. A vantagem da utilização de baixa energia ultra-sônica é a possibilidade de indução de resposta harmônica, sem destruição das microbolhas⁽¹³⁾. Entretanto, o sinal proveniente das microbolhas com essa modalidade de imagem é relativamente fraco. Com o objetivo de superar essa limitação, utiliza-se a técnica de emissão de pulsos invertidos com polaridade alternante ("Power Pulse Inversion") ou a transmissão de pulsos com amplitude alternante ("Power Modulation"), para aumentar a resposta das microbolhas e anular os sinais provenientes de outros tecidos. Assim, essa nova modalidade de imagem permite a análise da perfusão miocárdica em tempo real, com análise simultânea da contratilidade e perfusão miocárdicas^(2, 14, 15).

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA ECOCARDIOGRAFIA COM CONTRASTE

Melhora do sinal Doppler

A análise das velocidades de fluxo pelo Doppler é uma parte essencial da avaliação ecocardiográfica, permitindo a estimativa das pressões intracardíacas e gradientes transvalvares. As microbolhas injetadas na circulação cardíaca aumentam o sinal proveniente do sangue e a

relação sinal/ruído, tornando-se úteis para melhora do sinal Doppler⁽¹⁶⁾.

O contraste produzido por solução salina agitada foi inicialmente usado para a detecção das velocidades de fluxo sanguíneo das cavidades cardíacas direitas⁽¹⁷⁾. Essa técnica permite a estimativa não-invasiva da pressão sistólica da artéria pulmonar pela análise da velocidade de fluxo da regurgitação tricúspide.

O advento de contrastes ecocardiográficos capazes de atravessar a barreira capilar pulmonar permitiu a aplicação clínica do contraste na melhora do sinal Doppler para avaliação das lesões valvares do lado esquerdo do coração⁽¹⁸⁾. Essa técnica mostrou-se de grande valor na avaliação de pacientes com estenose aórtica, nos quais a obtenção do gradiente transvalvar pode ser difícil (Fig. 2). Nakatani e colaboradores⁽¹⁹⁾ demonstraram que a utilização do contraste ecocardiográfico permitiu a detecção de gradiente transvalvar aórtico em 9 de 10 pacientes cujo

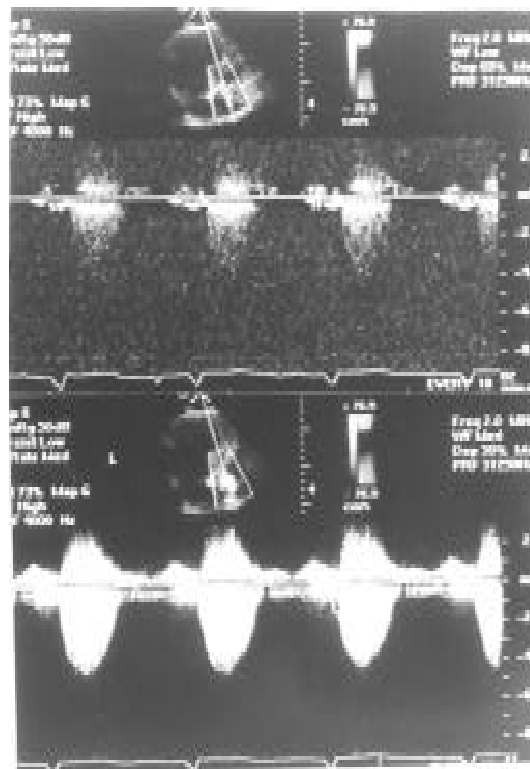


Figura 2. Curva espectral de Doppler contínua da velocidade de fluxo através da valva aórtica sem contraste (acima) e após a injeção de contraste ecocardiográfico (abaixo) demonstrando a nítida melhora do sinal Doppler.

gradiente não tinha sido obtido sem o uso do contraste. Nesse estudo foi demonstrado que o gradiente obtido com o uso do contraste apresentou boa correlação com o gradiente obtido pela cateterização cardíaca⁽¹⁹⁾.

O contraste também pode ser usado para melhor obtenção do fluxo transvalvar mitral e fluxo venoso pulmonar, permitindo avaliação mais completa da função diastólica, especialmente nos casos em que o fluxo mitral apresenta padrão pseudonormal.

Delineamento dos bordos endocárdicos e anatomia cardíaca

A análise ecocardiográfica da função ventricular global e segmentar é realizada pela observação da mobilidade e espessamento endocárdico dos diversos segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo. A avaliação da função sistólica ventricular esquerda é uma das principais indicações da ecocardiografia transtorácica e apresenta, como limitação, a não-visibilização dos segmentos miocárdicos por causa da janela acústica inadequada. Isso pode ocorrer em até 10% a 23% dos pacientes, levando a discrepâncias diagnósticas na avaliação da função e aumento na variabilidade intra e interobservador⁽²⁰⁾.

O desenvolvimento da modalidade de imagem em segunda harmônica, descrito anteriormente, representou grande avanço na melhora da qualidade das imagens bidimensionais e, portanto, na avaliação da contratilidade miocárdica. Kornbluth e colaboradores⁽²¹⁾ avaliaram 60 pacientes submetidos a ecocardiograma e demonstraram melhora no delineamento dos bordos endocárdicos em 64% dos segmentos endocárdicos com imagem em segunda harmônica, em relação ao número de segmentos delineados com imagem fundamental. Entretanto, mesmo com imagem em segunda harmônica, ainda persistem limitações da ecocardiografia para delineamento dos bordos endocárdicos, especialmente em pacientes restritos ao leito, em ventilação mecânica, obesos ou com deformidades torácicas. O uso de contrastes ecocardiográficos à base de microbolhas possibilita melhor definição dos bordos endocárdicos pelo preenchimento completo da cavidade ventricular esquerda pelas microbolhas e análise mais adequada da função contrátil regional⁽²²⁾.

Em um estudo multicêntrico incluindo mais de 200 pacientes, foi demonstrado que, em pa-

cientes com exame ecocardiográfico basal considerado subótimo, a administração do contraste (Optison® — Mallinckrodt Medical Inc., St Louis, EUA) permitiu a mudança de estudo considerado não-diagnóstico para um ecocardiograma diagnóstico em 75% dos casos⁽⁹⁾.

O contraste ecocardiográfico permite a medida mais acurada dos volumes do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção, principalmente em indivíduos com dois ou mais segmentos endocárdicos adjacentes não vistos no estudo sem contraste⁽²³⁾. Em estudo incluindo 35 pacientes submetidos ao ecocardiograma em repouso com o uso de contraste ecocardiográfico de segunda geração e imagem fundamental, Hundley e colaboradores⁽³⁴⁾ demonstraram maior benefício no delineamento endocárdico das paredes lateral e anterior, que apresentam maior dificuldade de análise pela incidência paralela dos feixes ultra-sônicos nessas paredes⁽²⁴⁾.

A injeção endovenosa de contraste ecocardiográfico também tem comprovada utilidade na definição de alterações da anatomia cardiovascular. A detecção de complicações de infarto miocárdio pela ecocardiografia bidimensional, como ruptura miocárdica e formação de pseudo-aneurismas, tem sido facilitada com o uso de contraste⁽²⁵⁾. Outras aplicações do uso de contraste ecocardiográfico são: melhor definição da luz verdadeira e falsa em dissecções de aorta⁽²⁶⁾, identificação de massas intracardíacas como tumores e/ou trombos⁽²⁷⁾, e definição da morfologia dos ventrículos direito e esquerdo em casos de cardiomiopatia hipertrófica (Fig. 3) e síndromes de displasia do ventrículo direito.

O contraste pode ser usado em exames realizados à beira do leito para melhorar a qualidade de imagem em pacientes em ventilação mecânica, com cuidados intensivos, ou mesmo na sala de emergência, aumentando o número de informações obtidas pelo ecocardiograma transtorácico e diminuindo a necessidade de realização de outras técnicas diagnósticas alternativas, como ecocardiografia transesofágica ou estudos com radioisótopos.

Ecocardiografia sob estresse

A avaliação acurada do desempenho sistólico global e regional do ventrículo esquerdo é essencial na avaliação da doença arterial coronária pela ecocardiografia sob estresse. Como os critérios de isquemia e viabilidade miocárdicas são baseados na detecção de alterações

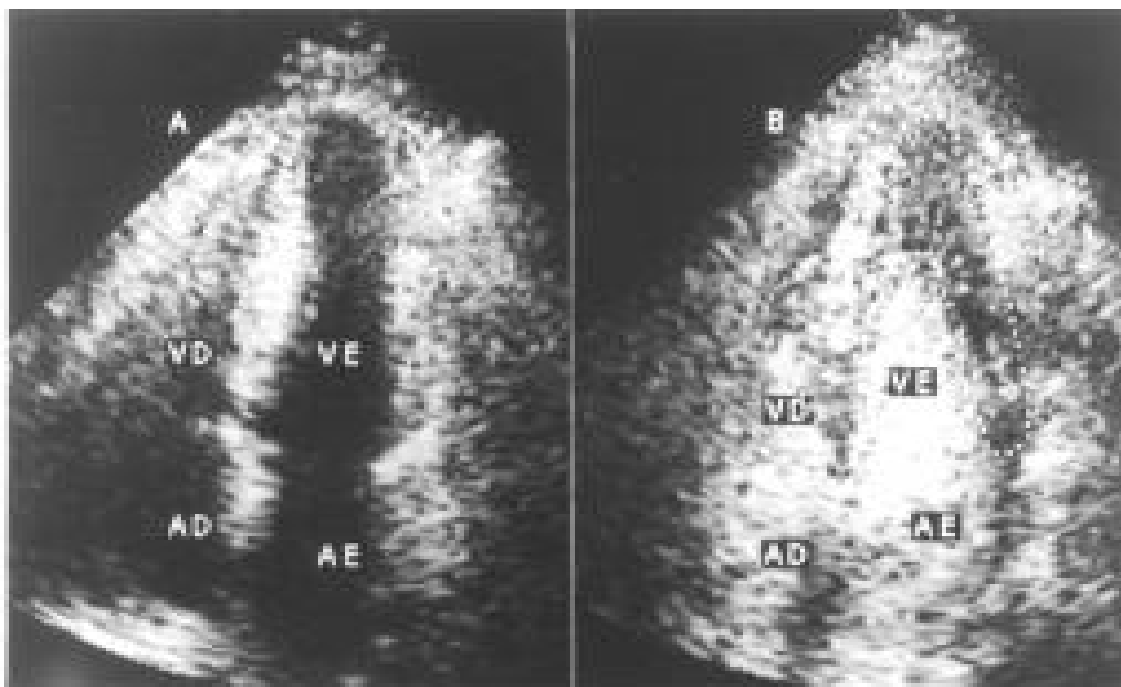


Figura 3. Plano ecocardiográfico apical quatro câmaras em paciente com cardiomiopatia hipertrófica forma apical sem (A) e com (B) uso de contraste ecocardiográfico. Observa-se opacificação das cavidades ventriculares, permitindo a identificação da hipertrofia miocárdica na região apical do ventrículo esquerdo após a administração do contraste.

VE = ventrículo esquerdo; VD = ventrículo direito; AE = átrio esquerdo; AD = átrio direito.

temporárias da contratilidade em qualquer segmento miocárdico, a completa visibilização de todas as paredes do ventrículo esquerdo é necessária para documentar ou excluir anormalidades de forma confiável.

Embora a ecocardiografia sob estresse farmacológico ou com esforço físico tenha mostrado alta sensibilidade e especificidade na detecção de isquemia miocárdica, múltiplos fatores podem levar à diminuição da definição dos bordos endocárdicos, principalmente no pico do estresse, podendo contribuir para a obtenção de imagens com qualidade subótima em até 30% dos pacientes⁽²⁸⁾. Estudos subóticos podem aumentar a variabilidade intra e interobservador e diminuir a reprodutibilidade dos resultados^(20, 28).

O uso de contraste ecocardiográfico durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico mostrou benefícios para melhora no delineamento endocárdico mesmo utilizando apenas imagem fundamental. Esse benefício foi demonstrado especialmente para avaliação da con-

tratilidade miocárdica no pico do estresse, estágio no qual as imagens ecocardiográficas apresentam pior qualidade pela alta frequência cardíaca e pelo estado hiperdinâmico⁽²⁹⁾. Porter e colaboradores⁽³⁰⁾ estudaram 50 pacientes submetidos ao ecocardiograma sob estresse pela dobutamina e contraste ecocardiográfico utilizando imagem fundamental e demonstraram significativa melhora na resolução do endocárdio tanto em repouso como no pico do estresse, particularmente na parede lateral⁽³⁰⁾.

A associação da técnica de imagem em segunda harmônica com o uso de contraste ecocardiográfico de segunda geração permite opacificação mais homogênea e persistente do ventrículo esquerdo, com melhora da qualidade de imagem e completa visibilização dos segmentos miocárdicos. Mathias e colaboradores⁽³¹⁾ estudaram 68 pacientes submetidos a ecocardiograma sob estresse pela dobutamina utilizando a associação da imagem em segunda harmônica e contraste ecocardiográfico PESDA. Nesse estudo, 23 pacientes (34%) que apresentavam

janela acústica inadequada sem o uso de contraste tiveram os exames salvos pelo uso de contraste. Dos 2.176 segmentos miocárdicos analisados (1.088 em repouso e 1.088 no pico de infusão da dobutamina), o preenchimento completo da cavidade ventricular esquerda pelo contraste foi obtido em todos os pacientes. O adequado delineamento dos bordos endocárdicos aumentou de 81% dos segmentos analisados sem o contraste para 95% com o uso do contraste, com $p < 0,05$. Assim, foi demonstrado que o uso de contraste durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina em associação com imagem em segunda harmônica aumenta o número de exames diagnósticos e melhora de forma significativa a definição dos bordos endocárdicos, tanto para as imagens em repouso como para as imagens no pico do estresse (Fig. 4)⁽³¹⁾.

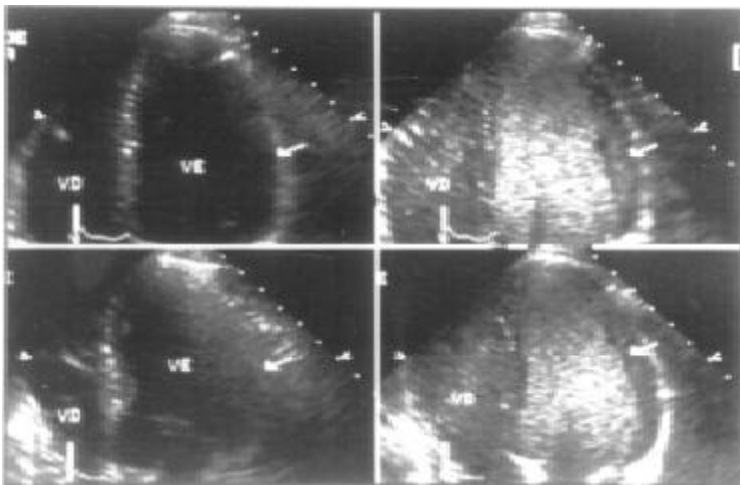


Figura 4. Exemplo de como a injeção de microbolhas pode melhorar o delineamento de bordos endocárdicos durante a ecocardiografia sob estresse farmacológico. Nota-se pobre delineamento do endocárdio da parede lateral (setas) sem o uso de contraste, com excelente delineamento observado após a administração de contraste, tanto em estado de repouso (imagens superiores) como no pico do estresse (imagens inferiores).

VE = ventrículo esquerdo, VD = ventrículo direito.

Embora a combinação do uso de contraste com imagem em segunda harmônica tenha se mostrado poderosa ferramenta na melhora da análise da contratilidade de parede, permitindo a avaliação de pacientes com imagens inadequadas, deve ser feita análise do custo-benefício da utilização do contraste em todos os paci-

entes⁽⁴⁾. Estudos clínicos em larga escala estão sendo desenvolvidos para melhor definição dos subgrupos de pacientes que se beneficiariam do método.

Avaliação da perfusão miocárdica

A cintilografia miocárdica é um método já estabelecido para avaliar alterações da perfusão miocárdica, porém com aplicação clínica limitada pelo custo, disponibilidade e uso de agentes radioativos. O recente desenvolvimento de agentes de contraste ecocardiográfico mais estáveis, imagem em segunda harmônica e novas técnicas ultra-sonográficas (como o "Power Pulse Inversion") permite o estudo da perfusão miocárdica de forma não-invasiva, fornecendo imagens em tempo real, tanto em estado de repouso como durante o estresse.

Os agentes de contraste ecocardiográfico apresentam comportamento similar ao das hemácias na circulação, permitindo a avaliação da perfusão miocárdica e a determinação da integridade da microcirculação coronária⁽³²⁾. Porter e colaboradores⁽³³⁾ avaliaram a perfusão miocárdica durante a ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol em 28 pacientes e demonstraram boa correlação ($r = 0,84$ em repouso e $r = 0,88$ para o estresse) entre as anormalidades de perfusão miocárdica regionais identificadas durante ecocardiografia utilizando imagem harmônica intermitente e PESA e a perfusão regional com radioisótopo⁽³³⁾. Em estudo similar, Kaul e colaboradores⁽³⁴⁾ compararam as alterações de perfusão miocárdica pelo SPECT ("99m Tc-sestamibi single-photon emission computed tomography") com imagem harmônica intermitente utilizando Optison® em 30 pacientes. Os autores encontraram excelente concordância na localização e no tipo de defeitos de perfusão (reversível ou irreversível) entre as duas técnicas (90-92%, $k = 0,8-0,99$)⁽³⁴⁾.

Uma das mais importantes questões relacionadas ao estudo da perfusão miocárdica é se a ecocardiografia com microbolhas aumenta a

Uma das mais importantes questões relacionadas ao estudo da perfusão miocárdica é se a ecocardiografia com microbolhas aumenta a

detecção de doença arterial coronária, uma vez que o estudo da contratilidade miocárdica durante a ecocardiografia sob estresse já apresenta alta acurácia diagnóstica. A utilização da ecocardiografia com contraste com análise de perfusão em tempo real permite a avaliação simultânea da perfusão e da contratilidade miocárdicas. Porter e colaboradores⁽¹⁵⁾ estudaram 117 pacientes com doença arterial coronária utilizando a ecocardiografia com perfusão em tempo real. Foi demonstrada concordância entre perfusão miocárdica e análise angiográfica quantitativa em 83% dos territórios analisados ($k = 0,65$) e concordância entre alteração de contratilidade de parede e angiografia de 72% ($p = 0,07$ verso perfusão). Os autores concluíram que a detecção de anormalidades de perfusão miocárdica acrescenta qualidade e sensibilidade às alterações de contratilidade para detecção de lesão coronária⁽¹⁵⁾. Entretanto, estudos maiores ainda são necessários para demonstrar o valor adicional da avaliação da perfusão miocárdica pelas microbolhas na detecção ecocardiográfica da doença arterial coronária.

Quantificação do volume sanguíneo miocárdico

Quando as microbolhas são administradas por via intravenosa contínua com taxa de infusão e concentração constantes, é atingido estágio de equilíbrio, no qual a concentração de microbolhas no sangue é igual a sua concentração no miocárdio. A ecocardiografia com perfusão em tempo real permite a quantificação da velocidade de enchimento do contraste miocárdico, uma vez que curtos pulsos de ultra-som com alta energia ("flash" ecocardiográfico) podem ser emitidos para destruição completa das microbolhas no miocárdio, seguido por um reenchimento da microcirculação coronária pelo contraste (Fig. 5). Considerando-se que a concentração de microbolhas dentro do miocárdio é proporcional à fração de volume sanguíneo, e sabendo-se a velocidade do sangue, é possível estimar o fluxo sanguíneo miocárdico⁽³⁵⁾. Dessa forma, o estudo da velocidade de enchimento

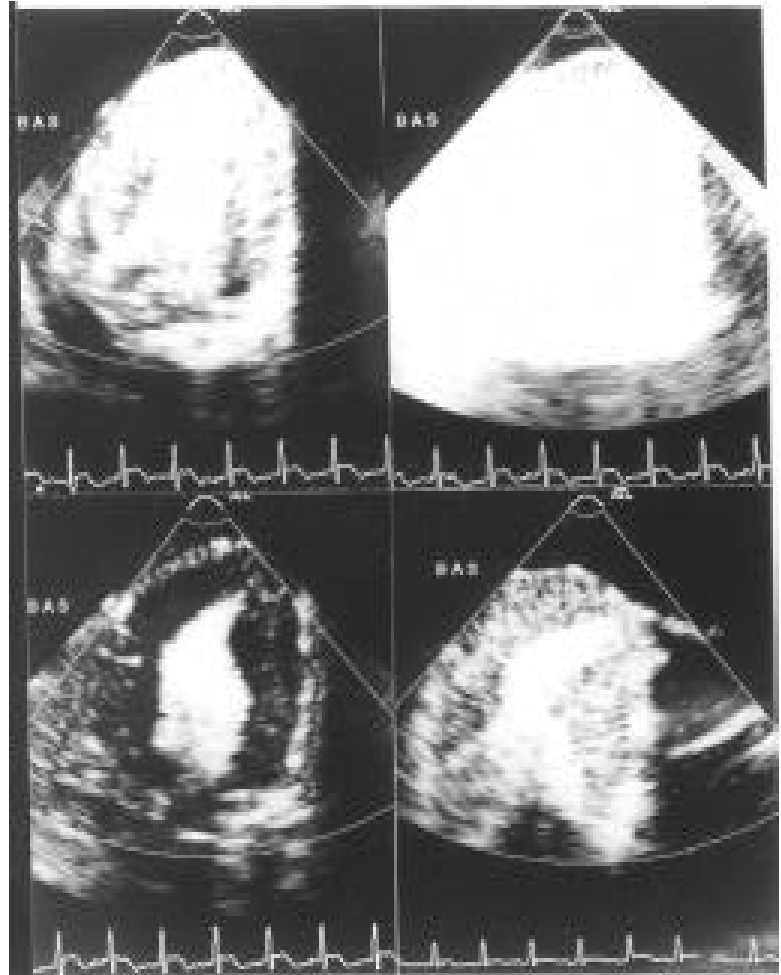


Figura 5. Ecocardiografia com contraste com perfusão em tempo real. A imagem em canto superior esquerdo demonstra a completa perfusão do miocárdio. Após o "flash" ecocardiográfico (imagem superior direita), observa-se total destruição das microbolhas contidas no miocárdio (imagem inferior esquerda), seguida de reenchimento do contraste.

do contraste no miocárdio por técnicas de quantificação acústica, tanto em estado de repouso como após a administração de vasodilatadores, é uma nova técnica que permite a medida da reserva de fluxo e a estimativa do grau de estenose coronária.

Infarto agudo do miocárdio

No contexto do infarto agudo do miocárdio, a ecocardiografia com contraste pode ser usada para determinar o tamanho do infarto e para avaliar a reperfusão miocárdica. Durante o in-

farto agudo do miocárdio, ocorre redução completa ou quase completa da perfusão na área suprida pela artéria relacionada ao infarto. A ecocardiografia com microbolhas realizada na fase aguda do infarto, antes da reperfusão coronária, pode demonstrar a área de risco definida como área com ausência de contraste ecocardiográfico (Fig. 6).

até 37% dos pacientes submetidos a angioplastia coronária primária, e é fator determinante do prognóstico após o infarto agudo do miocárdio⁽³⁷⁻³⁹⁾. Uma vez que as microbolhas são marcadoras de fluxo sanguíneo, o contraste ecocardiográfico visto nas áreas reperfundidas pode ser usado como indicador de integridade microvascular e de viabilidade miocárdica⁽⁴⁰⁾. Entretanto, a hiperemia

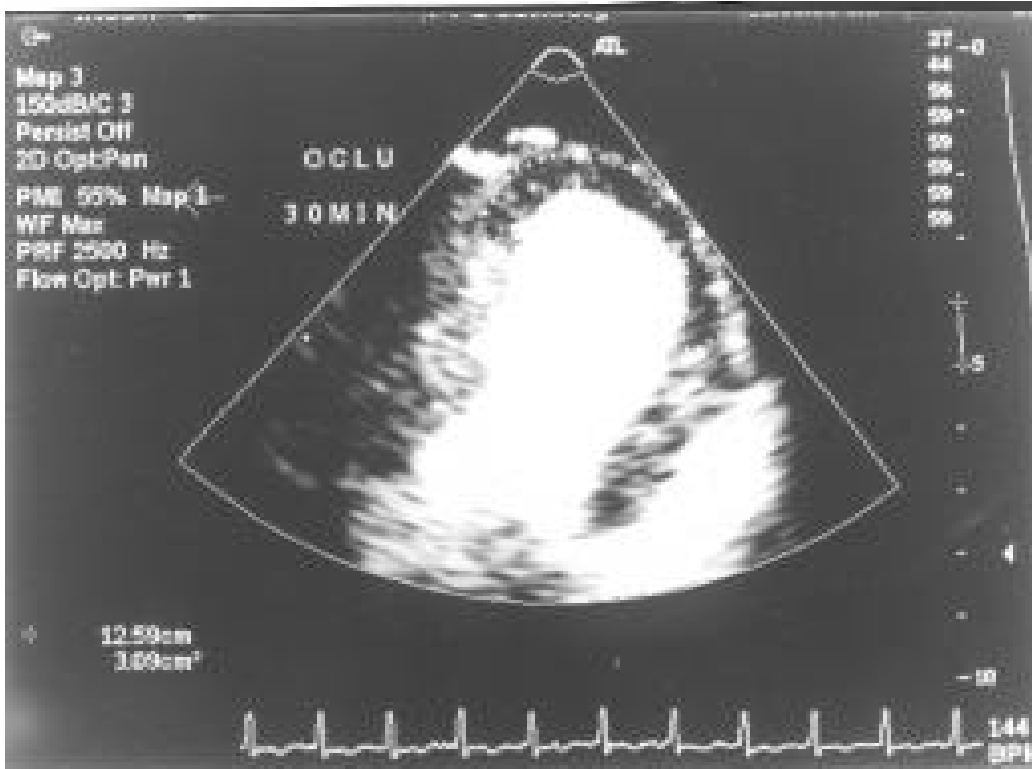


Figura 6. Exemplo de defeito de perfusão detectado pela ecocardiografia com microbolhas em estudo experimental, em cão. Após oclusão total da artéria descendente anterior, observa-se região com ausência de contraste ecocardiográfico demonstrando a área de risco.

A reperfusão coronária utilizando trombolíticos ou angioplastia transluminal coronária é um procedimento já estabelecido no tratamento do infarto agudo do miocárdio, limitando a área de necrose e reduzindo sua mortalidade. A avaliação angiográfica não demonstra o sucesso da reperfusão miocárdica, uma vez que o grau de estenose coronária residual e o fluxo das grandes artérias não refletem de forma fidedigna a reperfusão da microvasculatura na área infartada⁽³⁶⁾.

O fenômeno de “no-reflow” pode ocorrer em

reativa que ocorre no período imediatamente após a reperfusão e o aspecto evolutivo da lesão microvascular são fatores que podem causar detecção de contraste nas primeiras horas após a reperfusão, mesmo em áreas que evoluirão sem viabilidade⁽⁴¹⁾. Por outro lado, áreas com completa ausência de contraste pela ecocardiografia com microbolhas indicam áreas de necrose e desarranjo microvascular (Fig. 4).

Porter e colaboradores⁽⁴²⁾ demonstraram “no-reflow” pela ecocardiografia com contraste na

maioria dos pacientes com infarto agudo do miocárdio submetidos a terapia trombolítica⁽⁴²⁾ e Czitrom e colaboradores⁽³⁹⁾ demonstraram que a análise da perfusão miocárdica pela ecocardiografia com contraste apresentou alto valor preditivo negativo (89%) para recuperação funcional da área infartada⁽³⁹⁾. Estudos maiores utilizando injeção endovenosa periférica de contraste são necessários para determinar o momento ideal de avaliação e a real aplicabilidade do método na determinação da viabilidade miocárdica após a reperfusão.

Limitações da ecocardiografia com contraste miocárdico

Apesar do avanço nas modalidades de imagem, a ecocardiografia com contraste miocárdico permanece com vários problemas técnicos relacionados à atenuação de imagens e artefatos. Os artefatos durante a ecocardiografia com contraste podem ser secundários a janela acústica inadequada, opacificação miocárdica inadequada (especialmente nas paredes anterior e lateral), presença de sombras decorrentes da atenuação extracardiaca causada pelas costelas e estruturas pulmonares, e movimentação de parede. Esses artefatos podem ser minimizados com adequada regulação da taxa de infusão do agente de contraste e ajuste apropriado dos parâmetros ecocardiográficos. Entretanto, mesmo sob condições ótimas, defeitos de perfusão falsos positivos secundários a artefatos continuam sendo uma grande limitação da ecocardiografia com contraste miocárdico.

Embora a ecocardiografia convencional seja um método de imagem amplamente disponível, a ecocardiografia com contraste para avaliação de perfusão miocárdica, atualmente, ainda está restrita a centros terciários, com aplicação limitada pela necessidade de programas computacionais especiais implementados aos ecocardiógrafos. Além disso, a falta de padronização dos métodos quantitativos ainda torna a interpretação de imagens de perfusão ecocardiográfica um desafio.

Embora estudos realizados em centros isolados utilizando dipiridamol, dobutamina e adenosina como agentes indutores de isquemia demonstrem resultados promissores da avaliação da perfusão miocárdica pela ecocardiografia, estudos envolvendo múltiplos centros são neces-

sários para melhor padronização das técnicas de perfusão miocárdica e definição de acurácia diagnóstica do método para detecção de doença arterial coronária.

PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO DA ECOCARDIOGRAFIA COM CONTRASTE

Recentemente Lindner e colaboradores⁽⁴³⁾ relataram que o trânsito das microbolhas na microcirculação coronária está reduzido de forma significativa em áreas de miocárdio submetidas a isquemia e reperfusão. Esses dados levantaram a hipótese de que essas regiões desenvolvem resposta inflamatória, com produção aumentada de citocinas, leucócitos, adesão molecular na superfície endotelial e ativação de integrinas. As integrinas parecem aumentar a adesão de microbolhas nas estruturas microvasculares, o que gera prolongamento de seu tempo de trânsito. Dessa forma, a ecocardiografia com microbolhas poderia ser um marcador precoce de resposta inflamatória na circulação coronária e ajudar a distinguir regiões miocárdicas que são completamente normais de regiões que apresentam alteração inflamatória após isquemia ou mesmo áreas com necrose.

Outra perspectiva do uso dos agentes de contraste refere-se a sua aplicação terapêutica. Uma vez que as microbolhas de gases contendo perfluorocarbonos se ligam a grandes quantidades de oligonucleotídeos e proteínas⁽⁴⁴⁾, essas substâncias podem ser carregadas na circulação. Como as microbolhas possuem a característica de se romperem quando submetidas a um campo de ultra-som, sua aplicação na superfície da pele pode levar à liberação de substâncias em um determinado órgão ou tecido. Já foi demonstrada, experimentalmente, a liberação de substâncias que inibem o fator de crescimento de fibroblasto em pequenas arteríolas do miocárdio⁽⁴⁵⁾.

A aplicação de ultra-som na presença de microbolhas também mostra-se promissora como auxiliar na recanalização de artérias trombadas^(46, 47). A administração endovenosa periférica de microbolhas, associada à aplicação localizada do ultra-som, pode ser um complemento na terapia das síndromes coronárias agudas utilizando trombolíticos e antiagregantes plaquetários⁽⁴⁸⁾.

CONTRAST ECHOCARDIOGRAPHY: PRINCIPLES AND CLINICAL RESULTS

JEANE MIKE TSUTSUI, LUIZ CARLOS MIGUITA JÚNIOR,
JOSÉ LÁZARO DE ANDRADE, WILSON MATHIAS JÚNIOR

In the recent years, introduction of contrast agents has expanded the diagnostic applications of echocardiography mainly because of improvement in image quality. Contrast agents consisted of encapsulated microbubbles of a comparable size to that of a red blood cell. When injected intravenously, the microbubbles are capable of surviving passage through the pulmonary capillary network and cause right and left-sided cardiac chambers opacification. Contrast echocardiography use is validated for Doppler enhancement and endocardial border delineation in patients with technically suboptimal echocardiograms. Microbubbles also have established benefits for using during both pharmacological and exercise stress echocardiography. The enhanced definition of endocardial border improves assessment of segmental and global myocardial contractility at rest and peak stress. Recent development of more stable contrast agents and advanced ultrasound techniques allowed use of microbubbles for myocardial perfusion, and expanded the role of echocardiography in the evaluation of coronary artery disease. The use of contrast agents for assessment of myocardial perfusion, although promising, is not currently recommended for clinical diagnosis. New perspectives of contrast echocardiography include therapeutic applications and assessment of inflammatory responses.

Key words: contrast echocardiography, coronary artery disease, microbubbles, stress echocardiography.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;1:34-46)

RSCESP (72594)-1190

REFERÊNCIAS

1. Meltzer RS, Tickner EG, Popp RL. The source of ultrasound contrast effect. *J Clin Ultrasound* 1981;8:121-7.
2. Becker H, Burns P. *Handbook of contrast echocardiography — LV function and myocardial perfusion*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag; 2000.
3. Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, Gillam LD, Gottdiener JS, Hausnerova E, et al. Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with Optison (FS069), a new echocardiographic contrast agent: results of phase III multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:746-52.
4. Mulvagh SL, Maria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast echocardiography: current and future applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:331-42.
5. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968;3:356-66.
6. Ziskin MC, Bonakdapour A, Weinstein DP, Lynch PR. Contrast agents for diagnostic ultrasound. *Invest Radiol* 1972;6:500-5.
7. Kremkau FW, Gramiak R, Carstensen EL, Shah PM, Kramer DH. Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol* 1968;3:159-67.
8. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, Meerbaum S, Corday E, Chang BL, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary microcirculation. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:595-600.
9. De Jong N, Ten Cate FJ, Lancee CT, Roelandt JR, Born N. Principles and recent developments in ultrasound contrast agents. *Ultrasonics* 1991;29:324-30.
10. Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC, Klarich KW, Seward JB. Second harmonic imaging of intravenously administered echocardi-

- ographic contrast; visualization of coronary arteries and measurement of coronary blood flow. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1519-25.
11. Spencer KT, Bednarz J, Rafter PG, Korcarz C, Lang RM. Use of harmonic imaging without echocardiographic contrast to improve two-dimensional image quality. *Am J Cardiol* 1998;82:794-9.
 12. Porter TR, Xie F, Kricsfield A, Armbruster R. Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound response imaging in humans using intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1497-501.
 13. Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast following initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles: demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995;92:2391-5.
 14. Strickler DG, Greert, Carlson TA. Assessment of coronary artery disease using real time perfusion imaging: comparison with stress echocardiography and cardiac catheterization. *Circulation* 2000;102(18):II659.
 15. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfield D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:748-53.
 16. Kerber RE, Kioschos JM, Lauer RM. Use of an ultrasound contrast method in the diagnosis of valvular regurgitation and intracardiac shunt. *Am J Cardiol* 1974;34:722-7.
 17. Hagler DJ, Currie PJ, Seward JB, Tajik AJ, Mair DD, Ritter DG. Echocardiographic contrast enhancement of poor or weak continuous-wave Doppler signals. *Echocardiography* 1987;4:63-7.
 18. Terasawa A, Miyatake K, Nakatani S, Yamagishi M, Matsuda H, Beppu S. Enhancement of Doppler flow signals in the left heart chambers by intravenous injection of sonicated albumin. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:737-42.
 19. Nakatani S, Imanishi T, Terawawa A, Beppu S, Nagata S, Mitayake K. Clinical application of transpulmonary contrast-enhanced Doppler technique in the assessment of severity of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:973-8.
 20. Hoffman R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, et al. Analysis of inter-institutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-6.
 21. Kornbluth M, Liang DH, Paloma A, Schnittger I. Native tissue harmonic imaging improves endocardial border definition and visualization of cardiac structures. *J Am Soc Echocardiograph* 1998;11:693-701.
 22. Crouse LJ, Cheirif J, Hanly DE, Kisslo JA, Labovitz AJ, Raichlen JS, et al. Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography: results of the phase III albumex multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1494-500.
 23. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1426-32.
 24. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Effect of contrast enhancement on transthoracic echocardiographic assessment of left ventricular regional wall motion. *Am J Cardiol* 1999;84:1365-8.
 25. Waggoner AD, Williams GA, Gasffron D, Schwarze M. Potential utility of left heart contrast agents in diagnosis of myocardial rupture by 2-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:272-4.
 26. Kimura BJ, Phan JN, Housman LB. Utility of contrast echocardiography in the diagnosis of aortic dissection. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:155-9.
 27. Nagai T, Atar S, Luo H, Naqvi T, Siegel RJ. The usefulness of second generation ultrasound contrast agent to identify intracardiac thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:408A [abstract].
 28. Marwick TH, Nemic JJ, Pahkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:74-81.
 29. Falcone RA, Marcovits PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albumex during dobutamine stress echocardiography; enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J*, 1995;130:254-8.
 30. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1440-3.
 31. Mathias W, Arruda AL, Andrade JL, Campos

- O, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion through use of contrast echocardiography. *Echocardiography*. In press.
32. Jayweera AR, Edwards N, Glasheneen WP, Villanueva FS, Abbot RD, Kaul S. In vivo myocardial kinetics of air-filled albumin microbubbles during myocardial contrast echocardiography: comparison with radiolabeled red blood cells. *Circ Res* 1994;74:1157-65.
 33. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:791-9.
 34. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99m Tc-Sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997;96:785-92.
 35. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998;97:473-83.
 36. Karila-Cohen D, Czitrom D, Brochet E, Steg G. Lessons from myocardial contrast echocardiography studies during primary angioplasty. *Heart* 1997;78:331-2.
 37. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974;54:1496-508.
 38. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-9.
 39. Czitrom D, Karila-Cohen D, Brochet E, Juliard JM, Faraggi M, Aumond MC, et al. Acute assessment of microvascular perfusion patterns by myocardial contrast echocardiography during myocardial infarction: relation to timing and extent of functional recovery. *Heart* 1999;81:12-6.
 40. Nagy A, Dini FL, Rovai D, et al. Added value of contrast echocardiography in assessing myocardial viability. *Heart* 1999;82:III16-21.
 41. Bolognese L, Antonucci D, Rovai D, Buonamici P, Cerisano G, Santoro GM, et al. Myocardial contrast echocardiography versus dobutamine echocardiography for predicting functional recovery after acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1677-83.
 42. Porter TR, Li S, Deligonul U. Harmonic triggered imaging following intravenous ultrasound contrast in the assessment of patients following acute MI and thrombolytic therapy: implications of resting contrast defect. *J Am Coll Cardiol* 1997;29 (Suppl A):479A [abstract].
 43. Lindner JR, Coggins M, Kaul S, Klibanov AL, Brandenburger GH, Ley K. Microbubble persistence in the microcirculation during ischemia/reperfusion and inflammatory is caused by integrin and complement mediated adherence to activated leukocytes. *Circulation* 2000;101(6):668-81.
 44. Porter TR, Iversen PL, Li S, Xie F. Interaction of diagnostic ultrasound with synthetic oligonucleotide-labeled perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *J Ultrasound Med* 1996;15:577-84a.
 45. Wong J, Mukherjee D, Porter TR. Ultrasound enhances PESDA linked oligonucleotide deposition into myocardial tissue. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:498.
 46. Birnbaum Y, Luo H, Nagai T, Fishbein MC, Peterson TM, Li S, et al. Non-invasive in vitro clot dissolution without a thrombolytic drug: recanalization of thrombosed iliofemoral arteries by transcutaneous ultrasound combined with intravenous infusion of perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles (PESDA). *Circulation* 1998;97:130-4.
 47. Nishioka T, Luo H, Fishbein MC, Cercek B, Forrester JS, Kim CJ, et al. Dissolution of thrombotic arterial occlusion by high intensity, low frequency and dodecafluoropentane emulsion: an in vitro and in vivo study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:561-8.
 48. Porter TR, Xie F, Kricsfeld D. Reduction in myocardial perfusion defect size during acute coronary thrombosis with transthoracic therapeutic ultrasound and intravenous perfluorocarbon containing microbubbles. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:476A [abstract].