



Acurácia do contraste SonoVue® em Ecocardiografia sob estresse para diagnóstico de doença arterial coronariana

Fevereiro, 2018

Sumário

INTRODUÇÃO	3
INTERVENÇÃO	5
Custo Mensal.....	6
Tecnologias disponíveis no SUS	7
ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	8
DISCUSSÃO	15
RECOMENDAÇÃO	15
REFERÊNCIAS	19

INTRODUÇÃO

A doença arterial coronariana (DAC) ou doença cardíaca isquêmica ocorre em consequência de um suporte sanguíneo inadequado para o miocárdio, e é uma das principais formas de apresentação das doenças cardiovasculares. As doenças cardiovasculares são descritas como as que respondem pelo maior número de óbitos no mundo, com estimativas que atingem em torno de 17 milhões de indivíduos, representando 31% dos casos de morte em nível global. A doença coronariana sendo responsável por aproximadamente 40% desses óbitos (1-2).

Os sintomas ocasionados pela alteração entre a demanda e o suporte de oxigênio para o miocárdio é denominado angina *pectoris*, uma síndrome clínica que pode se apresentar como uma pressão, aperto ou peso no peito. A angina é classificada em estável e instável e pode ocorrer em indivíduos com ou sem obstrução de artérias coronarianas. O estresse emocional ou atividade física podem desencadear uma crise, que normalmente é aliviada com o uso de nitroglicerina ou repouso (1,3).

O diagnóstico de isquemia miocárdica normalmente se baseia em exame clínico, história familiar e eletrocardiograma. Mas diversos exames encontram-se atualmente disponíveis para auxiliar no diagnóstico e prognóstico da doença cardíaca isquêmica. Dentre eles, a ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico (dobutamina-atropina ou dipyridamol), a cintilografia miocárdica, a tomografia *multislice* de coronárias e a ressonância magnética nuclear. Além da angiocoronariografia que é um procedimento invasivo estabelecido como o método padrão-ouro para o diagnóstico (4-5).

Ecocardiografia Transtorácica em repouso ou sob estresse

O ecocardiograma é um exame não invasivo que avalia a função cardíaca em repouso ou sob estresse (farmacológico ou físico), sendo um importante auxílio na elucidação diagnóstica de pacientes com suspeita de DAC, pois permite observar

alterações na função contrátil de segmentos cardíacos (6).

Imagens de ecocardiografia com alterações na motilidade da parede miocárdica em repouso são representativas de infarto prévio. Já as mudanças em contratilidade global e do ventrículo esquerdo, quando induzidas pelo estresse são indicadores da presença de isquemia. A maximização da sensibilidade para a detecção de DCA pode ser adquirida ao se comparar imagens adquiridas no pico do estresse (6).

O exame quando realizado em repouso fornece informações sobre a função ventricular esquerda, como por exemplo, a viabilidade miocárdica. A técnica utiliza um escore de motilidade parietal, para determinar o grau de disfunção do ventrículo esquerdo, que o divide em 16 segmentos e atribui valores de 1 a 4 (normal, hipocinesia, acinesia e discinesia) para estabelecer o grau de motilidade da parede. É considerado método de escolha no diagnóstico diferencial de estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e prolapso de valva mitral (3).

O ecocardiograma sob estresse é um dos métodos não invasivo já bem estabelecido como auxiliar diagnóstico de DAC obstrutiva. Este exame permite um registro da extensão e gravidade das alterações de motilidade do ventrículo esquerdo. A avaliação com essa metodologia ocorre a partir do mapeamento das áreas com alteração transitória de contração segmentar, que ocorrem em consequência do reduzido suporte de oxigenação das artérias com grau importante de estenose. Para a realização do exame, o estresse cardíaco pode ser induzido por meio de esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), medicamentos como a dobutamina, dipiridamol ou adenosina, e também por estimulação atrial transesofágica. Alguns estudos mostraram valores de sensibilidade semelhantes à cintilografia miocárdica, mas com especificidade maior para o ecocardiograma. Dessa forma, tem mostrado ser uma opção de menor custo, e menor risco para o paciente (3-4).

De forma a normatizar a avaliação das imagens ecocardiográficas, tem sido recomendado o modelo de 16 segmentos ou de 17 segmentos no ecocardiograma. O modelo de 17 segmentos inclui a visualização do ápex do ventrículo esquerdo e está recomendado em situações de avaliação da perfusão miocárdica ou quando se pretende comparar com outras modalidades de imagem (6).

O aperfeiçoamento das imagens, com uma melhor visualização das bordas endocárdicas em estudos ecocardiográficos, aumentou a sensibilidade do exame e

diminuiu a variabilidade interobservador. No entanto, apesar dos avanços na melhor qualidade das imagens, ainda existe uma parcela de indivíduos, em torno de 10% a 15%, onde são encontradas dificuldades técnicas para a execução do exame. As imagens ecocardiográficas quando não conseguem obter imagens de dois ou mais segmentos contíguos, estas são definidas como subótimas (3,6).

Para tal, nos últimos anos foram disponibilizados meios de contraste ecocardiográficos ou transpulmonares, com o objetivo de melhorar a definição dos bordos endocárdicos do ventrículo esquerdo pela opacificação das câmaras cardíacas, em situações de difícil visualização de segmentos. Tais substâncias são infundidas por via endovenosa e se transformam em microbolhas, que se deslocam pelo sangue mapeando a perfusão tecidual. Dessa forma, promovem uma melhor avaliação das alterações de motilidade segmentar e perfusão miocárdica, aumentando assim a acurácia e a confiança diagnóstica desses exames (3, 6-8).

Dessa forma, o presente parecer se propôs avaliar se o uso do meio de contraste SonoVue® melhora a acurácia do ecocardiograma sob estresse para a detecção de doença arterial coronariana.

INTERVENÇÃO

SonoVue® é um meio de contraste ecocardiográfico transpulmonar, constituído de microesferas encapsuladas de hexafluoreto de enxofre, utilizado em indivíduos com suspeita ou doença cardiovascular estabelecida, e produz a opacificação das câmaras cardíacas com o objetivo de realçar os bordos endocárdicos do ventrículo esquerdo. Deve ser utilizado apenas em situações em que o exame sem contraste foi inconclusivo (9-10).

- Atualmente são produzidos na Itália e comercializados no restante da Europa, na América do Norte, Austrália e em parte da Ásia e América do Sul. Tem sido bastante utilizado em ultrassonografia do trato urinário, além de *doppler* do sistema micro e macrovascular e ecocardiografia (11).

Nome Comercial: SonoVue® (9)

Composição: Hexafluoreto de enxofre

Empresa: Bracco Imaging do Brasil Ltda

Registro Anvisa: 180370006 válido até 30/09/2018

Preço CMED (PMGV): R\$ 226,92 (em 17/01/2018) (12)

Apresentação: frasco com 25mg de pó liofilizado de hexafluoreto de enxofre + seringa com 5 ml de cloreto de sódio 0.9% e sistema fechado de transferência. O hexafluoreto de enxofre, substância ativa do produto é um gás não solúvel nos fluidos corporais ou na água.

Posologia:

- Ecocardiografia - 2 ml da solução reconstituída – EV
- Doppler vascular – 2,4 ml da solução reconstituída – EV

Obs.: As doses podem ser duplicadas caso o médico julgue necessário durante o exame. A solução depois de reconstituída deve ser utilizada em até 6 horas e então descartada.

Contraindicação: hipersensibilidade aos componentes, pacientes com idade inferior a 18 anos, desvios do coração, hipertensão pulmonar grave, hipertensão arterial não controlada e síndrome de dificuldade respiratória.

Reações adversas: cefaleia, reações no local da injeção e náuseas. Monitorar o paciente durante 30 minutos após infusão.

Custo Mensal

Para uma análise simplificada do custo de aquisição foi utilizada a estimativa de 42 ampolas mensais para uso no serviço de ecocardiografia, fornecida pelo demandante. Cada frasco ampola depois de reconstituído em 5 ml de solução salina, pode atender a dois exames ou a apenas um exame, caso seja necessário duplicar a

dose. Portanto, esta estimativa atenderá inicialmente a 84 exames de ecocardiografia sob stress no mês.

A tecnologia Sonovue® ainda não foi incorporada pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Para fins de cálculo, foi utilizado o preço máximo de venda ao governo (PMVG) disponível no sítio eletrônico da Anvisa - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED (12), o custo unitário do Sonovue® foi de R\$ 226,92 (PMVG em 17/01/2018) por frasco-ampola. Estes valores tendem a ser reduzidos após licitação ou pregão.

O custo mensal para o uso em 84 exames mensais, conforme estimativa de consumo fornecida pelo demandante, será de R\$ 9.530,64 (42 frascos), o que corresponderá a R\$ 114.367,68 ao ano.

Tecnologias disponíveis no SUS

No Brasil não foi encontrada tecnologia com características e indicações semelhantes ao Sonovue® incorporados pelo SUS. Há pouco mais de dois anos, um contraste chamado Lumason® produzido pela mesma indústria foi disponibilizado no mercado internacional, mas ainda sem autorização no mercado *brasileiro.*

ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

No presente relatório foram avaliadas as evidências científicas disponíveis sobre a acurácia do uso de contraste Sonovue® em ecocardiografia sob estresse para detecção de doença arterial coronariana.

A partir da estratégia PICO descrita na tabela 1 foi estruturada a pergunta de estudo para elaboração do relatório.

Tabela 1. Tabela estruturada (PICO) para elaboração do Relatório.

População	Pacientes adultos submetidos à ecocardiografia sob stress
Intervenção	Sonovue® (hexafluoreto de enxofre) contraste
Comparação	Angiografia
Desfechos	Acurácia Sensibilidade Especificidade Valor preditivo positivo e Valor preditivo negativo Mudança de conduta terapêutica Desfechos clínicos Avaliação da contratilidade de parede cardíaca Segurança
Tipo de estudo	Estudos de acurácia, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, coortes ou series ≥ 15 casos. Para segurança foram aceitos quaisquer tipo de estudos.

Pergunta: O uso do contraste Sonovue® em ecocardiografia sob estresse farmacológico ou físico oferece maior acurácia na avaliação de motilidade segmentar e perfusão miocárdica, em indivíduos com suspeita de doença coronariana?

As bases de dados primárias pesquisadas foram: Medline (Pubmed) e Cochrane. No site *ClinicalTrials.gov* foi pesquisada a existência de estudos em andamento ou ainda não publicados.

As estratégias de busca foram construídas de acordo com cada base de dados, sem filtros para data de publicação, idioma ou faixa etária. Foi estabelecido como critério de exclusão, pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio.

A partir das estratégias de busca, elaboradas para cada base de dados, 69 títulos foram identificados conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de Busca

Bases de Dados	Termos de Busca	Resultado	Seleção Final
Medline (Pubmed) 16/01/2018	Diagnosis/Broad[filter] AND (((("Echocardiography, Stress"[Mesh] OR "Echocardiography"[Mesh]) AND ("myocardial contrast"[tiab] OR "Myocardial Contrast Echocardiography"[tiab]) AND ("Sulfur Hexafluoride"[Mesh] OR "contrast agent BR1"[Supplementary Concept] OR "SONOVUE"[tiab])) NOT (("animals"[MeSH Terms:noexp] OR animals[All Fields]) NOT ("humans"[MeSH Terms] OR "humans"[All Fields])))	40	2
Cochrane 16/01/2018	("sulfur hexafluoride" or sonovue):ti,ab,kw and "echocardiography" (Word variations have been searched)	23	0
<i>Clinical.Trials</i> 16/01/2018	sonovue or sulfur hexafluoride and echocardiography	2	0*
Busca Manual		4	1

*sem publicação identificada até o momento.

A seleção por títulos e resumos resultou em 42 estudos que foram separados para leitura completa. A partir da leitura dos textos respeitando os critérios definidos na estratégia PICO foram obtidos como resultado final apenas três estudos incluídos na análise, conforme apresentado na Figura 1.

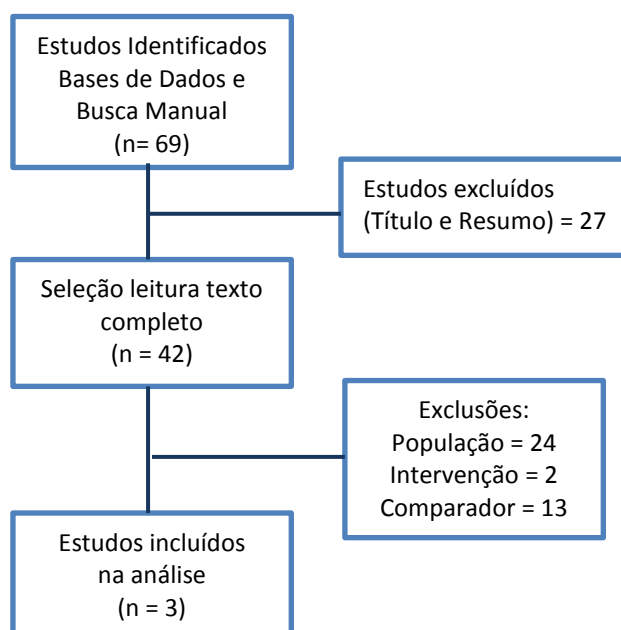


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos

Para avaliar a qualidade das evidências, bem como a força de recomendação para uso da tecnologia avaliada, foi utilizado o instrumento de classificação da qualidade, GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), conforme Tabela 2.

Tabela 2- Avaliação da qualidade da evidência e da força das recomendações

CLASSIFICAÇÃO DO GRADE PARA QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS
Alta qualidade – pesquisa adicional tem pouca probabilidade de mudar a estimativa de efeito
Qualidade Moderada – pesquisa adicional pode ter impacto importante e modificar a estimativa
Baixa qualidade- pesquisa adicional é muito provável de ter importante impacto e modificar a estimativa.
Qualidade muito baixa – qualquer estimativa de efeito é muito incerta
RECOMENDAÇÕES
FORTES – Quando os efeitos benéficos claramente ultrapassam os eventos adversos ou vice-versa
FRACAS – quando balanço entre risco e benefício é incerto, seja pela baixa qualidade das evidencias ou porque os dados aproximam os riscos e benefícios.

Para a análise da qualidade metodológica de cada estudo foi utilizado o instrumento de avaliação do risco de viés e aplicabilidade de estudos de acurácia diagnóstica, denominado Quadas-2. A Figura 2 apresenta o gráfico sumarizado da avaliação.

A qualidade da evidência sobre a acurácia do uso do **Sonovue®** no ecocardiograma sob estresse para o diagnóstico de doença arterial coronariana, se baseou no sistema GRADE, e mostrou evidências de qualidade muito baixa encontradas nos estudos analisados, conforme resumido no Quadro 3.

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Aggeli, 2008	-	-	-	-	-	-	+
Gaibazzi, 2009	-	+	+	-	-	+	+
Miszalskijamka, 2007	+	+	+	-	+	+	+




 High	 Unclear	 Low
---	--	--

Figura 2. Avaliação da qualidade dos estudos (Risco de Viés) pelo instrumento Quadas-2

Quadro 3. Deve-se usar Eco sob estresse com contraste Sonovue para diagnosticar isquemia miocárdica em pacientes com suspeita de Doença Arterial Coronariana?

Paciente ou população: Pacientes com suspeita de Doença Arterial Coronariana

Contexto: Diagnóstico de doença coronariana isquêmica com eco sob estresse contrastado

Teste avaliado: Eco sob estresse com Sonovue® | **Ponto de corte (*Cut-off value*)** : alteração isquêmica de 1 ou mais segmentos do VE

Teste de referência: Angiografia coronariana | **Ponto de corte (*Threshold*)**: estenose ≥ 50%

Desfecho	Nº dos estudos (Nº de pacientes)	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade					Qualidade da Evidência
			Risco de viés	Evidência indireta	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	
Verdadeiros-positivos	3 estudos 539 pacientes	transversal (estudo de acurácia do tipo coorte)	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA
Falsos-negativos								
Verdadeiros-negativos	3 estudos 184 pacientes							
Falsos-positivos								

CI: Confidence interval

Explanations

a. população selecionada pelo clínico para o teste referência. Não houve cegamento ou não está descrito claramente.

b. população proveniente de subgrupos.

c. tamanho reduzido das amostras.

Resultados dos estudos selecionados

Os três estudos selecionados avaliaram a acurácia do uso do contraste Sonovue® durante a realização de ecocardiograma sob estresse farmacológico e físico para identificar isquemia miocárdica, tendo como exame de referência a angiografia coronariana.

As estimativas de sensibilidade se mostraram elevadas (89% a 100%) e a especificidade mais baixa (61% a 71%), com a acurácia do teste nos estudos avaliados, em torno de 85% (Quadro 3).

Entretanto, conforme já apresentado no quadro 2, os estudos não mostraram boa qualidade metodológica. A baixa qualidade de evidências, com amostra reduzida de indivíduos se submetendo a intervenção, e composição de subgrupos encaminhados para a realização do exame referência por recomendação clínica, podem gerar imprecisão nas estimativas de efeito.

Os eventos adversos estão citados no quadro de detalhamento dos resultados dos estudos (quadro 3), mas não foram consideradas neste parecer, em função de terem sido avaliados de forma concomitante, medicamentos indutores de estresse e o contraste **Sonovue®**, não sendo possível associar os eventos exclusivamente à tecnologia avaliada.

O número reduzido de estudos de acurácia encontrados não justifica fazer uma síntese sumária dos dados. No entanto, apesar da baixa robustez dos dados obtidos nos três estudos, optou-se por calcular os valores preditivos do exame de ecocardiografia utilizando o contraste, com a finalidade de comparar com os dados de acurácia já bem estabelecidos para o exame de ecocardiografia sob estresse sem uso de contraste.

Sabendo-se que os valores preditivos, positivo e negativo, de testes diagnósticos se alteram de acordo com a prevalência da condição de saúde, a estimativa foi calculada por taxa de prevalência, de forma estratificada (Quadro 4). Para a estimativa dos valores preditivos do eco com contraste, as medidas de sensibilidade e especificidade foram extraídas dos estudos incluídos nesse parecer (Figura 2).

Para a estimativa dos valores preditivos calculados para o exame sem contraste

foram utilizadas medidas obtidas em uma meta-análise de 127 estudos com 13.035 pacientes, realizada por um estudo Canadense (13), onde a sensibilidade acumulada foi de 0.80 (IC95 0.77-0.82) e especificidade de 0.84 (IC95 0.82-0.87).

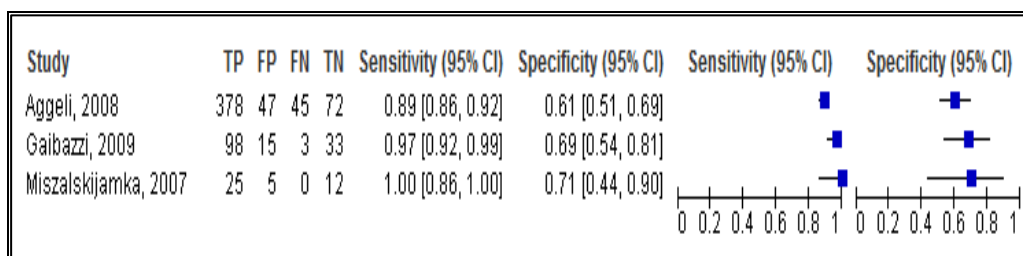


Figura 2. Medidas de acurácia do Eco estresse com Sonovue® (estudos analisados)

Quadro 4. Análise do Valor Preditivo do Eco estresse com e sem contraste.

Prevalência Pré-teste (%)	Eco estresse com contraste				Eco estresse sem contraste			
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
0,05	0,93	0,68	0,13	0,99	0,80	0,84	0,21	0,99
0,10	0,93	0,68	0,24	0,99	0,80	0,84	0,36	0,97
0,15	0,93	0,68	0,34	0,98	0,80	0,84	0,47	0,96
0,20	0,93	0,68	0,42	0,97	0,80	0,84	0,56	0,94
0,25	0,93	0,68	0,49	0,97	0,80	0,84	0,62	0,93
0,30	0,93	0,68	0,55	0,96	0,80	0,84	0,68	0,91
0,35	0,93	0,68	0,61	0,95	0,80	0,84	0,73	0,89
0,40	0,93	0,68	0,66	0,94	0,80	0,84	0,77	0,86
0,45	0,93	0,68	0,70	0,92	0,80	0,84	0,80	0,84
0,50	0,93	0,68	0,74	0,91	0,80	0,84	0,83	0,81
0,55	0,93	0,68	0,78	0,89	0,80	0,84	0,86	0,77
0,60	0,93	0,68	0,81	0,87	0,80	0,84	0,88	0,74
0,65	0,93	0,68	0,84	0,84	0,80	0,84	0,90	0,69
0,70	0,93	0,68	0,87	0,81	0,80	0,84	0,92	0,64
0,75	0,93	0,68	0,90	0,76	0,80	0,84	0,94	0,58
0,80	0,93	0,68	0,92	0,71	0,80	0,84	0,95	0,51
0,85	0,93	0,68	0,94	0,63	0,80	0,84	0,97	0,43
0,90	0,93	0,68	0,96	0,52	0,80	0,84	0,98	0,32
0,95	0,93	0,68	0,98	0,34	0,80	0,84	0,99	0,18

DISCUSSÃO

Um exame com objetivo de confirmação diagnóstica necessita ter mais especificidade do que sensibilidade, pois assim reduz a probabilidade de resultados falso-positivos, e consequentes transtornos psicológicos ou financeiros ao indivíduo com suspeita de determinada doença.

Portanto, quanto maior a sensibilidade dos testes maior será seu valor preditivo negativo, ou seja, maior segurança o clínico terá de que o teste negativo é de um indivíduo sem a condição clínica. Da mesma forma, quanto mais específico um teste, maior será seu valor preditivo positivo, o que indica ao clínico que o indivíduo com teste positivo tem grande probabilidade de ter a doença.

Apesar de o presente parecer ter por finalidade responder se o uso da tecnologia avaliada pode melhorar o diagnóstico de doença isquêmica, os estudos selecionados apresentaram medidas de acurácia com alta sensibilidade, mas especificidade com valor intermediário. Importante salientar quanto à baixa qualidade das evidências encontradas.

Para responder à pergunta proposta nesse parecer é importante considerar a prevalência dos pacientes atendidos na unidade. E a partir da análise dos valores preditivos positivos e negativos dos exames de ecocardiografia sob estresse (com e sem contraste) apresentados no quadro 4 foi possível observar que o uso de contraste traria uma melhor utilidade clínica para garantir a ausência de doença isquêmica em exames negativos, principalmente em faixas de prevalência oscilando entre 20% e 40%. Nas demais faixas de prevalência não há diferença importante entre os exames. Sendo o exame sem o contraste bom para identificação dos casos em que há a presença de doença isquêmica.

RECOMENDAÇÃO

Fraca a favor do uso do contraste Sonovue® em ecocardiografia sob estresse, para exclusão de doença isquêmica, em situação de prevalência pré-teste entre 20% e 40%.

Quadro 3. Detalhamento dos Resultados dos estudos selecionados.

Autor	População	Teste Intervenção	Teste Referência	Avaliação Isquemia	Análise das imagens	Acurácia do Teste	Observações
Miszalskijamka, 2007 (14)	Pacientes com suspeita de DAC sem história prévia de IAM n= 44 encaminhados para angiografia	Eco sob stress físico com bicicleta em posição supina e em repouso com o uso de contraste (Sonovue®). n=42	Angiografia em no máximo 15 dias após a intervenção (n=42). 25 confirmaram DAC ao exame.	Eco sob estresse = alteração de perfusão considerada se resposta isquêmica com preenchimento de um segmento após > 3 ciclos cardíacos. Angiografia = estenose ≥ 50% em ao menos 1 artéria.	Utilizaram o Modelo de 17 segmentos do VE. Avaliadores cegos. Variabilidade interobservador (70,7%) = outro observador cego e intraobservador (80%) = análise aleatória das imagens pelo mesmo observador após 2 meses.	Acurácia = 88.1% (37/42) Sensibilidade = 100% Especificidade = 70.6% (5/17) para detecção de isquemia. RVP = 3,4	Exclusões = 2 pacientes (por problemas técnicos com infusão e aquisição imagem) Os valores absolutos não foram descritos.
Aggeli, 2008 (15)	Pacientes com suspeita de DAC sem história prévia de IAM n= 532.	Eco sob estresse de dobutamina-atropina com Sonovue® em toda a população.	Angiografia dos 532 pacientes encaminhados pelo médico assistente 4 semanas após a intervenção.	Eco estresse = alteração de perfusão considerada se resposta isquêmica em mais de dois segmentos contíguos. Angiografia = estenose ≥ 50% em ao menos 1 artéria	Utilizaram o Modelo de 17 segmentos do VE. Não houve cegamento da clínica pelo avaliador.	Acurácia = 85% (450/532) Sensibilidade = 89% (378/423) Especificidade = 61% (72/119) VPP = 89% (378/425) VPN = 67% (72/107) RVP = 2,2	A população (n=532) aqui descrita era um subgrupo de um estudo com 5250 pacientes, que avaliou segurança do Eco stress + contraste Sonovue. As informações referentes a eventos adversos não foram utilizadas por não estarem associadas a um único componente, uma vez que foram utilizados dobutamina, atropina e o contraste.

Continuação Quadro 3.

Autor	População	Intervenção	Comparador	Avaliação Isquemia	Análise das imagens	Acurácia do Teste	Observações
Gaibazzi, 2009 (16)	Subgrupo de Indivíduos com suspeita de DAC (dor e sem alteração de enzimas ou ECG nos últimos 5 dias) submetidos a Eco sob estresse (n=149)	Eco sob estresse farmacológico de dipiridamol e atropina com uso do contraste (SonoVue) 5 dias após dor no peito.	Angiografia até 60 dias após a intervenção, por indicação do médico assistente.	Eco sob estresse = alteração de perfusão considerada se resposta isquêmica em ao menos um segmento do VE. Angiografia = estenose \geq 50% em ao menos 1 artéria.	Utilizaram o Modelo de 17 segmentos do VE. Cegamento do profissional que realizou a angiografia para o resultado da intervenção.	A análise foi baseada na motilidade da parede e perfusão miocárdica. Sensibilidade = 97% (98/101) IC 95% (93-99) Especificidade = 69% (33/48) IC 95% (60-73) Acurácia = 88% (131/149) IC 95% (83 – 91) RVP = 3,1	A população aqui descrita é o subgrupo de um estudo que avaliou segurança do Eco estresse com contraste. Os indivíduos encaminhados para angiografia após realização do Eco stress + contraste SonoVue foi selecionada para a análise de acurácia. Não está descrito se este subgrupo era de pacientes sem histórico de DAC. As informações referentes a eventos adversos não foram utilizadas por não estarem associadas exclusivamente ao uso do contraste.

REFERÊNCIAS

1. Kannam, JP. Stable ischemic heart disease: overview of care. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
2. Organização Pan-Americana da Saúde, Organização Mundial da Saúde. Doenças cardiovasculares. Setembro de 2016. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=839
3. Cesar LA, et al. Diretriz de Doença Coronariana Estável. Sociedade Brasileira de Cardiologia, ISSN-006-782X, volume 103, nº2, Supl. 2, Agosto 2014.
4. Velho FM, Velho FM, Velho FJP. Papel da ecocardiografia na avaliação da cardiopatia isquêmica. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul, ano XVII nº16 Jan/Fev/Mar/Abr 2009.
5. Mahler, SA. Angina pectoris: Chest pain caused by myocardial ischemia. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
6. Pellikka, PA e col. Recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia para a realização, interpretação e aplicação da Ecocardiografia de Estresse. Arq Bras Cardiol:imagem cardiovasc. 2013;26(4):242-266.
7. 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 phase III Albutex multicenter trial. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1494–500.
8. Ahamed H. Contrast echocardiography: Contrast agentes, safety and imagine technique. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
9. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3564142017&pIdAnexo=5230186
10. Sonovue Product Information, 2014. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_-_Variation/human/000303/WC500233847.pdf
11. Appis AW, Tracy MJ, Feinstein SB. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications. Echo Research and practice. 2015;2(2): R55-R62. DOI:10.1530/ERP-15-0018
12. ANVISA. Câmara de Regulação de Medicamentos-CMED. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2018-02-16.pdf/
13. Medical Advisory Secretariat. Stress Echocardiography for the Diagnosis of Coronary Artery Disease. An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2010; 10(9): 1–61.
14. Miszalski-Jamka T, et al. Real time myocardial contrast echocardiography during supine bicycle stress and continuous infusion of contrast agent. Cutoff values for myocardial contrast replenishment discriminating abnormal myocardial perfusion. Echocardiography. 2007 Jul;24(6):638-48.
15. Aggeli, C, et al. Safety of myocardial flash-contrast echocardiography in combination with

dobutamine stress testing for the detection of ischaemia in 5250 studies. *Heart*. 2008 Dec;94(12):1571-7. doi: 10.1136/hrt.2007.135145.

16. Gaibazzi N, Squeri A, Ardissino D, Reverberi C. Safety of contrast flash-replenishment stress echocardiography in 500 patients with a chest pain episode of undetermined origin within the last 5 days. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Aug;10(6):726-32.