

Exeqüibilidade, Segurança e Acurácia do Ecocardiograma sob Estresse com Dobutamina/Atropina para Detecção de Doença Arterial Coronariana em Candidatos a Transplante Renal

Feasibility, safety and accuracy of dobutamine/atropine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in renal transplant candidates

Pedro Antonio Muniz Ferreira, Valter Correia de Lima, Orlando Campos Filho, Manuel Adan Gil, Adriana Cordovil, Cristiano Vieira Machado, José Osmar Medina Pestana, Antonio Carlos de Camargo Carvalho

Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Hospital do Rim e Hipertensão e Hospital São Paulo - São Paulo, SP

Objetivo: Avaliar a exeqüibilidade, a segurança e a acurácia diagnóstica do ecocardiograma sob estresse (EEDA) com dobutamina/atropina em candidatos a transplante renal.

Métodos: Pacientes candidatos a transplante renal com e sem nefropatia diabética realizaram EEDA e cineangiogramia coronariografia. Consideraram-se dois pontos de corte para doença arterial coronariana (DAC): $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$ de obstrução de uma artéria epicárdica.

Resultados: Cento e quarenta e oito pacientes realizaram o EEDA e a angiografia coronariana. A média de idade foi de 52 ± 9 anos, 69% eram do sexo masculino, 27% tinham nefropatia diabética, e 73%, HVE; 63% estavam assintomáticos, 36% e 22% apresentaram obstruções coronarianas $\geq 50\%$ e $\geq 70\%$, respectivamente. A exeqüibilidade foi de 91% e houve 2,7% de complicações maiores. Obtiveram-se as seguintes médias de sensibilidade, especificidade e acurácia, considerando obstrução coronariana $\geq 50\%$: 53% (IC:45-61), 87% (IC:81-93), e 75% (IC:63-83), respectivamente. Para obstrução $\geq 70\%$, 71% (IC:64-92), 85% (IC:79-91) e 81% (IC:75-87). A sensibilidade para diagnosticar doença uniarterial foi 41% (IC:19-63) e doença multiarterial, 78% (IC:64-92).

Conclusão: O EEDA foi exeqüível e seguro; entretanto, foi ineficiente para rastreamento de DAC, considerando obstruções $\geq 50\%$, mas pode ser útil para detecção de DAC em pacientes com obstruções $\geq 70\%$ e doença multiarterial.

Palavras-chave: Ecocardiograma sob estresse, doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica.

Objective: To evaluate the feasibility, safety and accuracy of dobutamine/atropine stress echocardiography (DASE) for the detection of coronary artery disease (CAD) in renal transplant candidates.

Methods: Patients candidates to renal transplant were submitted consecutively to DASE and coronary angiography. The adopted angiographic criteria for CAD were an obstructive lesion of $\geq 50\%$ and $\geq 70\%$.

Results: 148 patients underwent the DASE and the coronary angiography. Mean age was 52 ± 9 years, 69% of the patients were males; 27% had diabetic nephropathy and 73% had LVH; 63% were asymptomatic; 36% and 22% presented coronary obstructions $\geq 50\%$ and 70% , respectively. The DASE performance was 91% and major complication rate was 2.7%. The sensibility, specificity and accuracy for the diagnosis of coronary obstruction $\geq 50\%$ were 53% (CI:45-61), 87% (CI:81-93), and 75% (CI:63-83) respectively. For coronary obstruction $\geq 70\%$ these values were, respectively, 71% (CI:64-92), 85% (CI:79-91) and 81% (CI:75-87). The sensibility to detect univessel and multivessel disease was 41% (CI:19-63) and 78% (CI:64-92), respectively.

Conclusion: The DASE was practical and safe; however, it presented a poor result for the detection of CAD regarding obstructions $\geq 50\%$. It can be a useful screening for the detection of CAD in candidates with obstructions $\geq 70\%$ and multivessel disease.

Key words: Stress echocardiography, coronary artery disease, chronic renal failure.

Correspondência: Pedro Antonio Muniz Ferreira •

Rua Mitra, nº 100, Ed. Maison Lafiti, apto. 1101 - 65065-518 - São Luís, MA

E-mail: pamuniz@cardiol.br ou pedroamf@terra.com.br

Artigo recebido em 26/09/05; revisado recebido em 17/03/06; aceito em 30/03/06.

A doença arterial coronariana (DAC) é uma das principais causas de óbito nos pacientes com insuficiência renal crônica em diálise e a sua identificação, por meio de técnicas não-invasivas, apresenta dificuldades. A incapacidade física os impede de se exercitar normalmente, há elevada prevalência de alterações do segmento ST e hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

O transplante renal está se consolidando como terapia ideal para os pacientes com insuficiência renal crônica em diálise. Como consequência, tem ocorrido um aumento na demanda de receptores desproporcional ao número de órgãos doados, tornando-se necessária rigorosa seleção do receptor.

Nas últimas décadas, com os grandes avanços da terapia imunossupressora e o advento de antibióticos mais potentes para o controle da infecção após o transplante renal, a doença arterial coronariana tornou-se uma das principais causas de óbito nessa população. Tendo em vista esse aspecto, os pesquisadores têm destacado a preexistência da DAC como um dos fatores mais importantes associados a eventos coronarianos após o transplante renal¹. Ademais, a revascularização miocárdica profilática em candidatos a transplante renal determinou maior sobrevida em relação ao grupo sob tratamento clínico².

O reconhecimento clínico da DAC nessa população, bem como a sua identificação precoce por meio de técnicas não-invasivas apresentam dificuldades práticas além do habitual. Esses métodos mostraram-se insuficientes quanto ao desempenho diagnóstico como rastreamento e, por isso, há instituições que preferem investigação invasiva sistemática, embora aproximadamente dois terços desses pacientes apresentem coronárias isentas de obstruções ou com lesões não significativas³. A ergometria apresenta algumas limitações que comprometem seu uso, tais como: grau de incapacidade física que os impede de se exercitar normalmente⁴, elevada prevalência de alterações do segmento ST⁵ em repouso e a presença marcante de HVE⁶. Existem muitas controvérsias a respeito da sensibilidade diagnóstica da cintilografia associada ao dipiridamol nos candidatos a transplante renal. Marwick e cols.⁷ encontraram sensibilidade de 37%, ao passo que Boudreau e cols.⁸, 86%.

O ecocardiograma sob estresse com dobutamina-atropina (EEDA) é um método exequível e seguro em pacientes não-selecionados. No entanto, apesar da experiência acumulada nessa população, o método ainda não foi suficientemente avaliado quanto a esses aspectos entre pacientes com insuficiência renal crônica (IRC). O EEDA é acurado para detecção de DAC, localizando e estimando com precisão a extensão da doença⁹, mas há poucos estudos em candidatos a transplante renal.

Métodos

No período de 2000 a 2003, pacientes candidatos a transplante renal, atendidos na Unidade de Transplante Renal, foram encaminhados para estudos no Laboratório de Ecocardiografia e Laboratório de Hemodinâmica da mesma Instituição. As imagens do ecocardiograma foram obtidas em equipamentos da marca ATL modelo Ultramark 9 HDI e as angiografias coronarianas realizadas em aparelho da

marca Philips. Os exames foram realizados um dia após a sessão de hemodiálise. Os critérios de inclusão foram os seguintes: nefropatia diabética ou outras causas de IRC com idade superior a quarenta anos, que apresentassem dois ou mais fatores de risco para DAC. Foram considerados critérios de exclusão: história prévia de infarto do miocárdio ou revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea; angina instável; insuficiência cardíaca congestiva descompensada; estenose aórtica importante; hipertensão pulmonar; cardiomiopatia hipertrófica; hipertensão arterial não-controlada (pressão arterial sistólica \geq 180 mmHg após trinta minutos de repouso); fibrilação atrial não-controlada ou arritmia cardíaca ventricular complexa (taquicardia ventricular não-sustentada, extra-sístoles polimórficas, freqüentes, em salvas e aos pares); janela ecocardiográfica inadequada; contra-indicações para o uso de atropina (glaucoma e uropatia obstrutiva); regime irregular da diálise e impossibilidade de se obter o consentimento informado do paciente.

Obteve-se o acesso venoso através de punção com cateter tipo JELCO. Empregou-se solução contendo 230 ml de soro fisiológico a 0,9%, no qual se adicionavam 20 ml de solução contendo 250 mg de dobutamina, resultando em uma concentração de 1 mg de dobutamina por mililitro. A administração era realizada através de veia periférica, por bomba de infusão, em doses progressivas de 5, 10, 20, 30 e 40 μ g/kg/min, com incremento a cada três minutos. Caso ainda não tivesse atingido uma das metas finais do exame, a atropina seria adicionada, simultaneamente, após o terceiro minuto da infusão de 40 μ g/kg/min de dobutamina, em doses do 0,25 mg a cada minuto, até a dose máxima cumulativa total de 1 mg¹⁰. Alternativamente, empregou-se o exercício isométrico com "hand grip" para se obter discretos incrementos da freqüência cardíaca.

O metoprolol endovenoso na dose de 5 mg foi utilizado nas seguintes situações: efeito colateral significativo, isquemia miocárdica ou persistência dos efeitos da dobutamina, após o término do protocolo.

Os motivos para interrupção do teste foram: término do protocolo de infusão da dobutamina; obtenção de 85% da freqüência cardíaca máxima para a idade (220 – idade); aparecimento de novas alterações reversíveis da contração segmentar e efeitos colaterais limitantes (angina, taquicardias supraventricular ou ventricular sustentadas, extra-sístoles ventriculares complexas, fibrilação atrial, hipotensão sintomática importante, pressão arterial sistólica maior ou igual a 240 mmHg ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 120 mmHg e desconforto intolerável).

O exame foi considerado diagnóstico quando atingiu pelo menos um destes objetivos: 85% da freqüência cardíaca máxima para a idade e aparecimento de sinais ecocardiográficos de isquemia miocárdica. O teste foi considerado não-diagnóstico quando houve pelo menos uma das situações: imagens inadequadas para análise (indefinição de pelo menos dois segmentos miocárdicos); conclusão do protocolo de infusão de dobutamina sem atingir a freqüência cardíaca alvo, sem manifestar sinais de isquemia miocárdica e interrupção precoce do exame por efeitos colaterais limitantes antes de se atingir um dos objetivos do teste.

Consideraram-se complicações maiores decorrentes do exame: óbito, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular, edema agudo de pulmão e síndrome isquêmica aguda (infarto agudo do miocárdio ou angina instável).

As imagens em cada estágio foram gravadas em fita VHS em todos os pacientes. Quando disponível o sistema de tela quádrupla, as imagens padrão em repouso eram digitalizadas e dispostas lado a lado às imagens correspondentes após cada estágio de infusão da dobutamina.

As imagens gravadas foram posteriormente interpretadas por dois membros da equipe de ecocardiografia sob estresse que desconheciam os dados clínicos do paciente, como observadores independentes. A discordância foi resolvida por consenso entre os dois observadores. A interpretação do ecocardiograma sob estresse com dobutamina seguiu os seguintes critérios:

- Resultado normal definido como aumento uniforme da movimentação e espessamento sistólico das paredes do ventrículo esquerdo e conseqüente redução do seu volume sistólico final (resposta hiperdinâmica global).
- Resultado positivo para isquemia miocárdica definido como nova alteração da contratilidade segmentar reversível ou piora de uma alteração segmentar preexistente, em dois ou mais segmentos miocárdicos contíguos.

As medidas ecocardiográficas foram realizadas de acordo com os critérios estabelecidos pela Sociedade Americana de Ecocardiografia¹¹. O cálculo da massa do VE foi efetuado pelas medidas pelo Modo-M, utilizando a fórmula de Devereux e cols.¹² O índice de massa ventricular foi obtido por meio da correção da massa pela área de superfície corpórea.

As angiografias coronarianas foram realizadas em caráter ambulatorial um dia após a hemodiálise, para aqueles que assim se tratavam. Empregou-se a técnica de Judkins, e o contraste foi não-iônico de baixa osmolaridade. Os estudos angiográficos foram interpretados por dois hemodinamicistas que não conheciam os dados clínicos dos pacientes nem os achados do ecocardiograma sob estresse com dobutamina. A interpretação foi por estimativa visual, utilizando os seguintes critérios para quantificação dos graus de estenose: ausência de obstrução ou obstrução inferior a 50% da luz de uma artéria coronária epicárdica principal; obstrução maior ou igual a 50% e obstrução maior ou igual a 70%. O intervalo de tempo entre o EEDA e a angiografia coronariana não foi superior a dois meses.

O projeto do estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética Médica.

Sensibilidade foi definida como o número de testes verdadeiramente positivos divididos pelo total de pacientes com estenose angiográfica em dois níveis de obstrução maior ou igual a 50% e maior ou igual a 70%. Especificidade foi definida como o número de testes verdadeiramente negativos divididos pelo total de pacientes com estenose angiográfica menor que 50% e menor que 70%.

O valor preditivo positivo foi definido como o número de testes verdadeiro-positivos divididos pelo total de ecocardiogramas de estresses positivos. O valor preditivo negativo foi definido como o número de testes verdadeiro-negativos divididos pelo total de ecocardiogramas de estresses

negativos. Acurácia foi definida como o número de testes verdadeiramente positivos e testes verdadeiramente negativos divididos pelo número total de pacientes.

O viés de aferição foi controlado por interpretação "cega" do teste com relação à angiografia coronariana, que foi considerada o padrão de referência.

As variáveis contínuas foram expressas pela média e desvio padrão. Para análise de diferenças entre variáveis contínuas utilizou-se o teste t de Student. O teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi utilizado para comparar diferenças entre proporções. A significância estatística foi considerada quando o $p < 0,05$.

Resultados

Durante o período da pesquisa, 170 pacientes foram encaminhados para avaliação. De acordo com os critérios de seleção, doze pacientes foram excluídos e 158 pacientes consecutivos candidatos a transplante renal realizaram o EEDA. Desses, seis pacientes foram transplantados antes de realizarem a angiografia coronariana e quatro pacientes desistiram de participar do estudo após realizarem o EEDA, permanecendo na fila do transplante.

Os 148 pacientes restantes que realizaram o EEDA e a angiografia coronariana formaram o grupo do estudo. A média de idade foi de 52 ± 9 anos (variação de 23 a 78 anos), 101 pacientes do sexo masculino (69%) e 47 pacientes do sexo feminino (31%). As causas da IRC estabelecidas por critérios clínicos e anatomopatológicos foram: hipertensão arterial sistêmica em 59 (40%) pacientes, nefropatia diabética em quarenta (27%), glomerulonefrite crônica em dezesseis (11%), e outras causas em 33 (22%) pacientes.

A média de tempo do programa de diálise foi 40 ± 37 meses (variação de 1 a 216 meses) com uma mediana de 24 meses. Havia 134 pacientes (91%) em programa regular de hemodiálise em diferentes serviços de nefrologia e quatorze pacientes (9%) em diálise peritoneal contínua ambulatorial.

Do total, 93 (63%) pacientes eram assintomáticos, dezessete (12%) tinham história de angina do peito típica, 21 (14%) referiram pelo menos um episódio de angina durante as sessões de diálise e 39 (27%) já haviam manifestado sintomas e sinais de ICC, em algum momento da sua evolução.

As prevalências de DAC foram estabelecidas pela angiografia coronariana, considerando-se dois graus de obstrução: $\geq 50\%$, 36% e $\geq 70\%$, 22%.

A prevalência de angina do peito típica, atípica e angina durante a diálise, na ausência de obstrução relevante da artéria coronária ($< 50\%$ da luz do vaso), foi de 29%. Pacientes assintomáticos, mas com presença de obstrução relevante da artéria coronária ($\geq 50\%$ da luz do vaso) corresponderam a 56% da amostra.

Os diâmetros diastólicos do ventrículo esquerdo variaram de 35 mm a 73 mm, com valor médio de 51 ± 7 mm. O índice de massa do ventrículo esquerdo variou de 71 g/m² a 349 g/m², com valor médio de 182 ± 61 g/m². A fração de ejeção do ventrículo esquerdo variou de 23% a 84%, com valor médio de $67 \pm 12\%$; 108 (73%) pacientes tinham hipertrofia do VE. A disfunção sistólica do VE esteve presente em 24

(16%) dos pacientes.

A duração do EEDA foi em média 12 ± 3 minutos (2-19 minutos), e a dose média de dobutamina infundida nos exames foi $36 \pm 7 \mu\text{g/kg/min}$ ($10 \mu\text{g/kg/min}$ a $40 \mu\text{g/kg/min}$). Do total de exames, 22 (18%) pacientes necessitaram de atropina para atingir a frequência cardíaca submáxima ou para concluir protocolo e dezessete (14%) pacientes foram submetidos a "hand grip", quando a dose máxima de dobutamina foi atingida e havia somente poucos batimentos cardíacos para se alcançar a FC alvo.

Os dados hemodinâmicos do teste estão expressos na tabela 1.

	REPOUSO	PICO	p
FC	78+11	139+19	< 0,05
PAD	92+12	81+20	< 0,05
PAS	155+22	165+44	0,222
DP	12.192+2.685	22.549+5.168	< 0,05

FC = frequência cardíaca; PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica; DP (FC x PAS) = duplo produto.

Tabela 1 - Dados hemodinâmicos do EEDA nos portadores de IRC em avaliação para o transplante renal

Dos 148 pacientes submetidos ao exame, 135 concluíram o protocolo, correspondendo a uma exequibilidade de 91%. Os motivos que levaram à interrupção do exame foram: obtenção de 85% da FC máxima para idade 121 (81%); efeitos colaterais limitantes 13 (9%); sinais ecocardiográficos de isquemia 10 (7%) e término do protocolo 4 (3%).

Treze pacientes interromperam precocemente o exame por efeitos colaterais limitantes: doze (8,5%) por resposta hipertensiva e um (0,5%) por angina de grau severo. A maioria dessas situações foi prontamente revertida com a interrupção do teste e em cinco pacientes houve a necessidade da administração do metoprolol. A média da PAS em repouso foi significativamente maior no grupo que desenvolveu resposta hipertensiva (170 ± 26 mmHg) do que no grupo que não desenvolveu (152 ± 27), $p = 0,009$.

As intercorrências observadas durante a realização do EEDA estão expostas na tabela 2.

O ecocardiograma sob estresse com a dobutamina-atropina induziu a hipotensão arterial em 38 pacientes (27%); desses, onze (8%) pacientes desenvolveram grau mais acentuado de hipotensão arterial (queda da PAS ≥ 40 mmHg). Em nenhum dos pacientes, a hipotensão arterial foi razão para interrupção precoce do teste. Nem a extensão nem a gravidade da lesão estiveram associadas à hipotensão (DAC multiarterial: $p = 0,458$ e DAC > 70%: $p = 0,667$). Não foram observadas diferenças nos grupos com e sem disfunção do VE ($p = 0,180$).

Houve 126 exames (85%) considerados diagnósticos para análise. Os exames foram considerados não-diagnósticos em 22 pacientes (15%), pelos seguintes motivos: cinco (4%) por imagem inadequada (considerada por pelo menos um observador); treze (10%) por efeitos colaterais limitantes,

Complicações maiores	Número	(%)
Óbito, IAM, AI e Edema agudo de pulmão	0	0
Angina prolongada	1	0,7
Arritmias ventriculares complexas (TVNS)	3	2
Total	4	2,7
Complicações menores		
HAS significativa	12	8,5
Hipotensão acentuada	11	8
Extra-sístoles V ou SV	22	15
Fibrilação atrial	1	0,7
Cefaléia, náuseas, palpitações, tremores	16	12
Total	62	44

HAS = hipertensão arterial sistêmica; IAM = infarto agudo do miocárdio; V = ventricular; SV = supraventricular; AI = angina instável; TVNS = taquicardia ventricular não-sustentada.

Tabela 2 - Intercorrências observadas durante a realização do EEDA em candidatos a transplante renal

e quatro (3%) por não atingirem a frequência cardíaca alvo ao término do protocolo sem apresentarem sinais ecocardiográficos de isquemia miocárdica.

Os resultados do ecocardiograma sob estresse com dobutamina em razão da presença ou ausência de DAC $\geq 50\%$ ou $\geq 70\%$ nos 126 pacientes com testes diagnósticos conclusivos estão apresentados nas tabelas 3 e 4.

A tabela 5 apresenta os índices diagnósticos do EEDA, com seus respectivos intervalos de confiança, nos dois graus de obstrução coronariana considerados.

	DAC > 50% n (%)	DAC < 50% n (%)	Total
EEDA (+)	26(20%)	10(8%)	36(29%)
EEDA (-)	23(18%)	67(54%)	90(71%)
Total	49(38%)	77(62%)	126(100%)

EEDA = ecocardiograma sob estresse com dobutamina-atropina.

Tabela 3 - Resultados do EEDA considerando obstruções das artérias coronárias $\geq 50\%$, em candidatos a transplante renal

	DAC $\geq 70\%$ n (%)	DAC < 70% n (%)	Total
EEDA (+)	24(19%)	14(11%)	38(30%)
EEDA (-)	10(8%)	78(62%)	88(70%)
Total	34(27%)	92(73%)	126(100%)

EEDA = ecocardiograma sob estresse com dobutamina-atropina.

Tabela 4 - Resultados do ecocardiograma sob estresse com dobutamina-atropina, considerando obstruções das artérias coronárias $\geq 70\%$, em candidatos a transplante renal

Artigo Original

Obstrução	S(%)	E(%)	VPP (%)	VPN(%)	Acurácia
≥ 50	53 (45-61)*	87 (81-93)	72 (65-81)	74 (67-82)*	74 (63-83)
≥ 70	71 (63-79)*	85 (79-91)	63 (56-72)	89 (83-95)*	81 (75-87)

() = Intervalo de Confiança de 95%; S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; A = acurácia.
* P < 0,05

Tabela 5 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do EEDA para o diagnóstico de DAC em portadores de IRC, nos dois níveis de obstrução coronária (≥ 50% e ≥ 70%)

	S(%)	E(%)	VPP (%)	VPN(%)	A(%)
UNI	41(19-63)*	72(52-92)	33(12-54)	81(63-99)	64(42-86)#
MULTI	78(64-92)*	76(62-90)	31(16-46)	96(90-99)*	76(61-89)#

S = sensibilidade; E = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; A = acurácia; UNI = Uniarterial; MULTI = multiarterial. * p = 0,032; # p = 0,05

Tabela 6 - Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia do ecocardiograma com estresse com dobutamina-atropina para o diagnóstico de DAC uniarterial e multiarterial em candidatos a transplante renal (obstrução coronária ≥ 50%)

Analisou-se a relação dos resultados dos EEDA com a extensão da DAC. Os dados expressos em valores médios estão expostos na tabela 6.

Discussão

O presente estudo avaliou a resposta hemodinâmica, a exequibilidade, a segurança e o desempenho do EEDA na maior casuística, até então disponível, na literatura, de pacientes candidatos a transplante renal submetidos sistematicamente à angiografia coronariana.

Ao se confrontar os dados deste estudo com outras casuísticas do EEDA realizadas na população geral, observamos similaridade quanto à exequibilidade do teste. A porcentagem de exames não-diagnósticos conseqüente à má janela acústica foi em média de 5% nas séries gerais^{13,14}, equivalente ao valor de 4% deste estudo. Testes considerados não-diagnósticos ocorreram em 10% nas casuísticas de Picano e cols.¹⁵ e Poldermans e cols.¹⁴, próximo dos 13% dos casos da presente casuística. Em relação especialmente aos estudos que analisaram o EEDA nos pacientes com IRC pré-transplante renal, apenas Reis e cols.¹⁶ definiram dados quanto a exequibilidade. Esses autores obtiveram 80% de exames diagnósticos.

Os efeitos colaterais não-cardíacos observados neste trabalho ocorreram em frequência similar àquelas descritas por Mathias e cols.¹⁷ em uma extensa casuística de 4.033 pacientes não renais crônicos. Foram, contudo, discretamente superiores aos observados por Secknus e cols.¹⁸ em 3.011 pacientes da população geral. Dentre os estudos realizados em pacientes com IRC pré-transplante, Bates e cols.¹⁹ encontraram taxas elevadas destes efeitos (36%).

A hipotensão arterial sistêmica observada em estudos com o EEDA na população geral tem oscilado entre 5% e 37%^{20,21}. Na presente casuística, encontrou-se prevalência de 27% de hipotensão arterial, sendo 8% na sua forma mais acentuada,

situação que não gerou a interrupção do teste. Reis e cols.¹⁶, avaliando renais crônicos, relataram 26% de prevalência de hipotensão arterial, que também não foi motivo para interrupção do EEDA.

A resposta hipertensiva foi a causa mais importante de interrupção do EEDA no presente estudo (8,5%), taxa superior às séries envolvendo a população geral (1%)^{18,17}. Nos estudos realizados em pacientes com IRC, essa intercorrência causou interrupção do teste entre 2% a 6% dos exames^{16,19,22}. Na presente pesquisa, pode-se atribuir esse fato à média elevada da pressão arterial sistêmica em repouso.

Estudos prévios do EEDA^{23,14}, na população geral, descreveram taxas semelhantes de extra-sístoles ventriculares ou supraventriculares, similares àquelas detectadas no presente estudo. Frequências mais elevadas de extra-sístoles ventriculares foram relatadas por Mathias e cols.¹⁷. Detectou-se na presente casuística apenas um caso de fibrilação atrial (0,7%), semelhante à de Mathias e cols.¹⁷, mas três vezes menor que a série de Herzog e cols.²², que estudaram pacientes com IRC.

A presença de IRC não foi, portanto, fator de dificuldade para realização do EEDA, como também não impôs risco adicional a esse tipo de paciente, exceto pela resposta hipertensiva acentuada, que poderia ser evitada com o melhor controle ambulatorial da hipertensão.

Nessa casuística, a duração média do teste foi de 12 ± 3 minutos, e a dose média de dobutamina infundida no pico do teste foi de 36 ± 7 µg/kg/min. Essa dose foi semelhante àquelas utilizadas em protocolos padrões na população geral²⁴ e também nos pacientes com IRC pré-transplante.

Nessa pesquisa, no pico de infusão farmacológica, o duplo produto médio encontrado foi de 22.549 ± 5.168 mmHg/min. Esse valor se superpõe àquelas relatados por Rallids e cols.²⁵, tanto para o ecocardiograma sob estresse com dobutamina (19.339 ± 3.923) como para o ecocardiograma sob estresse

físico (24.577 ± 5.680). Houve também semelhanças entre a resposta hemodinâmica encontrada nessa pesquisa em relação a outros estudos realizados em pacientes com IRC^{19,22}.

Nesse estudo, foram obtidas as seguintes médias de sensibilidade, especificidade e acurácia, considerando obstrução coronariana $\geq 50\%$: 53%, 87% e 74%. Os mesmos índices, considerando-se estenose coronariana $\geq 70\%$, foram: 71%, 85% e 81%. Embora tenha sido observada baixa sensibilidade para diagnosticar doença uniarterial (41%), a sensibilidade para diagnóstico de pacientes com doença multiarterial foi considerada boa e significativamente maior (78%; $p < 0,05$) que a uniarterial. Esses resultados têm sido observados também na população de pacientes com função renal normal²⁵⁻²⁸.

Em recente revisão de 28 estudos com EEDA envolvendo 2.246 pacientes da população geral, foram descritos valores de sensibilidade média de 80%⁹. Todavia, essa análise mostrou ampla variação da sensibilidade entre os estudos, oscilando entre 40% e 97%. Essa ampla variação pode estar relacionada à metodologia aplicada, tais como: porcentagem de pacientes do sexo masculino incluídos; inclusão de pacientes com infarto do miocárdio; pacientes com alta probabilidade pré-teste de DAC; proporção de pacientes com doença multiarterial; análise exclusiva de pacientes com doença uniarterial; uso de betabloqueadores e a utilização de diferentes critérios de obstrução coronariana.

Ao comparar esse estudo com outros em pacientes candidatos a transplante renal, observa-se que há diferenças entre eles. Inicialmente, três dos quatro estudos tiveram como objetivo principal avaliar o valor prognóstico do EEDA^{16,19,29}. Em relação ao tamanho da amostra, nenhum estudo relatou um número superior a cem pacientes, variando entre 47 e 97 casos, média de 62 casos^{16,19,29,22}. Nas primeiras casuísticas, a proporção de pacientes que realizou o EEDA e a angiografia coronariana variou de 25%²⁹ a 35%^{16,19}. Mais recentemente, Herzog e cols.²² realizaram cinecoronariografia em cinquenta (100%) dos pacientes estudados. Os pacientes estudados por aqueles autores tinham probabilidade de DAC pré-teste superior a essa casuística. A prevalência de DAC variou de 54%²² a 77%¹⁶. O viés de referência ficou bem caracterizado em alguns trabalhos^{16,19}, uma vez que, para esses autores, o EEDA positivo foi a maior indicação para angiografia coronariana e somente uma minoria de pacientes com o EEDA normal realizaram o estudo invasivo. Como consequência, as sensibilidades naqueles estudos, considerando os 95% de intervalo de confiança, apresentaram uma ampla variação

que foi de 38% a 95%^{16,19,22,29}. Houve também uma grande variação da especificidade, tão baixa quanto 14%¹⁹, e tão boa quanto 86%¹⁶, diferenças essas que podem ser atribuídas à metodologia empregada em cada estudo.

Recentemente, de Lima e cols.³⁰ avaliaram a acurácia e o valor prognóstico do EEDA e da cintilografia, comparando-os com a angiografia em candidatos a transplante renal. Os autores encontraram baixa sensibilidade do EEDA (43%) na detecção de DAC com obstrução $\geq 75\%$, em 89 pacientes.

A extensão da área em risco pode influenciar a acurácia dos testes para avaliação de isquemia. O presente trabalho demonstrou importante diferença da sensibilidade do EEDA nos pacientes com doença multiarterial daqueles com doença uniarterial. Esses dados foram concordantes com vários investigadores que avaliaram o desempenho do EEDA, quanto a esse aspecto, na população geral^{28,31-33}. Desse modo, a predominância de lesões uniaxiais, afetando dois terços dos pacientes com obstruções $\geq 50\%$, foi um dos determinantes da baixa sensibilidade do teste no grupo estudado.

Outro fator associado à resposta falso negativa do EEDA foi o grau de obstrução coronariana inferior a 70%. Pacientes com estenose coronariana intermediária (obstrução entre 40% e 70%) freqüentemente não apresentam diminuição da reserva de fluxo coronariano³⁴ e, por essa razão, a sensibilidade de testes isquêmicos pode ficar comprometida. Nesse trabalho, 78% dos pacientes tinham doença arterial coronariana com obstrução inferior a 70%, contribuindo também para a redução da sensibilidade.

A reduzida prevalência de estenose coronariana relevante nessa pesquisa decorreu da intenção principal do estudo. Os estudos de rastreamento envolvem o uso de um teste em população predominantemente assintomática, em que a prevalência da doença não é elevada e o espectro da doença enfoca casos mais leves e precoces. Nessas situações, a sensibilidade dos testes tende a ser mais baixa e a especificidade mais alta do que quando o mesmo teste é aplicado em pacientes suspeitos de ter a doença, visto que esses freqüentemente apresentam estágios mais avançados da DAC.

Em síntese, os resultados desse estudo mostraram que o EEDA foi seguro, pois não apresentou graves complicações, exequível na maioria dos pacientes, porque houve baixa incidência de efeitos colaterais limitantes durante o teste. Entretanto, foi um teste ineficiente para rastreamento de DAC, considerando obstruções $\geq 50\%$, mas útil para detecção de DAC em pacientes com obstruções $\geq 70\%$ e doença multiarterial.

Referências

1. Kasiske B, Guijarro C, Massv ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1996; 7: 158-65.
2. Manske CL, Wang Y, Wilson Rf, Rector T, White CW. Coronary revascularization in insulin dependent diabetic patients with chronic renal failure. *Lancet.* 1992; 340: 998-1002.
3. Braun WE, Phillips DF, Vidt DG. Coronary arteriography and coronary artery disease in 99 diabetic and nondiabetic patients on chronic hemodialysis or renal transplantation programs. *Transplant Proc.* 1981; 13: 128-35.
4. Langford EJ, Belder AJ, Cairns H, Hendry BM, Wainwright RJ. Non-invasive cardiac investigations in patients awaiting renal transplantation. *J R Soc Med.* 1997; 90: 136-7.
5. Abe S, Yashizawa M, Nakanishi N, Yazawa T, Yakota K, Honda M. Electrocardiographic abnormalities in patients receiving hemodialysis. *Am Heart J.* 1996; 131: 1137-44.
6. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martín CJ, Murria DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal

Artigo Original

- disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186-92.
7. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, Hobbs RF, Swift C, Braun WE. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as an increasing technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation.* 1990; 49: 100-3.
 8. Boudreau RJ, Castaneda-Zuniga WR. Perfusion thallium imaging of type one diabetic patient with end-stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology.* 1990; 175: 103-5.
 9. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JRTC. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 595-606.
 10. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said EM, Salustri A, Forster T, Roelandt JRTC. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992; 70: 41-6.
 11. Shiller N, Shah P, Grawford M, Demaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, subcommittee on quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Echo.* 1989; 2: 358-67.
 12. Devereux RB, Alonso DR, Lucas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 450-5.
 13. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik J. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: Techniques, implantation, clinical application, and correlation. *Mayo Clin Proc.* 1995; 70: 16-27.
 14. Poldermans D, Fioretti PM, Boerma E. Safety of dobutamine atropine stress echocardiography in patients with suspected or proven coronary artery disease: experience in 650 consecutive examinations. *Am J Cardiol.* 1994; 73: 456-9.
 15. Picano E, Mathias W, Pingitore R, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicenter study. *Lancet.* 1994; 344: 1190-2.
 16. Reis G, Marcovitz PA, Meichtman AB, Merion RM, Fay WP, Werns SW, et al. Usefulness of dobutamine stress echocardiography in detection of coronary artery disease in end-stage renal disease. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 707-10.
 17. Mathias W, Arruda A, Santos FC, Mattos E, Osório A, Campos O, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective experience of 4033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999; 12: 785-91.
 18. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: Safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 1234-40.
 19. Bates JR, Swada GS, Segar SD, Feigenbaum H, Ryan T. Evaluation using dobutamine stress echocardiography in patients with insulin dependent diabetes mellitus before kidney and/or pancreas transplantation. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 175-9.
 20. Marcovitz PA, Bach DS, Mathias W, Shayna V, Armstrong WF. Paradoxical hypotension during dobutamine stress echocardiography: clinical and diagnostic implication. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1080-6.
 21. Tanimoto M, Pai RG, Jintapakorn W, Shah PM. Mechanism of hypotension during dobutamine stress echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1995; 76: 26-30.
 22. Herzog CA, Marwick TH, Pheley AM, White CW, Rao VK, Dick CD. Dobutamine stress echocardiography for the detection of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 1080-90.
 23. Mertes H, Sawada SG, Ryan T. Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography: experience in 1118 patients. *Circulation.* 1993; 88: 15-9.
 24. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD, Kim CS. Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1991; 67: 1311-8.
 25. Rallids L, Cokkinos P, Tousoulis D, Nihoyannopoulos P. Comparison of dobutamine and treadmill exercise echocardiography in inducing ischemia in patients with coronary artery diseases. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1660-8.
 26. Salustri A, Fioretti PM, McNeill AJ, Pozzoli MMA, Roelandt JRTC. Pharmacological stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease and myocardial ischaemia: a comparison between dobutamine and dipyridamole. *Eur Heart J.* 1992; 13: 1356-62.
 27. Previtali M, Lanzarini L, Fèveau R, Poli J, Ferrario M, Falcone C, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1993; 72: 865-70.
 28. Marwick TH, D'hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, Wijns W, Detry JM, 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.
 29. Brennan DC, Vedala SB, Davila-Roman VG. Pretransplant dobutamine stress echocardiography is useful and cost-effective in renal transplant candidates. *Transplant Proc.* 1997; 29: 233-4.
 30. De Lima JJC, Sabbaga E, Vieira MLC, de Paula FJ, Ianhez LE, Krüger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003; 42: 263-8.
 31. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AL, Williams R, et al. Echocardiography detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation.* 1991; 83: 1605-14.
 32. Mazeika PK, Nadazddin A, Oakley CM. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1203-11.
 33. Segar DS, Brown SE, Sawada SG. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1197-202.
 34. Marcus ML, Koyanagi S, Harrison DG, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL. Abnormalities in the coronary circulation that occur as a consequence of cardiac hypertrophy. *Am J Med.* 1983; 75: 62-6.