

# Ecocardiografia de Contraste Miocárdico em Pacientes com Doença Arterial Coronariana Suspeita ou Conhecida. Comparação com a Cintilografia Miocárdica com Radioisótopos

Marcia Carrinho, Alvaro Moraes, Fernando Morcerf, Caio Medeiros, Márcia Castier, Luis José Martins Romeo  
Rio de Janeiro, RJ

## Objetivo

Comparar a ecocardiografia de contraste miocárdico (ECM) usando PESDA e adenosina em bolus (ADN) com a cintilografia miocárdica com radioisótopos (CM) em pacientes (pts) submetidos a investigação e alta probabilidade de doença arterial coronariana.

## Métodos

Foram estudados 125 pts,  $58,4 \pm 10,6$  anos, 85 homens, com ECM e CM, realizados com intervalo máximo de 4 semanas. ECM foi realizada com PESDA em infusão contínua em repouso e após ADN. As paredes do VE foram divididas em 3 territórios relacionados às artérias coronarianas, totalizando 375 territórios. ECM foi normal quando houve aumento da intensidade do contraste após ADN. Diminuição da intensidade do contraste em repouso ou após ADN foi definida como ECM anormal. CM foi realizada usando protocolos clássicos. Comparados por pacientes, foram considerados concordantes quando ambos exames eram normais ou anormais independente de localização. A comparação por território foi considerada concordante quando havia ou não déficit perfusional num mesmo território. A significância da concordância foi feita pelo teste do qui-quadrado.

## Resultados

Em 106/125 pts ECM e CM foram concordantes (84,8% -  $p < 0,001$ ). Houve concordância em 342/375 territórios (91,2% -  $p < 0,001$ ). Para o território de DA a concordância foi de 87,2%, para CD 93,6% e para CX 92,8% ( $p < 0,001$ ).

## Conclusão

Existe uma ótima concordância entre ECM e CM nos pts em investigação para doença arterial coronariana, podendo a ECM representar uma alternativa à avaliação da perfusão miocárdica.

## Palavras-chave

ecocardiografia, perfusão miocárdica, contraste ecocardiográfico, doença arterial coronariana, adenosina, cintilografia miocárdica com radioisótopos

O objetivo primário dos estudos de perfusão é avaliar isquemia e viabilidade das células miocárdicas e os três métodos mais freqüentemente usados são o ecocardiograma de esforço, o ecocardiograma de estresse farmacológico e a cintilografia miocárdica com radioisótopos, sendo que dos três métodos, somente a cintilografia avalia diretamente a perfusão. A ecocardiografia de contraste miocárdico se apresenta como um método alternativo à cintilografia por oferecer reprodutibilidade, avaliação da imagem em tempo real, além de ser método não invasivo e relativamente barato<sup>1</sup>. Todos os estudos comparativos entre os dois métodos mostraram uma concordância aceitável, validando o uso do ecocardiograma com contraste como opção a cintilografia miocárdica com radioisótopos<sup>2-5</sup>.

O objetivo deste trabalho foi comparar a ecocardiografia de contraste miocárdico usando *perfluorocarbon exposed sonicated dextrose-albumin* (PESDA) e adenosina em bolus com a cintilografia miocárdica com radioisótopos em pacientes com alta probabilidade de doença arterial coronariana, submetidos a rotina de investigação diagnóstica.

## Métodos

Estudo longitudinal, prospectivo, com 125 pacientes consecutivos com doença arterial coronariana suspeita ou conhecida, estudados com ecocardiografia de contraste miocárdico por indicação de seu médico assistente, de julho 1997 a outubro 2001. As características clínicas dos pacientes encontram-se na tabela I.

A cintilografia miocárdica com radioisótopos foi realizada em dois grandes centros de Medicina Nuclear do Rio de Janeiro com intervalo máximo de 4 semanas em relação à ecocardiografia de contraste miocárdico, tendo sido excluídos do estudo pacientes que apresentaram qualquer evento coronariano entre a realização dos exames. Ambos os exames foram analisados de maneira independente e qualitativa.

Para a realização da ecocardiografia de contraste miocárdico foi obtido consentimento formal de todos os pacientes, após esclarecimento oral e escrito, de acordo com o protocolo de pesquisa aprovado pelo Comitê Nacional em Ética e Pesquisa do Ministério da Saúde.

O agente de contraste PESDA foi preparado usando o método previamente descrito por Porter e cols.<sup>6</sup>.



Tabela I - Características clínicas dos pacientes	
Idade	58,4 ± 10,6 anos
Sexo: homens/mulheres	85 (68%) / 40 (32%)
Dor precordial típica/sugestiva	71 (56,8%)
Diabetes	19 (15,2%)
Hipertensão arterial sistêmica	68 (54,4%)
Infarto do Miocárdio prévio	26 (20,8%)
Revascularização prévia	34 (27,2%)
BCRE	10 (8%)
Com cinecoronariografia	39 (31,2%)

n (%) - número de casos com porcentagens; BCRE - bloqueio completo do ramo esquerdo.

Os equipamentos utilizados encontram-se disponíveis comercialmente (HDI 3000 e HDI 5000, ATL, Bothell, WA, USA). A preparação da imagem e a administração do contraste foram realizadas segundo o protocolo descrito por Morcerf e cols.<sup>7</sup> que utiliza infusão contínua de PESDA com imagens em 2ª harmônica no modo intermitente (1 para 1 com o QRS do eletrocardiograma) em repouso e após injeção em *bolus* de adenosina.

As imagens ecocardiográficas foram obtidas com os cortes apicais 4 e 2 câmaras. A aquisição das imagens começou logo após a otimização dos controles do equipamento e do gotejamento do PESDA e imediatamente antes da injeção da adenosina, continuando até que o seu efeito no miocárdio tivesse desaparecido. A gradação visual do contraste no miocárdio em repouso e a sua intensificação ou redução após a injeção em *bolus* de adenosina é realizada por dois revisores independentes a partir das imagens em vídeo tape ou disco ótico<sup>7</sup>.

Cada revisor avalia a distribuição e homogeneidade do contraste nas paredes do ventrículo esquerdo no repouso em todos os cortes ecocardiográficos utilizados. Após a injeção de adenosina, avalia-se a intensificação, diminuição ou manutenção da intensidade do contraste, nestas paredes, com o efeito máximo da droga, permitindo definir os padrões normal e anormal (defeitos fixos ou reversíveis) da perfusão miocárdica<sup>7</sup>.

A perfusão miocárdica é normal quando há uma acentuada intensificação do contraste em todos os segmentos das paredes do ventrículo esquerdo após a injeção de adenosina (fig. 1). A perfusão miocárdica é anormal quando há diminuição da intensidade do contraste. Se observado somente após a injeção de adenosina é considerado defeito reversível (fig. 2) ou se observado já na avaliação de repouso, não se alterando com a injeção de adenosina, é considerado defeito fixo (fig. 3).

Em cada paciente, as paredes do ventrículo esquerdo foram divididas em 3 territórios ou leitos coronarianos. A parede anterior e a porção anterior do septo interventricular, bem como os 2/3 apicais de sua porção posterior foram consideradas parte do território da artéria descendente anterior (DA). A parede lateral foi considerada pertencente ao território da artéria circunflexa (CX), e as paredes póstero-lateral, posterior e porção posterior basal do septo interventricular, consideradas territórios da artéria coronária direita (CD).

O exame cintilográfico usado em todos os pacientes foi o <sup>99m</sup>Tc-sestamibi SPECT, associado a estresse com dipiridamol. Os dados foram obtidos em repouso e após a infusão venosa de dipiridamol na dose de 0,56 mg/kg diluída em 20 ml de soro fisiológico em 4 minutos; após 2 minutos foi realizada dose adicional de 0,28 mg/Kg diluída em 10 ml. Para o SPECT, injetou-se o <sup>99m</sup>Tc-sestamibi

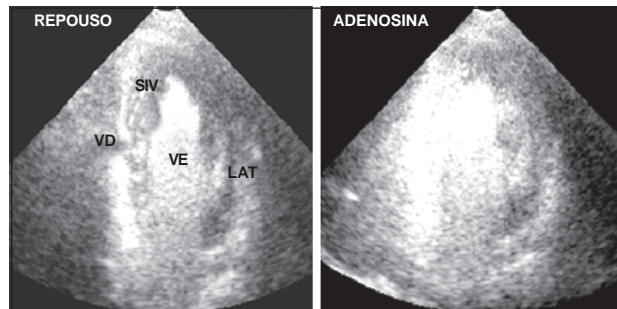


Fig. 1 - Corte apical 4 câmaras mostrando padrão normal de perfusão miocárdica com grande intensificação do contraste observado em todos os segmentos após a injeção de adenosina. LAT - parede lateral; SIV - septo interventricular; VD - ventrículo direito; VE - ventrículo esquerdo.

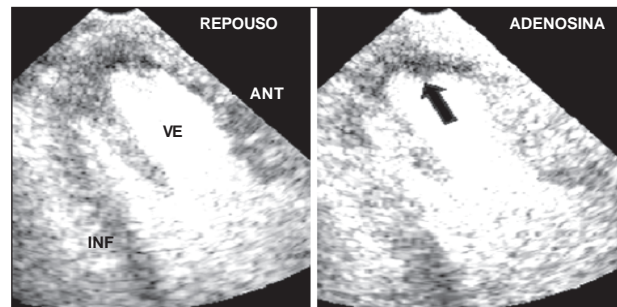


Fig. 2 - Corte apical 2 câmaras mostrando padrão de perfusão normal em repouso com evidente anomalia após administração de adenosina no ápice do ventrículo esquerdo (seta preta), caracterizando defeito reversível de perfusão. ANT - parede anterior; INF - parede inferior; VE - ventrículo esquerdo.

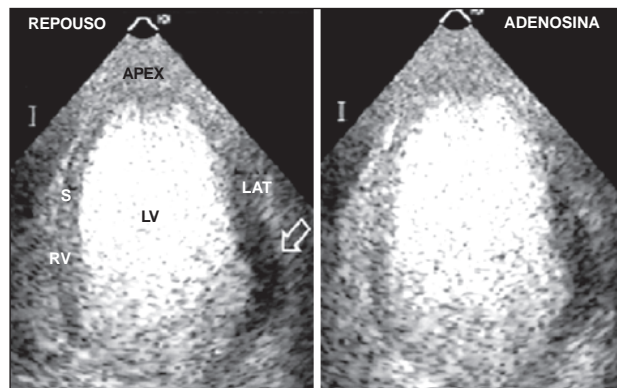


Fig. 3 - Corte apical 4 câmaras mostrando evidente anomalia de perfusão em repouso, mantida após a administração de adenosina, na região basal da parede lateral (seta branca), caracterizando defeito fixo de perfusão. LAT - parede lateral; LV - ventrículo esquerdo; RV - ventrículo direito; S - septo interventricular.

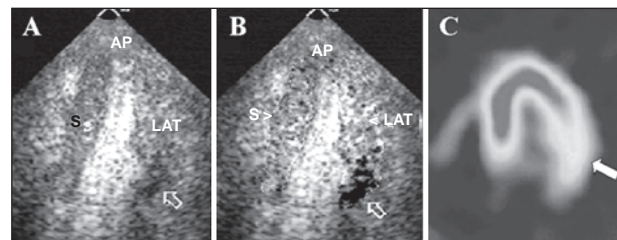


Fig. 4 - Exemplo de concordância entre os métodos em paciente masculino de 54 anos com dor torácica sugestiva de angina. Cinecoronariografia com lesão obstrutiva importante (85%) na artéria circunflexa (A e B são exemplos de ECM onde A é a imagem sem tratamento e B é a imagem codificada para cores e C é exemplo de CM). Todas as imagens foram obtidas durante o pico de estresse demonstrando o defeito reversível de perfusão na região basal da parede lateral (setas brancas). AP - região apical do VE; CM - cintilografia miocárdica com radioisótopos; ECM - ecocardiografia de contraste miocárdico; LAT - parede lateral; S - septo interventricular.

6 minutos após a infusão do dipiridamol, com obtenção das imagens 1 hora após. Foram realizados cortes tomográficos nos três principais eixos do coração (vertical menor, vertical maior e horizontal). Todos os testes foram considerados eficazes.

Os exames, quando comparados por pacientes, foram considerados concordantes quando ambos eram normais ou ambos apresentavam alteração de perfusão independente de localização.

A comparação entre ecocardiografia de contraste miocárdico e cintilografia miocárdica com radioisótopos, por território de perfusão coronariana, foi considerada concordante quando havia ou não déficit perfusional num mesmo território, assinalado por ambos os exames, independente do padrão de perfusão.

A análise da concordância entre os dois métodos foi feita por paciente e por território de perfusão coronariana, quanto à presença ou não de defeito de perfusão. Os territórios de perfusão foram analisados de forma global e separadamente.

O teste do qui-quadrado foi usado para determinar a significância ou não da distribuição da concordância. Para comparação entre os valores de concordância para cada território coronariano foi usado o teste *t* de Student. Uma variabilidade menor que 0,05 foi considerada significativa.

## Resultados

A análise global nos 125 pacientes estudados revelou ecocardiografia de contraste miocárdico e cintilografia miocárdica com radioisótopos concordantes em 106 pacientes (84,8%,  $\chi^2 = 58,579$  com  $p < 0,001$ ), sendo 45 exames normais e 61 anormais (39 defeitos reversíveis e 22 defeitos fixos) e, em 19 pacientes (15,2%) os exames foram discordantes.

Para 125 pacientes foram analisados 375 territórios coronarianos. A concordância global nesses territórios foi de 91,2% (342 em 375 territórios,  $\chi^2 = 210,905$  com  $p < 0,001$ ); a distribuição dos exames normais e anormais está discriminada na tabela II.

A avaliação da concordância para cada território (DA, CD e CX) separadamente está resumida na tabela III.

Embora a concordância para as alterações no território da artéria descendente anterior tenha sido menor em termos per-

centuais, a comparação entre os 3 territórios pelo teste *t* Student não mostrou significância ( $p > 0,05$ ).

A forma de administração da adenosina não trouxe complicações e/ou riscos adicionais aos exames. A dose média de adenosina utilizada por estudo foi de 3,9 ampolas. Os efeitos colaterais relacionados à administração da adenosina (sensação de calor facial, desconforto torácico, cefaléia e bloqueio átrio-ventricular total transitório) foram relatados em menos de 10% dos exames.

## Discussão

Durante duas décadas, a avaliação da perfusão miocárdica pela cintilografia foi considerada como o método *gold-standard* para o diagnóstico de doença arterial coronariana, do resultado dos procedimentos de reperfusão, para o estudo de viabilidade miocárdica e para estratificação de risco<sup>8</sup>.

Nos últimos 10 anos, vários estudos demonstraram que a ecocardiografia de contraste produz opacificação miocárdica, quando administrada por via endovenosa<sup>9</sup> e, principalmente, pode definir a presença de defeitos de perfusão em repouso e durante estresse farmacológico<sup>10</sup>.

A comparação entre o estudo da perfusão miocárdica com ecocardiografia e infusão periférica de contraste e a cintilografia foi realizada primeiramente por Kaul e cols.<sup>2</sup>, que estudou 30 pacientes com doença arterial coronariana suspeita ou conhecida, usando o contraste de 2ª geração FS-069 e dipiridamol como agente estressor. Houve concordância entre os dois métodos de 86% quando a análise foi feita por pacientes, e, quando os dados foram analisados em cada um dos 3 territórios coronarianos, de 90% (88% para territórios com perfusão anormal e 91% para perfusão normal). Esses valores tão promissores contribuíram para o prosseguimento das pesquisas para o desenvolvimento das técnicas de ecocardiografia de contraste.

Porter e cols.<sup>11</sup> compararam a ecocardiografia de contraste com PESA, usando videointensidade para análise (quantitativa), em repouso e após estresse, com o sestamibi SPECT, observando sensibilidade para a ecocardiografia de contraste miocárdico de 92% e especificidade de 84%, com ótima concordância tanto em localização quanto em extensão dos defeitos de perfusão.

Embora as técnicas de ambos exames sejam análogas, há diferenças importantes: 1º) a localização do traçador é diferente em cada uma; o contraste usado na ecocardiografia fica restrito ao espaço vascular. Quando injetadas por via endovenosa as microbolhas de gás se misturam ao sangue e sua concentração numa região do miocárdio reflete o volume sanguíneo nessa região<sup>12</sup>. A cintilografia miocárdica com radioisótopos envolve a captação intracelular do traçador concentrado na mitocôndria<sup>13</sup>. O ecocardiograma de contraste estuda a integridade da microvasculatura, enquanto que a técnica nuclear envolve a necessidade de célula muscular íntegra; 2º) diferença se relaciona com a característica da imagem. A resolução espacial da ecocardiografia é de 1mm enquanto a da cintilografia é de 1cm. Com isso, situações em que há diminuição da espessura e movimentação anormal das paredes do ventrículo esquerdo (acinesia, bloqueio completo de ramo esquerdo) podem criar ou acentuar os defeitos de perfusão pela cintilografia miocárdica com radioisótopos. A ecocardiografia de contraste miocárdico por sua vez, é capaz de identificar defeitos

**Tabela II - Análise dos resultados nos 375 territórios**

	ECM normal	ECM anormal
CM normal	272 (72,5%)	16 (4,3%)
CM anormal	17 (4,5%)	70 (18,7%)
$\chi^2 = 210,905 - p < 0,001$		
n (%) - número de casos com porcentagens; CM - cintilografia miocárdica com radioisótopos; ECM - ecocardiografia de contraste miocárdico.		

**Tabela III - Avaliação da concordância para cada território coronariano**

	concordantes	discordantes	$\chi^2$	p
DA	109 (29,1%)	16 (4,3%)	53,478	< 0,001
CD	117 (31,2%)	8 (2,1%)	86,719	< 0,001
CX	116 (30,9%)	9 (2,4%)	47,229	< 0,001
n (%) - número de casos com porcentagens; DA - artéria coronária descendente anterior; CD - artéria coronária direita; CX - artéria coronária circunflexa.				





de perfusão independente das alterações da contratilidade, como já demonstrado por Moraes e cols.<sup>14</sup>, mesmo em pacientes com infarto do miocárdio prévio<sup>15</sup>, ou com bloqueio completo do ramo esquerdo<sup>16</sup>.

Como uma técnica recente, a ecocardiografia de contraste miocárdico ainda apresenta algumas dificuldades de interpretação, principalmente atenuações e sombras que se relacionam, na maioria das vezes, com os segmentos basais das paredes inferior e lateral, ou com maior destruição do contraste pelo ultra-som na região apical. A reflexão do ultra-som nas microbolhas não é homogênea, resultando em diminuição de intensidade e amplitude do sinal, mais intensa no campo distal. Diferentes tipos de contraste, bem como a administração na forma de injeção em *bolus* levam a diferentes graus de atenuação.

Independentemente do tipo de contraste ecocardiográfico utilizado e da sua forma de administração, tem sido enfatizada pelos pesquisadores a necessidade de treinamento pessoal para aquisição e análise das imagens ecocardiográficas, de acordo com cada protocolo, buscando a minimização da incidência de artefatos para aumentar a sensibilidade da ecocardiografia de contraste miocárdico, já que a especificidade foi bastante satisfatória<sup>4</sup>.

A escolha do agente estressor é um fator importante para a maior ou menor acurácia do estudo da perfusão com ecocardiografia.

É sabido que os vasos sanguíneos distais a uma lesão obstrutiva estão maximamente dilatados em repouso, enquanto as áreas proximais se encontram normais. Esse dado indica que a região do miocárdio distal à obstrução tem menor reserva de fluxo coronariano, definida como o aumento máximo possível do fluxo que pode ocorrer numa única artéria coronária quando submetida à estresse. A reserva de fluxo coronariano pode ser estudada com exercício físico, agentes inotrópicos e drogas vasodilatadoras como adenosina e dipiridamol. Os vasodilatadores são os agentes preferenciais para a ecocardiografia de contraste.

Ronderos e cols.<sup>17</sup> usaram dipiridamol durante ecocardiografia de contraste miocárdico em 35 pacientes com defeitos de perfusão pela cintilografia miocárdica com radioisótopos, 32 pacientes também tinham defeito de perfusão pelo exame.

Além do presente estudo, Heinle e cols.<sup>18</sup> usaram adenosina para a avaliação da reserva de fluxo coronariano. A adenosina é um potente vasodilatador coronariano. Sua injeção periférica aumenta em 3 a 4 vezes o fluxo coronariano devido à queda da resistência coronariana, com aumento do volume sanguíneo<sup>19</sup>, o que causa variação da intensidade do contraste miocárdico.

Embora a concordância global entre ecocardiografia de contraste miocárdico e cintilografia miocárdica com radioisótopos nesse estudo e no de Heinle e cols. tenha sido semelhante – 84,8% e 81%, respectivamente, há diferenças importantes nos estudos quando da análise de cada território coronariano. A concordância de Heinle e cols. para os territórios das artérias descendente anterior (DA), coronária direita (CD) e circunflexa (CX) foi de 81%, 76% e 72% respectivamente, enquanto nesse trabalho foi de 87,2% (109/125 territórios), 93,6% (117/125 territórios) e 92,8% (116/125 territórios) (tab. III). As diferenças se baseiam fundamentalmente no protocolo de ecocardiografia de contraste miocárdico utilizado.

Heinle e cols. utilizaram como modalidade de imagem o *power Doppler*. Essa modalidade gera, com maior frequência, artefatos nos campos distais, causando “defeitos fixos” principalmente na parede lateral, não vistos na cintilografia. Esse dado explicaria a

menor concordância desse estudo para o território de CX. Além disso, o “*power Doppler*” é bastante sensível às movimentações do coração, intensificadas nesse estudo pelo uso de adenosina, que sabidamente causa taquiplnéia como mecanismo reflexo.

O presente trabalho utilizou o protocolo desenvolvido por Morcerf e cols.<sup>7</sup>, utilizando a administração de adenosina em *bolus*. Este protocolo apresenta sensibilidade de 91,7% e especificidade de 98,6%, com excelente concordância intra e inter-observador ( $k = 0,94$  e  $k = 0,91$  respectivamente). O uso do contraste em infusão contínua propicia maior tempo para o ajuste da imagem inicial, na tentativa de suprimir ao máximo os artefatos inerentes ao estudo ecocardiográfico com contraste. Além disso, o uso de adenosina em *bolus* causa efeito em curto espaço de tempo, facilitando a manutenção dos mesmos ajustes de aparelhagem, mesma velocidade de infusão do contraste e uma rápida comparação com a imagem basal. A característica que diferencia esse protocolo e poderia justificar a alta concordância nos territórios de CD e CX (93,6% e 92,8% respectivamente), é o fato de haver um padrão de normalidade esperado para a administração da adenosina, que é o grande aumento da intensidade do contraste, passível de ser detectado visualmente, nas áreas sem obstrução ou com obstrução não crítica. Assim, mesmo quando há heterogeneidade de perfusão em repouso, devido à presença de artefatos, havendo aumento da intensidade do contraste após adenosina, a perfusão é considerada normal já que a reserva de fluxo coronariano está preservada.

A partir destas considerações detectamos concordância com a cintilografia miocárdica com radioisótopos em 106 dos (84,8%) 125 pacientes estudados. O estudo estatístico mostrou que essa concordância foi altamente significativa ( $p < 0,001$ ). A mesma significância se observou quando a análise foi realizada por leito perfusional. De forma global a concordância foi de 91,2% (342/375 territórios).

Embora sem significância estatística, houve uma discreta diminuição de concordância entre os exames quando o leito perfusional de DA foi analisado (tab. III). A provável causa encontrada para justificar esse dado foi a maior incidência, entre as discordâncias nesse território, de pacientes com bloqueio completo do ramo esquerdo, que é um conhecido fator de falso-positivo nos exames de cintilografia. Nos 16 exames discordantes nos territórios de DA, 5 apresentavam bloqueio completo do ramo esquerdo.

Um melhor entendimento das discordâncias é importante. Em princípio se comparam os resultados da ecocardiografia de contraste miocárdico em relação a cintilografia miocárdica com radioisótopos, considerada como *gold-standard*, porém não é possível saber qual dos dois métodos tem a informação correta, já que a cintilografia também possui resultados falso-positivos.

Neste estudo, houve discordância em 19 exames; em 13 o exame anormal era o MIBI e em 6 a ecocardiografia de contraste miocárdico. Dos 13 pacientes com alteração somente no MIBI, 6 apresentavam bloqueio completo do ramo esquerdo, 2 apresentavam infarto do miocárdio prévio e 1 paciente já havia sido submetido a cirurgia de revascularização miocárdica. Dos 6 pacientes com alteração somente pela ecocardiografia de contraste miocárdico, 2 apresentavam infarto do miocárdio prévio e 3 já haviam sido revascularizados (2 pacientes com angioplastia e 1 paciente com cirurgia). Esses dados apontam a necessidade de correlação com outro método, talvez de avaliação da anatomia coronariana

(cinecoronariografia), visando melhorar a compreensão das possibilidades da ecocardiografia de contraste miocárdico na avaliação da perfusão miocárdica.

Consideramos como limitações do nosso estudo, que poderiam favorecer nossos resultados, os seguintes tópicos: 1) a análise das características clínicas dos pacientes (tab. I) e da distribuição dos exames concordantes em normais e anormais (44 exames normais e 61 exames anormais – 48,8%), revela um grupo de pacientes com probabilidade mais alta de doença arterial coronariana, o que sabidamente favoreceria a acurácia diagnóstica do método; 2) em relação ao protocolo de ecocardiografia de contraste miocárdico utilizado, é necessário ressaltar que a sua reprodutibilidade

foi devidamente testada em poucos centros de diagnóstico; 3) a análise qualitativa e não quantitativa poderia interferir nos resultados; 4) ao contrário da ecocardiografia de contraste miocárdico, os exames de cintilografia foram realizados em 2 laboratórios diferentes. Nesses exames, embora interpretados por cardiologistas com formação em cardiologia nuclear e seguindo o mesmo protocolo padrão para o MIBI com dipiridamol, poderia ter havido variação nos critérios diagnósticos.

Concluindo, existe uma ótima concordância entre a ECM e a cintilografia miocárdica com radioisótopos na avaliação de pacientes em investigação para doença arterial coronariana, podendo a ECM representar uma boa alternativa à avaliação da perfusão miocárdica.

## Referências

- Porter TR, Li S, Kricsfeld D, et al. 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.
- Kaul S, Senior R, Dittrich H, et al. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation*. 1997;96:785-92.
- Porter TR, Cwajg J, Li S, et al. Correlation of myocardial contrast enhancement determined with accelerated intermittent imaging with dual isotope SPECT imaging during exercise and dobutamine stress. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:350.
- Marwick TH, Brunken R, Meland N, et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice: Comparison with wall motion and Technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1999;32:1260-9.
- Jucquois I, Nihoyannopoulos P, D'hont AM, et al. Comparison of myocardial contrast echocardiography with NC 100100 and Tc Sestamibi Spect for detection of resting myocardial perfusion abnormalities in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 2000;83:518-24.
- 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.
- Morcerf F, Moraes A, Carrinho M, et al. Estudo da reserva de fluxo coronariano com uso endovenoso de microbolhas (Ecocardiografia com contraste) e adenosina. Apresentação de protocolo para apresentação clínica em pacientes com suspeita de doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:281-9.
- Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanki A, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71.
- Villanueva F, Glasheen WP, Sklenar J, et al. Successful and reproducible myocardial opacification during two-dimensional echocardiography from right heart injection of contrast. *Circulation* 1992;85:1557-64.
- Xie F, Porter TR. Acute myocardial ischemia and reperfusion can be visually identified non-invasively with intravenous perfluoropropane-enhanced sonicated albumin ultrasound contrast. *Circulation* 1994;90:1-555.
- Porter TR, Cwajg J, Li S, et al. Correlation of myocardial contrast enhancement determined with accelerated intermittent imaging with dual isotope SPECT imaging during exercise and dobutamine stress. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:350.
- Kaul S. Clinical applications of myocardial contrast echocardiography. In: Braunwald E (Eds.) *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine (Update 1)*. Philadelphia: W.B Saunders 1997;304-13.
- Dahlberg ST, Leppo JA. Physiologic properties of myocardial perfusion tracers. *Cardiol. Clin* 1994;12:169-85.
- Moraes A, Morcerf F, Carrinho M et al. The ability of myocardial contrast echocardiography to identify perfusion defects is independent of rest wall motion abnormalities. *Circulation* 1998;98(suppl I):502.
- Morcerf F, Moraes A, Carrinho M et al. Intravenous infusion contrast echocardiography to assess myocardial revascularization procedures. *Circulation* 1998;98 (suppl I):19.
- Carrinho M, Moraes A, Morcerf F, et al. Eco de Contraste Miocárdico com microbolhas e adenosina em pacientes com bloqueio completo do ramo esquerdo. *Rev SOCERJ* 1999;XII (suplemento A):23.
- Ronderos RE, Boskis M, Namsik C, et al. Correlation between myocardial perfusion abnormalities detected with intermittent imaging using intravenous perfluorocarbon microbubbles and radioisotope imaging during high-dose dipiridamol stress echo *Clin Cardiol* 2002;25:103.
- Heinle SK, Noblin J, Goree-Best P, et al. Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress. Comparison with 99m Tc-Sestamibi SPECT imaging. *Circulation* 2000;102:55-60.
- Belardinelli L, Linden J, Berne RM. The cardiac effect of adenosine. *Progress in Cardiovasc Dis* 1989; 17: 73-97.