

Estudo Comparativo entre o Protocolo Convencional de Estresse com Dobutamina e um Novo Protocolo Mais Rápido e com Menos Efeitos Adversos

Artigo Original

Comparative Study between the Conventional Dobutamine Stress Protocol and New Faster Protocol with Fewer Adverse Effects

1

Ronaldo de Souza Leão Lima, Andrea Rocha de Lorenzo, Aurora Issa, Adair Gomes Reis

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital São Lucas (RJ)

Fundamentos: A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) após estresse com dobutamina (Dob) tem o seu valor diagnóstico e prognóstico comprovado, sendo principalmente utilizada em pacientes com contra-indicação para emprego de vasodilatadores, como dipiridamol ou adenosina. No entanto, o protocolo convencional recomendado para estresse com Dob é demorado e com efeitos adversos freqüentes.

Objetivo: Comparar dois protocolos de estresse com Dob em pacientes encaminhados para a realização de CPM.

Métodos: Foram estudados consecutivamente 110 pacientes encaminhados para a realização de CPM após estresse com Dob. Todos apresentavam contra-indicação para a realização de estresse com vasodilatador. Dois protocolos foram aleatoriamente empregados: 1) Doses progressivas de Dob (de 10µg/kg/min em 10µg/kg/min, com intervalos de 3 minutos) até 50µg/kg/min, objetivando atingir, no mínimo, 85% da freqüência cardíaca (FC) máxima prevista para a idade, podendo-se acrescentar 0,5mg-1,0mg de atropina à dose máxima de Dob quando esse objetivo não fosse alcançado (protocolo convencional); 2) Doses progressivas de Dob visando atingir o mesmo objetivo em termos de FC, porém administrando a atropina ao final do primeiro estágio (10µg/kg/min por 3 minutos) (protocolo acelerado). Foram comparados: a idade, o tempo de infusão de Dob, a duração total do teste, a FC máxima obtida, o % da FC máxima prevista para a idade e o duplo produto e incidência de efeitos adversos.

Resultados: Nos 55 pacientes submetidos ao protocolo acelerado, a incidência de efeitos adversos (32,7%) foi menor que no protocolo convencional (54,5%; $p < 0,05$), assim como o tempo de infusão de Dob (491s±135s vs 718s±143s; $p < 0,001$). Não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos em relação à idade, à FC máxima atingida, ao % da FC máxima atingida e ao duplo produto.

Background: Dobutamine (Dob)-stress myocardial perfusion scintigraphy has been shown to have diagnostic and prognostic value, and its main indication is for patients in whom vasodilators such as dipyridamole or adenosine are contraindicated. However, the conventional protocol recommended for Dob is long and frequently associated with adverse effects.

Objective: To compare two stress protocols with Dob in patients undergoing MPS.

Methods: One hundred and ten patients undergoing MPS with Dob stress were consecutively studied. All had contraindications for vasodilator stress. Two protocols were randomly used: progressive doses of Dob (steps of 10µg/kg/min at 3-min intervals) up to 50µg/kg/min, aiming at reaching a minimum of 85% of maximal predicted heart rate for age, possibly adding 0.5-1.0mg of atropine to maximal Dob dose in case heart rate was not achieved (conventional protocol), 2) Progressive doses of Dob aiming at the same heart rate, but adding atropine at the end of the first stage (10µg/kg/min) (accelerated protocol). We compared age, duration of Dob infusion, total test duration, maximal heart rate, % of maximal predicted heart rate for age, double-product and incidence of adverse effects.

Results: In the 55 patients who underwent the accelerated protocol, the incidence of adverse effects was lower (32.7%) than in the conventional protocol (54.5%; $p < 0.05$), as well as Dob infusion duration (491s±135s vs. 718s±143s; $p < 0.001$). We did not observe significant differences between both groups as to age, maximal heart rate, % of achieved maximal heart rate, or double-product.

Conclusion: Early administration of atropine makes stress faster and reduces incidence of adverse effects, without reducing efficacy towards achieving the proposed goals.

Conclusão: A administração mais precoce da atropina torna o estresse com Dob mais rápido, reduz a incidência de efeitos adversos, sem modificar a eficácia em atingir o objetivo proposto.

Palavras-chave: Dobutamina, Estresse, Cintilografia miocárdica de perfusão por técnica tomográfica

A cintilografia miocárdica de perfusão (CPM) após estresse com dobutamina (Dob) tem seu valor diagnóstico e prognóstico comprovado, sendo principalmente usada em pacientes incapazes de realizar estresse físico e com contra-indicação para emprego de vasodilatadores, como dipiridamol ou adenosina¹⁻⁵. No entanto, o protocolo convencional recomendado para estresse com Dob é demorado e com efeitos adversos freqüentes.

O uso da atropina é recomendado para pacientes que não consigam atingir a freqüência submáxima ideal para a idade, aumentando a precisão diagnóstica do exame⁶ e mantendo a segurança do protocolo⁷⁻⁹.

O uso mais precoce da atropina durante a utilização da infusão de Dob vem sendo empregado durante a realização de ecocardiografia de estresse, por torná-lo mais rápido e com um percentual igual ou menor de efeitos adversos¹⁰⁻¹¹, embora para essa técnica o incremento progressivo da Dob possua valor prognóstico.

Para a cintilografia miocárdica, não há perda de informação com um protocolo mais rápido, pois as imagens obtidas representam apenas o momento da injeção do radiotraçador, normalmente realizado no pico de estresse¹⁻³.

Este estudo tem por objetivo comparar o protocolo de estresse com Dob tradicional com o protocolo com injeção precoce de atropina (protocolo acelerado) em pacientes encaminhados para a realização de CPM em relação ao tempo de duração dos protocolos e à freqüência de efeitos adversos.

Metodologia

Foram avaliados consecutivamente 110 pacientes encaminhados para a realização de CPM após estresse com Dobutamina. Todos apresentavam contra-indicação para a realização de estresse com vasodilatador. Nenhum paciente apresentava contra-indicação ao uso de atropina (hiperplasia prostática e glaucoma).

Key words: Dobutamine, Stress, SPECT

Dois protocolos foram aleatoriamente empregados:

- 1) Protocolo Convencional: doses progressivas de Dob (de 10µg/kg/min em 10µg/kg/min, com intervalos de 3 minutos) até 50µg/kg/min, objetivando atingir, no mínimo, 85% da freqüência cardíaca (FC) máxima prevista para a idade, podendo-se acrescentar 0,5mg – 1,0mg de atropina à dose máxima de Dob, quando esse objetivo não fosse alcançado;
- 2) Protocolo Acelerado: doses progressivas de Dob visando atingir o mesmo objetivo em termos de FC, porém administrando a atropina ao final do primeiro estágio (10µg/kg/min por 3 minutos).

Foram comparadas as seguintes variáveis: idade, sexo, prevalência de história de diabetes mellitus, angina, presença de doença arterial coronariana conhecida (história de infarto agudo do miocárdio ou revascularização), tempo de infusão de Dob, duração total do teste (Dob + Recuperação), FC máxima obtida, percentual da FC máxima prevista para a idade e o duplo produto. O tempo de recuperação foi aquele necessário para que a freqüência cardíaca retornasse aos valores observados antes do início do exame, associado ao completo desaparecimento de efeitos colaterais.

Foram considerados efeitos colaterais do estresse qualquer sinal ou sintoma referido ou observado nos pacientes durante e após a infusão da dobutamina. Arritmias supraventriculares e ventriculares foram classificadas como efeitos colaterais, exceto extra-sístoles isoladas (menos de 5/minuto). Sensações de batimento cardíaco acelerado e/ou mais forte não foram classificadas como efeitos adversos.

Análise Estatística

O teste de Kolmogorov-Sminov foi utilizado para testar a distribuição normal das variáveis numéricas. As variáveis contínuas foram comparadas através do teste t de Student e as categóricas através do teste qui-quadrado. Foram considerados significativos os valores de $p < 0,05$.

Resultados

Os dois grupos estudados são equivalentes nas diversas variáveis analisadas (Tabela 1). Nos 110 pacientes estudados, o grupo (n=55 pacientes) submetido ao protocolo acelerado apresentou incidência de efeitos adversos (32,7%) menor do que o grupo submetido ao protocolo convencional (54,5%; p<0,05) (Tabela 2). O tempo de infusão de

Dob (491s±135s vs 718s±143s; p<0,001) e a duração total (922s±164s vs 1261s±234s; p<0,001) foram significativamente menores entre os pacientes do protocolo acelerado. Na Figura 1, observa-se que a introdução precoce da atropina ocasionou mudança no comportamento da resposta cronotrópica, com FC significativamente maiores ao final de cada estágio. Não se observou diferença significativa em relação às outras variáveis analisadas (Tabela 3).

Tabela 1
Características clínicas dos dois grupos estudados

	Protocolo Convencional n=55	Protocolo Acelerado n=55	p valor
Idade (anos)	66±11	65±13	NS
Sexo Masculino	29 (53%)	27 (49%)	NS
Angina	20 (36%)	18 (28%)	NS
DAC conhecida	22 (40%)	20 (36%)	NS
Diabetes	13 (24%)	18 (28%)	NS

DAC= doença arterial coronariana

Tabela 2
Efeitos adversos apresentados durante estresse farmacológico com Dobutamina pelos dois protocolos

	Protocolo Convencional n=55	Protocolo Acelerado n=55
Nº pacientes com efeitos colaterais	30 (54,5%)	18 (32,7%)*
Efeitos colaterais		
Arritmia	15	10
Dor + Arritmia	05	-
Dor	05	05
IVE	03	02
Pico hipertensivo	02	01

* p<0,0001

IVE= insuficiência ventricular esquerda

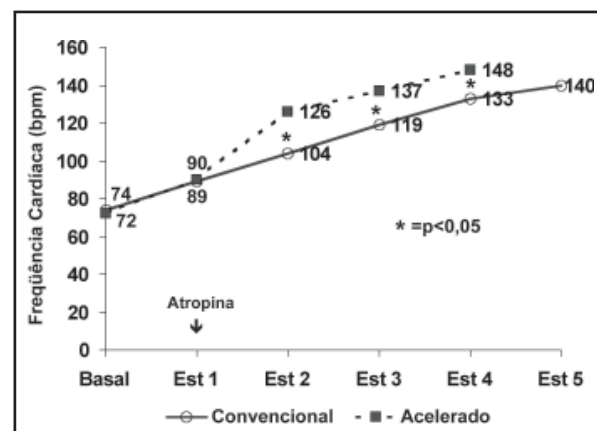


Figura 1
Comportamento da frequência cardíaca nos 2 protocolos

Tabela 3
Parâmetros hemodinâmicos durante o estresse com dobutamina nos 2 grupos estudados (n=110 pacientes)

	Protocolo Convencional n=55	Protocolo Acelerado n=55	p valor
FC basal	74±11	72±11	NS
FCMP (bpm)	138±10	142±11	NS
% FCMP	90±6	93±7	NS
PAS max (mmHg)	155±33	151±33	NS
DP	21400±4845	21493±5213	NS
Tempo de infusão (s)	718±143	491±135	<0,0001
Tempo Total (s)	1261±234	922±164	<0,0001

DP=duplo produto; FC=frequência cardíaca; FCMP=frequência cardíaca máxima prevista; NS=não-significativo; PAS max=pressão arterial sistólica máxima.

Discussão

O uso do estresse farmacológico permitiu ampliar as indicações da cintilografia miocárdica e da ecocardiografia de estresse^{1-4,9}. No entanto, o uso da Dob como agente de estresse na Cardiologia Nuclear está limitado a pacientes que tenham contra-indicação para o emprego de vasodilatadores como o dipiridamol e a adenosina^{1,2}. Diversos autores relataram a segurança do estresse farmacológico com dobutamina mas também uma incidência freqüente de efeitos colaterais de menor ou maior gravidade^{3-4,9}. Além disso, o tempo de execução do exame é maior.

O uso de atropina precoce tem sido utilizado nos protocolos de ecocardiografia de estresse e tem se revelado rápido e seguro¹⁰⁻¹¹.

Não foi encontrada na literatura a aplicação do protocolo acelerado para a cintilografia miocárdica. O presente estudo confirmou que a administração mais precoce de atropina tornou o estresse mais curto e mais seguro. A redução de efeitos colaterais observada neste trabalho é mais uma evidência para comprovar a hipótese de que estas adversidades estariam mais relacionadas à dose total administrada de dobutamina do que à adição da atropina ou à freqüência cardíaca atingida. A incidência de efeitos colaterais encontrada no grupo que utilizou protocolo convencional foi superior àquela observada por outros autores^{3,4}. Este fato deveu-se ao critério mais amplo empregado neste estudo em relação às arritmias. Considera-se que para um estudo de segurança, seria recomendável uma avaliação mais criteriosa desses efeitos. Uma conclusão mais definitiva sobre a redução de efeitos colaterais necessitará de maior número de pacientes, mas esse aspecto poderá ser uma vantagem adicional desse novo protocolo.

No presente estudo não foram analisadas as imagens cintilográficas obtidas após o estresse com dobutamina pelos dois protocolos. Pode-se, portanto, indagar se houve modificação da precisão desta metodologia com o novo protocolo. Novos trabalhos deverão ser realizados com essa finalidade, porém como os parâmetros reconhecidos de consumo de oxigênio (FC e DP) foram atingidos, pode-se especular que não deva ter havido comprometimento da eficácia nessa nova modalidade de estresse. Outros autores demonstraram que a FC atingida no estresse é o

principal determinante para o tamanho do defeito apresentado pela cintilografia^{12,13}.

A principal limitação deste estudo é o fato dos dois protocolos não terem sido empregados no mesmo grupo de pacientes. Para modificação de um protocolo consagrado e extensamente validado serão necessários outros estudos.

Conclusão

A administração mais precoce da atropina torna o estresse com Dob mais rápido e reduz a incidência de efeitos adversos, sem modificar a eficácia em atingir a FC ideal para o exame.

Referências

1. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the Management of Patients with Chronic Stable Angina - summary article: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
2. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for Exercise Testing - summary article: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883-892.
3. Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, et al. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2017-2027.
4. Hays JT, Mahmmarian JJ, Cochran AJ, et al. Dobutamine thallium-201 tomography for evaluating patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilator pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(7):1583-590.
5. Calnon DA, McGrath PD, Doss AL, et al. Prognostic value of dobutamine stress technetium-99m-sestamibi single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: stratification of a high-risk population. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(5):1511-517.
6. Takeuchi M, Miura Y, Sonoda S, et al. Comparison of three different protocols for dobutamine stress echocardiography: does the addition of atropine increase complications, and does it improve diagnostic accuracy? *Echocardiography*. 1999;16(4):347-55.
7. Mathias Jr W, Arruda A, Santos FC, et al. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective experience of 4,033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(10):785-91.

8. 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(6):1234-240.
9. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation.* 1993;88:15-19.
10. Lessick J, Mutlak D, Rinkevich D, et al. Prospective study of early atropine use in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1(4):257-62.
11. Tsutsui JM, Osório AFF, Lario FC, et al. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. *Am J Cardiol.* 2004;94(11):1367-372.
12. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, et al. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14:1477-486.
13. Heller GV, Ahmed I, Tilikemeier PL, et al. Influence of exercise intensity on the presence, distribution, size of thallium-201 defects. *Am Heart J.* 1992;123:909-16.