

Impacto do Protocolo Precoce no Ecocardiograma de Estresse com Dobutamina-Atropina

Artigo Original

Impact of the Early Protocol on Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography

6

Ana Cristina Camarozano, Aristarco Gonçalves Siqueira-Filho,
Luis Henrique Weitzel, Plínio Resende, Rosângela Aparecida Noé

Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Barra D'Or (RJ)

Objetivo: Avaliar os efeitos da administração precoce da atropina durante a ecocardiografia de estresse com dobutamina.

Métodos: Foram avaliados 121 pacientes referenciados por cardiologistas clínicos para a realização do ecocardiograma de estresse com dobutamina. Os pacientes foram randomizados em três grupos: Grupo A: administração de atropina na dose de 10mg/kg/min de dobutamina; Grupo B: administração de atropina na dose de 20mg/kg/min de dobutamina; Grupo C: administração padrão de atropina na dose de 40mg/kg/min de dobutamina, em caso de não obtenção de 85% da frequência máxima prevista para a idade. Foram analisados o comportamento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA) antes e após a administração da atropina; além de analisados também a duração total do teste, os resultados do teste, a dose total de dobutamina e as complicações gerais. Estes dados foram comparados entre os diferentes grupos.

Resultados: O nível médio do duplo-produto foi menor no grupo C quando comparado aos pacientes do grupo B ($p=0,002$). O mesmo ocorreu em relação ao tempo médio de teste ($p=0,0001$) e a dose total de dobutamina ($25\text{mg}\times 14\text{mg}\times 18\text{mg}$), que foi significativamente maior nos pacientes do grupo C do que nos pacientes dos grupos A e B, respectivamente ($p=0,008$). O ganho médio de tempo com a administração precoce da atropina foi de 6 minutos em relação ao padrão. A dose de atropina usada e o número de complicações nos diferentes grupos foram similares.

Conclusão: A administração precoce da atropina durante o ecocardiograma de estresse com dobutamina reduz significativamente o tempo de

Objective: To evaluate the effects of early administration of atropine (ATR) during echocardiography under stress with dobutamine (DOB).

Methods: 121 patients were referred by clinical cardiologists to perform stress echocardiograms with DOB. The patients were randomly divided into three groups: Group A: administration of ATR at a dose of 10mg/kg/min of dobutamine; Group B: administration of ATR at a dose of 20mg/kg/min of dobutamine; Group C: standard administration of ATR at a dose of 40mg/kg/min of dobutamine, in case of heart rate (HR) 85% below maximum rate expected for age. HR behavior pattern and blood pressure were assessed before and after the administration of atropine. Total duration of the test, the results, total dose of dobutamine, and general complications were analyzed as well. These data were compared in the different groups studied.

Results: The mean level of the double product was lower in the patients of group C when compared to patients of group B ($p=0.002$). The same occurred in regard to mean test time ($p=0.0001$) and the total dose of DOB ($25\text{mg}\times 14\text{mg}\times 18\text{mg}$), which were significantly higher in the patients of group C than in the patients of groups A & B, respectively ($p=0.008$). The mean time gain with the early administration of ATR was 6 minutes in relation to standard protocol. The dose of ATR used and number of complications was similar in the different groups.

Conclusion: Early administration of ATR during stress echocardiogram with DOB significantly reduces the test time and the dose of

teste e a dose da amina simpaticomimética, sem aumentar o número de complicações ou a dose total da atropina.

Palavras-chave: Ecocardiograma de estresse, Protocolo precoce, Dobutamina, Atropina

Muitos pacientes não conseguem atingir a frequência cardíaca almejada durante o ecocardiograma sob estresse com dobutamina. Possíveis explicações descritas na literatura podem justificar esse fato, sendo o uso de bloqueadores betaadrenérgicos a causa mais comum, que normalmente não são suspensos para a realização do exame pelo risco de propiciar efeitos indesejáveis em pacientes com suspeita ou presença de DAC¹. Como a dobutamina não é um potente agente cronotrópico positivo, grande parte dos pacientes necessitam da adição de atropina para a efetividade do teste.

Em 1992, McNeill et al.¹ demonstraram um aumento na sensibilidade diagnóstica do método sem perda na especificidade com a administração do sulfato de atropina ao final do protocolo, potencializando a ação da dobutamina. Atualmente, o emprego do protocolo de 3min, iniciando com 5mg/kg/min de dobutamina, chegando a uma dose máxima de 40mg/kg/min com a adição de atropina a partir do último estágio, tornou-se o mais popular.

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da atropina quando iniciada precocemente durante a realização do ecocardiograma sob estresse com dobutamina, comparada à sua utilização padrão.

Metodologia

Foram examinados 121 pacientes consecutivos, submetidos à ecocardiografia sob estresse com dobutamina-atropina, e o tratamento com medicação antiisquêmica não foi interrompido antes do estudo. As características gerais dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Os pacientes foram randomizados aleatoriamente em três grupos: Grupo A: administração precoce da atropina na dose de 10mg/kg/min de dobutamina; Grupo B: administração precoce da atropina na dose de 20mg/kg/min de dobutamina; e Grupo C: administração padrão da atropina, na dose de 40mg/kg/min de dobutamina, caso a frequência cardíaca obtida estivesse inferior a 85% da frequência máxima prevista para a idade (220 – idade), e não houvesse critérios para a interrupção do teste (como: nova

sympathomimetic amine, whereas it does not increase the number of complications or the total ATR.

Key words: Stress echocardiography, Early protocol, Dobutamine, Atropine

Tabela 1
Características clínicas dos pacientes (n=121)

Variáveis	Valor
Idade	59,3 (±12)
Sexo masculino	54,0%
Uso de betabloqueadores	45,0%
Uso de bloqueadores de canais de cálcio	15,0%
Uso de digitálicos	5,0%
Função VE normal	73,0%
Disfunção ventricular esquerda	27,0%
Motivo do exame:	
Diagnóstico DAC	54,0%
Avaliação de DAC conhecida	21,5%
Pós-infarto	5,0%
Pós-angioplastia	8,0%
Pós-cirurgia de revascularização miocárdica	8,0%
Avaliação pré-operatória cirúrgica não-cardíaca	3,0%
História prévia de infarto	32,0%
História de angina	56,0%
História de insuficiência cardíaca	29,0%
Hipertensão arterial	58,0%
Diabetes	19,0%
Dislipidemia	53,0%
História familiar para DAC	50,0%
Tabagismo	28,0%
Obesidade	36,0%
Mulheres na menopausa	85,0%

ou piora da anormalidade no espessamento parietal, frequência cardíaca correspondente a 85% da máxima prevista para a idade, hipertensão arterial importante (PAS >220mmHg e/ou PAD >110mmHg), arritmias cardíacas relevantes (arritmias supraventriculares com alta resposta e/ou arritmia ventricular maligna), angina intensa (principalmente se associada à piora da função regional), hipotensão acentuada (queda da PAS >20mmHg) acompanhada de sintomatologia e término do protocolo). Os grupos A e B foram considerados como pertencentes ao protocolo precoce de estresse dobutamina-atropina (Figura 1) e o grupo C como pertencente ao protocolo-padrão.

No grupo C, alguns pacientes não necessitaram de atropina durante o teste (o que pode ocorrer no protocolo-padrão). Estes pacientes (n=16) não foram considerados nas análises estatísticas.

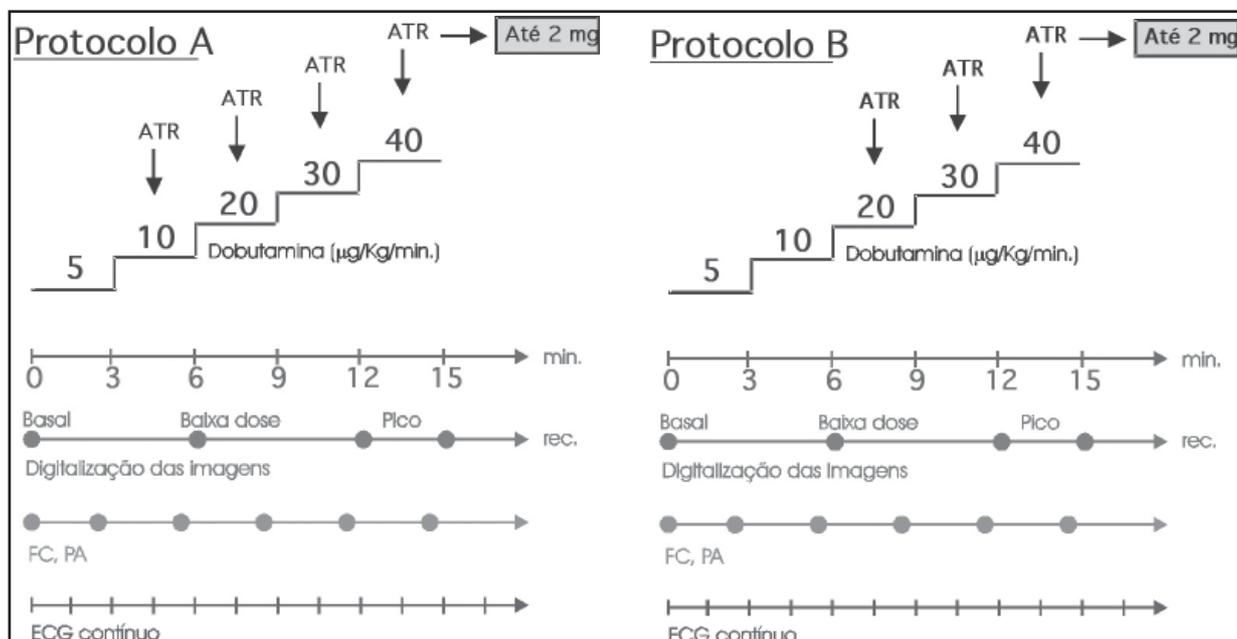


Figura 1
Protocolos precoces de dobutamina-atropina

Foram excluídos os pacientes com contra-indicações para a realização do ecocardiograma sob estresse com dobutamina-atropina, além de: infarto agudo do miocárdio nos últimos dez dias, história de angina <48 horas e investigação de viabilidade miocárdica.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital.

Ecocardiograma sob estresse

Foram utilizados dois aparelhos para a realização do estudo: um HDI 5000 da ATL (digitalização – “Image View”), e um Sonnos 5500 da HP, ambos com transdutores de 4,0MHz.

Os pacientes submeteram-se ao ecocardiograma bidimensional e Doppler para a análise completa da performance cardíaca. Adquiriram-se as imagens dos cortes paraesternal longitudinal, transverso do ventrículo esquerdo, e apical quatro câmaras e duas câmaras, que correspondem à visualização dos segmentos miocárdicos supridos pelas três principais artérias coronárias.

A dobutamina foi diluída em solução glicosada e administrada atropina por meio de bomba infusora na dose de 5mg/kg/min, aumentando-se para 10mg/kg/min, 20mg/kg/min, 30mg/kg/min, a cada 3 minutos, até o máximo de 40mg/kg/min (de acordo com cada grupo). O sulfato de atropina foi iniciado na dose de 0,25mg a 0,50mg, aumentando-se em intervalos de 1 a 2 minutos, respectivamente,

até uma dose máxima de 2mg. A administração desse agente foi intravenosa no último minuto do estágio que o grupo estava alocado, enquanto a infusão da dobutamina manteve-se contínua.

O tempo de teste considerado correspondeu ao momento em que se iniciou a infusão da dobutamina até o momento em que a bomba de infusão foi desligada, o que ocorreu somente após a conquista dos objetivos do exame ou a presença de critérios para a interrupção do teste. O total da dose de dobutamina administrado a cada paciente foi calculado pelo peso do indivíduo e tempo do teste de acordo com cada estágio; a dose total de atropina também foi calculada pela soma de todas as doses individuais. Os pacientes foram interrogados ao final do exame sobre a presença de sintomas.

Durante o exame, um ECG de três derivações foi mantido, bem como a pressão arterial e a frequência cardíaca foram anotadas continuamente, antes e após a administração da atropina.

Metoprolol intravenoso foi administrado (1mg a 5mg) para reverter os efeitos da combinação dobutamina-atropina, na fase de recuperação.

Avaliação ecocardiográfica

O ventrículo esquerdo foi mapeado em 16 segmentos, em concordância com a padronização da segmentação cardíaca². Cada segmento foi descrito como normal, hipocinético, acinético, ou

discinético. A presença de isquemia (teste positivo) foi definida como o desenvolvimento de uma nova anormalidade na motilidade parietal, ou piora da dissinergia existente.

Análise estatística

Foi utilizado o teste de χ^2 ou o teste exato de Fisher quando o teste de χ^2 não pôde ser avaliado. Na comparação de médias entre dois grupos aplicou-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney.

Em situações em que os três grupos precisaram ser analisados, a comparação de médias entre os grupos foi realizada utilizando-se a Análise de Variância (ANOVA). Nesse caso, o teste de comparações múltiplas de Tukey foi aplicado para identificar os grupos que diferiam entre si. Utilizou-se também a Análise de Variância de Kruskal-Wallis. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%, ou seja, quando o valor de p do teste estatístico foi $\leq 0,05$.

Resultados

Da população amostral (n=121), 76 (63%) pacientes receberam atropina precocemente em dois diferentes grupos (A e B), e 45 (37%) pacientes receberam ou não atropina no protocolo-padrão.

A Tabela 2 evidencia se existe associação significativa entre as variáveis categóricas entre os grupos A, B e C (que receberam atropina).

O nível médio da pressão arterial sistólica (PAS) basal nos pacientes do grupo C (padrão) foi significativamente menor que nos pacientes dos grupos A e B (p=0,0006). O mesmo ocorreu com a pressão arterial diastólica (PAD) basal, cujo nível médio foi significativamente menor no grupo C que nos pacientes do grupo B (p=0,001).

O grupo B apresentou um duplo-produto significativamente maior que o grupo C (p=0,002). A dose cumulativa de dobutamina foi maior no grupo C quando comparada com os grupos A e B (25mg x 14mg x 18mg, respectivamente \rightarrow p=0,008),

Tabela 2
Características demográficas, fatores de risco, uso de medicações e dados do ECG, ECO e CINE dos grupos estudados

Variáveis	Grupo A (n=41)	Grupo B (n=35)	Grupo C (n=29)	p
Idade (média \pm dp)	60,8 \pm 11	59,6 \pm 12	54 \pm 12	0,038
Peso (kg)	69,2	71,6	74,0	0,40
Sexo masculino (%)	51,2	54,2	65,0	0,47
Motivo do exame:				
• Investigação de DAC ou Pré-operatório (%)	46,0	66,0	55,0	0,23
• Avaliação de DAC conhecida (%)	54,0	34,0	45,0	0,23
História prévia de IAM (%)	40,0	26,0	32,0	0,43
História de angina (%)	58,0	68,0	41,0	0,089
História de ICC (%)	39,0	21,0	24,0	0,17
HAS (%)	61,0	62,0	45,0	0,61
DM (%)	20,0	20,0	21,0	0,98
Dislipidemia (%)	46,0	62,0	35,0	0,10
História familiar para DAC (%)	49,0	60,0	46,0	0,49
Tabagismo (%)	29,0	31,0	24,0	0,80
Obesidade (%)	36,0	28,0	45,0	0,40
Uso de betabloqueador (%)	49,0	54,0	45,0	0,74
Uso de bloqueador de cálcio (%)	12,0	20,0	10,0	0,48
Uso de digitálicos (%)	0	6,0	10,0	pc
ECG basal alterado (%)	38,0	39,0	41,0	0,97
Eco basal alterado (%)	41,0	37,0	42,0	0,87
Função VE normal (%)	66,0	86,0	65,0	0,097
CAT realizado prévio (%)	46,0	40,0	36,0	0,68
PTCA prévia (%)	19,0	12,0	10,0	0,60
CRM prévia (%)	17,0	17,0	10,0	0,69

ECG=eletrocardiograma 12 derivações; ECO=ecocardiograma; DM=diabetes; CAT=cateterismo cardíaco; PTCA=angioplastia; CRM=cirurgia de revascularização miocárdica; pc=número pequeno de pacientes (<10); (n=29)=pacientes do protocolo-padrão que usaram atropina

enquanto que a dose total de atropina não variou significativamente entre os grupos ($p=0,33$).

O tempo médio do teste foi menor nos pacientes dos grupos A e B em relação ao grupo C ($p=0,0001$), e o ganho de tempo com a administração precoce de atropina foi de 6 minutos (31%) em relação à utilização padrão desse agente (Figura 2).

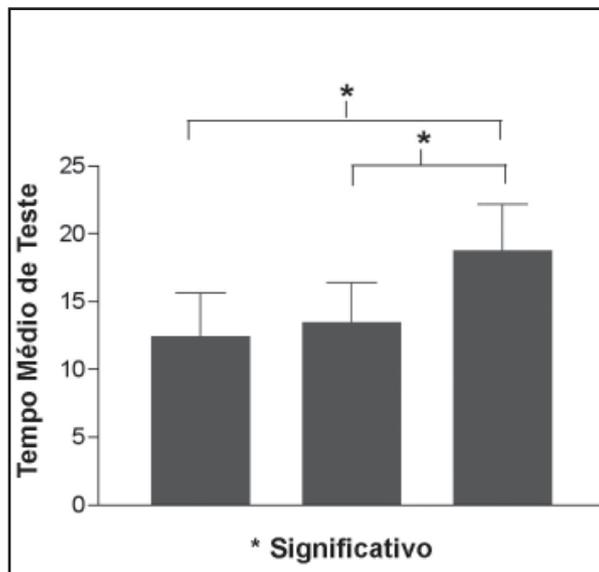


Figura 2
Variação do fator tempo nos grupos A, B e C

A Figura 3 mostra o comportamento evolutivo da frequência cardíaca nos grupos A, B e C.

Como mostra a Tabela 3, apesar de não haver diferenças do ponto de vista estatístico, na interpretação individualizada para cada grupo no que diz respeito aos resultados, observou-se que o grupo B apresentou numericamente uma menor frequência de testes inconclusivos ou não-diagnósticos (11%) que os grupos A e C (22% e 24%,

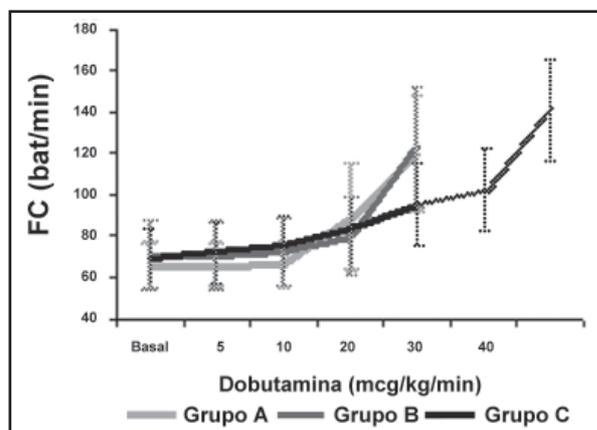


Figura 3
Comportamento evolutivo da FC segundo os grupos A, B e C
FC=frequência cardíaca

respectivamente). Em relação às complicações, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Discussão

O presente estudo mostrou que a administração precoce da atropina durante o ecocardiograma com dobutamina reduz significativamente o tempo do teste e a dose da amina simpaticomimética sem, contudo, aumentar o número de complicações gerais ou específicas. Além disso, a dose total de atropina utilizada não foi maior quando seu início foi precoce, e o duplo-produto apresentou aumento significativo com a associação desse agente quando comparado à ação isolada da dobutamina. Desta forma, a intervenção precoce com atropina protagonizou um teste mais balanceado no que se refere ao cronotropismo e inotropismo, maximizando o duplo-produto, otimizando o

Tabela 3
Nível de significância do teste estatístico em relação aos resultados e complicações

Variável	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p
Resultados:				
Positivo (%)	24,0	17,0	14,0	0,44
Negativo (%)	54,0	71,0	62,0	
Inconclusivo (%)	22,0	11,0	24,0	
Complicações:				
HAS (%)	14,0	14,0	7,0	0,61
Arritmia supraventricular (%)	10,0	8,5	3,0	pc
Arritmia ventricular (%)	27,0	8,5	21,0	0,12
Hipotensão (%)	2,0	0	10,0	pc
Precordialgia (%)	7,0	8,5	14,0	0,70
Outros (%)*	17,0	26,0	14,0	0,44
Complicações gerais (%)	58,5	54,0	55,0	0,92

pc=poucos casos (<5); *outros=náusea, vômito, tremor, cefaléia

tempo, e não aumentando os efeitos colaterais. Esse dado é enfatizado quando se considera a importante interação simpática-parassimpática na regulação da frequência cardíaca e função ventricular³.

Era de se esperar um aumento na incidência de complicações dos pacientes do protocolo-padrão em relação ao protocolo precoce, pois o primeiro utilizou maiores doses de dobutamina por um período mais prolongado. É sabido que a dobutamina apresenta potencial arritmogênico em doses mais elevadas, enquanto que a atropina não só é utilizada no tratamento das bradiarritmias, como não parece ter associação com a indução das arritmias⁴. Entretanto, não ocorreram neste estudo, diferenças em relação às complicações gerais ou específicas entre os grupos, o que possivelmente poderá ser observado com um número maior de pacientes estudados.

Lessick et al.⁴, em recente citação, ratificam os achados do presente estudo, que demonstra uma diminuição na duração do teste sem aumento dos efeitos colaterais com a provocação precoce da atropina.

Observou-se um número de arritmias gerais (28%) equiparável ao descrito na literatura, sendo que a maioria, em concordância com outros estudos, foi decorrente de atividades ectópicas supraventriculares ou ventriculares⁵⁻⁷. Segundo Mertes et al.⁷, o número total de arritmias não diferiu entre os grupos que receberam ou que não receberam atropina. Este dado foi enfatizado por Lewandowski et al.⁸ que notaram maior número de arritmias ventriculares complexas (como taquicardia ventricular não-sustentada) em pacientes submetidos a altas doses de dobutamina do que com a instituição precoce de atropina, cuja incidência foi semelhante àqueles que não receberam a droga. A combinação de dobutamina com atropina mostrou-se segura e sem aumento de complicações em comparação com a dobutamina isolada, o que é visto também em outros estudos^{7,9}.

No quesito complicações e resultados do teste, o grupo B pareceu mais adequado em relação aos outros grupos, a despeito da ausência de expressividade estatística.

Após a administração da atropina, pode-se observar que existe uma relação temporal entre o seu início e o término do teste pela conquista dos *end-points*. Isso acarretou um ganho significativo no tempo total do teste. Na casuística analisada, detectou-se uma significativa redução na dose total da dobutamina quando a atropina foi iniciada de

modo precoce, sem que houvesse necessidade de aumentar a dose do antagonista colinérgico, simulando uma “agudização” dos efeitos hemodinâmicos, à custa de taquicardia e elevação do duplo-produto, com menor acúmulo total de drogas.

Apesar de este estudo não ter se proposto a analisar a acurácia do protocolo precoce dobutamina-atropina, McNeill et al.¹, comparando diretamente o ecocardiograma com dobutamina com e sem atropina, mostraram um aumento na sensibilidade global, especialmente em pacientes betabloqueados, além de um aumento também na sensibilidade (93%) para doença multivascular. Para lesão univascular, a atropina também apresentou aumento na sensibilidade do ecocardiograma com dobutamina¹⁰, porém em menor escala. Outras publicações confirmam um aumento na sensibilidade sem perda na especificidade com a adição da atropina^{10,11}.

Uma crítica a se ponderar seria sobre os pacientes que sequer precisariam da associação da atropina para a conclusão do teste. Defende-se, entretanto, nessa revisão, que o protocolo-padrão que foi difundido em décadas passadas e se estende até os dias de hoje, tem duas conotações: primeiro, não atendia ao mesmo perfil de pacientes que hoje representam um expressivo número nos laboratórios de ecocardiografia (pacientes em uso de betabloqueadores e outros agentes antianginosos); segundo que, se por um lado a introdução da atropina pode ser considerada “desnecessária”, por outro, a não utilização dessa droga automaticamente acarreta um aumento no tempo do teste e na dose total de dobutamina, a qual é mais arritmogênica. Além disso, o prolongamento do teste associado a altas doses de dobutamina geralmente leva à redução da tolerância desse exame pelo paciente, e isso sim, poderia ser “desnecessário”.

Caso a necessidade de introduzir a atropina no teste de estresse fosse ocasional, talvez não procedessem mais investigações a esse respeito, contudo a sua utilização varia entre 26% e 71% na literatura^{1,7,9,12}. Devendo-se considerar que essa necessidade aumenta muito na vigência da terapêutica com betabloqueadores¹³, de modo que na atual análise 87% dos pacientes que se submeteram ao protocolo convencional (padrão) e estavam em uso desses agentes necessitaram da administração de atropina no final do teste.

De um modo geral, pode-se observar que a adição precoce da atropina resultou em uma melhor relação dose-resposta e permitiu maior

otimização do teste em menor tempo. Além disso, o paciente recebe menores doses de dobutamina, ficando, portanto, sujeito a um risco menor de efeitos adversos.

Conclusões

A intervenção precoce com atropina permitiu a realização de um teste mais balanceado no que se refere ao cronotropismo e inotropismo, otimizando o tempo e maximizando o duplo-produto, além de reduzir a dose de total de dobutamina e não aumentar o número de efeitos colaterais.

Referências

1. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said ESM, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1992;70:41-46.
2. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
3. Landzberg JS, Parker JD, Gauthier DF, et al. Effects of intracoronary acetylcholine and atropine on basal and dobutamine-stimulated left ventricular contractility. *Circulation.* 1994;89:164-68.
4. Lessick J, Mutlak D, Rinkevich D, et al. Prospective study of early atropine use in dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:257-62.
5. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JRTC. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:595-606.
6. Johns JP, Abraham SA, Eagle KA. Dipyridamole-thallium versus dobutamine echocardiography stress testing: A clinician's viewpoint. *Am Heart J.* 1995;130(2):373-85.
7. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1993; 88:15-19.
8. Lewandowski TH, Armstrong WF, Bach DS. Reduced test time by early identification of patients requiring atropine during dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11(3):236-42.
9. Lipsitz LA. Orthostatic hypotension in the elderly. *N Engl J Med.* 1989;14:952-57.
10. Pingitore A, Picano E, Colosso MQ, et al. The atropine factor in pharmacologic stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(5):1164-170.
11. Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: Role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(3):551-57.
12. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said SM, et al. Dobutamine stress echocardiography before and after coronary angioplasty. *Am J Cardiol.* 1992;69:740-45.
13. Hepner AM, Bach DS, Armstrong WF. Early chronotropic incompetence predicts the need for atropine during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 1997;79(1):365-66.