

# Sintomas, Complicações e Alterações Hemodinâmicas Associadas a Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina

Rita Pinton, Walmor Lemke, Lazaro G. Garcia

Curitiba, PR

**Objetivo** - Avaliar a segurança e efeitos hemodinâmicos da ecocardiografia de estresse com dobutamina.

**Métodos** - Estudo prospectivo de 735 pacientes consecutivos, submetidos a ecocardiografia de estresse com dobutamina, para avaliar doença coronária e ou miocardiopatia. Inicialmente, a dobutamina foi administrada via endovenosa com doses progressivas de 5, 10, 20, 30µg/kg/min a intervalos de 3min. O protocolo foi modificado para atingir a dose máxima de 40µg/kg/min, e, finalmente, até o limite de 50µg/kg/min.

**Resultados** - A dobutamina aumentou significativamente a frequência cardíaca (FC) (de  $72 \pm 12$  bpm para  $117 \pm 23$  bpm,  $p < 0,0005$ ), a pressão sistólica (de  $133 \pm 21$  mmHg para  $157 \pm 29$  mmHg,  $p < 0,0005$ ) e o duplo produto (de  $9,635 \pm 2,100$  para  $18,400 \pm 4,050$ ,  $p < 0,0001$ ) do estado basal para o pico de infusão, respectivamente. Observou-se aumento significativo ( $p < 0,05$ ) da FC em cada estágio de infusão de dobutamina até dose de 40µg/kg/min, além do qual se mantém inalterado. Não ocorreram morte, infarto do miocárdio ou episódios de taquicardia ventricular. Os efeitos colaterais mais comuns foram náusea, ansiedade, tremor, apreensão e cefaléia em 55 (7,4%) pacientes. Angina de peito ocorreu em 10 (1,4%). As arritmias mais comum foram extra-sístoles ventriculares em 138 (18,7%) pacientes e extra-sístolia supraventricular 36 (4,9%). Houve 4 pacientes que apresentaram taquicardia ventricular não sustentada, sem repercussão hemodinâmica.

**Conclusão** - Ecocardiografia de estresse com dobutamina é um método seguro e bem tolerado. Doses de infusão de dobutamina  $>40$  µg/kg/min não provocam resposta cronotrópica adicional, o que torna questionável a validade do protocolo de ecocardiografia de estresse com doses de dobutamina  $>40$  µg/kg/min.

**Palavras-chave:** teste de esforço, ecocardiografia, catecolaminas, efeitos adversos

## Symptoms, Complications and Hemodynamic Effects Related to Dobutamine Stress Echocardiography

**Purpose** - This study focuses on the safety and hemodynamic effects of dobutamine stress echocardiography.

**Methods** - Seven hundred and thirty five consecutive patients underwent dobutamine stress echocardiography for the evaluation of coronary artery disease and or cardiomyopathy. Dobutamine was administered intravenously at incremental doses of 5, 10, 20, 30µg/kg/min, at 3min intervals. The maximal dose was 40 or 50µg/kg/min.

**Results** - Dobutamine significantly ( $p < 0.0005$ ) increased the heart rate (from  $72 \pm 12$  bpm to  $117 \pm 23$  bpm), systolic blood pressure (from  $133 \pm 21$  to  $157 \pm 29$  mmHg) and the rate-pressure product (from  $9.635 \pm 2.100$  to  $18.400 \pm 4.050$ ,  $p < 0.0001$ ) from baseline to peak infusion rate, respectively. There was a significant increase in heart rate ( $p < 0.05$ ) at each infusion step, except for the 50µg/kg/min dose, when the heart became stable. There were no deaths myocardial infarctions, or episodes of sustained ventricular tachycardia. Common non cardiac side effects included nausea, anxiety, headache, tremors and urgency in 55 (7.4%) of the patients. Angina pectoris occurred in 10 (1.4%) of the patients. The most common arrhythmias were usually mild.

**Conclusion** - Dobutamine stress echocardiography is safe, and well tolerated. In this study complications such as myocardial infarction, death, ventricular tachycardia or fibrillation did not occur. There was no additional increase in heart rate with doses greater than 40µg/kg/min. The advantage of stress echocardiography protocol with peak doses of 50µg/kg/min is questionable.

**Key-words:** exercise test, echocardiography, catecholamines, adverse effects

Arq Bras Cardiol, volume 69 (nº 3), 161-164, 1997

Com doses mais elevadas, observa-se estímulo dos receptores beta-1 e beta-2 com resposta cronotrópica e inotrópica equivalentes.

O uso de dobutamina como agente provocador de isquemia foi publicado pela primeira vez em 1984, associado à cintilografia com tálío<sup>2</sup>. Nos últimos anos, o teste de estresse com dobutamina combinada à ecocardiografia tem se difundido, como método não invasivo, na avaliação de isquemia miocárdica<sup>3-6</sup>. Mais recentemente, tem se expandido sua aplicação nas mais diversas situações clínicas<sup>7</sup>. Embora alguns estudos demonstrem a segurança da ecocardiografia de estresse com dobutamina, existem poucas informações quanto aos defeitos colaterais. As alterações hemodinâmicas em pacientes, especialmente em uso de bloqueadores beta-adrenérgicos, são também pouco conhecidos. O protocolo da ecocardiografia de estresse com dose ideal de dobutamina para induzir alterações hemodinâmicas, ainda é controverso. Os laboratórios de ecocardiografia usam doses máximas que variam entre 30, 40 ou 50 µg/kg/min com ou sem associação de atropina. Melhor conhecimento da resposta hemodinâmica nos diferentes estágios da infusão de dobutamina pode ajudar na definição do protocolo ideal. Os propósitos desta investigação foram: 1) rever, analisar e avaliar a experiência do serviço de ecocardiografia da Santa Casa de Curitiba com este método, para determinar sua segurança e efeitos colaterais; 2) observar a resposta hemodinâmica com as diferentes doses de dobutamina.

## Métodos

Foram estudados 735 pacientes, submetidos a ecocardiografia de estresse, no período de 1992 a 1994, sendo 254 mulheres e 481 homens, com idades variando de 19 a 86 (média de 57±12) anos. As indicações para a ecocardiografia de estresse com dobutamina incluíram: esclarecimento de dor precordial (n=368), avaliação de risco operatório em cirurgia vascular (n=11), avaliação de miocardiopatia incipiente na forma indeterminada de doença de Chagas (n=26), pacientes com bloqueio de ramo esquerdo (20), controle pós-cirúrgico de revascularização coronária, angioplastia transluminal com balão (68), e os restantes por razões diversas.

Trinta e sete pacientes tinham história de infarto do miocárdio (IM), 40 haviam sido submetidos a angioplastia coronária e 28 a cirurgia de revascularização. Eram portadores de hipertensão arterial (HA) 210 pacientes e 36 de diabetes mellitus. As medicações não foram suspensas antes da ecocardiografia de estresse. No grupo estudado, 353 pacientes estavam sendo tratados por angina e ou HA e as drogas em uso incluíam nitratos, bloqueadores beta-adrenérgicos, antagonistas de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, diuréticos e digitálicos, sendo que 189 (25%) usavam dois ou mais medicamentos.

Vinte mililitros de solução aquosa de dobutamina na concentração de 12,5mg/mL eram diluídos em 250mL de soro fisiológico, dando a concentração final de 1000µg/mL. A infusão de dobutamina foi iniciada com dose de 5µg/kg/

min e aumentada para 10, 20 e 30µg/kg/min cada 3min nos primeiros 300 pacientes. O protocolo foi subsequentemente alterado e 40µg/kg/min foram usados como dose máxima ou 50µg/kg/min quando a frequência cardíaca (FC) não atingia 85% da máxima prevista para a idade.

Os critérios para interrupção do teste foram 1) FC de 85% da máxima prevista para a idade; 2) pressão arterial sistólica (PAS) >230mmHg ou diastólica (PAD) >120mmHg; 3) queda na pressão arterial (PA) sistêmica >20mmHg; 4) novas anormalidades de contração segmentar; 4) angina de peito; 5) taquicardia ventricular sustentada (TVS) ou não (definida como menos de cinco extra-sístoles ventriculares consecutivas); 6) taquicardia supraventricular e 7) sintomas intoleráveis.

As imagens ecocardiográficas nas posições paraesternal de eixo longo, curto e apical de quatro e duas câmaras, PA e FC eram monitorizadas continuamente e o ECO gravado em fita de vídeo em condição basal e no fim de cada estágio.

Para análise estatística, os dados hemodinâmicos foram agrupados como média ± 2DP. As diferenças entre os subgrupos foram testadas pelo teste de t não pareado. O valor de p<0,05 foi considerado significativo.

## Resultados

Não se observaram eventos adversos importantes, como morte, IM, TVS ou síncope. A FC submáxima não foi atingida em 25% dos pacientes que tiveram o teste suspenso sem resposta isquêmica. As doses máximas foram: 30µg/kg/min em 318 exames; 40µg/kg/min em 274 e de 50µg/kg/min em 86. Os 57 estudos restantes tiveram interrupção com doses menores de 30µg/kg/min por protocolo de viabilidade, teste positivo para isquemia ou efeitos adversos.

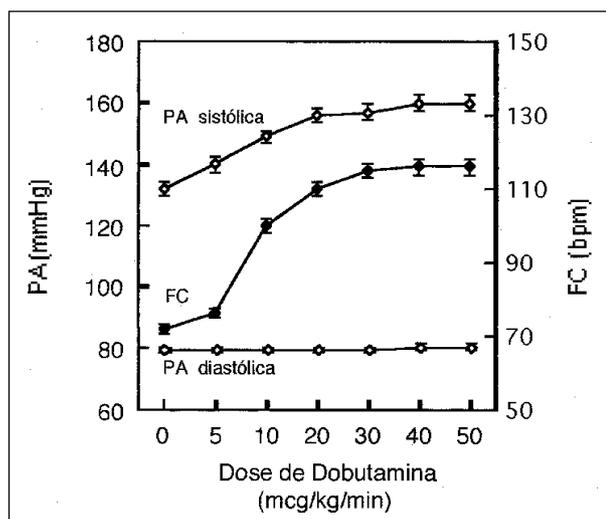


Fig. 1 - Efeitos hemodinâmicos de doses progressivamente maiores de dobutamina até 50µg/kg/min. A frequência cardíaca (FC) aumentou significativamente em todos os estágios de infusão acima de 5µg/kg/min, exceto com dose de 50µg/kg/min que não se alterou. A pressão arterial sistólica aumentou até dose de 20µg/kg/min, mantendo-se constante com doses maiores. A pressão arterial diastólica não se alterou do repouso ao pico de infusão. PA- pressão arterial; bpm- batimento por minuto.

Tabela I - Razões para interrupção da infusão de dobutamina		
	N	%
Dose máxima	404	55
85% da frequência cardíaca prevista	158	21
Arritmia	134	10
Efeitos não cardíacos	55	7,4
Aumento da pressão sistólica >230mmHg	26	3,5
Hipotensão	6	0,8

A dose máxima média de dobutamina foi de 32µg/kg/min. A dobutamina aumentou significativamente a FC de 72±12bpm para 117±23bpm no pico de infusão. Observou-se aumento significativo da FC a cada estágio de infusão de dobutamina, exceto com 50µg/kg/min, quando se manteve constante (fig. 1).

A PAS também aumentou significativamente do estado basal ao pico de infusão (de 132±20 a 157±29mmHg, p<0,0005), mas não mostrou aumento adicional com doses >20µg/kg/min (fig. 1). A PAD manteve-se inalterada do estado basal até dose de pico (de 79±10mmHg a 79±12mmHg, p<0,01) (fig. 1).

O duplo produto aumentou significativamente do estado basal até o pico de infusão (de 9,635±2,100 para 18,400±4,050, p<0,0001).

Os 81 pacientes em uso de betabloqueadores adrenérgicos apresentavam menor FC (92±28 vs 117±23bpm, p<0,00005), como também maior PAS (169±33 vs 157±29, p<0,0005 e PAD no pico (82±10 vs 79±12mmHg, p<0,01).

O duplo produto no pico de infusão foi maior em pacientes recebendo betabloqueadores (17,657±4,851 vs 14,957±4,851, p<0,005).

As razões mais freqüentes para o término de infusão foram: atingiu-se FC submáxima (21%) ou a dose máxima de dobutamina (55%). Anormalidade de contração segmentar induzido pelo estresse foi causa de interrupção do teste em 9% dos casos (tab. I).

Os efeitos colaterais não cardíacos ocorreram em 55 (7,4%) pacientes. Os mais comuns foram náuseas (n=10), ansiedade (n=12) dor de cabeça (n=5), tremor (n=15) e apreensão (13). Esses sintomas, embora bem tolerados, foram motivos de interrupção do teste em 23 pacientes, na fase de aprendizado. Sintomas cardíacos foram observados em 205 (28%) pacientes, sendo que em apenas 77 (10%) houve necessidade de interrupção do exame. Dez (1,4%) pacientes

Tabela II - Arritmia durante o ecocardiograma de estresse com dobutamina		
	N	%
Extra-sístole ventricular (6>min)	87	12
Extra-sístole supraventricular (6>min)	28	3,8
Bloqueio de ramo esquerdo frequência cardíaca dependente	5	0,7
Taquicardia ventricular não sustentada	4	0,5
Ritmo juncional	4	0,5
Fibrilação atrial	2	0,25

apresentaram dor precordial, sendo que apenas dois deles necessitaram 5mg de nitrato sublingual para tratamento do sintoma.

Apresentaram arritmias 197 (27%) pacientes (tab. II), sendo a mais comum a extra-sístolia ventricular (ESV), freqüente em número de seis ou mais por minuto, ocorrida em 87 (12%) pacientes. Extra-sístolia supraventricular (ESSV), freqüente em número de seis ou mais, ocorreu em 28 (3,8%) dos pacientes. As ESV, embora freqüentes, foram bem toleradas, não requerendo tratamento medicamentoso, mas causando a interrupção do teste em 66 (8,9%) pacientes, no início da experiência. Em nenhum paciente houve interrupção do exame por ESSV.

Taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) ocorreu em quatro (0,5%) pacientes. Estes episódios foram de curta duração e não necessitaram de tratamento e observado em um paciente com 50µg/kg/min. Em três casos, a taquicardia ocorreu com dose de 20µg/kg/min. Um deles apresentava IM prévio e dois a forma indeterminada da doença de Chagas.

Fibrilação atrial foi induzida em dois pacientes, no pico do estresse. Embora estivessem assintomáticos e hemodinamicamente estáveis, foram medicados com 300mg de amiodarona endovenosa, com reversão a ritmo sinusal após 15min. Um destes pacientes apresentava história de taquicardia paroxística.

Quatro (0,5%) portadores da forma indeterminada da doença de Chagas apresentaram ritmo juncional temporário, todos revertidos espontaneamente a ritmo sinusal.

Hipotensão arterial foi induzida pela dobutamina em 6 (1,3%) pacientes, sendo que três apresentavam ritmo juncional e três bradicardia. Dois deles referiram tontura. Esse efeito foi resolvido prontamente interrompendo-se a infusão, exceto em dois pacientes, com hipotensão mais prolongada, tratados com infusão rápida de soro fisiológico.

HA que necessitou interrupção do teste ocorreu em 26 (3,5%) pacientes, 20 dos quais iniciaram o exame com pressão alta.

## Discussão

Ecocardiografia com dobutamina está sendo cada vez mais aceito como método de estresse para detecção não invasiva da doença arterial coronária (DAC). Adicionalmente, novas aplicações da técnica vêm sendo investigadas, em diferentes grupos populacionais, incluindo pacientes com DAC avançada, na estratificação de prognóstico pós IM, na avaliação de miocardiopatias e doenças valvares. Assim, o uso cada vez mais difundido da ecocardiografia de estresse com dobutamina torna necessária documentação cuidadosa da segurança e da resposta hemodinâmica. Vários protocolos utilizam doses mais altas do que as terapêuticas<sup>3,5,7</sup>, aumentando, potencialmente, o risco de arritmias. A dobutamina é uma amina simpaticomimética com efeito cronotrópico e inotrópico positivo. Como observado neste estudo, a droga aumenta a FC até a dose de 40µg/kg/min, acima da qual não há resposta cronotrópica adicional. Ques-

tionamos a eficácia de protocolos com doses de 50µg/kg/min. A tolerância à droga pode ser menor sem aumento da precisão diagnóstica. A infusão de dobutamina provoca aumento da PAS, com diminuição ou estabilidade da PAD. O aumento da FC é inibido pelos betabloqueadores, mas observou-se que pacientes em uso de betabloqueador tendiam a ter maior PAS e PAD. Este efeito na pressão pode ser devido a bloqueio da vasodilatação periférica, mediada pelo receptor beta-2, induzido pela dobutamina. A PA é dependente do débito cardíaco e resistência periférica. O menor aumento da FC nos pacientes betabloqueados pode ser parcialmente compensado pela menor diminuição da resistência periférica total pelo concomitante bloqueio beta. Ainda assim, o duplo produto foi maior nos pacientes não betabloqueados, em contraposição aos dados de Hays e col<sup>6</sup> que demonstraram duplo produto similar em pacientes com ou sem betabloqueador. Tal resultado pode se dever ao fato de que apenas 10 de seus pacientes usavam betabloqueador.

A ecocardiografia de estresse com dobutamina foi realizado com segurança, mesmo nos pacientes com múltiplos problemas médicos e grau avançado de DAC. Neste estudo a frequência de efeitos colaterais foi de 33%, sendo estes bem tolerados e de curta duração.

Efeitos colaterais importantes que levaram a interromper a infusão de dobutamina ocorreram em apenas 15% dos pacientes. Outros estudos também demonstraram que efeitos colaterais significantes são raros<sup>2,8-10</sup>. As arritmias mais frequentes foram ESV e ESSV. Não ocorreu taquicardia ou fibrilação ventricular. Em estudos prévios não houve relato de morte<sup>8-10</sup>. Picano e col<sup>11</sup> relataram em 2949 exames de ecocardiografia com dobutamina e atropina, dois casos de IM e um episódio de fibrilação ventricular.

Em nosso estudo não foram observadas complicações maiores nos pacientes que apresentaram resposta isquêmica. TVNS ocorreu em apenas um paciente com isquemia, portanto não parece haver associação causal entre isquemia e arritmia. Nestas casos, a taquicardia pode ser atribuída a estimulação do receptor beta-1 ou a redução do potássio plasmático induzida pela dobutamina<sup>12</sup>.

O indicador clínico para ocorrência de ESV freqüente foi história de arritmia prévia. A presença de TVNS não foi associada a altas doses de dobutamina.

Hipotensão arterial associada à diminuição da FC e tontura pode ter sido desencadeada pelo reflexo cardiovascular vasodepressor da dobutamina<sup>13</sup>. A interrupção da infusão de dobutamina é freqüentemente suficiente para a rápida reversão dos sintomas. O perfil farmacológico da dobutamina é bastante favorável, sendo sua vida média no tecido de apenas 2min<sup>14</sup>. Nesta investigação os pacientes com crise de angina severa, ou que persistia por mais de 5min, receberam vasodilatador sublingual.

Em conclusão, e ecocardiografia de estresse com dobutamina é método seguro e bem tolerado. A estimulação inotrópica e cronotrópica da dobutamina não é observada com doses >40µg/kg/min. Questionamos, portanto, o fundamento dos protocolos que utilizam dose de pico de 50µg/kg/min. Os pacientes em uso de betabloqueador apresentam duplo produto mais elevado secundário ao aumento da PAS.

## Agradecimentos

À Srta Elenize Kulik pela colaboração.

## Referências

1. Tuttle RR, Mills J - Dobutamine: development of a new catecholamine to selectively increase cardiac contractility. *Circ Res* 1975; 36: 185-96.
2. Mason JR, Palac RT, Freeman MC et al - Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: nonexercise-dependent screening test for coronary disease. *Am Heart J* 1984; 107: 481-5.
3. Sawada SG, Segar DS, Ryan T et al - Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-14.
4. Zellner JL, Elliot BM, Robison JG et al - Preoperative evaluation of cardiac risk using dobutamine-thallium imaging in vascular surgery. *Ann Vasc Sur* 1990; 4: 238-43.
5. Markovitz PA, Armstrong WF - Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1269-73.
6. Hays JT, Mahmarian JJ, Cochran AJ et al - Dobutamine thallium-201 tomography for evaluation patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilator pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1583-90.
7. Rosamond TL - Dobutamine stress echocardiography. In: Crouse LJ, Kramer PH, eds - *Exercise Echocardiography*. New York: Futura Publishing, 1992; 57.
8. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM - Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1203-11.
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: 15-9.
10. Mathias W, Doya EH, Takemura R et al - Detecção de isquemia miocárdica através de ecocardiografia de stress com dobutamina. *Correlação com cinecoronariografia*. *Arq Bras Cardiol* 1993; 60: 229-34.
11. Picano E, Mathias W, Pingitore A et al - Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. *Lancet* 1994; 344: 1190-2.
12. Blevins RD, Whitty AJ, Rubenfire M et al - Dopamine and dobutamine induce hypokalemia in anesthetized dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 462-6.
13. Mark AL - The Bezold-Jarisch reflex revisited: Clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 90-102.
14. Eli Lilly and Company - Dobutrex solution (dobutamine hydrochloride injection). Product information. Indianapolis, Indiana, 1991.