

Segurança da Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina Usando um Protocolo Modificado em uma População Não Seleccionada

Safety of dobutamine stress echocardiography using a modified protocol in a large unselected population

José Sebastião de Abreu,¹ Tereza Cristina Pinheiro Diógenes,¹ Marília Esther Benevides Abreu,¹ Isadora Sucupira Machado Chagas,¹ Sarah Gomes Diógenes,¹ Ana Gardenia Liberato Ponte Farias,¹ Marcia Maria Carneiro¹

Universidade Estadual do Ceará,¹ Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Fundamento: A Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina (EED) utilizando o Protocolo Convencional (PC-EED) pode causar efeitos adversos graves.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança da EED utilizando um Protocolo Modificado (PM-EED).

Métodos: Os dados foram coletados do banco de dados da nossa instituição para comparação entre o PM-EED e o PC-EED. No PC-EED, a atropina podia ser administrada durante o quarto estágio ou sua extensão. No PM-EED, a atropina foi iniciada no início do terceiro estágio, sem extensão de estágio. Após a conclusão da EED ou para controle de arritmias, o metoprolol foi administrado no PC-EED e o esmolol, no PM-EED. Em caso de angina típica, a nitroglicerina era administrada a critério do examinador no PC-EED, enquanto no PM-EED seu uso era pré-determinado. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados: Dos 17 811 testes realizados, 9 121 foram conduzidos utilizando o protocolo PM-EED. Durante a EED, o consumo de oxigênio miocárdico – representado pelo produto pressão-frequência – foi significativamente maior no grupo PM-EED (22.530 ± 4.575 vs 23.037 ± 4.072 bpm·mmHg; $p < 0,001$). Pico hipertensivo (1% vs. 0,4%; $p = 0,0001$) e taquicardia ventricular não sustentada (0,6% vs. 0,1%; $p = 0,0001$) foram mais frequentes no grupo PC-EED, enquanto taquiarritmia supraventricular (2,1% vs 3,78%; $p = 0,0001$) e fibrilação atrial (0,8% vs. 1,3%; $p = 0,003$) foram mais comuns no grupo PM-EED. Essas arritmias se resolveram espontaneamente ou com intervenção medicamentosa. No grupo PC-EED, dois pacientes apresentaram fibrilação ventricular e um desenvolveu síndrome coronariana aguda.

Conclusão: Em nosso estudo, o protocolo modificado para EED mostrou-se uma opção segura, sem ocorrência de efeitos adversos graves, mesmo na presença de um produto pressão-frequência elevado.

Palavras-chaves: Ecocardiografia sob Estresse; Segurança; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

Abstract

Background: Dobutamine stress echocardiography (DSE) using the conventional protocol (CP-DSE) may lead to important adverse effects.

Objective: This study was aimed at assessing the safety of DSE using a modified protocol (MP-DSE).

Methods: Data were collected from our institutional database to compare MP-DSE with the CP-DSE. In the CP-DSE, atropine could be administered during the fourth stage or its extension. In the MP-DSE, atropine was initiated at the beginning of the third stage, and there was no stage extension. Upon completion of DSE or for arrhythmia control, metoprolol was administered in the CP-DSE and esmolol in the MP-DSE. In cases of typical angina, nitroglycerin was administered at the examiner's discretion in the CP-DSE, whereas its use was predetermined in the MP-DSE. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Of 17,811 tests performed, 9,121 were conducted using the MP-DSE. During DSE, myocardial oxygen consumption, represented by the rate-pressure product, was significantly higher in the MP-DSE group ($22,530 \pm 4,575$ vs $23,037 \pm 4,072$ bpm·mmHg; $p < 0.001$). Hypertensive peak (1% vs 0.4%; $p = 0.0001$) and nonsustained ventricular tachycardia (0.6% vs 0.1%; $p = 0.0001$) were more frequent in the CP-DSE, while supraventricular tachyarrhythmia (2.1% vs 3.78%; $p = 0.0001$) and atrial fibrillation (0.8% vs 1.3%; $p = 0.003$) were more common in the MP-DSE. These arrhythmias resolved spontaneously or with medication. In the CP-DSE, two patients had ventricular fibrillation and one, acute coronary syndrome.

Correspondência: José Sebastião de Abreu •

Clinicárdio de Fortaleza e Cardioexata. Rua Doutor Jose Lourenço, 500. CEP: 60115-280, Fortaleza, CE – Brasil

E-mail: jsabreu10@yahoo.com.br

Artigo recebido em 04/08/2025; revisado recebido em 08/09/2025; aceito em 08/09/2025

Editor responsável pela revisão: Marcelo Tavares

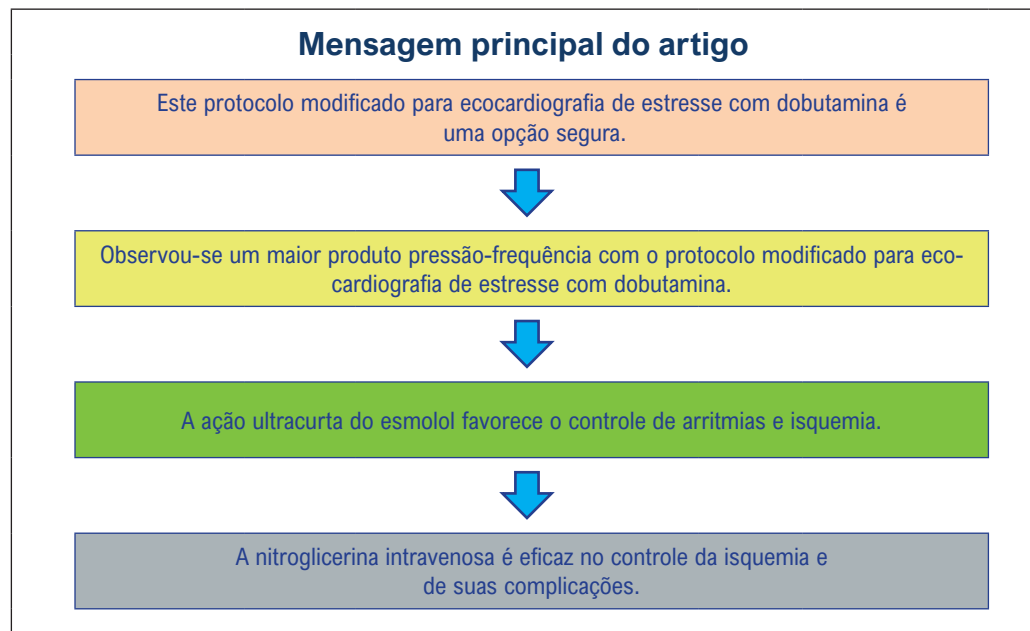
DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20250054>

Conclusion: In our study, the modified protocol for DSE proved to be a safe option, with no severe adverse effects observed, despite the presence of an elevated rate-pressure product.

Keywords: Stress Echocardiography; Safety; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.

Full texts in English - <https://www.abcmimaging.org/>

Figura Central: Segurança da Ecocardiografia de Estresse com Dobutamina Usando um Protocolo Modificado em uma População Não Seleccionada



Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc. 2025;38(3):e20250054

Introdução

Os protocolos de Ecocardiografia sob Estresse com Dobutamina (EED) usualmente envolvem a exposição a altas doses de dobutamina e uma incidência significativa de efeitos adversos. No entanto, o desenvolvimento de novos protocolos para esse método diagnóstico tem reduzido progressivamente esses riscos.¹⁻⁶

A introdução da atropina em estágios mais precoces dos protocolos de EED aumentou a sensibilidade do teste sem comprometer sua especificidade ou segurança. Como resultado, as diretrizes atuais limitam a dose máxima de dobutamina e recomendam iniciar a atropina antes ou até mesmo durante a última fase da infusão de dobutamina.^{6,7} A administração intravenosa de um betabloqueador de ação ultracurta ao final da EED é essencial para controlar a Frequência Cardíaca (FC), arritmias ou isquemia miocárdica, podendo inclusive aumentar a precisão do teste.^{2,3-8} No entanto, a literatura não indica preferência entre o uso de esmolol ou metoprolol. A ocorrência de isquemia durante a EED pode exigir o uso de um vasodilatador coronariano por

via oral ou intravenosa, mas as diretrizes não especificam a apresentação do medicamento nem a via de administração.³⁻⁶

A notificação de efeitos adversos associados à EED tem sido fundamental para estabelecer contraindicações ao exame, destacando o risco mais elevado da EED em comparação com a ecocardiografia realizada com outros agentes estressores, como exercício, dipiridamol ou adenosina.⁹⁻¹¹ Assim, a vigilância constante e a busca por novos protocolos são necessárias para reduzir as complicações da EED, especialmente considerando que a dobutamina é o agente farmacológico mais amplamente disponível para ecocardiografia sob estresse. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a segurança da EED por meio da aplicação de um protocolo modificado em uma população ampla e não selecionada.

Métodos

Este estudo retrospectivo comparou o Protocolo Convencional de EED (PC-EED) com um Protocolo Modificado (PM-EED), utilizando dados coletados do banco de dados

institucional sobre pacientes encaminhados para EED com o objetivo de avaliar isquemia miocárdica e que apresentavam janela ecocardiográfica adequada. Os pacientes submetidos ao PC-EED, formando o grupo PC-EED, foram incluídos entre 1997 e 2007, enquanto os pacientes submetidos ao PM-EED, formando o grupo PM-EED, foram incluídos entre 2008 e 2021.

Por meio da anamnese, exames clínicos e laboratoriais, foram avaliados os dados demográficos dos pacientes, fatores de risco para doença arterial coronariana e histórico de revascularização miocárdica. Todos os pacientes foram informados sobre os objetivos e os riscos potenciais do EED e concordaram em realizar o exame. Pacientes encaminhados para avaliação de viabilidade miocárdica foram excluídos da análise.

O protocolo deste estudo está em conformidade com os princípios éticos da Declaração de Helsinque de 1975 e foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da nossa instituição.

Em ambos os grupos, a dobutamina foi infundida continuamente em até quatro estágios, com doses incrementais de 10, 20, 30 e 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Quando indicado, a atropina foi administrada em *bolus* de 0,25 a 0,50 mg, até a dose cumulativa máxima de 2 mg.^{2-4,12} Na presença de desaceleração sinusal paradoxal – caracterizada por uma redução de 5 a 10 batimentos na frequência cardíaca – a atropina podia ser administrada nos estágios iniciais, a critério do examinador. Ao final do teste, um betabloqueador intravenoso ou um vasodilatador coronariano foi utilizado conforme o protocolo de cada grupo. No entanto, quando havia suspeita de espasmo coronariano, a administração do vasodilatador era priorizada.

Contraindicações absolutas ao uso de dobutamina incluíram angina instável, infarto agudo do miocárdio recente, estenose aórtica grave e sintomática, dissecção aguda da aorta, insuficiência cardíaca descompensada, pseudoaneurisma ventricular e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. A atropina foi contraindicada nos casos de miastenia gravis, estenose pilórica, doenças prostáticas que causam retenção urinária e glaucoma de ângulo estreito.^{9,11}

Para aumentar o número de testes concluídos, a suspensão de betabloqueadores foi recomendada de dois a três dias antes do exame para os pacientes do grupo PC-EED e 5 dias antes para os do grupo PM-EED. Um monitor com exibição em quatro telas foi utilizado para a análise comparativa, com os equipamentos CX 200 (Apogee) e Vingmed System Five (General Electric) no grupo PC-EED, e Vivid 7 e Vivid E9 (General Electric) no grupo PM-EED.

Com relação aos efeitos adversos importantes, o pico hipertensivo foi definido como pressão arterial superior a 230/120 mmHg, enquanto a hipotensão foi definida como Pressão Arterial Sistólica (PAS) inferior a 100 mmHg. Foram pesquisadas no banco de dados as seguintes arritmias: taquiarritmia supraventricular (juncional ou atrial), fibrilação atrial, taquicardia ventricular sustentada (duração > 30 segundos), taquicardia ventricular não sustentada e fibrilação ventricular. Eventos adicionais registrados incluíram desaceleração sinusal paradoxal, síndrome coronariana aguda,

infarto agudo do miocárdio, ruptura ventricular, assistolia e óbito. A EED deve ser interrompida em casos de risco potencial à vida ou intolerância aos medicamentos utilizados no teste.

A pressão arterial foi medida no início de cada estágio e durante a fase de recuperação. O monitoramento eletrocardiográfico foi contínuo, e o eletrocardiograma de 12 derivações foi realizado antes e durante todo o procedimento. A EED foi considerada concluída quando pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade (220 menos a idade em anos) foi atingida e/ou ocorreu isquemia miocárdica. A isquemia foi definida como o aparecimento de anormalidades contráteis da parede em pelo menos dois segmentos miocárdicos contíguos previamente normais, ou o agravamento de uma anormalidade preexistente – exceto nos casos em que um segmento acinético se transformou em discinético.

Na versão inicial do PC-EED, a dobutamina era infundida em estágios de três minutos, e a atropina era iniciada ao final do quarto estágio (40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ de dobutamina), que então era prolongado para permitir a administração de *bolus* de atropina. No entanto, o protocolo PC-EED evoluiu ao longo do tempo e, em sua versão mais recente, a atropina passou a ser administrada a partir do quarto estágio.¹³

Um *bolus* intravenoso de metoprolol (5 a 10 mg) foi administrado ao final da EED, independentemente do resultado positivo ou negativo para isquemia miocárdica, ou da ocorrência de taquiarritmias. *Bolus* adicionais podiam ser administrados caso as arritmias ou a angina persistissem. Se a angina continuasse, a administração de nitroglicerina poderia ser feita na forma de spray ou comprimido sublingual, ou solução para infusão intravenosa, a critério do examinador.

No protocolo PM-EED, todos os estágios tiveram duração máxima de três minutos, e a infusão de atropina foi efetuada concomitante ao início do terceiro estágio juntamente com a administração de dobutamina – exceto nos casos em que o examinador identificasse uma resposta cronotrópica exacerbada à dobutamina.¹³

Ao término da EED, esmolol foi administrado por via intravenosa em *bolus* de 30 mg, independentemente do resultado positivo ou negativo para isquemia miocárdica. Caso ocorressem arritmias ou angina típica, *bolus* adicionais podiam ser repetidos em intervalos de três minutos. Quando a angina típica não cessava dentro de seis minutos, a solução de nitroglicerina (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) era administrada por via intravenosa em *bolus* de 3 mL, seguida de infusão intravenosa (1 mL/minuto), que era mantida enquanto a angina persistisse, desde que a PAS fosse superior a 110 mmHg.^{14,15}

Para a análise estatística, as variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas como estimativas pontuais de prevalência, e as variáveis quantitativas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão, além dos valores mínimo e máximo. As variáveis “efeitos adversos”, “fatores de risco” e “tipo de terapia” foram organizadas em tabelas de contingência de acordo com os grupos de protocolo, os resultados dos testes (negativo ou positivo para isquemia miocárdica) e as faixas etárias. As associações entre os grupos de protocolo e essas variáveis foram analisadas utilizando

o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para as variáveis quantitativas, a distribuição normal foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk e, em seguida, a análise bivariada foi realizada utilizando o teste de Mann-Whitney. Foi adotado um nível de significância de 5% para todos os testes estatísticos, e as análises foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS versão 20.

Resultados

Este estudo avaliou 17 811 exames de EED concluídos, de um total de 18 531 testes realizados. A amostra foi distribuída da seguinte forma: 8 690 testes no grupo PC-EED e 9 121 no grupo PM-EED. O sexo feminino e pacientes jovens predominaram em ambos os grupos. No grupo PM-EED, homens mais velhos (≥ 65 anos), uso de medicamentos anti-hipertensivos, hipolipemiantes e hipoglicemiantes, bem como doença arterial coronariana conhecida, foram mais comuns do que no grupo PC-EED. A suspensão do uso de betabloqueadores orais antes do teste foi mais frequente no grupo PM-EED, enquanto os pacientes do grupo PC-EED se apresentaram com mais frequência para o exame ainda em uso de betabloqueadores (Tabela 1). No grupo PC-EED, 14,4% dos testes ($n = 1\,251$) foram concluídos antes do

quarto estágio, enquanto no grupo PM-EED, 66% dos testes ($n = 5994$) foram concluídos antes do quarto estágio. Houve 434 (4,99%) testes inconclusivos no grupo PC-EED e 286 (3,1%) no grupo PM-EED. Nenhum dos testes inconclusivos atingiu a frequência cardíaca alvo nem preencheu os critérios para isquemia miocárdica (Figura 1).

Na amostra total, considerando os resultados positivos e negativos da EED para isquemia miocárdica, a FC foi maior no grupo PC-EED no basal, porém, durante o estresse, não houve diferença de FC entre os grupos. No basal, a PAS e o produto pressão-frequência ($FC \times PAS$) dos resultados negativos e positivos da EED para isquemia miocárdica foram mais elevados no grupo PC-EED. No entanto, durante o estresse, tanto a PAS quanto o produto pressão-frequência foram mais altos no grupo PM-EED, tanto nos testes negativos quanto nos positivos para isquemia miocárdica (Tabela 2).

No grupo PC-EED, em comparação com o grupo PM-EED, o pico hipertensivo, a angina típica e a taquicardia ventricular não sustentada foram mais frequentemente observados em testes positivos e negativos para isquemia miocárdica. Extrassístoles ventriculares isoladas, taquiarritmias supraventriculares e fibrilação atrial foram mais frequentemente encontradas nos testes positivos do grupo PC-EED e nos testes negativos do grupo PM-EED (Tabela 3).

Tabela 1 – Características iniciais: dados demográficos, fatores de risco e tipo de terapia

Variáveis	PC-EED	PM-EED	p
Número de testes	8.690 (100%)	9.121 (100%)	
Idade média (anos)	61 $\pm$ 11,73	62,71 $\pm$ 2,05	< 0,001
Número de testes em pacientes com idade ≤ 65 anos	5.487 (66,1%)	5.182 (56,8%)	< 0,001
Número de testes em pacientes com idade >65 anos	3.203 (33,9%)	3.939 (43,2%)	
Homens	3.723 (42,8%)	4.150 (45,5%)	< 0,001
Mulheres	4.967 (57,2%)	4.971 (54,5%)	
Hipertensão	4.608 (53%)	6.243 (68,4%)	< 0,001
Dislipidemia	3.755 (43,2%)	5.228 (57,3%)	< 0,001
Diabetes	1.415 (16,3%)	2.476 (27,1%)	< 0,001
Doença arterial coronariana conhecida	1.635 (18,8%)	1.838 (20,2%)	< 0,001
Revascularização miocárdica prévia			
Stent	438 (5,0%)	1.167 (12,8%)	< 0,001
Enxerto de revascularização mamária ou safena	1.108 (12,8%)	538 (5,9%)	< 0,001
Enxerto de revascularização mamária	830 (9,6%)	426 (4,7%)	< 0,001
Betabloqueador oral			
Em uso	408 (4,7%)	197 (2,2%)	< 0,001
Suspensão	1.420 (16,3%)	2.770 (30,4%)	< 0,001

Dados expressos como média $\pm$ desvio padrão, números absolutos e porcentagens; PM-EED: protocolo modificado para ecocardiografia de estresse com dobutamina; PC-EED: protocolo convencional para ecocardiografia.

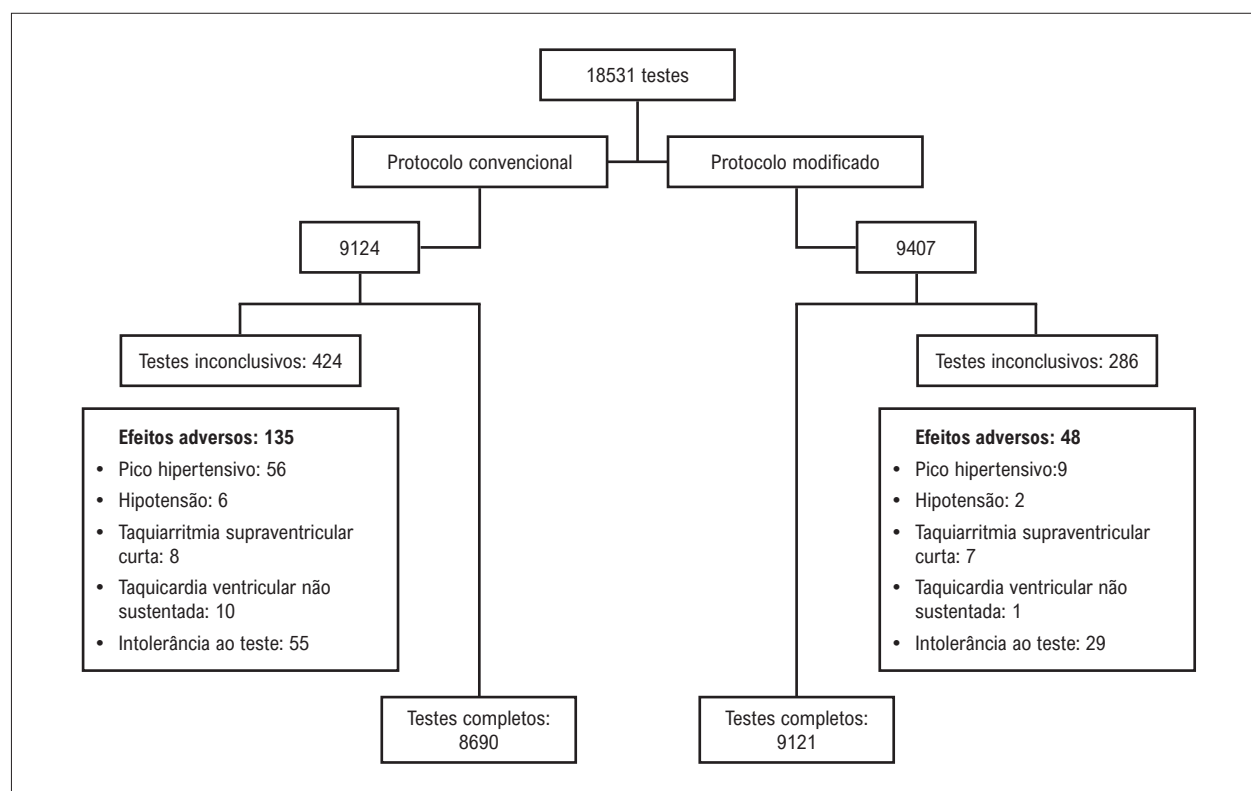


Figura 1 – Fluxograma dos pacientes; nenhum dos testes inconclusivos atingiu a frequência cardíaca alvo ou preencheu os critérios para isquemia miocárdica.

Os efeitos adversos mais graves ocorreram em pacientes do grupo PC-EED com testes positivos para isquemia e consistiram em fibrilação ventricular (2 pacientes) e síndrome coronariana aguda (1 paciente). Esses pacientes foram internados para estudo hemodinâmico e posteriormente submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica, evoluindo sem complicações (Tabela 3). No grupo PM-EED, a solução de nitroglicerina foi administrada a 76 pacientes com angina típica.

A atropina foi administrada a 83% dos pacientes do grupo PC-EED e a 92,6% dos pacientes do grupo PM-EED. A dose média de atropina foi maior no grupo PM-EED, inclusive em pacientes com resultados negativos para isquemia, independentemente da idade, e nos não idosos com resultados positivos para isquemia. No entanto, a dose média de atropina não diferiu entre os grupos nos pacientes idosos com resultados positivos para isquemia. Doses menores de atropina foram administradas aos idosos, independentemente do resultado para isquemia (Tabela 4). A atropina foi administrada precocemente para reverter a desaceleração sinusal paradoxal em 16 pacientes do grupo PC-EED e em 64 pacientes do grupo PM-EED.

Discussão

Neste estudo envolvendo duas grandes populações não selecionadas, avaliamos a segurança de dois protocolos de EED. No protocolo modificado, uma dose menor de dobutamina foi administrada, e o esmolol foi estabelecido como

betabloqueador de ação ultracurta para controle de arritmias ou isquemia. Em pacientes com angina persistente, o controle dos sintomas foi alcançado com doses predeterminadas de nitroglicerina, conforme ilustrado na Figura Central.

Ao longo das últimas quatro décadas, a duração e a dosagem da infusão de dobutamina variaram. O uso frequente de doses elevadas resultou em maior exposição à dobutamina e em efeitos adversos significativos. Protocolos subsequentes mantiveram os intervalos de 3 minutos por estágio, e a administração de atropina pôde ser iniciada juntamente com a infusão de dobutamina nas doses de 20, 30 ou 40 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$.^{1,3,4,6,7,12,16} No grupo PC-EED, os pacientes tiveram maior exposição à dobutamina, com 85,6% dos testes concluídos a partir do quarto estágio. Em contraste, no grupo PM-EED, apenas 44% dos testes precisaram avançar até o quarto estágio para serem concluídos.

Segundo Attenhofer et al.,¹³ a desaceleração sinusal paradoxal durante a EED pode representar o reflexo de Bezold-Jarisch, causado pela estimulação parassimpática na parede posterior do ventrículo esquerdo ou pela ativação de barorreceptores. Essa desaceleração pode ocorrer de forma gradual ou de maneira súbita e abrupta. De acordo com os dados obtidos do banco de dados, esse reflexo foi observado no grupo PC-EED e seguido da administração de atropina, a critério do examinador, para reverter a desaceleração. No entanto, apenas 16 casos foram registrados, o que sugere subnotificação ou um critério diagnóstico menos rigoroso.

Tabela 2 – Valores das variáveis hemodinâmicas nos protocolos de ecocardiografia de estresse utilizados e número de testes realizados (N) de acordo com os resultados negativos ou positivos para isquemia miocárdica

Resultados	Variáveis	Protocolo	N	Média ± DP	p
Frequência cardíaca basal (bpm)					
Negativo		PC-EED	7.313	76,55 ± 15,614	< 0,001
		PM-EED	8.375	75,35 ± 15,614	
Positivo		PC-EED	1.380	73,66 ± 15,614	0,820
		PM-EED	753	73,75 ± 15,614	
Negativo e positivo		PC-EED	8.690	76,09 ± 14,078	< 0,001
		PM-EED	9.121	75,21 ± 14,280	
Frequência cardíaca sob estresse (bpm)					
Negativo		PC-EED	7.313	149,94 ± 15,635	< 0,001
		PM-EED	8.375	149,62 ± 14,153	
Positivo		PC-EED	1.380	144,69 ± 21,402	0,097
		PM-EED	753	144,39 ± 18,726	
Negativo e positivo		PC-EED	8.690	149,11 ± 16,793	0,155
		PM-EED	9.121	149,18 ± 14,654	
Pressão arterial sistólica basal (mm Hg)					
Negativo		PC-EED	7.313	134,93 ± 20,085	< 0,001
		PM-EED	8.374	129,18 ± 15,614	
Positivo		PC-EED	7.313	136,43 ± 22,889	< 0,001
		PM-EED	8.375	132,72± 16,204	
Negativo e positivo		PC-EED	8.690	135,17 ± 20,562	< 0,001
		PM-EED	9.121	129,48 ± 15,693	
Pressão arterial diastólica basal (mm Hg)					
Negativo		PC-EED	7.313	150,20 ± 25,758	< 0,001
		PM-EED	8.375	153,67 ± 22,665	
Positivo		PC-EED	1.380	152,24 ± 29,472	< 0,001
		PM-EED	753	159,63 ± 22,980	
Negativo e positivo		PC-EED	8.690	150,53 ± 26,391	< 0,001
		PM-EED	9.121	154,16 ± 22,749	
Frequência cardíaca basal x Pressão arterial sistólica basal (bpm . mm Hg)					
Negativo		PC-EED	7.313	10.394 ± 2.599	< 0,001
		PM-EED	8.376	9.766 ± 2.259	
Positivo		PC-EED	1.380	10.142 ± 2.615	0,006
		PM-EED	753	9.801 ± 2.109	
Negativo e positivo		PC-EED	8.690	10.354 ± 2.603	< 0,001
		PM-EED	9.121	9.769 ± 2.247	
Frequência cardíaca sob estresse x Pressão arterial sistólica sob estresse (bpm . mm Hg)					
Negativo		PC-EED	7.313	22.596 ± 4.445	< 0,001
		PM-EED	8.376	23.034 ± 4.031	
Positivo		PC-EED	1.380	22.177 ± 5.194	< 0,001
		PM-EED	753	23.077 ± 4.504	
Negativo e positivo		PC-EED	8.690	22.530 ± 4.575	< 0,001
		PM-EED	9.121	23.037 ± 4.072	

Dados expressos como média ± desvio padrão e números absolutos; DP: desvio padrão; PM-EED: protocolo modificado para ecocardiografia de estresse com dobutamina; PC-EED: protocolo convencional para ecocardiografia; bpm: batimentos por minuto.

Artigo Original

Tabela 3 – Efeitos adversos da ecocardiografia de estresse com dobutamina de acordo com os protocolos utilizados e os resultados (negativos ou positivos) para isquemia miocárdica

Resultados	Variáveis	PC-EED	PM-EED	p
Amostra total		8690 (100%)	9121 (100%)	
Pico hipertensivo				
Negativo		62 (0,71%)	32 (0,35%)	< 0,001
Positivo		29 (0,33%)	2 (0,02%)	< 0,001
Total		91 (1,04%)	34 (0,37%)	< 0,001
Angina típica				
Negativo		301 (3,46%)	128 (1,4%)	< 0,001
Positivo		532 (6,12%)	336 (3,7%)	< 0,001
Total		833 (9,58%)	464 (5,1%)	< 0,001
Ectopias ventriculares isoladas				
Negativo		2.243 (25,8%)	2.721 (29,8%)	< 0,001
Positivo		472 (5,43%)	289 (3,17%)	< 0,001
Total		2.715 (31%)	3.010 (33%)	< 0,001
Taquiarritmia supraventricular				
Negativo		124 (1,43%)	239 (2,62%)	< 0,001
Positivo		38 (0,43%)	34 (0,37%)	< 0,001
Total		162 (2,11%)	273 (3,78%)	< 0,001
Fibrilação atrial				
Negativo		54 (0,62%)	107 (1,17%)	< 0,001
Positivo		17 (0,2%)	9 (0,1%)	0,001
Total		71 (0,82%)	116 (1,27%)	< 0,001
Taquicardia ventricular não sustentada				
Negativo		20 (0,23%)	8 (0,1%)	< 0,001
Positivo		28 (0,32%)	3 (0,03%)	< 0,001
Total		48 (0,55%)	11 (0,13%)	< 0,001
Síndrome coronariana aguda				
Positivo		1 (0,01%)	-	
Fibrilação Ventricular				
Positivo		2 (0,02%)	-	

Dados expressos como números absolutos e porcentagens. PM-EED: protocolo modificado para ecocardiografia de estresse com dobutamina; PC-EED: protocolo convencional para ecocardiografia.

Para prevenir bloqueio atrioventricular ou assistolia no grupo PM-EED, a administração precoce e imediata de atropina foi rigorosamente aplicada em 64 pacientes.

A administração venosa de um betabloqueador de ação ultracurta ao final da EED é essencial para controlar ou prevenir arritmias e manifestações isquêmicas, além de permitir o retorno mais rápido à frequência cardíaca basal. Tanto o esmolol quanto o metoprolol podem ser utilizados, embora as diretrizes atuais não especifiquem qual deles deve ser preferido.^{2,6}

No grupo PC-EED, foi utilizado o metoprolol, cuja eficácia no controle de arritmias, manifestações isquêmicas e redução da FC foi confirmada.^{1,7,17} No entanto, observamos que, além de favorecer o controle das manifestações isquêmicas e das arritmias no grupo PM-EED, o esmolol pareceu reduzir a FC mais rapidamente. Vale destacar que, no controle de arritmias supraventriculares, o esmolol pode agir de forma mais rápida e eficaz em comparação com a amiodarona em casos de fibrilação atrial aguda.^{3,18,19}

A administração de metoprolol ao final do teste aumenta a sensibilidade da EED para o diagnóstico de isquemia miocárdica, sem perda de especificidade.^{8,20} Em nosso estudo, o esmolol revelou anormalidades na contração segmentar da parede compatíveis com o diagnóstico de isquemia na fase de recuperação (Vídeo 1), o que pode sugerir um efeito de classe dos betabloqueadores de ação ultracurta.

Quando a isquemia miocárdica se manifesta com elevação do segmento ST ou não é rapidamente controlada com um betabloqueador, o uso de nitrato torna-se fundamental.²¹ No grupo PC-EED, foi utilizado nitrato sublingual; no entanto, seu efeito nem sempre foi suficientemente rápido devido à dificuldade de absorção causada pela secura bucal – um achado frequente após a administração de atropina, especialmente em pacientes idosos. Por isso, optou-se pelo uso de nitrato em spray lingual ou mononitrato de isossorbida intravenoso. Quando essas opções não estavam disponíveis, a nitroglicerina foi administrada por via intravenosa a critério do examinador. No grupo PM-EED, a rotina incluiu infusão de nitroglicerina com tempo e dosagem preestabelecidos, o que pode ter contribuído para a prevenção de possíveis complicações isquêmicas.^{14,15,22}

Em nosso estudo, durante o estresse, o produto pressão-frequência foi mais elevado no grupo PM-EED, tanto nos resultados positivos quanto negativos para isquemia. Isso pode ter sido influenciado pelo maior número de pacientes hipertensos, menor proporção de pacientes em uso de betabloqueadores orais e pela administração mais precoce de atropina nesse grupo. O produto pressão-frequência é conhecido por se correlacionar com o consumo de oxigênio miocárdico; portanto, quando esse parâmetro está elevado, há maior probabilidade de ocorrência de isquemia. No grupo PM-EED, o produto pressão-frequência mais alto indicou maior demanda de oxigênio. Evidências sugerem que o melhor indicador da adequação do estresse com dobutamina é o produto pressão-frequência, e não apenas o alcance da FC alvo.²³

Vale destacar que, apesar da maior PAS durante o estresse no grupo PM-EED, os picos hipertensivos foram mais frequentes no grupo PC-EED, o que pode estar relacionado

Tabela 4 – Dose de atropina administrada de acordo com protocolo, grupo etário e resultados para isquemia miocárdica (negativos ou positivos)

Variáveis	Protocolo	Média	DP	Mínimo	Máximo	p
Dose média (mg)	PC-EED	0,540	0,433	0	2 mg	< 0,001
	PM-EED	0,602	0,488	0	2 mg	
Idade < 65 anos	PC-EED	0,642	0,441	0	2 mg	< 0,001
	PM-EED	0,740	0,513	0	2 mg	
Idade ≥ 65 anos	PC-EED	0,360	0,356	0	2 mg	< 0,001
	PM-EED	0,417	0,380	0	2 mg	
Negativo para isquemia	PC-EED	0,547	0,437	0	2 mg	< 0,001
	PM-EED	0,607	0,488	0	2 mg	
Positivo para isquemia	PC-EED	0,495	0,411	0	2 mg	0,070
	PM-EED	0,552	0,476	0	2 mg	
Negativo < 65 anos	PC-EED	0,655	0,442	0	2 mg	< 0,001
	PM-EED	0,745	0,513	0	2 mg	
Negativo ≥ 65 anos	PC-EED	0,360	0,357	0	2 mg	< 0,001
	PM-EED	0,420	0,381	0	2 mg	
Positivo < 65 anos	PC-EED	0,580	0,427	0	2 mg	0,014
	PM-EED	0,682	0,515	0	2 mg	
Positivo ≥ 65 anos	PC-EED	0,367	0,349	0	2 mg	0,216
	PM-EED	0,405	0,377	0	2 mg	

DP: desvio padrão; PM-EED: protocolo modificado para ecocardiografia de estresse com dobutamina; PC-EED: protocolo convencional para ecocardiografia.

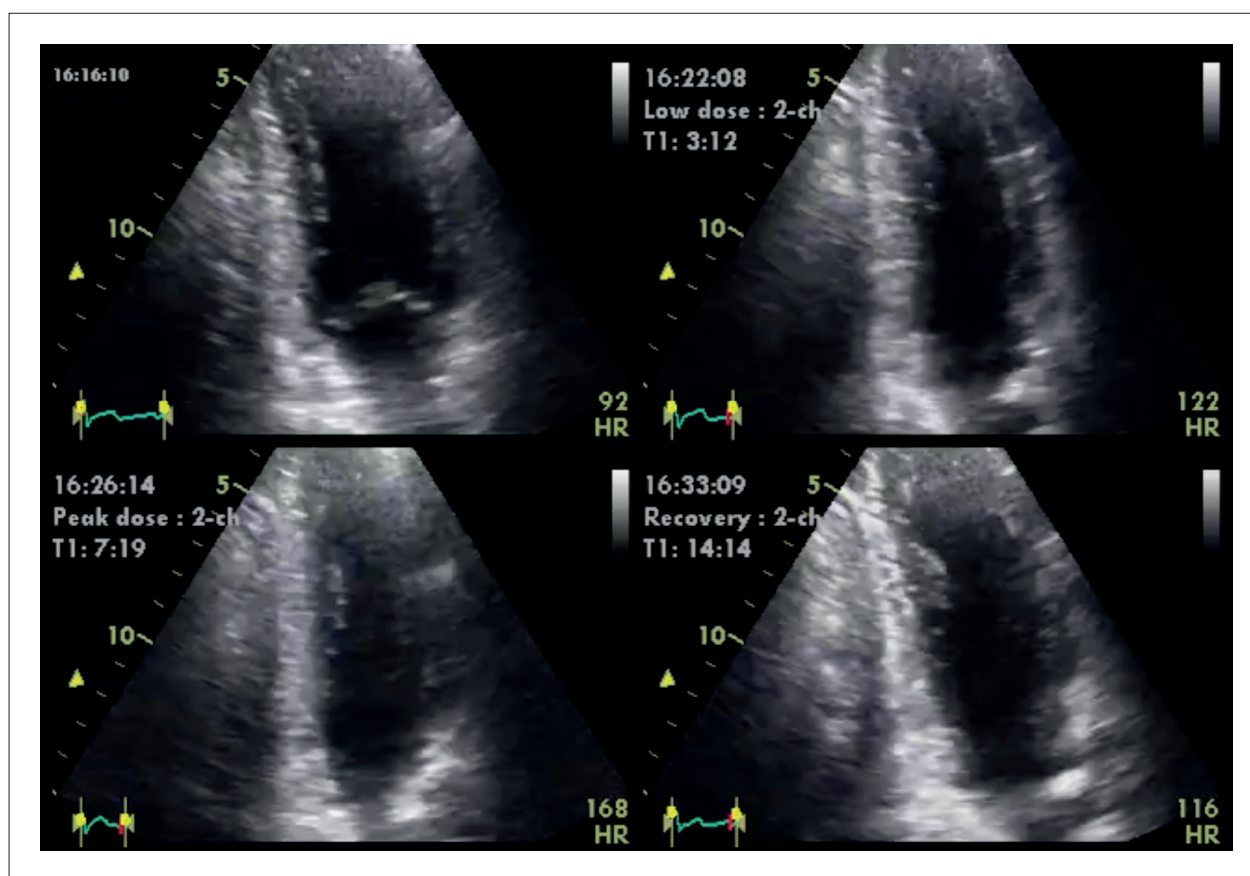
ao estímulo alfa-adrenérgico secundário à maior exposição à dobutamina. Esse achado também foi observado por Lee et al.²⁴ em seu estudo com 3129 pacientes, nos quais a atropina foi administrada em estágio mais tardio.

A angina típica é uma manifestação tardia e menos frequente do que as anormalidades na contração segmentar da parede no contexto da cascata isquêmica.³ Embora o grupo PM-EED apresentasse uma porcentagem maior de pacientes com fatores de risco para doença arterial coronariana provável ou conhecida, a angina típica foi mais frequente no grupo PC-EED, o que pode ser compatível com a maior incidência de resultados positivos para isquemia observada nesse grupo.

Batimentos ectópicos isolados são comuns durante a DSE e tornam-se clinicamente relevantes quando ocorrem em salvas, como taquiarritmias ou fibrilação. No entanto, a maioria pode ser suprimida após a conclusão do exame e a administração de um *bolus* de betabloqueador. Batimentos ectópicos supraventriculares em salvas recorrentes, taquiarritmias não sustentadas e fibrilação atrial foram observados com maior frequência no grupo PM - EED, especialmente em testes com resultado negativo para isquemia.

A incidência de fibrilação atrial durante a EED tem variado, em média, de 1% a 4%, sendo relatada como 0,86% entre 4.818 pacientes na meta-análise de Mansencal et al.²⁵ e como 2% entre 3.800 pacientes estudados por Carasso et al.²⁶ Algumas publicações não associaram o uso de atropina a uma maior incidência de arritmias.¹ Tsutsui et al.¹⁶ não encontraram diferença significativa na incidência de fibrilação atrial durante a EED com ou sem o uso precoce de atropina (0,8% vs. 1,2%; p = NS). Esses percentuais são muito semelhantes aos observados em nosso estudo (0,82% vs. 1,27%; p < 0,001), embora tenhamos identificado uma diferença estatisticamente significativa no grupo PM-EED, que utilizou doses menores de dobutamina e fez uso mais frequente de atropina. Esse achado não permite descartar uma possível associação entre o uso de atropina e a fibrilação atrial, o que requer estudos adicionais para confirmação.

Considerando a maior dose média de atropina e o maior número de pacientes que suspenderam o uso de betabloqueadores orais antes do teste, conforme recomendação prévia, o maior percentual de testes concluídos no grupo PM-EED era esperado. Em conformidade com um estudo anterior envolvendo octogenários, nossos



Vídeo 1 – Na visualização apical de duas câmaras, durante o pico da ecocardiografia de estresse com dobutamina (168 bpm), é possível observar uma sutil anormalidade na contratilidade. Após a infusão intravenosa de um bolus de esmolol, durante a fase de recuperação (116 bpm), a área de alteração da movimentação da parede se estende para as paredes anterior e inferior, indicando uma isquemia intensa e inequívoca. Disponível em: http://abcmimg.org/supplementary-material/2025/3803/ABCImag-2025-0054_AO_video_1.mp4

resultados mostraram que os pacientes idosos requereram menores doses de atropina.¹⁰ Além disso, corroborando dados já publicados, o menor uso de atropina em idosos foi observado tanto nos resultados positivos quanto negativos para isquemia.

A taquicardia ventricular não sustentada foi observada com maior frequência no grupo PC-EED, independentemente do resultado positivo ou negativo para isquemia, sugerindo um efeito relacionado às doses mais elevadas de dobutamina. A critério do examinador, o teste foi interrompido e um bolus de betabloqueador foi administrado, prevenindo assim a ocorrência de taquicardia ventricular sustentada.

As complicações mais graves ocorreram exclusivamente no grupo PC-EED. Um paciente apresentou síndrome coronariana aguda durante a EED, necessitando de infusão intravenosa de nitroglicerina por um período prolongado. Posteriormente, esse paciente foi submetido à angiografia coronariana, que revelou doença arterial coronariana grave. A fibrilação ventricular foi observada em outros dois pacientes – um durante o quarto estágio e outro na fase de recuperação – ambos com teste positivo para isquemia miocárdica e doença coronariana grave. A desfibrilação foi realizada com sucesso em ambos os casos, sem sequelas, e a revascularização

miocárdica cirúrgica foi realizada posteriormente. Nenhum caso de cardioversão ou desfibrilação elétrica foi registrado no grupo PM-EED.

Neste estudo, nenhuma das seguintes complicações foi observada: síndrome de Takotsubo, infarto agudo do miocárdio, dissociação atrioventricular, assistolia, ruptura cardíaca, óbito ou taquicardia ventricular sustentada. Geleijnse et al.¹¹ relataram que, na ausência de taquicardia ventricular sustentada, o risco de complicações graves durante o teste de estresse – seja com vasodilatador, dobutamina ou exercício – é semelhante.

O estudo de Rozanski et al.,²⁷ utilizando imagem por medicina nuclear, demonstrou que, ao longo de duas décadas, o percentual de testes com resultado positivo para isquemia caiu para 5%. Outros estudos mostraram que, ao longo de quatro décadas, a taxa de isquemia miocárdica induzível durante a ecocardiografia de estresse caiu de 60% para menos de 10%, provavelmente devido a mudanças no perfil dos pacientes e melhorias na terapia anti-isquêmica.^{28,29} Isso pode explicar o menor percentual de testes positivos para isquemia no grupo PM-EED em nosso estudo. Além disso, vale destacar o maior produto pressão-frequência observado nesse grupo durante o estresse. A queda na taxa de resultados positivos tem

motivado a incorporação de novas ferramentas para aumentar a precisão diagnóstica da ecocardiografia de estresse.

A ocorrência potencial de efeitos adversos significativos nunca deve ser subestimada. Com base nos achados do nosso estudo, acreditamos que a implementação de um protocolo bem definido e ações rápidas para o manejo de eventos adversos são essenciais para garantir a segurança da EED. Medidas-chave de segurança incluem atenção rigorosa às contraindicações da EED, redução da exposição à dobutamina, reversão imediata da desaceleração sinusal paradoxal, uso de esmolol como betabloqueador de ação ultracurta e administração intravenosa de nitroglicerina quando necessário.

Nosso estudo apresenta várias limitações. Trata-se de uma análise retrospectiva, e nem a probabilidade pré-teste de doença arterial coronariana nem sua influência nos resultados do exame foram calculadas.²⁷⁻³⁰ Em relação ao uso de betabloqueadores e vasodilatadores coronarianos, a gravidade da isquemia não foi quantificada na comparação entre os grupos. Não houve padronização no uso de vasodilatadores coronarianos, embora essa limitação tenha sido atenuada no grupo PM-EED. Não foi realizada avaliação hemodinâmica para verificar a acurácia da EED, e os pacientes não foram acompanhados longitudinalmente para comparar o valor prognóstico entre PC-EED e PM-EED; no entanto, esses aspectos estavam fora do escopo deste estudo. Embora, na prática, a redução da frequência cardíaca tenha ocorrido mais rapidamente com esmolol do que com metoprolol, um estudo comparativo é necessário para confirmar essa observação. A ecocardiografia com contraste miocárdico poderia aumentar o número de exames diagnósticos, mas, devido ao seu custo, permanece incomum em nosso meio.

Em conclusão, o protocolo modificado de EED, com administração precoce de atropina e uso intravenoso de esmolol e nitroglicerina, mostrou-se uma abordagem segura, sem registro de efeitos adversos graves. Esse protocolo resultou em menor exposição à dobutamina e em um maior produto pressão-frequência, contribuindo tanto para a segurança quanto para a eficácia diagnóstica.

Referências

1. Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Forster T, van Urk H, Cornel JH, et al. Safety of Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography in Patients with Suspected or Proven Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 1994;73(7):456-9. doi: 10.1016/0002-9149(94)90675-0.
2. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress Echocardiography. Part II. Dobutamine Stress Echocardiography: Techniques, Implementation, Clinical Applications, and Correlations. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(1):16-27. doi: 10.1016/S0025-6196(11)64660-0.
3. Krahwinkel W, Ketteler T, Gödke J, Wolfertz J, Ulbricht LJ, Krakau I, et al. Dobutamine Stress Echocardiography. *Eur Heart J*. 1997;18(Suppl D):D9-15. doi: 10.1093/eurheartj/18.suppl_d.9.
4. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41. doi: 10.1016/j.echo.2007.07.003.
5. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a Registered Branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30(3):278-89. doi: 10.1093/eurheartj/ehn492.
6. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1-41.e8. doi: 10.1016/j.echo.2019.07.001.
7. Steeds RP, Wheeler R, Bhattacharyya S, Reiken J, Nihoyannopoulos P, Senior R, et al. Stress Echocardiography in Coronary Artery Disease: A Practical Guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2019;6(2):G17-G33. doi: 10.1530/ERP-18-0068.
8. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, et al. Value of Rapid Beta-Blocker Injection at Peak Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography for Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1583-9. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00242-0.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Abreu JS, Diógenes TC, Abreu MEB. Obtenção de dados: Abreu JS, Diógenes TC, Abreu MEB. Análise e interpretação dos dados: Abreu JS, Abreu MEB, Diógenes SC, Carneiro MM. Análise estatística: Abreu JS. Redação do manuscrito: Abreu JS, Farias AGLP, Carneiro MM. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Abreu JS, Machado IS, Farias AGLP.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Ceará sob o número de protocolo CAAE: 70990923.6.0000.5534, parecer número 6.312.526. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

9. Varga A, Garcia MA, Picano E; International Stress Echo Complication Registry. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol.* 2006;98(4):541-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.064.
10. Abreu JS, Diógenes TC, Farias AG, Morais JM, Paes JN Jr. Safety and Feasibility of Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography in Octogenarian Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(3):198-204. doi: 10.1590/s0066-782x2005001600009.
11. Geleijnse ML, Krenning BJ, Nemes A, van Dalen BM, Soliman OI, Ten Cate FJ, et al. Incidence, Pathophysiology, and Treatment of Complications during Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography. *Circulation.* 2010;121(15):1756-67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.859264.
12. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, Feasibility, Safety and Diagnostic Accuracy of Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):595-606. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00206-4.
13. Attenhofer CH, Pellikka PA, McCully RB, Roger VL, Seward JB. Paradoxical Sinus Deceleration during Dobutamine Stress Echocardiography: Description and Angiographic Correlation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(5):994-9. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00030-2.
14. Abrams J. A Reappraisal of Nitrate Therapy. *JAMA.* 1988;259(3):396-401.
15. Curry SH, Lopez LM, Lambert CR, Kwon HR, Stack RK. Plasma Concentrations and Hemodynamic effects of Intravenous, Sublingual, and Aerosolized Nitroglycerin in Patients Undergoing Cardiac Catheterization. *Biopharm Drug Dispos.* 1993;14(2):107-18. doi: 10.1002/bdd.2510140203.
16. Tsutsui JM, Osório AF, Lario FA, Fernandes DR, Sodre G, Andrade JL, 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):1367-72. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.07.141.
17. Mathias W Jr, Arruda A, Santos FC, Arruda AL, Mattos E, Osório A, 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. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70182-3.
18. Maurovich-Horvat P, Károlyi M, Horváth T, Szilveszter B, Bartykowszki A, Jermendy ÁL, et al. Esmolol is Noninferior to Metoprolol in Achieving a Target Heart Rate of 65 Beats/Min in Patients Referred to Coronary CT Angiography: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2015;9(2):139-45. doi: 10.1016/j.jcct.2015.02.001.
19. Milojevic K, Beltramini A, Nagash M, Muret A, Richard O, Lambert Y. Esmolol Compared with Amiodarone in the Treatment of Recent-Onset Atrial Fibrillation (RAF): An Emergency Medicine External Validity Study. *J Emerg Med.* 2019;56(3):308-18. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.12.010.
20. Karagiannis SE, Bax JJ, Elhendy A, Feringa HH, Cokkinos DV, van Domburg R, et al. Enhanced Sensitivity of Dobutamine Stress Echocardiography by Observing Wall Motion Abnormalities during the Recovery Phase after Acute Beta-Blocker Administration. *Am J Cardiol.* 2006;97(4):462-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.075.
21. Haouzi AJ, Schwartz S, Liszka E. Coronary Artery Spasm Following Dobutamine Stress Echocardiogram. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e235206. doi: 10.1136/bcr-2020-235206.
22. Kim C, Ha M, Kim W, Park SJ, Hwang SH, Yong HS, et al. Nitrates Administered by Spray versus Tablet: Comparison of Coronary Vasodilation on CT Angiography. *Eur Radiol.* 2021;31(1):515-24. doi: 10.1007/s00330-020-07104-0.
23. Sawada SG. A Reappraisal of Dobutamine Echocardiography for Risk Stratification before Noncardiac Surgery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(4):433-7. doi: 10.1016/j.echo.2020.01.017.
24. Lee CY, Pellikka PA, Shub C, Sinak LJ, Seward JB. Hypertensive Response during Dobutamine Stress Echocardiography. *Am J Cardiol.* 1997;80(7):970-1. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00561-4.
25. Mansencal N, Mustafic H, Hauguel-Moreau M, Lannou S, Szymanski C, Dubourg O. Occurrence of Atrial Fibrillation during Dobutamine Stress Echocardiography. *Am J Cardiol.* 2019;123(8):1277-82. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.01.022.
26. Carasso S, Sandach A, Kuperstein R, Schwammenthal E, Glikson M, Luria D, et al. Atrial Fibrillation in Dobutamine Stress Echocardiography. *Int J Cardiol.* 2006;111(1):53-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.07.001.
27. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Min J, Friedman JD, Thomson LE, et al. Temporal Trends in the Frequency of Inducible Myocardial Ischemia during Cardiac Stress Testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(10):1054-65. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.056.
28. Carpeggiani C, Landi P, Michelassi C, Sicari R, Picano E. The Declining Frequency of Inducible Myocardial Ischemia during Stress Echocardiography Over 27 Consecutive Years (1983-2009). *Int J Cardiol.* 2016;224:57-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.313.
29. Picano E, Pierard L, Peteiro J, Djordjevic-Dikic A, Sade LE, Cortigiani L, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Chronic Coronary Syndromes and Beyond Coronary Artery Disease: A Clinical Consensus Statement from the European Association of Cardiovascular Imaging of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2024;25(2):e65-e90. doi: 10.1093/ehjci/jead250.
30. Cortigiani L, Bigi R, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, Sicari R. Prognostic Implication of Appropriateness Criteria for Pharmacologic Stress Echocardiography Performed in an Outpatient Clinic. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):298-305. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.971242.

