

## ARTIGO ORIGINAL CONCISO

# Utilidade de Ecocardiografia da Sobrecarga Farmacológica com Dobutamina nas Cardiomiopatias Dilatadas não Isquémicas [107]

ANA GALRINHO, RUI M. SOARES, LUÍSA M. BRANCO, ANA TIMÓTEO, JOANA FELICIANO,  
ANA SANTANA, RUI FERREIRA, JORGE QUININHA†  
Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta,  
Lisboa, Portugal

Rev Port Cardiol 2005; 24 (12): 1491-1501

## RESUMO

*Introdução:* Tem sido amplamente demonstrada a aplicação da ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina (ESD) no estudo dos doentes (dts) com cardiopatia isquémica dilatada, quer na deteção de isquémia quer de viabilidade.

*Objetivos:* Avaliar se a ESD poderia ser um método que nos permitisse identificar o estadió funcional dos dts com cardiopatia dilatada idiopática (CMD).

*Material e métodos:* Estudaram-se, prospectivamente, 28 dts com CMD através de ecocardiografia convencional (EC), ESD em baixa dose (protocolo habitual para viabilidade), prova cardiorespiratória com consumo O<sub>2</sub> (PECR) e doseamento do péptido natriurético (pro-BNP).

*Resultados:* A média de idades da população foi de 50,3 ± 11,5 anos, 9 dts eram do sexo feminino e 19 dts do sexo masculino. A média da fracção de ejeção foi de 32,1 ± 9,8 %.

Todos os dts estavam em ritmo sinusal. Analisaram-se os seguintes parâmetros no EC e ESD: dimensões da aurícula esquerda (AE), do ventrículo esquerdo em diástole e sístole (VED e VEs), fracção de encurtamento (Fenc), volume telediastólico e telessistólico (VTD e VTS), padrão de enchimento mitral [onda E (E), onda A (A), E/A] e tempo de desaceleração (TD) e correlacionou-se com os parâmetros da PECR – valor máximo do consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) e a % do consumo máximo teórico atingido (% VO<sub>2</sub>MT). Houve uma correlação entre a idade e VO<sub>2</sub>max, r = -0,38 com p = 0,049. Em relação ao EC

## ABSTRACT

## Usefulness of Low-Dose Dobutamine Echocardiography in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

*Introduction:* Low-dose dobutamine stress echocardiography is a common and useful technique to assess myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy.

*Objective:* To evaluate the use of low-dose dobutamine stress echocardiography in determining the functional status of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDCM).

*Methods:* Prospective study of 28 patients with IDCM by transthoracic echocardiography (2D), low-dose dobutamine stress echocardiography, cardiopulmonary exercise testing (CPET) and measurement of pro-BNP.

*Results:* The mean age of the population was 50.3 ± 11.5 years, 9 female and 19 male.

Mean ejection fraction was 32.1 ± 9.8%. All were in sinus rhythm. The following parameters were analyzed in 2D echocardiography and after dobutamine: dimensions of left atrium (LA) and of left ventricle in diastole and systole, shortening fraction (%), left ventricular end-diastolic (EDV) and end-systolic volumes (ESV), ejection fraction (EF), and mitral inflow (E, A, E/A ratio and deceleration time).

In CPET, we considered the following parameters: peak VO<sub>2</sub> and % maximal peak VO<sub>2</sub> attained. We compared echo results with CPET. There was a correlation between age and peak VO<sub>2</sub> (r = -0.38 with p = 0.049).

In 2D echo, there was a correlation between

apenas a FE basal e as dimensões da AE se correlacionaram com o  $VO_{2\max}$  com  $r=0,45 / p=0,004$  e  $r=-0,49 / p=0,014$  respectivamente. Quanto ao ESD houve uma maior correlação entre a FE após dobutamina e  $VO_{2\max}$ , com  $r=0,59 / p=0,001$  e entre as dimensões da AE com  $r=-0,56$  e  $p=0,007$ , e o VTS com  $r=-0,45$  e  $p=0,026$ . Quanto à %  $VO_{2MT}$ , correlacionou-se com o tamanho da AE quer basal  $r=-0,398 / p=0,036$  quer após dobutamina com  $r=-0,674 / p=0,002$ , e com a FE pós dobutamina, com  $r=-0,389$  e  $p=0,04$ . O valor de pro-BNP correlacionou-se com a AE e a FE quer basal ( $r=0,44 / p=0,02$  e  $r=-0,57 / p=0,002$ , respectivamente) quer após dobutamina ( $r=0,57 / p=0,001$  e  $r=-0,55 / p=0,0039$ ).

**Conclusão:** A resposta dos dts com CMD à dobutamina tem uma maior correlação com os parâmetros avaliados pelas prova cardiorespiratória com consumo de  $O_2$  em relação ao ecocardiograma basal, permitindo-nos concluir que dts com melhor resposta inotrópica, com maior aumento da fracção de ejeção terão melhores provas cardiorespiratórias podendo este método vir também a servir na avaliação de um doente com cardiomiopatia dilatada.

#### Palavras-Chave

Ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina;  
Cardiomiopatia dilatada idiopática

baseline EF and LA dimensions and peak  $VO_2$  ( $r=0.45 / p=0.004$  and  $r=-0.49 / p=0.014$ , respectively). After dobutamine echo, there was a correlation between some echo parameters and peak  $VO_2$ : EF –  $r=0.59 / p=0.001$ , LA dimensions –  $r=0.56 / p=0.007$ , and ESV –  $r=-0.45 / p=0.026$ . Percentage maximal peak  $VO_2$  attained correlated with LA dimensions measured in 2D echo and after dobutamine ( $r=-0.398 / p=0.036$  and  $r=-0.674 / p=0.02$  respectively) and EF after dobutamine ( $r=-0.389 / p=0.04$ ).

The value of pro-BNP correlated with LA dimensions and baseline EF ( $r=0.44 / p=0.02$  and  $r=-0.57 / p=0.002$ , respectively), and the correlation was maintained after inotropic stimulation with dobutamine ( $r=0.57 / p=0.001$  and  $r=-0.55 / p=0.0039$ ).

**Conclusion:** Low-dose dobutamine stress echocardiography showed stronger correlations with cardiopulmonary exercise testing than the parameters evaluated by conventional echocardiography and could be used to determine the functional status of patients with dilated cardiomyopathy; patients with greater ejection fraction after inotropic stimulation had better cardiopulmonary tests.

#### Key words

Dobutamine stress echocardiography;  
Idiopathic dilated cardiomyopathy

## INTRODUÇÃO

A importância da ecocardiografia de sobrecarga farmacológica tem sido amplamente documentada, sobretudo em doentes com cardiopatia isquémica, quer na avaliação de isquemia, quer na detecção de viabilidade, sendo este aspecto particularmente importante na tomada de decisões terapêuticas, nomeadamente na revascularização cirúrgica de doentes com disfunção ventricular esquerda. Recentemente, surgiram alguns trabalhos sobre a aplicação desta técnica aos doentes com cardiomiopatia dilatada não isquémica, baseando-se fundamentalmente na avaliação de reserva inotrópica do ventrículo esquerdo<sup>(1-2)</sup>.

A presença de reserva contráctil é um marcador de melhor prognóstico nos doentes

## INTRODUCTION

The usefulness of pharmacological stress echocardiography is well established, especially in patients with ischemic cardiomyopathy, to assess both ischemia and myocardial viability, the latter being particularly important for therapeutic decisions concerning surgical revascularization of patients with left ventricular dysfunction. Studies have recently been published on the application of this technique to patients with nonischemic dilated cardiomyopathy, based on assessment of left ventricular inotropic reserve<sup>(1-2)</sup>.

The existence of contractile reserve is a marker of better prognosis in patients with heart failure, reflecting a less advanced stage of the

com insuficiência cardíaca, traduzindo um estadio menos avançado da doença, pois a resposta à dobutamina pressupõe a existência de menor sensibilização dos receptores beta em resposta a uma estimulação adrenérgica crónica<sup>(1)</sup>. A magnitude da resposta à dobutamina seria assim inversamente proporcional ao grau de disfunção ventricular esquerda, e permitiria identificar doentes ainda com resposta beta e indicação para terapêutica com beta-bloqueantes *versus* doentes sem resposta e em estadio final da sua insuficiência cardíaca e indicação para transplante. No entanto, muitos destes estudos englobam um pequeno número de doentes, são avaliados vários parâmetros ecocardiográficos, que vão desde melhoria da fracção de ejeção, *score* de motilidade (*wall motion score index*)<sup>(3)</sup>, volume telessistólico após dobutamina<sup>(2)</sup>; além de algumas populações muito específicas como seja os casos de disfunção ventricular esquerda no contexto de fármacos empregues em quimioterapia<sup>(4)</sup>.

Neste nosso trabalho pretendemos: 1) demonstrar a superioridade de uma avaliação deste tipo sobre a ecocardiografia convencional. Apesar de muitos parâmetros da ecocardiografia convencional terem importância prognóstica é bem conhecido que doentes com fracção de ejeção semelhantes têm capacidades ao esforço completamente diferentes; 2) correlacionar a resposta à dobutamina com a capacidade ao esforço, parâmetro *gold-standard* na avaliação dos doentes em fase avançada da insuficiência cardíaca e assim validar a utilização da ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina neste tipo particular de doentes; 3) apresentar a nossa experiência.

## MATERIAL E MÉTODOS

**Desenho do estudo:** Estudo prospectivo com início em Dezembro de 2003 e terminado em Janeiro de 2005 em doentes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Os doentes eram provenientes da consulta de insuficiência cardíaca, do internamento ou enviados pelo cardiologista assistente.

Todos os doentes efectuaram ecocardiografia transtorácica convencional, ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina, prova cardiorespiratória com consumo de O<sub>2</sub> e doseamento do péptido natriurético (pro-BNP).

Foram incluídos neste estudo 28 doentes,

desde que a resposta à dobutamina implicasse doença, já que a resposta à dobutamina implica menor sensibilidade dos receptores beta à estimulação adrenérgica crónica<sup>(1)</sup>. A magnitude da resposta à dobutamina é portanto inversamente proporcional ao grau de disfunção ventricular esquerda, e pode assim identificar doentes com resposta beta e indicação para beta-bloqueante, ao contrário dos doentes sem resposta no estadio final da insuficiência cardíaca, que são indicados para transplante. No entanto, muitos destes estudos incluem apenas um pequeno número de doentes e avaliam diferentes parâmetros ecocardiográficos, variando desde melhoria da fracção de ejeção (EF) e *wall motion score index*<sup>(3)</sup> até ao volume sistólico final após dobutamina<sup>(2)</sup>, enquanto outros são em populações muito específicas como os casos de disfunção ventricular esquerda causada por quimioterapia<sup>(4)</sup>.

Os objectivos do nosso estudo foram: 1) demonstrar a superioridade deste tipo de avaliação sobre a ecocardiografia convencional, já que embora muitos parâmetros ecocardiográficos tenham valor prognóstico, é bem conhecido que doentes com fracção de ejeção semelhante podem ter capacidades de exercício completamente diferentes; 2) correlacionar a resposta à dobutamina com a capacidade de exercício, que é o *gold standard* para avaliar doentes com insuficiência cardíaca avançada, e assim validar o uso da ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina neste tipo de doentes; e 3) apresentar a nossa experiência.

## MÉTODOS

**Desenho do estudo:** Este foi um estudo prospectivo realizado de Dezembro de 2003 a Janeiro de 2005 em doentes com cardiomiopatia dilatada idiopática (IDCM). Os doentes foram recrutados das consultas de insuficiência cardíaca e das admissões e daqueles referidos por cardiologistas.

Todos os doentes foram submetidos a ecocardiografia transtorácica convencional, ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina, teste de exercício cardiopulmonar e medição do peptídeo natriurético (pro-BNP).

O estudo incluiu 28 doentes, 9 mulheres e 19 homens, todos em ritmo sinusal, com disfunção global sistólica ventricular esquerda previamente avaliada por estudo ecocardiográfico (fracção de ejeção < 45%).

Todos os doentes foram submetidos a ecocardiografia convencional (pré-dobutamina), na qual os

nove de sexo feminino e 19 de sexo masculino, todos em ritmo sinusal, com compromisso da função sistólica global do ventrículo esquerdo, já avaliada em estudo ecocardiográfico prévio (fracção de ejeção determinada por ecocardiografia inferior a 45%).

Os doentes efectuaram uma avaliação ecocardiográfica convencional (pré-dobutamina), na qual foram avaliadas as dimensões das cavidades cardíacas: aurícula esquerda (AE), ventrículo esquerdo (VE) em diástole e sístole, fracção de encurtamento, volumes telediastólico e telessistólico, fracção de ejeção (calculada por método de Simpson) e análise do fluxo mitral (E, A, relação E/A e tempo de desaceleração) e presença ou ausência de regurgitação mitral (área do fluxo regurgitante, por planimetria, em plano de 4-câmaras apical).

A ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina foi efectuada segundo protocolo de baixa dose (estudo de viabilidade), em estadios de cinco minutos, nas doses de 5-10-20 ug/kg cada estadio, sob monitorização electrocardiográfica e tensional. O equipamento utilizado foi um ecocardiógrafo Vivid 3 pro, com registo dos exames em disco.

Foram avaliados os mesmos parâmetros que no ecocardiograma transtorácico prévio.

Todos os exames decorreram sem complicações.

As provas cardiorespiratórias com análise do consumo de O<sub>2</sub>, foram efectuadas em *treadmill*, utilizando protocolo de Bruce modificado, sendo os doentes encorajados a efectuar esforço máximo e este interrompido em caso de aparecimento de sintomas (fadiga e/ou dispneia, queda tensional sistólica de >20 mmHg ou outras complicações graves). O ECG foi registado num sistema V<sub>max</sub> série 229 e para análise dos parâmetros respiratórios utilizou-se o V<sub>max</sub> *sensormedics*. Antes de cada prova, efectuou-se um procedimento de calibração. As variáveis respiratórias foram avaliadas *breath by breath*: consumo de oxigénio (ml/kg/min) e % do consumo de O<sub>2</sub>. O consumo máximo de oxigénio foi definido como o valor mais elevado obtido durante o exercício.

Avaliou-se ainda a pressão arterial sistólica (mmHg), medida antes de cada incremento.

As provas eram efectuadas em dias subsequentes.

Quer para a realização da ecocardiografia com dobutamina, bem como a prova

following parameters were assessed: dimensions of left atrium and of left ventricle in diastole and systole, shortening fraction, end-diastolic and end-systolic volume, ejection fraction (calculated by Simpson's method), mitral inflow (E, A, E/A ratio and deceleration time) and mitral regurgitation (area of regurgitant flow as determined by planimetry in 4-chamber apical view).

Dobutamine stress echocardiography followed a low-dose protocol (viability study), with doses of 5-10-20 ug/kg in each five-minute stage, with electrocardiographic and blood pressure monitoring. The equipment used was a Vivid 3 Pro echocardiograph, with the exams recorded on disc. The same parameters were assessed as in the transthoracic echocardiogram.

There were no complications in any exam.

Cardiopulmonary exercise testing with analysis of peak oxygen consumption was performed on a treadmill using the modified Bruce protocol, with the patients encouraged to exert maximum effort; the test was stopped on the appearance of symptoms such as fatigue and/or dyspnea, systolic blood pressure fall of >20 mmHg, or other serious complications). A SensorMedics V<sub>max</sub> series 229 system was used for analysis of respiratory parameters. The equipment was calibrated before each test. Respiratory variables were assessed breath by breath: oxygen consumption (ml/kg/min) and % of O<sub>2</sub> consumption. Peak oxygen consumption was defined as the highest value attained during exercise. Systolic blood pressure (mmHg) was also measured before each increment.

The tests were performed on consecutive days. Patients' medication was not suspended for either dobutamine echocardiography or cardiopulmonary testing.

Pro-BNP levels were measured (in pg/ml) using Roche Elecsys electrochemiluminescence immunoassay prior to dobutamine echocardiography.

## STATISTICAL ANALYSIS

The results are presented as means ± standard deviation. Pearson's correlation coefficient was used to analyze the relationship between pre- and post-dobutamine echocardiographic parameters and the results of cardiopulmonary testing and pro-BNP values.

cardiorespiratória não se suspendeu a medicação do doente.

O doseamento de pro-BNP foi efectuado utilizando o método de electroquimioluminiscência da Roche Elecsys (pg/ml) previamente à realização do ecocardiograma com dobutamina.

*Análise estatística:* Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. Foi efectuado análise de correlação simples (Pearson) entre os parâmetros ecocardiográficos pré- e pós-dobutamina e os valores da prova cardiorespiratória e de pro-BNP.

## RESULTADOS

A média de idades da população estudada foi de  $50,3 \pm 11,5$  anos, sendo nove dts de sexo feminino e 19 de sexo masculino. Todos se encontravam em ritmo sinusal.

A média da fracção de ejeção foi de  $32,1 \pm$

## RESULTS

The mean age of the study population was  $50.3 \pm 11.5$  years; 9 were female and 19 male. All were in sinus rhythm.

Mean ejection fraction was  $32.1 \pm 9.8\%$ , ranging from 14 to 45%. The results of transthoracic echocardiography are given in *Table I*, together with those after dobutamine. With regard to mitral regurgitation, assessed by color Doppler study, 6 patients had none, 17 had mild regurgitation (area of less than  $6 \text{ cm}^2$ ), 4 moderate (between 6 and  $9 \text{ cm}^2$ ), and one severe (more than  $9 \text{ cm}^2$ ). There was an increase in global ejection fraction from 32.1% to 39.3%, and the greatest reduction was observed in end-systolic volume. There was a reduction in mitral regurgitation from  $4.22 \text{ cm}^2$  to  $3.59 \text{ cm}^2$  ( $p = 0.0001$ ). Baseline mitral regurgitation correlated with left atrial dimensions ( $r = 0.42$ ,

### Quadro I

#### Ecocardiografia transtorácica e pós dobutamina: parâmetros avaliados

	Média $\pm$ desvio padrão	
	Basal	Dobutamina
AE - Aurícula esquerda (mm)	46,49 $\pm$ 6,13	43,98 $\pm$ 6,7
VEd - Ventrículo esquerdo diástole (mm)	73,17 $\pm$ 10,79	72,8 $\pm$ 10,86
VEs - Ventrículo esquerdo sístole (mm)	59,45 $\pm$ 11,65	56,02 $\pm$ 12,26
Fenc - Fracção encurtamento (%)	19,9 $\pm$ 6,89	24,05 $\pm$ 6,42
VTD - Volume telediastólico ( $\text{cm}^3$ )	211,23 $\pm$ 92,7	200,47 $\pm$ 89,47
VTS - Volume telessistólico ( $\text{cm}^3$ )	150,06 $\pm$ 84,37	119,5 $\pm$ 74,7
FE - Fracção de ejeção (%)	32,1 $\pm$ 9,8	39,29 $\pm$ 11,03
Fluxo Mitral		
E m/seg.	0,82 $\pm$ 0,26	0,87 $\pm$ 0,29
A m/seg.	0,53 $\pm$ 0,26	0,61 $\pm$ 0,27
E/A	2,18 $\pm$ 1,67	1,86 $\pm$ 1,39
TD - tempo desaceleração msec (milisegundo)	210,8 $\pm$ 103,05	200,3 $\pm$ 77,8
Insuficiência mitral ( $\text{cm}^2$ )	4,2 $\pm$ 3,3	3,59 $\pm$ 3,6

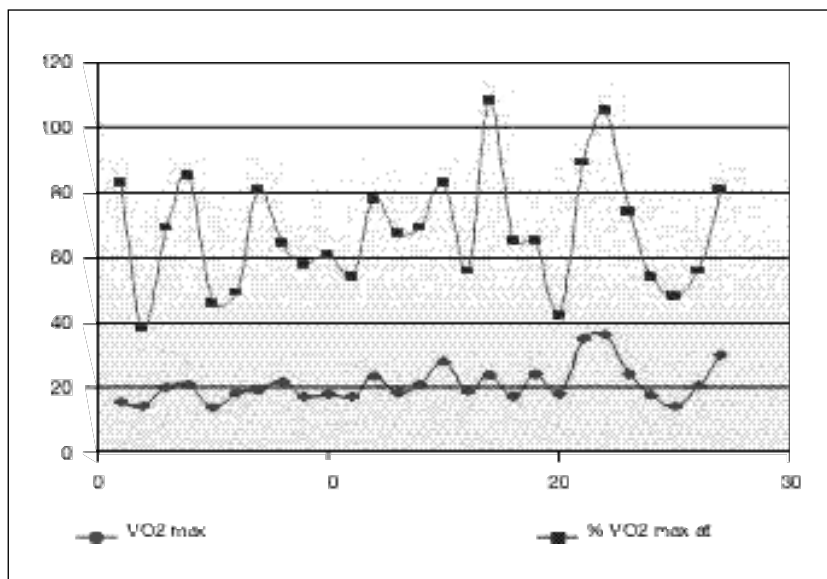
### Table I

#### Parameters assessed by transthoracic echocardiography and after dobutamine

	Mean $\pm$ standard deviation	
	Baseline	Dobutamine
Left atrium (mm)	46.49 $\pm$ 6.13	43.98 $\pm$ 6.7
Left ventricle in diastole (mm)	73.17 $\pm$ 10.79	72.8 $\pm$ 10.86
Left ventricle in systole (mm)	59.45 $\pm$ 11.65	56.02 $\pm$ 12.26
Fractional shortening (%)	19.9 $\pm$ 6.89	24.05 $\pm$ 6.42
End-diastolic volume ( $\text{cm}^3$ )	211.23 $\pm$ 92.7	200.47 $\pm$ 89.47
End-systolic volume ( $\text{cm}^3$ )	150.06 $\pm$ 84.37	119.5 $\pm$ 74.7
Ejection fraction (%)	32.1 $\pm$ 9.8	39.29 $\pm$ 11.03
Mitral inflow		
E m/sec	0.82 $\pm$ 0.26	0.87 $\pm$ 0.29
A m/sec	0.53 $\pm$ 0.26	0.61 $\pm$ 0.27
E/A	2.18 $\pm$ 1.67	1.86 $\pm$ 1.39
Deceleration time (msec)	210.8 $\pm$ 103.05	200.3 $\pm$ 77.8
Mitral regurgitation ( $\text{cm}^2$ )	4.2 $\pm$ 3.3	3.59 $\pm$ 3.6

Fig. 1 Parâmetros das provas cardiorespiratórias distribuídos em gráfico.

Fig. 1 Cardiopulmonary test parameters.



9,8% com valor mínimo de 14 e máximo de 45%. Os resultados do ecocardiograma transtorácico encontram-se na *Quadro 1* sob a forma de média e desvio padrão, assim como os resultados do ecocardiograma após dobutamina. Em relação à insuficiência mitral, seis doentes não apresentavam insuficiência por ecocardiografia Doppler cor, em 17 doentes esta era de grau ligeiro (área inferior a 6 cm<sup>2</sup>), em quatro moderada (área entre 6 e 9 cm<sup>2</sup>) e em um era grave (superior a 9 cm<sup>2</sup>). Houve um aumento da fracção de ejeção global de 32,1% para 39,3%, sendo que o pârmetro que sofreu maior redução foi o volume telessistólico. Quanto à insuficiência mitral houve uma redução da área regurgitante de 4,22 cm<sup>2</sup> para 3,59 cm<sup>2</sup> (p=0,0001). A insuficiência mitral basal correlacionou-se com as dimensões da aurícula esquerda (r=0,42, p=0,02) e a fracção de ejeção (r=-0,37, p=0,05) e a insuficiência mitral pós-dobutamina apenas com a fracção de ejeção pós-dobutamina, de forma inversa, ou seja, quanto pior a resposta inotrópica maior a insuficiência mitral (r=-0,46; p=0,04).

Em relação às provas cardiorespiratórias, a média do consumo máximo teórico de O<sub>2</sub> foi de 20,9 mL/kg/min com valor mínimo de 13,6 e máximo de 36,3. A % do VO<sub>2</sub> máximo atingido foi de 67,7% com valor mínimo de 38 e máximo de 108%, 16 doentes estavam em classe A de Weber, seis em classe B, cinco em classe C e um em classe D (*Fig. 1*).

Compararam-se os parâmetros ecocardiográficos no estádio basal e após

p=0,02) and ejection fraction (r=-0,37, p=0,05), and inversely with EF after dobutamine; in other words, the worse the inotropic response the greater the mitral regurgitation (r=-0,46; p=0,04).

In the cardiopulmonary tests, mean peak VO<sub>2</sub> was 20.9 mL/kg/min, ranging from 13.6 to 36.3. Percentage maximal peak VO<sub>2</sub> attained was 67.7%, ranging from 38 to 108%. Sixteen patients were Weber class A, six class B, five class C and one class D (*Fig. 1*).

Baseline and post-dobutamine echocardiographic parameters were compared with those from cardiopulmonary testing and with pro-BNP values.

There was a correlation between age and peak VO<sub>2</sub>, with r=-0.38 and p=0.049. Of the baseline echocardiographic parameters, only ejection fraction and LA dimensions correlated with peak VO<sub>2</sub>, with r=0.45, p=0.004 and r=-0.49, p=0.014 respectively. After dobutamine, there was a stronger correlation with EF (r=0.59 and p=0.001) and LA dimensions (r=0.56 and p=0.007). There was also a correlation with end-systolic volume, with r=0.45 and p=0.026.

Percentage maximal peak VO<sub>2</sub> attained correlated with baseline LA dimensions and after dobutamine (r=-0.398, p=0.036 and r=-0.674, p=0.002 respectively) and EF after dobutamine (r=-0.389, p=0.04).

Mean pro-BNP was 3149.9 pg/ml, ranging between 137 and 18 385.

There was a statistically significant correlation between pro-BNP values and the echocardiographic parameters referred to

dobutamina com os parâmetros da prova cardiorespiratória e efectuou-se a mesma comparação com os valores de pro-BNP.

Houve correlação entre a idade da população e o consumo máximo teórico de O<sub>2</sub> com  $r = -0,38$  e  $p = 0,049$ . Dos parâmetros da ecocardiografia basal apenas a fracção de ejeção e as dimensões da aurícula esquerda se correlacionaram com o VO<sub>2</sub> máximo com  $r = 0,45$  e  $p = 0,004$  e  $r = -0,49$  e  $p = 0,014$  respectivamente. Após a sobrecarga com dobutamina houve maior correlação com a fracção de ejeção com  $r = 0,59$  e  $p = 0,001$  e com as dimensões da aurícula esquerda com  $r = -0,56$  e  $p = 0,007$ . Obteve-se também correlação com o volume telessistólico com valores de  $r = -0,45$  e  $p = 0,026$ .

Quanto à % do VO<sub>2</sub> máximo atingido, este correlacionou-se quer com a aurícula esquerda basal ( $r = -0,398$  e  $p = 0,036$ ) e pós-dobutamina ( $r = -0,674$  /  $p = 0,002$ ) quer com a fracção de ejeção pós-dobutamina ( $r = -0,389$  /  $p = 0,04$ ).

**Quadro II**  
Correlação encontrada entre os valores de pro-BNP e os vários parâmetros avaliados na ecocardiografia transtorácica e depois de dobutamina

	ETT	ESD
AE (mm)	$r = 0,44$ ( $p = 0,02$ )	$r = 0,57$ ( $p = 0,001$ )
VE sístole (mm)	$r = 0,41$ ( $p = 0,027$ )	$r = 0,41$ ( $p = 0,027$ )
F enc (%)	$r = -0,38$ ( $p = 0,04$ )	$r = -0,57$ ( $p = 0,006$ )
FE (%)	$r = -0,57$ ( $p = 0,001$ )	$r = -0,55$ ( $p = 0,003$ )
VTS (cm <sup>3</sup> )	$r = 0,33$ ( $p = 0,06$ )	$r = 0,55$ ( $p = 0,006$ )

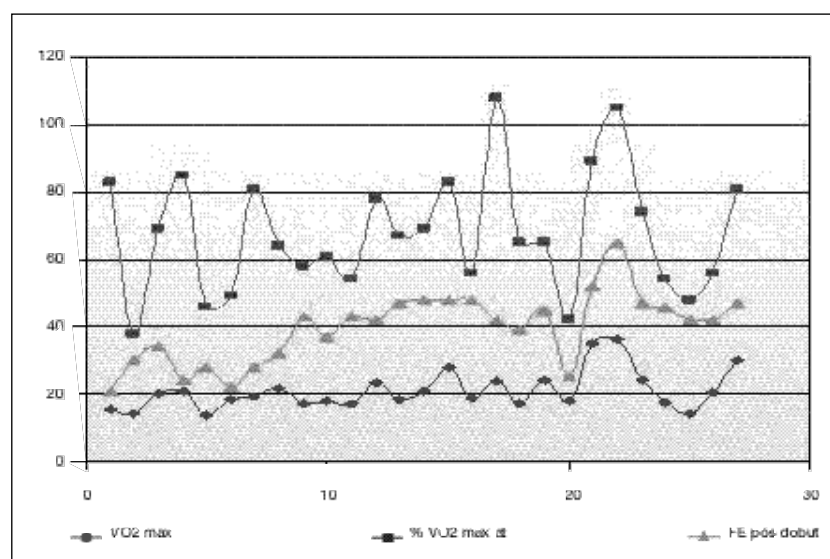
above, LA dimensions and ejection fraction, both on baseline assessment and after pharmacological stress (*Table II*). A statistically significant correlation was also found between pro-BNP values and left ventricular dimensions in systole, shortening fraction and ejection fraction (*Table II*), with a stronger correlation on dobutamine stress echocardiographic study. It can be seen from *Fig. 2*, which illustrates the response of all patients to dobutamine in terms of ejection fraction and peak VO<sub>2</sub> attained during cardiopulmonary testing, that the two curves are fairly similar, patients with lower EF being those with worse results on cardiopulmonary testing.

## DISCUSSION

Idiopathic dilated cardiomyopathy is a primary form of myocardial disease of undetermined cause, and leads to marked left ventricular dilatation, accompanied by increased end-diastolic and end-systolic volume and reduced ejection fraction. Prognosis is

**Table II**  
Correlation between pro-BNP values and various parameters assessed by transthoracic echocardiographic and after dobutamine

	Transthoracic echo	After dobutamine
Left atrium (mm)	$r = 0,44$ ( $p = 0,02$ )	$r = 0,57$ ( $p = 0,001$ )
Left ventricle in systole (mm)	$r = 0,41$ ( $p = 0,027$ )	$r = 0,41$ ( $p = 0,027$ )
Shortening fraction (%)	$r = -0,38$ ( $p = 0,04$ )	$r = -0,57$ ( $p = 0,006$ )
Ejection fraction (%)	$r = -0,57$ ( $p = 0,001$ )	$r = -0,55$ ( $p = 0,003$ )
End-systolic volume (cm <sup>3</sup> )	$r = 0,33$ ( $p = 0,06$ )	$r = 0,55$ ( $p = 0,006$ )



**Fig. 2** Em esquema a relação da fracção de ejeção pós dobutamina com os parâmetros das provas cardiorespiratórias.

**Fig. 2** Correlation between ejection fraction after dobutamine and cardiopulmonary test parameters.

A média do valor de pro-BNP foi de 3149,9 pg/ml, variando entre 137 e 18 385.

Houve correlação estatisticamente significativa entre os valores do pro-BNP e os mesmos parâmetros ecocardiográficos anteriormente referidos – aurícula esquerda e fracção de ejeção, quer na avaliação basal quer após sobrecarga farmacológica (*Quadro II*). Também se obteve significado estatístico entre pro-BNP e dimensões do ventrículo esquerdo em sístole, fracção de encurtamento e fracção de ejeção (*Quadro II*), com melhores índices de correlação no estudo ecocardiográfico após dobutamina. Se observarmos em gráfico a resposta de todos os doentes à dobutamina, através da sua fracção de ejeção e o  $VO_{2max}$  conseguido durante a prova cardiorespiratória, vemos que as duas curvas tem um traçado relativamente semelhante (*Fig. 2*), correspondendo os doentes com pior fracção de ejeção aos doentes com piores provas cardiorespiratórias.

## DISCUSSÃO

A cardiomiopatia dilatada idiopática é uma forma primária de doença miocárdica de causa ainda desconhecida, levando a dilatação acentuada do ventrículo esquerdo com aumento dos volumes telediastólico e telesistólico e redução da fracção de ejeção. O prognóstico é difícil de prever com uma mortalidade aos cinco anos elevada e na ordem dos 50%<sup>(5)</sup>.

Muitos parâmetros ecocardiográficos têm sido empregues para estratificar o prognóstico destes doentes, desde avaliação das dimensões e volumes até parâmetros funcionais (Doppler), contudo exames por vezes muito semelhantes correspondem a doentes com clínica completamente diferente, existindo uma modesta correlação entre insuficiência cardíaca (classes da NYHA) e parâmetros ecocardiográficos<sup>(6)</sup>. Todos estes doentes apresentam dilatação e disfunção ventricular esquerda e apesar destas características se correlacionarem com o prognóstico, outros parâmetros têm sido descritos como importantes, como seja as dimensões da aurícula esquerda<sup>(7)</sup>, existência de regurgitação mitral<sup>(8)</sup>, aumento da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo<sup>(9)</sup> e função ventricular direita<sup>(10)</sup>. Esta quantificação do estadió funcional dos doentes tem sido efectuada com base nas provas cardiorespiratórias e no

difficult to predict; IDCM has a high five-year mortality, around 50%<sup>(5)</sup>.

Various echocardiographic parameters have been used to estimate prognosis in these patients, including measurement of dimensions and volumes and functional capacity as assessed by Doppler echo). However, patients with completely different clinical settings can sometimes have very similar exams and there is only a weak correlation between heart failure as assessed by NYHA class and echocardiographic parameters<sup>(6)</sup>. All such patients present left ventricular dilatation and dysfunction, and while these characteristics correlate with prognosis, some authors consider that other parameters can be used as predictors, such as left atrial dimensions<sup>(7)</sup>, mitral regurgitation<sup>(8)</sup>, increased left ventricular end-diastolic pressure<sup>(9)</sup>, and right ventricular function<sup>(10)</sup>. Assessment of patients' functional status has been done on the basis of cardiopulmonary testing and peak oxygen consumption, and it has been demonstrated that values below 14 ml/kg/min indicate cardiac transplantation<sup>(11)</sup>. However, although cardiopulmonary exercise testing is the gold standard in assessing and stratifying patients with IDCM, no correlation has been found between baseline ejection fraction and peak  $VO_2$ <sup>(12)</sup>. This is because oxygen consumption is a noninvasive measure of cardiac output in response to exercise and is related to the existence of contractile reserve. Other factors are also involved, such as the vasodilatory capacity of the circulation, metabolic capacity of skeletal muscle, pulmonary function, weight, gender and age<sup>(12)</sup>.

In patients with chronic heart failure, myocardial contractile response to dobutamine is diminished due to the desensitization of beta receptors arising from chronic adrenergic stimulation, and these changes are more marked in idiopathic than in ischemic dilated cardiomyopathy<sup>(13)</sup>. The strength of the response to dobutamine appears to be proportional to the severity of left ventricular dysfunction, and the differing response of each patient means that the disease evolves differently. Some studies have shown that myocardial contractile response to dobutamine has prognostic value<sup>(2, 14, 15)</sup>; however, these included only a small number of patients and much remains to be



consumo máximo de  $O_2$ , tendo sido demonstrado que valores inferiores a 14 ml/kg/min corresponderiam a doentes com indicação para transplante cardíaco<sup>(11)</sup>. Contudo e apesar da prova cardiorespiratória ser o *gold-standard* na avaliação e estratificação destes doentes, não existe correlação entre a fracção de ejeção basal e o consumo máximo de  $VO_2$ <sup>(12)</sup>, tal facto deve-se a que o consumo de  $O_2$  é uma medida não invasiva da resposta ao esforço do débito cardíaco estando portanto relacionado com a existência de reserva contráctil. Outras variáveis estão também implicadas como seja a capacidade vasodilatadora da circulação, capacidade metabólica do músculo esquelético, função pulmonar, peso, sexo e idade<sup>(12)</sup>.

Nos doentes com insuficiência cardíaca crónica, a resposta contráctil do miocárdio à dobutamina está diminuída como resultado duma dessensibilização dos receptores beta devido à activação adrenérgica crónica<sup>(13)</sup>. Estas alterações dos receptores beta são mais marcadas na cardiomiopatia dilatada idiopática que na cardiopatia isquémica em fase dilatada<sup>(13)</sup>. A magnitude da resposta à dobutamina parece ser proporcional à gravidade da disfunção ventricular esquerda, e a resposta heterogénea de cada doente, traduziria estadios evolutivos diferentes da mesma doença. Alguns trabalhos surgiram, demonstrando que a resposta contráctil do miocárdio à dobutamina teria importância prognóstica<sup>(2, 14, 15)</sup>, contudo os estudos realizados, envolvem um pequeno número de doentes e muito permanece por esclarecer, nomeadamente sobre que parâmetros ecocardiográficos utilizar. Poucos trabalhos<sup>(1, 12)</sup> demonstram existir correlação entre a ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina e a capacidade ao esforço e sempre analisando a existência de reserva contráctil, neste trabalho analisámos também outros parâmetros durante a ecocardiografia com dobutamina e quais os que estariam relacionados com a tolerância ao esforço.

Encontrámos uma fraca correlação entre o consumo máximo de  $O_2$  e a idade, facto já descrito noutros trabalhos. Obtivemos uma fraca correlação com a fracção de ejeção em repouso, tendo esta aumentado quando avaliada pós-dobutamina, o que significa que a resposta à dobutamina é uma avaliação mais funcional, e que poderá ter implicações terapêuticas,

clarified, particularly which echocardiographic parameters to use. Few studies<sup>(1, 12)</sup> have demonstrated a correlation between dobutamine stress echocardiography and exercise capacity, together with analysis of contractile reserve; in the present study, we also assessed other parameters during dobutamine echocardiography, and determined which were related to exercise tolerance.

We found a weak correlation between peak oxygen consumption and age, which has been reported in other studies. The correlation with ejection fraction at rest was also weak but was stronger after dobutamine, which means that response to dobutamine provides a better assessment of functional capacity; this may have therapeutic implications, by helping to select patients for either medical therapy or cardiac transplantation. End-systolic volume after dobutamine also correlated with peak  $VO_2$  and one study<sup>(2)</sup> has reported that values above 150 ml are associated with worse prognosis and indication for transplantation. The correlation found between oxygen consumption and left atrial dimensions is probably related to left ventricular end-diastolic pressures, patients with higher pressures having lower cardiopulmonary capacity.

We also compared baseline and post-dobutamine echocardiographic findings with pro-BNP, a peptide that has been widely reported as associated with heart failure, levels of which can be used to monitor the disease's evolution and response to therapy<sup>(16)</sup>. Certain baseline echocardiographic parameters showed a correlation with pro-BNP (dimensions of left atrium and of left ventricle in systole, shortening fraction, ejection fraction and end-systolic volume), some of which showed a stronger correlation after pharmacological stress. Although no mention was found in the literature, it seems logical that patients with greater contractile reserve, and hence greater capacity for therapeutic response, would have lower levels of this peptide; however, the size of our study population did not enable conclusions to be drawn in this respect and further studies with a larger number of patients would be required to confirm this assumption.

In conclusion, dobutamine stress echocardiography provides additional information to conventional echocardiography, since it enables assessment of contractile reserve and hence of a

ajudando na selecção de doentes, para terapêutica médica ou transplante cardíaco. O volume telessistólico pós-dobutamina também se correlacionou com o consumo máximo de O<sub>2</sub>, um trabalho<sup>(2)</sup> refere que volumes telessistólicos pós-dobutamina superiores a 150 ml estariam associados a pior prognóstico e indicação para transplante. A correlação encontrada entre consumo de O<sub>2</sub> e dimensões da aurícula esquerda, provavelmente estará relacionada com as pressões telediastólicas do ventrículo esquerdo, doentes com maiores pressões telediastólicas terão menor capacidade cardiorespiratória.

Comparámos os achados da ecocardiografia basal e pós-dobutamina também com o pro-BNP, um péptido amplamente descrito como estando associado à insuficiência cardíaca e inclusivamente como monitorização da evolução e avaliação da terapêutica na insuficiência cardíaca<sup>(16)</sup>. De todos os parâmetros avaliados verificámos que vários parâmetros na ecocardiografia basal tinham correlação com o pro-BNP (dimensões da aurícula esquerda, do ventrículo esquerdo em sístole, fracção de encurtamento e de ejeção e volume telessistólico) melhorando a correlação de alguns destes parâmetros após estimulação farmacológica. Apesar de nada encontrarmos na literatura, parece de algum modo lógico, que doentes que demonstrem uma maior reserva contráctil, logo com maior capacidade de resposta terapêutica estariam associados a valores menos elevados deste péptido, contudo o tamanho da população estudada não permite tirar mais conclusões e estudos posteriores com maior número de doentes seriam necessários para confirmação destas suposições.

Em conclusão: A ecocardiografia de sobrecarga com dobutamina fornece informação adicional em relação à ecocardiografia convencional, pois permite-nos avaliar a existência de reserva contráctil, possibilitando dessa forma uma avaliação mais funcional do doente; a correlação deste método com as provas cardiorespiratórias é notória através da análise de vários parâmetros; assim a doentes com

patient's functional capacity. There is a good correlation between various parameters assessed by this method and by cardiopulmonary testing; for example, patients with a better inotropic response and greater improvement in ejection fraction have greater exercise tolerance. Based on the small sample presented here, we believe that this method should be included in assessment of patients with dilated

Pedidos de separatas para:  
Address for reprints:

ANA GALRINHO  
Hospital de Santa Marta  
Serviço de Cardiologia  
Rua de Santa Marta, 50  
1160-024 LISBOA – PORTUGAL  
E-mail: galrinho.borges@mail.telepac.pt

**BIBLIOGRAFIA / REFERENCES**

1. Scrutinio D, Napoli V, Passantino A, Ricci A, Lagioia R, Rizzon P. Low-dose dobutamine responsiveness in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to exercise capacity and clinical outcome. *Eur Heart J* 2000;21:927-34.
2. Drozd J, Krzeminska-Pakula M, Plewka M, Ciesielczyk M, Kasprzak J. Prognostic value of low-dose dobutamine echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002;121:1216-22.
3. Pérez-Paredes M, Carnero A, Giménez D et al. Predictors of myocardial contractile reserve in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. An echo-stress dobutamine study. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:995-1000.
4. Bountiokos M, Doorduijn JK, Roelandt JR et al. Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4: 300-5.
5. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47:525-31.
6. van der Broek S, van Veldhuiden D, Graeff P, Landsman M, Hillege F, Lie K. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:359-63.
7. Gradman A, Deedwania P, Cody R et al. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure: the Captopril-Digoxin Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:564-70.
8. Ren JF, Kotler MN, DePace NL et al. Two-dimensional echocardiographic determination of left atrial emptying volume: a noninvasive index in quantifying the degree of nonrheumatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1983;2: 729-36.
9. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ et al. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;13: 327-36.
- 10- Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.
11. Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds L, Wilson J. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86.
- 12- Gudjonsson T, Rahto P. Relation of "inotropic reserve" to functional capacity in heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89: 1057-61.
13. Bristow MR, Gilbert EM. Improvement in cardiac myocyte function by biological effects of medical therapy: a new concept in the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl F): F20-F31.
14. Kitaoka H, Takata J, Yabe T, Hitomi N, Furuno T, Doi YL. Low dose dobutamine stress echocardiography predicts the improvement of left ventricular systolic function in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1999;81:523-7.
- 15- Neskovic A, Otasevic P. Stress-echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: instructions for use. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:3.
- 16- Denus S, Pharand C, Williamson DR. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest* 2004;125: 652-68.

## XXII World Congress of the International Union of Angiology

Lisbon, 24-28 June 2006