

NEWS: ARTIGOS CETRUS

Ano V – Edição 48 – Agosto 2013

**Ecocardiografia sob Estresse
Farmacológico com Dobutamina
em Baixa Dose Associada a
Exercício Isométrico e Atropina
Precoce – Relato da Experiência
com Novo Protocolo***

Ecocardiografia sob Estresse Farmacológico com Dobutamina em Baixa Dose Associada a Exercício Isométrico e Atropina Precoce – Relato da Experiência com Novo Protocolo*

* Trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular, realizado em Belo Horizonte-MG, Brasil, 2010 e no Congresso ECOSIAC (Sociedade Interamericana de Cardiologia), Santiago, Chile, 2011

AUTOR

Oscar Francisco Sanchez-Osella¹, Wilson Alves Arraes², Ronaldo Lobato Cardoso², Marcelo Barbosa Luckemeyer Melo³, Graziela Prince de Oliveira Carranza⁴, Thiago Barroso Cassar Silva⁵

1. Médico. Doutor em Medicina, Especialista em Medicina Interna e Cardiologia, Habilitação em Ecocardiografia pelo DIC-SBC. ISO (Instituto Sanchez Osella de Cardiologia). Brasília-DF. Brasil-BR. Correspondência: Oscar Francisco Sanchez Osella SMHN Qd 02 Bl "C" 15º Andar Sala 1515 Edifício Dr. Crispim 70.710-149 Brasília – DF – Brasil – BR Telefones: (61) 3326-1162 e (61) 9981-0818 oscarsanchezosella@gmail.com
Professor dos cursos de Ecocardiografia do Cetrus 2. Médicos. Especialistas em Cardiologia. ISO (Instituto Sanchez Osella de Cardiologia) e Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Brasília-DF. Brasil-BR. 3. Médico. Especialista em Cardiologia. ISO (Instituto Sanchez Osella de Cardiologia) e HUB (Hospital Universitário de Brasília). Brasília-DF. Brasil-BR. 4. Médica. Pós-Graduada Lato Sensu em Ecocardiografia. ISSO (Instituto Sanchez Osella de Cardiologia). Brasília-DF. Brasil-BR. 5. Médico. Especialista em Medicina Intensiva. ISSO (Instituto Sanchez Osella de Cardiologia). Brasília-DF. Brasil-BR.

INSTITUIÇÃO

Publicado na Revista Brasileira de Ecocardiografia e Imagem Cardiovascular - Ed. 2013;26(2):98-104

RESUMO

Introdução: A ecocardiografia com estresse farmacológico com dobutamina (EEF-Db) oferece perfil de segurança satisfatório; contudo, eventos adversos sérios podem ocorrer, predominantemente, derivados da condição clínica. EEF-Db apresenta maior incidência de complicações do que o estresse físico, o que leva a supor que quanto menor a dose de dobutamina utilizada menor o risco. **Objetivo:** Relatar a experiência em EEDbt com novo protocolo. **Método:** Exames de EEDbt foram realizados com protocolo diferenciado pela administração de dobutamina, em baixa dose, associada, precocemente a exercício isométrico contínuo e atropina. Foram selecionados 156 pacientes (pac) referidos para avaliação de isquemia, com visibilidade miocárdica adequada, que não apresentavam, em condições basais, alterações da contratilidade nem valvopatias significativas e divididos em 2 grupos. GrFem, 76 pac do sexo feminino, com idade média de 59 (+-14) anos e GrMasc, 80 pac do sexo masculino, com idade de 54(+ -13)anos. **Resultados:** No total de pacientes, a dose máxima de dobutamina utilizada foi 5mcg/Kg/minuto em 5pac(3,2%); 10mcg/Kg/minuto em 83pac(53,2%); 15mcg/Kg/minuto em 62 pac (3 9.7%) e 20mcg/Kg/minuto em 6 pac (3,9%). Não foi necessária a utilização das doses de 30 e 40mcg/kg/minuto, sendo que 96,1% dos pac atingiram os critérios de interrupção com dose igual ou inferior a 15mcg/kg/min. Não foi adicionada atropina em 30 pac (39,5%) do GrFem; e em 8 pac (10%) do GrMasc. Em 2 pac, o teste foi ineficaz por resposta cronotrópica, acentuadamente baixa pelo uso de betabloqueador. **Conclusões:** A realização do EEDbt com novo protocolo, permitiu atingir os objetivos do exame, com baixa dose de dobutamina e com complicações pouco expressivas.

Descritores: Ecocardiografia sob Estresse, Exercício, Dobutamina, Atropina

INTRODUÇÃO

A ecocardiografia com estresse farmacológico (EEF) é um método diagnóstico que firmou seu valor ao longo do tempo, sendo largamente usado nos laboratórios de ecocardiografia.

Sua principal indicação é a detecção de isquemia miocárdica. Está também indicado na estratificação de risco em portadores de coronariopatia crônica, pós-infarto do miocárdio ou pacientes candidatos à cirurgia vascular, avaliação da viabilidade miocárdica e reserva contrátil na disfunção ventricular e, também, nas valvopatias, quando existirem dúvidas quanto à repercussão hemodinâmica, embora nestes casos seja preferível o estresse físico¹⁻³.

O exercício físico como agente estressor, seja em bicicleta ou esteira ergométrica, tem sido pouco utilizado no Brasil, ficando restrito a reduzido número de centros, embora se trate de uma técnica mais fisiológica e com menor incidência de intercorrências, quando comparada ao estresse farmacológico. Alguns pacientes apresentam limitações para a realização de exercícios, nesses casos, então, o estresse farmacológico surge como opção.

Como agente estressor, podem ser utilizados diversos fármacos. Em nosso meio, a dobutamina e o dipiridamol são os mais utilizados, ambos com acurácia semelhante. O dipiridamol está contraindicado em pacientes com pneumopatia pela sua potencialidade para provocar broncoespasmo, tendo seu efeito neutralizado pelo uso de xantinas como a aminofilina. Por outro lado, a dobutamina, pelo seu efeito adrenérgico, potencializa o aparecimento de arritmias, tendo seu uso limitado em pacientes que as apresentem. Contudo é a droga de escolha para análise da viabilidade miocárdica, utilizando baixa dose⁴⁻⁸. Ambas as substâncias são complementares, ficando a escolha condicionada aos objetivos do exame e às características do paciente⁵. Não menos importante é a experiência da equipe médica, também determinante pela escolha do agente estressor.

A principal limitação da ecocardiografia é a dependência de uma janela acústica favorável para a visualização de todos os segmentos miocárdicos, o que restringe a sua utilização em um reduzido número de pacientes. Esta limitação pode ser compensada pelo uso de agentes de contraste ultrassônico, atualmente, não disponíveis em nosso meio para uso clínico.

O protocolo mais utilizado para EEF com dobutamina (EEF-Db) consiste em administrar o medicamento em doses progressivas, iniciando com 5mcg/kg/min, aumentando para 10, 20, 30 e 40mcg/kg/min. Não sendo atingida a frequência submáxima com a dose plena de Dobutamina, associa-se atropina, iniciando com 0,25mg por minuto, até o máximo de 1mg⁹ (Figura 1).

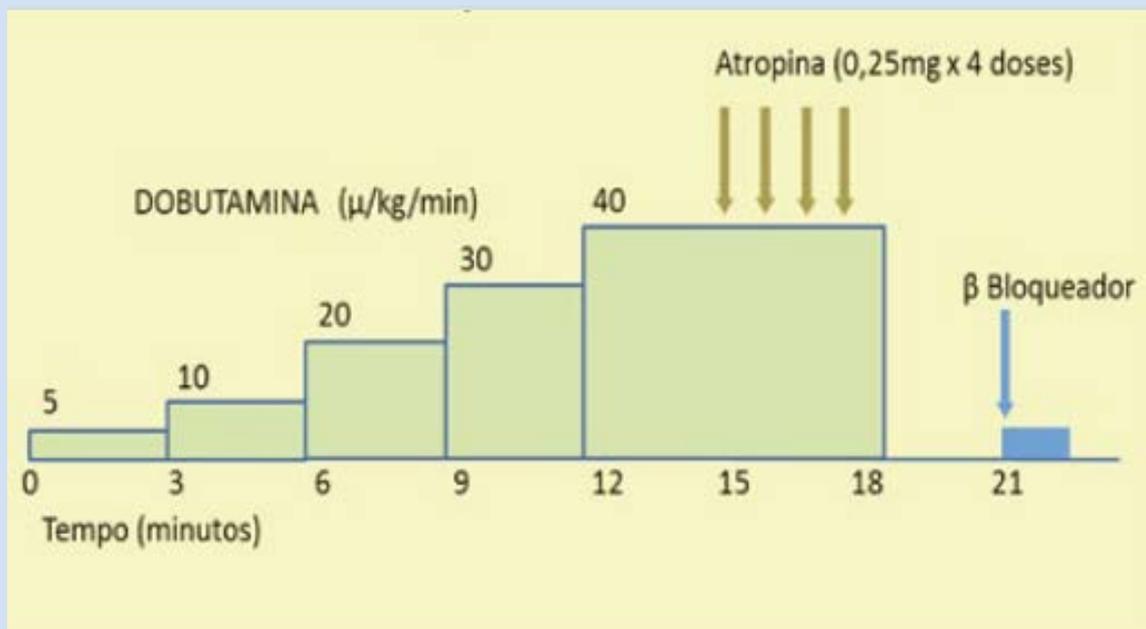


Figura 1: Protocolo Clássico Dobutamina-Atropina

Atropina aumenta a sensibilidade dos testes com dobutamina, no diagnóstico de doença coronária, em pacientes que fazem uso de betabloqueadores e naqueles que apresentam lesão uniarterial.¹⁰

Na maioria dos centros, existe tendência a utilizar a atropina em forma precoce, a partir da dose de dobutamina de 20mcg/kg/min (Figura 2).

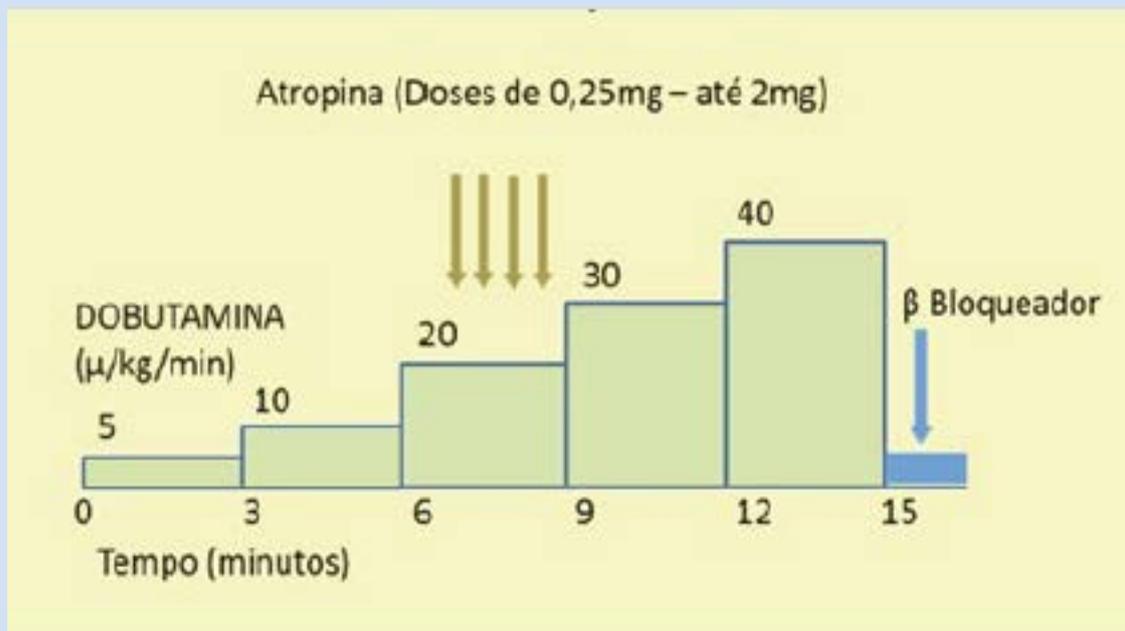


Figura 2: Protocolo Dobutamina-Atropina Precoce

Nesse protocolo, no pico do estresse, administra-se metoprolol intravenoso, com o qual, além de reduzir a frequência cardíaca rapidamente, aumenta a sensibilidade para detecção de isquemia, conforme descrito por Mathias, et al.⁶

San Román et al.⁷ propuseram, para pacientes de baixo risco, um protocolo acelerado de dobutamina, iniciando com 20mcg/kg/min, durante 3 minutos, aumentando para 40mcg/kg/min, seguido de uma dose única de atropina de mg. O protocolo foi considerado seguro, nesse grupo de pacientes, com nível de complicações semelhantes aos protocolos convencionais.

Mertes, et al.⁸, em 1993, utilizaram um protocolo com dose máxima de dobutamina de 50mc/kg/min, avaliando a segurança em 1.118 pacientes. Os resultados mostraram que a dose era segura, não apresentando maior índice de complicações do que a dose máxima de 30mcg/kg/min.

EEF-Db oferece perfil de segurança satisfatório, contudo eventos adversos sérios podem ocorrer. De acordo com levantamentos da European Association of Echocardiography⁹, em um total de 64.542 pacientes (pac), submetidos a EEF-Db, foram relatadas as seguintes complicações maiores: taquicardia ventricular 40 pac; fibrilação ventricular 10 pac; infarto agudo do miocárdio 5 pac; isquemia prolongada 2 pac; hipotensão arterial severa 8 pac; assistolia 1 pac e morte 5 pac. De acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography¹⁰, estima-se a ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou fibrilação ventricular em 1 a cada 2.000 exames, o que representa uma incidência mais elevada do que na série antes referida.

No caso do EE-Db, as complicações podem ocorrer durante a infusão ou após a sua interrupção¹¹. Por esse motivo, recomenda-se a observação do paciente por um período de 30 a 40 minutos após a conclusão do teste. Na avaliação eletrocardiográfica com Holter, não foi detectado aumento no índice de arritmias ou isquemia após esse período¹².

Para atingir a frequência submáxima utilizando o protocolo convencional, a maioria dos pacientes requer a administração de dobutamina nas doses mais elevadas de 30 a 40mcg/kg/min, associada à atropina.

Pacientes com glaucoma ou retenção urinária, têm contraindicado o uso de atropina, o que limita os resultados do EEF-Db nesses casos, quando não atingida a frequência cardíaca preconizada. A incidência de arritmias graves não foi correlacionada à dose utilizada, tendo maior correlação com o grau de isquemia, presença de miocardiopatia prévia ou arritmias de base⁸.

Como apontado, o EEF-Db apresenta maior incidência de complicações do que o estresse físico, o que leva a supor que quanto menor a dose de dobutamina utilizada menor o risco.

Embora o índice de complicações no EEF-Db seja baixo, toda medida que venha a reduzir sua incidência será bem-vinda e, nesse contexto, a utilização de baixas doses de dobutamina seria desejável.

Neste trabalho, relata-se a experiência em EEDbt com novo protocolo, diferenciado pela administração de dobutamina em baixa dose, associada precocemente a exercício isométrico contínuo e atropina.

MÉTODOS

1) Casuística

Foram selecionados 156 pacientes (pac) referidos para avaliação de isquemia, sem contraindicação para o uso de atropina, com visibilidade miocárdica adequada e que não apresentavam, em condições basais, alterações da contratilidade nem valvopatias significativas, sendo divididos em 2 grupos, GrFem, 76 pac do sexo feminino, com idade média de 59(+14) anos e GrMasc, 80 pac do sexo masculino, com idade de 54(+13)anos.

2) Protocolo

Os exames foram realizados com o paciente em decúbito lateral esquerdo, administrando os fármacos e realizando os controles pressóricos no braço direito. O braço esquerdo ficou livre, sendo utilizado para a realização do exercício.

Inicialmente foi realizado o exame basal com a captura das imagens correspondentes, de acordo com os critérios da ASE American Society of Echocardiography¹⁰. A seguir, foi iniciada dobutamina na dose de 5mcg/kg/min, a qual foi mantida durante 3 minutos. A dose foi incrementada para 10mcg/kg/min, utilizando-se, a seguir, uma dose intermediária de 15mcg/kg/min, seguida das doses de 20, 30 e 40mcg/kg/min, com intervalos de 3 minutos. A partir de 10mcg/kg/min, foi iniciado o exercício isométrico, o qual foi mantido até o final do período de estresse. A resposta de elevação de frequência foi observada durante os primeiros dois minutos de exercício. Quando houve baixa resposta cronotrópica, no terceiro minuto, foi iniciada atropina na dose de 0,5mg por minuto, até completar 2mg.

Note-se que, ao iniciar a dose de dobutamina de 15mcg/kg/min, na sequência, o paciente recebeu a segunda dose de atropina, que foi repetida com intervalos de um minuto até a quarta dose, administrada ainda dentro da mesma etapa de infusão de dobutamina (Figura 3).

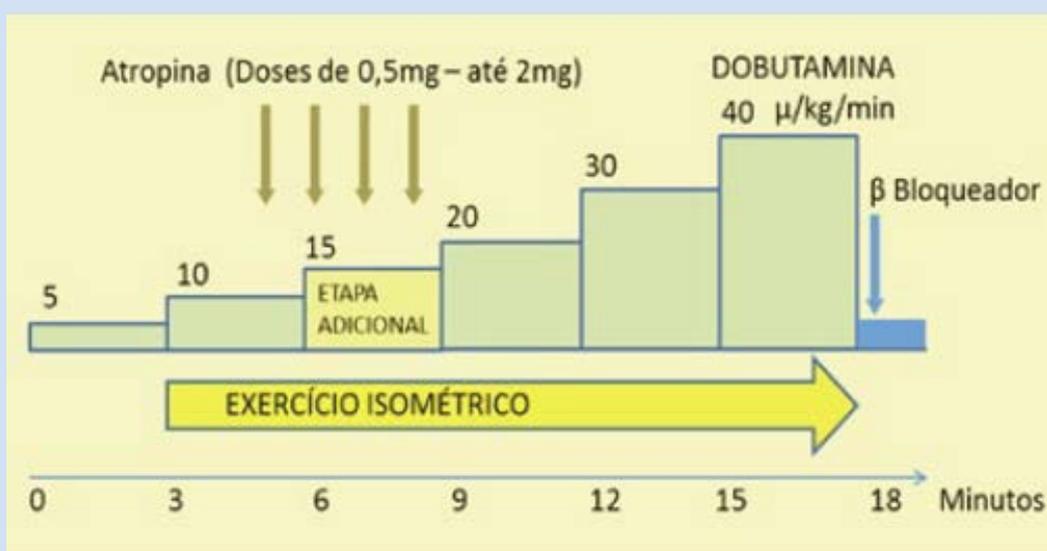


Figura 3: Novo Protocolo: Dobutamina - Exercício Isométrico Atropina Precoce

O exercício isométrico consistiu na compressão com a mão, de uma bola de borracha do tipo utilizado em fisioterapia, com diâmetro variável de 5 a 7cm. Previamente, o paciente escolheu entre diferentes bolas com três níveis crescentes de resistência, a que melhor adaptava-se às suas características e força. Durante o teste, o exercício isométrico foi contínuo e com intensidade máxima, realizando pequenos intervalos quando apresentava fadiga muscular.

Quando as condições do paciente permitiram, em alguns casos, foi utilizada uma segunda bola para exercício com a mão direita, como estímulo adicional. O estresse foi interrompido quando atingida a frequência cardíaca submáxima, foram detectados sinais de isquemia, surgiram arritmias significativas, ou elevação acentuada da pressão arterial. No pico do estresse foi administrado dometropolol intravenoso na dose de 5mg.

Neste trabalho, além da avaliação da contratilidade, foi realizado mapeamento de fluxo a cores, com medição de gradientes intracavitários com Doppler contínuo.

RESULTADOS

No total de pacientes, a dose máxima de dobutamina utilizada foi 5mcg/Kg/minuto em 5 pac (3,2%); 10mcg/Kg/minuto em 83 pac (53,2%); 15mcg/Kg/minuto em 62 pac (39,7%) e 20mcg/Kg/minuto em 6 pac (3,9%). Não foi necessária a utilização de doses mais elevadas de 30 e 40mcg/kg/minuto, sendo que 96,1% dos pac atingiram os critérios de interrupção com dose igual ou inferior a 15mcg/kg/min (Tabela 1).

Tabela 1

Doses de dobutamina:	GrFem (76pac)		GrMasc (80pac)	
	Nºpac.	%	Nºpac	%
5mcg/Kg/minuto	5	6,6		
10mcg/Kg/minuto	45	59	38	47,5
15mcg/Kg/minuto	24	31,6	38	47,5
20mcg/Kg/minuto	2	2,6	4	5

No GrFem foi utilizada Atropina em 46 pac (60,5%), não sendo necessária sua utilização em 30 pac (39,5%), por terem atingido os critérios de interrupção somente com dobutamina associada ao exercício isométrico. No GrMasc atropina foi utilizada em 72 pac (90%), não sendo necessária em 8 pac (10%).

Em 1pac de cada grupo, o teste foi ineficaz por resposta cronotrópica acentuadamente diminuída, devido ao uso de betabloqueador, embora com dose plena de atropina. Por esse motivo, os testes foram interrompidos na dose de 20mcg/kg/min de dobutamina. Pressão arterial hiper-reativa foi apresentada por 12 pacientes, determinando interrupção do estresse em 1 caso. Nenhum paciente apresentou queda da pressão arterial. Presença de gradiente intraventricular significativo foi detectada em 15 pacientes (9,6%), sendo 7 pac do GrFem e 8 pac de GrMasc.

O estresse foi interrompido por arritmia ventricular frequente em 4 pacientes. Não houve episódios de taquicardia ventricular sustentada nem fibrilação ventricular (Tabela 2).

Tabela 2

RESULTADOS	GrFem(76pac)	GrMasc(80pac)
	Nº pac.	Nº pac.
Sem isquemia	58	59
Ineficaz	1	1
Isquêmicos por alteração segmentar	10	7
Isquêmicos pelo ECG sem alteração segmentar	4	11
Interrompido por pressão arterial hiperreativa	0	1
Interrompidos por arritmia	3	1
Total	76	80
Detecção de gradiente pico intraventricular de 35 a 55mmHg	7	8

DISCUSSÃO

Dobutamina promove a elevação da frequência cardíaca pela estimulação de receptores adrenérgicos de tipo Alfa1, Beta1 e Beta2, aumentando o consumo de oxigênio. A elevação da pressão arterial é menor do que a apresentada com exercício, podendo provocar hipotensão.

A estimulação simpática também promove o aumento da contratilidade. A condição hiperdinâmica, assim induzida, pode provocar o aparecimento de gradientes intracavitários no ventrículo esquerdo, como foi descrito por Camarozano et al.¹³. Esses autores encontraram gradientes significativos com doses de dobutamina superiores a 20mcg/kg/min, sendo progressivos e proporcionais às quantidades administradas.

No presente trabalho, foram detectados gradientes intracavitários em 7 pac do GrFem e 8 pac de GrMasc, sendo a dose máxima de dobutamina de 20mcg/kg/min. Os gradientes de picoinstantâneo, nesses pac, variaram de 35mmHg a 55mmHg. A significância clínica destes gradientes é incerta¹³.

Os exercícios físicos podem ser caracterizados em dois tipos principais: exercícios dinâmicos ou isotônicos, em que há contração muscular seguida de movimento articular, e exercícios estáticos ou isométricos, em que há contração muscular sem movimento articular¹⁴.

O exercício isométrico, como o utilizado neste trabalho, promove aumento da frequência cardíaca com manutenção ou até redução do volume sistólico, com pouco aumento do débito cardíaco. Em compensação, a resistência vascular periférica aumenta, significativamente, elevando a pressão arterial. A contração muscular contínua, no exercício isométrico de intensidade máxima, provoca redução do fluxo arterial no músculo contraído, com o conseqüente acúmulo de metabólitos, estimulação de quimiorreceptores e aumento significativo da atividade simpática¹⁴.

A magnitude da estimulação simpática no exercício isométrico depende da intensidade do exercício, sua duração e o volume da massa muscular envolvida. A estes fatores, devemos acrescentar a adaptação muscular ao esforço, que será inversamente proporcional ao estímulo simpático, ou seja, quanto menor a adaptação muscular, maior a estimulação adrenérgica.

Neste estudo, o exercício foi realizado pela musculatura do antebraço esquerdo. Embora a massa muscular envolvida não seja grande, na maioria dos pacientes a adaptação ao exercício dessa massa muscular é baixa, principalmente por tratar-se do braço esquerdo, o qual é menos utilizado na população, predominantemente destra, e porque a população estudada habitualmente apresenta elevado índice de sedentarismo.

A baixa adaptação muscular ao exercício tem grande importância na obtenção da estimulação simpática adequada e na necessidade consequente de menor dose de dobutamina e atropina. Reforçando esta afirmação, as pacientes do sexo feminino necessitaram menor dose de dobutamina para atingir os objetivos do teste, por apresentar menor adaptação muscular do que o sexo masculino. Além disso, no grupo feminino, 40% das pac atingiram os critérios de interrupção sem utilizar atropina, enquanto que no grupo masculino a percentagem sem atropina foi de 8%. Contribui para esses achados o fato de o grupo feminino ter idade discretamente maior do que o masculino, e em consequência, frequência submáxima menor.

É necessário destacar que para que o exercício seja eficiente, deverá ser de intensidade máxima, contínuo e com o mínimo possível de interrupções para aliviar a fadiga. Dessa forma, produzir-se-á o estímulo simpático máximo, devido ao acúmulo de metabolitos no músculo utilizado, o que será percebido pelo paciente como fadiga muscular.

O efeito adrenérgico do exercício isométrico é potencializado pelo bloqueio parassimpático produzido pelo uso de atropina e a consequente liberação simpática. O efeito farmacológico da atropina decai rapidamente, sendo necessário repetir a administração minuto a minuto conforme o protocolo.

Neste trabalho, contudo, em um pac de cada grupo, o teste foi ineficaz por resposta cronotrópica acentuadamente diminuída, devido ao uso de betabloqueador, embora fosse administrada a dose plena de atropina. Nos dois casos, os testes foram interrompidos na dose de 20mcg/kg/min de dobutamina, por entender que doses mais elevadas poderiam aumentar os riscos sem significativa elevação da frequência cardíaca.

A combinação da estimulação simpática produzida pelo exercício isométrico, juntamente com o bloqueio parassimpático produzido pelo uso de atropina, mostrou-se eficaz na redução da dose total de dobutamina, quando comparado aos protocolos habituais. Tal afirmação fica evidente ao considerar que 96,1% dos pacientes atingiram os critérios de interrupção com dose igual ou inferior a 15mcg/kg/min de dobutamina, e apenas 3,9% utilizaram 20mcg/Kg/min, não sendo utilizadas doses mais elevadas de 30 e 40mcg/kg/min, feita a ressalva nos dois casos supramencionados.

Sunyaonet al.¹⁵ utilizaram o exercício isométrico durante EE-Db a partir da dose de dobutamina de 20mc/kg/min, porém o exercício foi de baixa intensidade e limitado a 4 minutos de duração. Não houve administração simultânea de atropina, a qual quando necessária, foi administrada tardiamente, após a dose de 40mc/kg/min de dobutamina.

San Román, et al.⁷, em 2008, propuseram um protocolo acelerado de dobutamina, iniciando com 20mcg/kg/min, durante 3 minutos, aumentando para 40mcg/kg/min, seguido de uma dose única de atropina de 1mg. O protocolo teve uso restrito a pac de baixo risco, sendo considerado seguro nessas condições, com nível de complicações semelhantes aos protocolos convencionais.

Mertes, et al.⁸, em 1993, utilizaram um protocolo com dose máxima de dobutamina de 50mc/kg/min, avaliando a segurança em 1.118 pac, com variados perfis de patologia, inclusive com antecedentes de revascularização miocárdica ou infarto prévio. Há que se enfatizar que os pac mantiveram suas medicações habituais, sendo que 639 recebiam antianginosos, incluindo combinações variáveis de betabloqueadores, com nitratos de ação prolongada e antagonistas dos canais de cálcio. A manutenção da medicação certamente terá exercido um efeito protetor reduzindo complicações. As arritmias mais importantes foram episódios de taquicardia ventricular não sustentada, em 40 pac (3,5%), somente um exigindo intervenção farmacológica. Todos os episódios ocorreram com doses elevadas de dobutamina, sendo em média de 38 + - 7mcg/kg/min. Os resultados foram considerados seguros pelos autores.

As doses baixas de dobutamina utilizadas, no protocolo proposto, levantam a expectativa de menor número de complicações, embora a falta de grupo controle e o numero pequeno de pacientes não permitam uma conclusão definitiva.

Não foram encontrados, na literatura, publicações que apresentem protocolo semelhante ao proposto. Assim sendo, esta é, segundo nosso conhecimento, a primeira publicação utilizando EE-Db associado precocemente com exercício isométrico e administração simultânea de atropina.

Limitações do estudo

O número relativamente pequeno de pacientes não permite conclusões definitivas. É importante salientar que o teste com o protocolo proposto é factível, mas não foi definido se o menor estímulo simpático mimético pela dobutamina pode associar-se com diminuição da sensibilidade do teste, já que não foi realizada angiografia coronária. Quanto à incidência de complicações, não é possível comparar com outros protocolos em outros trabalhos, porque o numero de pacientes é pequeno, a amostra é selecionada (não foram incluídos pacientes com disfunção ventricular global ou segmentar) e, também, não há grupo controle com protocolo habitual. Este trabalho deve ser considerado uma experiência inicial que requer a inclusão de maior numero de exames.

CONCLUSÕES

A realização do EE-Db associado precocemente com exercício isométrico e administração simultânea de atropina, permitiu atingir os objetivos do exame, com doses baixas de dobutamina, quando comparada aos protocolos habituais, apresentando baixa incidência de complicações.

REFERÊNCIAS

1. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Peterson ED, et al. Appropriateness criteria for stress echocardiography J Am Coll Cardiol. 2008;51(11):1127-47.
2. Neskovic A, Otasevic P. Stress-echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: instructions for use. Cardiovasc Ultrasound. 2005;3(10):3.
3. Agricola E, Oppizzi M, Pisani M, Margonato A. Stress echocardiography in heart failure. Cardiovasc Ultrasound 2004;2011;2(19):11.
4. Camici PG, Sanjay Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. Circulation. 2008;117(1):103-14.

5. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6(19):30.
6. Mathias W, 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.
7. San Román JA, Sanz-Ruiz R, , Ramón Ortega JR, Pérez-Paredes M, Jesús Rollán MJ, Muñoz AC, et al. Safety and predictors of complications with a new accelerated dobutamine stress echocardiography protocol. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(1):53-7.
8. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress Echocardiography. Experience in 1118 patients. *Circulation*. 1993;88(1):15-9.
9. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Stress echocardiography expert consensus statement. European Association of Echocardiography (EAE) *Eur J Echocardiogr*. 2008; 9(4):415-37.
10. Pellikka P, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. Recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography - American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021-41.
11. Geleijnse ML, Boudewijn J, Krenning BJ, Nemes A, Van-Dalen BM, Osama I.I. Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation*. 2010;121(15):1756-67.
12. Chauvel C, Cohen A, Khireddine M. Safety of dobutamine stress echocardiography. A 24 h Hotter monitoring study *Eur Heart J*. 1996;17(12):1898-901.
13. Camarozano A, Weitzel LH, Bastos D, Vieira AM, Sahate A, Cedenilla M, et al. Análise dos gradientes intraventricular e aórtico ao ecocardiograma de estresse com dobutamina: correlação entre hiperdinamia miocárdica e complicações. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2006; 3(2):21-7.
14. Brum PC, Forjaz CLM, Tinucci T, Negrão CL. Adaptações agudas e crônicas do exercício físico no sistema cardiovascular. *Rev paul Educ Fis*. 2004;18(n.especial):21-31.
15. Yao SS, Moldenhauer S, Sherrid MV. Isometric handgrip exercise during dobutamine-atropine stress echocardiography increases heart rate acceleration and decreases study duration and dobutamine and atropine dosage. *Clin Cardiol*. 2003;26(5):238-42.