Diretriz sobre o Uso Clínico de Agentes de Realce Ultrassonográfico em Aplicações Cardiológicas – 2026

Guideline on the Clinical Use of Ultrasound-Enhancing Agents in Cardiology Applications – 2026

Realização: Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de cardiologia (DIC/SBC), endossada pela Sociedade Internacional de Ultrassonografia com Contraste.

Autores da Diretriz: *Wilson Mathias Junior,[1] Sharon L. Mulvagh,[2,3] David Costa de Souza Le Bihan,[1,4] Miguel Osman Dias Aguiar,[5,6,7] Eliza de Almeida Gripp,[8,9,10,11] Jeane Mike Tsutsui,[4] Adenalva Lima de Souza Beck,[12,13] Alessandra Joslin Oliveira,[5,6] Alex dos Santos Felix,[11,14,15] Ana Caroline Reinaldo de Oliveira,[16] Ana Clara Tude Rodrigues,[6,17] Ana Cristina Camarozano Wermelinger,[18] Ana Gardenia Liberato Ponte Farias,[19,20] Anderson da Costa Armstrong,[21] André Luiz Cerqueira de Almeida,[22] Angele Azevedo Alves Mattoso,[23,24] Arnaldo Rabischoffsky,[8] Carolina Stangenhaus,[1,6] Claudia Gianini Monaco,[6,25] Colandy G. O. Nunes Dourado,[26] Daniel Furtado Vidigal,[27,28] Daniela do Carmo Rassi,[29] Eliza Kaori Uenishi,[30] Fábio Cañellas Moreira,[31] Fábio Michalski Velho,[32] Guilherme Loureiro Fialho,[33,34] Jairo Pinheiro,[35,36,37] João Batista Masson Silva,[38] Joao Cesar Nunes Sbano,[1] Joicely Melo da Costa,[39] José Luis de Castro e Silva Pretto,[40,41] José Luiz Barros Pena,[42] Jose Maria Del Castillo,[43,44] José Sebastião de Abreu,[20,45,46] Juliana Etto Rolim,[1,11,35] Karen Saori Shiraishi Sawamura,[6,47] Marcelo Dantas Tavares de Melo,[48] Marcelo Haertel Miglioranza,[49] Marcelo Iorio Garcia,[50] Márcio Silva Miguel Lima,[1,4] Marco Stephan Lofrano-Alves,[18] Maria Estefânia Bosco Otto,[51] Mohamed Hassan Saleh,[52] Monica Luiza de Alcantara,[53] Rafael Bonafim Piveta,[5,6,7] Rodrigo Bellio de Mattos Barretto,[1] Salomon Israel do Amaral,[54] Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão,[19,55] Silvio Henrique Barberato,[56] Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich,[57] Petros Nihoyannopoulos,[58] Michael L. Main,[59] Jordan B. Strom,[60] Andrew Appis,[61] Roxy Senior,[62] Steven B. Feinstein,[63]*

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[1] São Paulo, SP – Brasil
Dalhousie University,[2] Halifax, Nova Scotia – Canadá
Mayo Clinic,[3] Rochester, MN – Estados Unidos
Grupo Fleury,[4] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Beneficência Portuguesa,[5] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Israelita Albert Einstein,[6] São Paulo, SP – Brasil
Hospital São Camilo,[7] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Pró-Cardíaco,[8] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Universitário Antônio Pedro,[9] Niterói, RJ – Brasil
Rede ALTA,[10] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Diagnósticos da América (DASA),[11] Rio de Janeiro, RJ; São Paulo, SP – Brasil
Instituto de Cardiologia e Transplantes do DF,[12] Brasília, DF – Brasil
Hospital Sírio-Libanês – Unidade Brasília,[13] Brasília, DF – Brasil
Instituto Nacional de Cardiologia,[14] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Complexo Hospitalar Americas,[15] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás,[16] Goiânia, GO – Brasil
Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[17] São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal do Paraná,[18] Curitiba, PR – Brasil
Universidade Federal do Ceará,[19] Fortaleza, CE – Brasil
Cardioexata,[20] Fortaleza, CE – Brasil
Universidade Federal do Vale do São Francisco,[21] Petrolina, PE – Brasil
Escola de Ecocardiografia da Bahia,[22] Feira de Santana, BA – Brasil
Hospital Santa Izabel – Santa Casa da Bahia,[23] Salvador, BA – Brasil
Clínica Proalívio,[24] Salvador, BA – Brasil
Alta Medicina Diagnóstica,[25] São Paulo, SP – Brasil
CDI Premium,[26] Goiânia, GO – Brasil
Eccar – Diagnóstico Cardiovascular,[27] Barbacena, MG – Brasil
Hospital Ibiapaba Cebams,[28] Barbacena, MG – Brasil
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás,[29] Goiânia, GO – Brasil

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260860

Clínica Gestión Salud IPS,[30] Santa Marta, Magdalena – Colômbia
Santa Casa de Porto Alegre,[31] Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital São Lucas da PUCRS,[32] Porto Alegre, RS – Brasil
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina,[33] Florianópolis, SC – Brasil
Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina,[34] Florianópolis, SC – Brasil
Hospital Sírio-Libanês,[35] São Paulo, SP – Brasil
Hospital do Coração,[36] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Samaritano Higienópolis,[37] São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal de Goiás,[38] Goiânia, GO – Brasil
Universidade Federal do Acre,[39] Rio Branco, AC – Brasil
Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo,[40] Passo Fundo, RS – Brasil
Hospital de Clínicas de Passo Fundo,[41] Passo Fundo, RS – Brasil
Hospital Felício Rocho,[42] Belo Horizonte, MG – Brasil
Escola de Ecografia de Pernambuco,[43] Recife, PE – Brasil
Universidade Católica de Pernambuco,[44] Recife, PE – Brasil
Clinicardio,[45] Fortaleza, CE – Brasil
Universidade Estadual do Ceará,[46] Fortaleza, CE – Brasil
Instituto da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,[47] São Paulo, SP – Brasil
Universidade Federal da Paraíba,[48] João Pessoa, PB – Brasil
EcoHaertel – Hospital Mãe de Deus,[49] Porto Alegre, RS – Brasil
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho,[50] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade de Brasília,[51] Brasília, DF – Brasil
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,[52] São Paulo, SP – Brasil
Hospital Quinta D'Or – Rede D'Or,[53] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Hospital Samaritano Botafogo,[54] Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Universidade de Fortaleza,[55] Fortaleza, CE – Brasil
CardioEco – Centro de Diagnóstico Cardiovascular,[56] Curitiba, PR – Brasil
Centrocor – ES,[57] Vitória, ES – Brasil
Imperial College London,[58] Londres – Reino Unido
Saint Luke's Mid America Heart Institute,[59] Kansas City, MO – Estados Unidos
Richard A. and Susan F. Smith Center for Outcomes Research, Division of Cardiovascular Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School,[60] Boston, MA – Estados Unidos
Kaiser Permanente San Diego,[61] San Diego, CA – Estados Unidos
Royal Brompton Hospital,[62] Londres – Reino Unido
International Contrast Ultrasound Society,[63] Chicago, IL – Estados Unidos

Conselho de Normatizações e Diretrizes responsável: Humberto Graner Moreira (Coordenador), Félix José Alvarez Ramires, Helena Cramer Veiga Rey, José Augusto Soares Barreto Filho, Nadine Oliveira Clausell.

Esta Diretriz deverá ser citada como: Mathias Junior W, Mulvagh SL, Le Bihan DCS, Aguiar MOD, Gripp EA, Tsutsui JM, et al. Uso Clínico de Agentes de Realce Ultrassonográfico em Aplicações Cardiológicas – Diretrizes do Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia endossadas pela Sociedade Internacional de Ultrassonografia com Contraste. Arq. Bras. Cardiol. 2026;123(10):e20260860.

Disponibilidade de Dados: os conteúdos subjacentes ao texto da Diretriz estão contidos no manuscrito.

Editor Responsável pela Revisão: Félix José Alvarez Ramires

Nota: Estas Diretrizes se prestam a informar e não a substituir o julgamento clínico do médico que, em última análise, deve determinar o tratamento apropriado para seus pacientes.

Correspondência: Sociedade Brasileira de Cardiologia – Av. Marechal Câmara, 360/330 – Centro – Rio de Janeiro – CEP: 20020-907. E-mail: diretrizes@cardiol.br

Diretriz sobre o Uso Clínico de Agentes de Realce Ultrassonográfico em Aplicações Cardiológicas – 2026	
O relatório abaixo lista os relacionamentos existentes ou ocorridos no período de 12 meses anteriores ao início da elaboração do documento::	
Especialista	**Tipo de relacionamento com a indústria**
Adenalva Lima de Souza Beck	Nada a ser declarado
Alessandra Joslin Oliveira	Nada a ser declarado
Alex dos Santos Felix	Declaração financeira - Pfizer: Aula – Amiloidose
Ana Caroline Reinaldo de Oliveira	Nada a ser declarado
Ana Clara Tude Rodrigues	Nada a ser declarado
Ana Cristina Camarozano Wermelinger	Nada a ser declarado
Ana Gardenia Liberato Ponte Farias	Nada a ser declarado
Anderson da Costa Armstrong	Declaração financeira - Alnylam: Aula – Vutrisirana
André Luiz Cerqueira de Almeida	Nada a ser declarado
Andrew Appis	Nada a ser declarado
Angele Azevedo Alves Mattoso	Nada a ser declarado
Arnaldo Rabischoffsky	Nada a ser declarado
Carolina Stangenhaus	Nada a ser declarado
Claudia Gianini Monaco	Nada a ser declarado
Colandy G. O. Nunes Dourado	Nada a ser declarado
Daniel Furtado Vidigal	Nada a ser declarado
Daniela do Carmo Rassi	Declaração financeira - AstraZeneca: Palestras – Aulas educacionais
David Costa de Souza Le Bihan	Declaração financeira - Edwards Lifescience: Consultoria, Palestras, Proctor – Próteses Cardíacas Valvares
Eliza de Almeida Gripp	Nada a ser declarado
Eliza Kaori Uenishi	Nada a ser declarado
Fábio Cañellas Moreira	Nada a ser declarado
Fábio Michalski Velho	Declaração financeira - Abbot: Proctor – Prótese para fechamento de forame oval patente, comunicação interatrial e apêndice atrial esquerdo.
Guilherme Loureiro Fialho	Nada a ser declarado
Jairo Pinheiro	Declaração financeira - Abbott Laboratórios do Brasil Ltda; Boston Scientific Corporation. - Edwards Lifesciences. - Boston Scientific Brasil.: Palestras, Aula, Proctor – Proctoria
Jeane Mike Tsutsui	Declaração financeira - Vínculo empregatício/função remunerada: Grupo Fleury, CEO desde 2021

João Batista Masson Silva	Nada a ser declarado
Joao Cesar Nunes Sbano	Nada a ser declarado
Joicely Melo da Costa	Nada a ser declarado
Jordan B. Strom	Declaração financeira - Edwards Lifesciences: consultoria e auxílio para pesquisa relacionados a doenças valvares cardíacas. - Participação societária: EchoIQ, empresa de tecnologia em saúde ou telemedicina; valor aproximado da participação superior a R$ 500.000,00. - Outro relacionamento profissional, institucional ou econômico: secretário do Conselho de Administração da International Contrast Ultrasound Society.
José Luis de Castro e Silva Pretto	Nada a ser declarado
José Luiz Barros Pena	Nada a ser declarado
Jose Maria Del Castillo	Nada a ser declarado
José Sebastião de Abreu	Nada a ser declarado
Juliana Etto Rolim	Nada a ser declarado
Karen Saori Shiraishi Sawamura	Nada a ser declarado
Marcelo Dantas Tavares de Melo	Declaração financeira - Pfizer: Honorários, Palestras – Tafamidis
Marcelo Haertel Miglioranza	Declaração financeira - Vínculo empregatício/função remunerada: Unimed Porto Alegre, Assessor médico, 2016 a 2026
Marcelo Iorio Garcia	Nada a ser declarado
Márcio Silva Miguel Lima	Nada a ser declarado
Marco Stephan Lofrano-Alves	Nada a ser declarado
Maria Estefânia Bosco Otto	Nada a ser declarado
Michael L. Main	Nada a ser declarado
Miguel Osman Dias Aguiar	Declaração financeira - Participação societária: WavesMed - Educação em Saúde – Participação aproximada: Até R$ 500.000,00 – Possui poder de administração, gestão ou decisão.
Mohamed Hassan Saleh	Nada a ser declarado
Monica Luiza de Alcantara	Nada a ser declarado
Petros Nihoyannopoulos	Nada a ser declarado
Rafael Bonafim Piveta	Declaração financeira - Pfizer: Aula – Participei de aula sobre amiloidose cardíaca – Foi uma única aula no valor de 3400 reais - Participação societária: WavesMed - Educação em Saúde – Participação aproximada: Até R$ 500.000,00 – Possui poder de administração, gestão ou decisão.
Rodrigo Bellio De Mattos Barretto	Nada a ser declarado
Roxy Senior	Nada a ser declarado
Salomon Israel do Amaral	Nada a ser declarado
Sandra Nívea dos Reis Saraiva Falcão	Nada a ser declarado

Sharon L. Mulvagh	Declaração financeira - Novo Nordisk: Honorários, Comitê Científico, Passagens – GLP1RA- Steering committee for clinical trial
Silvio Henrique Barberato	Declaração financeira - Pfizer: Aula, Passagens, Hospedagem – Amiloidose
Steven B. Feinstein	Nada a ser declarado
Tatiane Mascarenhas Santiago Emerich	Declaração financeira - Novo Nordisk: consultoria, palestras, aulas, passagens, hospedagem e inscrição em congresso, relacionados à semaglutida. A autora declara que os recebimentos por meio de pessoa jurídica não excederam R$ 60.000,00, mas estima que o valor total, incluindo o patrocínio para participação em congresso internacional, possa atingir esse montante.
Wilson Mathias Junior	Nada a ser declarado

Sumário

1. Introdução 6
2 Agentes de Realce Ultrassonográfico disponíveis no Mercado Global 8
2.1. O Uso dos Agentes de Realce Ultrassonográfico para Realce Exclusivo da Circulação Pulmonar (Microbolhas de 100 µm à Base de Solução Salina Agitada a 0,9%) 8
2.1.1. Avaliação de Shunts Intracavitários 8
2.1.2. Melhora do sinal Doppler 9
2.2. Agentes de Realce Ultrassonográfico para Realce de Toda a Circulação Disponíveis no Mercado Global 10
3. Implementação dos Agentes de Realce Ultrassonográfico nos Serviços de Ecocardiografia 11
3.1. Equipamentos e Processamento de Imagens 11
3.2. Ecocardiografia com Tecnologia de Imagem com Estudo da Perfusão Miocárdica em Tempo Real com Baixo Índice Mecânico 11
3.3. Análise da Perfusão Miocárdica 12
3.4. Artefatos na Avaliação da Perfusão Miocárdica 12
3.5. Instrumentação e Configurações dos Equipamentos 14
3.6. Princípios Gerais: Dosagem e Administração 14
3.7. Protocolo: Administração em *Bolus* Durante o Repouso ou Sob Estresse Cardiovascular 16
3.8. Dicas para a Aquisição das Imagens Durante o Estresse 16
4. Aplicações Clínicas nos Estudos em Ecocardiografia Transtorácica em Repouso 17
4.1. Opacificação Ventricular, Mensuração dos Volumes e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo 17
4.2. Trombos Intracardíacos 19
4.3. Massas Intracardíacas 19
4.4. Doenças do Miocárdio 20
4.5. Complicações do Infarto Agudo do Miocárdio e Cenários de Emergência 20
4.6. Avaliação do Ventrículo Direito 24
4.7. Recomendações dos Agentes de Realce Ultrassonográfico durante a Ecocardiografia Transtorácica 24
5. Aplicações Clínicas nos Estudos sob Estresse Cardiovascular 24
5.1. Agente de Realce Ultrassonográfico durante a Ecocardiografia sob Estresse para Opacificação Cavitária e Estudo da Perfusão Miocárdica 24
5.2. Análise Qualitativa e Quantitativa da Perfusão Miocárdica 25
5.3. Avaliação de Viabilidade Miocárdica 26
5.4. Recomendações para o Uso de Agentes de Realce Ultrassonográfico durante a Ecocardiografia sob Estresse 28
6. Uso de Agentes de Realce Ultrassonográfico nos Exames da Aorta, Artérias Carótidas e Vertebrais 28
7. Uso em Cardiologia Pediátrica 30
7.1. Aplicações Clínicas dos Agentes de Realce Ultrassonográfico de Circulação Sistêmica no Ecocardiograma Pediátrico 30
7.2. Segurança e Efeitos Adversos dos Agentes de Realce Ultrassonográfico em Pediatria 30
7.3. Doses Recomendadas de Agente de Realce Ultrassonográfico na Pediatria 31
7.4. Indicações para Uso dos Agentes de Realce Ultrassonográfico para Circulação Pulmonar (Solução Salina Agitada) em Ecocardiografia Pediátrica 31
8. Segurança e Custo-Efetividade 32
8.1. Segurança e Indicações dos Agentes de Realce Ultrassonográfico em Adultos 32
8.2. Custo-Efetividade dos Agentes de Realce Ultrassonográfico 33
9. Aplicações Emergentes 33
9.1. Sonotrombólise 33
9.2. Imagem Molecular 33
9.3. Entrega de Genes e de Fármacos 33
9.4. Uso no Cenário da Ecointervencão 34
9.4.1. Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva - Terapia de Redução Septal 34
9.5. Fechamento Percutâneo do Apêndice Atrial Esquerdo 34
10. Aspectos Regulatórios e Operacionais Relacionados à Implementação dos Agentes de Realce Ultrassonográfico na Rotina dos Laboratórios no Brasil 34
Referências 36

1. Introdução

Nessas últimas duas décadas, novas perspectivas foram abertas para uma melhor avaliação da fisiopatologia cardiovascular, em especial da fisiopatologia macro e microvascular coronariana, por conta do desenvolvimento de agentes de realce ultrassonográfico (ARUs) à base de microbolhas menores que a metade de um capilar humano, envoltas por uma cápsula, que lhes dá estabilidade quando injetadas por via intravenosa periférica.

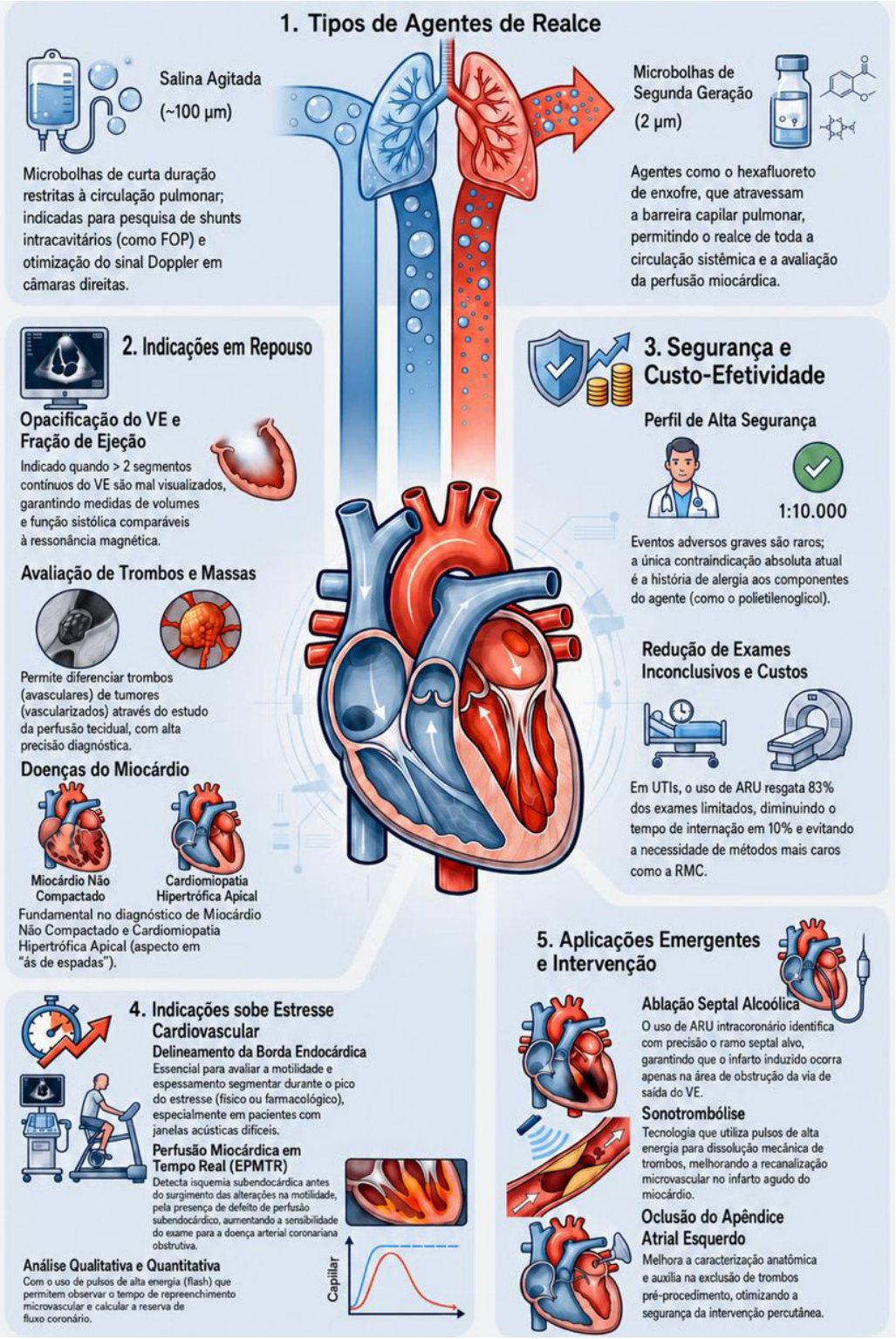
Essas microbolhas possuem cinética semelhante à das hemácias, permanecem no espaço intravascular e circulam livremente pela macro e microcirculação, causando a opacificação das câmaras cardíacas e da microcirculação capilar. O mecanismo primário pelo qual essas microbolhas produzem o efeito de realce do *pool* sanguíneo deve-se à introdução de múltiplas interfaces gás-líquido na circulação, levando a um aumento na reflexão do ultrassom ao criar pequenas áreas com grande diferença de impedâncias. Microbolhas modernas utilizadas para fins de diagnóstico possuem cerca de 2 μm e ressonam na frequência do ultrassom diagnóstico para humanos, por volta de 2 MHz.[1-4]

Sua primeira descrição foi feita por Gramiak e Shah em 1969, quando acidentalmente injetaram uma solução agitada de Cardiogreen® na aorta ascendente de um paciente durante cateterismo cardíaco, detectando nuvens intensas de ecos. Trabalhos subsequentes mostraram que esses ecos foram resultado da presença de bolhas de ar na solução injetada, produzidas a partir de sua agitação, gerando cavitação.[5]

Essa descrição resultou nos primeiros agentes de realce conhecidos e restritos à circulação pulmonar, formados por microbolhas de uma solução contendo uma mistura de solução salina a 0,9% agitada, uma pequena quantidade do próprio sangue do paciente (opcional) e ar ambiente (principalmente nitrogênio e oxigênio). Essas microbolhas não atravessam a barreira capilar pulmonar e, quando injetadas por via intravenosa periférica, opacificam apenas o lado direito das câmaras cardíacas, a menos que haja uma comunicação arteriovenosa intracardíaca ou pulmonar.

O desenvolvimento da sonificação, um processo que expõe a solução de realce à alta energia ultrassônica, em torno de 20.000 Hz, por Feinstein et al. em 1984, permitiu a produção de microbolhas preenchidas com ar,

Figura Central: Diretriz sobre o Uso Clínico de Agentes de Realce Ultrassonográfico em Aplicações Cardiológicas – 2026



Arq. Bras. Cardiol. 2026;123(10):e20260860

menores que um capilar, capazes de opacificar as câmaras cardíacas esquerdas e atravessar o leito capilar pulmonar, são aqui definidas como ARUs para toda a circulação. Seus estudos produziram a primeira geração de um agente de intensificação ultrassonográfica para toda a circulação, conhecido como Albunex® (Mallinckrodt Medical Inc., St. Louis, EUA), por meio da sonificação de uma solução contendo albumina sérica, glicose e ar ambiente,[6] capaz de transpor a microcirculação pulmonar e a visualização vascular sistêmica após injeção intravenosa. Outros ARUs de primeira geração também foram comercializados em vários países e, com poucas exceções, não estão mais disponíveis.

Posteriormente, foram desenvolvidos ARUs de segunda geração contendo gases com maior peso molecular e menor difusividade, como os perfluorocarbonos, resultando em microbolhas mais estáveis, capazes de maior persistência na circulação pulmonar e sistêmica, e permitindo aprimoramento clinicamente útil da imagem ultrassonográfica.[7] Exemplos desses ARUs de segunda geração atualmente comercializados em diversos países incluem Optison®, Definity® (ou Luminity®)*, SonoVue® (ou Lumason®)* e Sonozoid®. Os mesmos agentes de realce de segunda geração podem ter um segundo nome dependendo do país onde são comercializados.

Atualmente, as principais indicações clínicas para a ecocardiografia com microbolhas são:[1]

- Microbolhas de solução salina agitada ~100 μm, aqui definidas como "microbolhas para realce exclusivo da circulação pulmonar": indicadas para melhora das informações referentes à circulação pulmonar na investigação de *shunt* intracardíaco (principalmente forame oval patente [FOP] e outras etiologias de comunicação interatrial) e para otimização do sinal Doppler nas câmaras direitas. São preparadas transferindo-se vigorosamente o conteúdo de uma seringa de 10 mL para outra, em um sistema fechado, utilizando uma mistura contendo 9,0 mL de solução salina a 0,9%, 0,7 mL do próprio sangue do paciente (opcional) e 0,3 mL de ar ambiente. Isso resulta em uma "solução salina agitada" contendo uma mistura heterogênea de microbolhas de curta duração, com diâmetro médio de aproximadamente 100 μm, que não atravessa o leito capilar pulmonar e tem um diâmetro médio de 10 μm.
- Microbolhas de aproximadamente 2 μm, aqui definidas como "microbolhas para aprimoramento de toda a circulação": indicadas para opacificação de toda a circulação, com indicação cardíaca de opacificação do ventrículo esquerdo e melhor delineamento da borda endocárdica, permitindo avaliação quantitativa da fração de ejeção, detecção de trombos intracavitários e otimização do sinal Doppler, e para mensuração de pressões relativas à circulação pulmonar; adicionalmente, as microbolhas detectadas dentro do miocárdio permitem a avaliação não invasiva da isquemia miocárdica e a detecção de defeitos de perfusão em síndromes coronárias agudas e crônicas. Essas microbolhas estão comercialmente disponíveis.

2. Agentes de Realce Ultrassonográfico disponíveis no Mercado Global

2.1. O Uso dos Agentes de Realce Ultrassonográfico para Realce Exclusivo da Circulação Pulmonar (Microbolhas de 100 µm à Base de Solução Salina Agitada a 0,9%)

2.1.1. Avaliação de Shunts Intracavitários

A avaliação de *shunts* intracardíacos possui relevância clínica significativa, uma vez que o acidente vascular cerebral isquêmico representa uma das principais causas de morbimortalidade na população brasileira e no mundo, acometendo cerca de um terço da população economicamente ativa e sendo responsável por cerca de 10% de todas as mortes no Brasil.[8] Apesar de extensa investigação, em torno de 30 a 40% das vezes, sua etiologia não é esclarecida, sendo então denominado criptogênico.[9] Esse número costuma ser ainda maior na população jovem, sendo imperativa a pesquisa de embolia paradoxal, cujo principal fator predisponente é o FOP, presente em aproximadamente 25% da população.[9]

Apesar da superioridade da ecocardiografia transesofágica (ETE) na detecção de *shunts* e na avaliação anatômica do septo interatrial, a ecocardiografia transtorácica (ETT) tem papel relevante na triagem desses pacientes e na quantificação do fluxo transeptal atrial. Xu et al. demonstraram que a ETT com ARUs de solução salina a 0,9% agitada apresenta sensibilidade de 89,4% e especificidade de 75% para detecção de FOP, enquanto a ETE com ARUs alcança sensibilidade de 98,4% e especificidade de 100%.[10]

Embora o mapeamento de fluxo em cores possa ser usado para detectar os defeitos do septo atrial, nem sempre essa técnica é suficiente, principalmente em casos de aneurisma com ampla mobilidade, nos quais a própria movimentação septal pode causar artefatos, gerando falso-positivos. Os ARUs exclusivos para a circulação pulmonar (solução salina agitada a 0,9%) permitem o realce sem ultrapassar os capilares pulmonares e são úteis para avaliar e quantificar o *shunt* paradoxal da direita para a esquerda, detectar *shunts* residuais após a oclusão do defeito do septo atrial e até mesmo *shunts* arteriovenosos do parênquima pulmonar que, diferentemente dos anteriores, possuem a característica de apresentar a visibilização de microbolhas nas cavidades esquerdas somente após quatro ou mais batimentos contados a partir do momento de sua chegada no átrio direito.

A mistura deve ser por via intravenosa em *bolus* por veia de membro superior, preferencialmente do lado direito, quando o paciente estiver em decúbito lateral esquerdo para aquisição das imagens. Além disso, a visualização ideal do septo interatrial, por meio de uma janela apical encurtada ou subxifoide, e o uso de imagem em segunda harmônica de tecidos, para otimizar a detecção de bolhas, são características importantes para melhor avaliação.[11] O teste é considerado positivo para *shunts* intracardíacos quando há a presença dessas microbolhas no interior

do átrio esquerdo, antes do quarto batimento cardíaco, e do seu aparecimento no átrio direito. Idealmente, as microbolhas devem ser visualizadas atravessando o septo interatrial por meio do FOP,[12] que é identificado mais facilmente por meio da ETE. Caso não se detecte a presença de microbolhas em cavidades esquerdas, recomenda-se a realização de manobras provocativas para aumentar a pressão do átrio direito, uma vez que a comunicação se fecha funcionalmente sob pressões atriais esquerdas normais.[13] A manobra de Valsalva é a técnica provocativa mais comum e eficaz, mas tosse ou compressão abdominal também podem ser usadas.[14,15] Adicionalmente, a injeção da solução salina agitada pode ser realizada por acesso venoso periférico em membros inferiores, permitindo que os ARUs progridam pela veia cava inferior e alcancem o átrio direito com fluxo direcionado ao septo interatrial. Tal estratégia é particularmente útil na presença de válvula de Eustáquio proeminente. O aparecimento de microbolhas no átrio esquerdo, após quatro ou mais batimentos cardíacos, sugere a presença de *shunt* intrapulmonar, como malformações arteriovenosas, podendo ser comumente confirmado pela ETE, por meio da visualização da entrada dessas microbolhas no átrio esquerdo através das veias pulmonares. Esse número de batimentos, usado como ponto de corte para *shunts* cardíacos ou intrapulmonares, não deve ser considerado dogma, devendo-se avaliar as associações entre alterações clínicas e ecocardiográficas de cada caso, uma vez que os ARUs de solução salina agitada podem aparecer mais cedo em *shunts* arteriovenosos pulmonares em estados de alto débito e mais tardiamente em casos de baixo débito cardíaco, podendo surgir também por meio do FOP com a tosse ou manobra de Valsalva realizadas alguns batimentos após sua chegada em câmaras direitas.[14] Em uma classificação subjetiva, levando em consideração a presença dessas microbolhas no átrio ou ventrículo esquerdos em um único quadro de imagem, considera-se o *shunt* discreto (grau 1) na presença de 1 a 9 bolhas, moderado (grau 2) entre 10 e 30 bolhas e importante (grau 3) quando acima de 30 bolhas (Figura 1). O uso do recurso de respirômetro, já acoplado ao cabo do eletrocardiógrafo na maioria dos aparelhos, auxilia na localização temporal desses eventos.

2.1.2. Melhora do sinal Doppler

De acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, a injeção intravenosa de ARUs é indicada também para a melhora do sinal do espectral do Doppler em cavidades direitas, em pacientes com sinais inadequados. Vale ressaltar que as velocidades do fluxo Doppler não se alteram com o uso de ARUs , pois é amplificado apenas o sinal Doppler.

A análise de fluxo pelo Doppler de ondas contínuas é uma parte essencial da avaliação ecocardiográfica, permitindo uma estimativa de pressões intracavitárias e gradientes transvalvares. Os ARUs por microbolhas de solução salina agitada aumentam o sinal proveniente do sangue, tornando-se úteis para a melhora do sinal Doppler, particularmente quando os sinais de refluxos tricúspides e pulmonares são inadequados ou ausentes, e possibilitando as estimativas das pressões sistólica, média e diastólica final da artéria pulmonar.[16]

Em estudo prospectivo com noventa pacientes submetidos a medida invasiva da pressão de artéria pulmonar e avaliados simultaneamente ao ecocardiograma, a correlação entre a medida invasiva da pressão da artéria pulmonar e aquela obtida ao ecocardiograma subiu de 0,56 para sinais Doppler obtidos sem os ARUs para 0,75 com a injeção de solução salina agitada a 0,9% ($p < 0,001$). Já com os ARUs de segunda geração, como o Optison®, a correlação foi de 0,82 ($p < 0,001$), se injetado em veia periférica. Na análise de Bland-Altman, a solução salina agitada mostrou menor variabilidade (0,12 mmHg) e menores limites de concordância com as medidas invasivas quando comparadas às imagens não realçadas.[17]

Uma possível vantagem dos ARUs para toda a circulação quando comparados aos de realce exclusivo da circulação pulmonar (solução salina agitada a 0,9%) é a maior duração e estabilidade do sinal Doppler.[18]

Além disso, os ARUs de toda a circulação permitem a avaliação de lesões valvares no lado esquerdo do coração, técnica que tem sido de grande valia na avaliação dos gradientes transvalvares em pacientes com estenose aórtica (Figura 2).

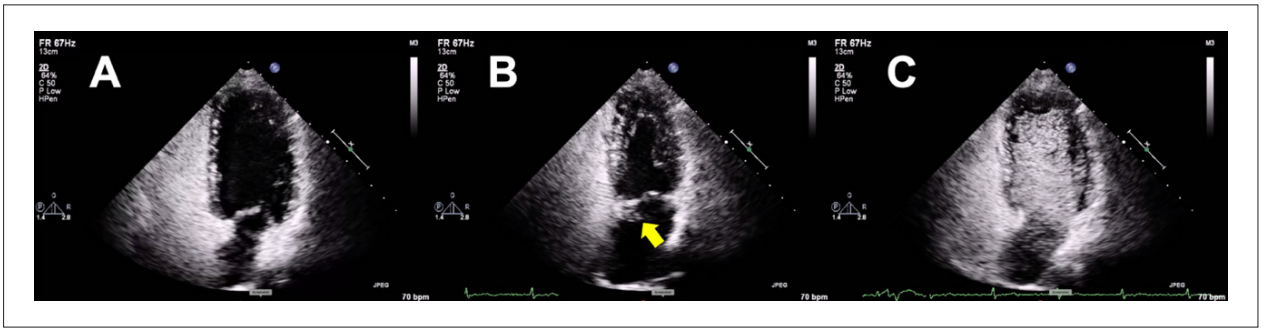


Figura 1 – *Plano apical de quatro câmaras utilizando imagem em segunda harmônica com alto índice mecânico (1,2), demonstrando (A) chegada das microbolhas de solução salina em cavidades direitas 1 segundo após injeção endovenosa, (B) início da passagem de microbolhas pelo septo atrial no segundo batimento e (C) manobra de Valsalva revelando grande passagem de microbolhas (shunt paradoxal) para as cavidades esquerdas.*

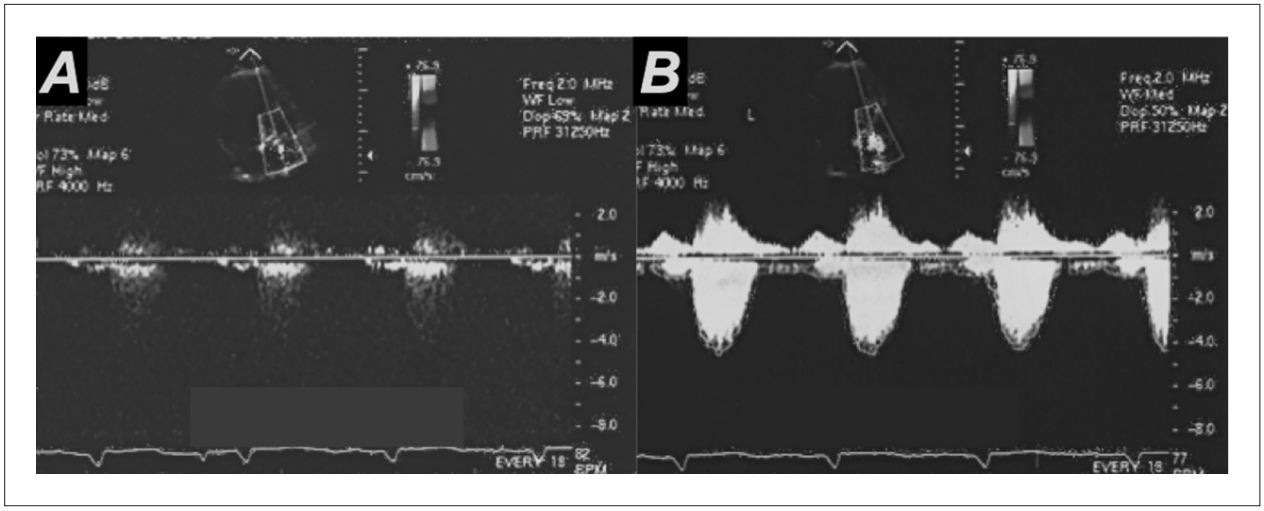


Figura 2 – *Imagem obtida no plano apical demonstrando (A) sinal Doppler de ondas contínuas subótimo em paciente de 68 anos, masculino, com sopro sistólico em foco aórtico. Em (B), observa-se um envelope completo de Doppler de ondas contínuas otimizado com agentes de realce ultrassonográfico para toda a circulação demonstrando gradiente sistólico de pico de 76 mmHg e médio de 41 mmHg, consistentes com estenose aórtica de grau importante.*

2.2. Agentes de Realce Ultrassonográfico para Realce de Toda a Circulação Disponíveis no Mercado Global

Um ARU ideal deve ser seguro e opacificar as câmaras cardíacas e a sua microcirculação efetivamente e por tempo suficiente para seu imageamento. As microbolhas modernas utilizadas para fins de diagnóstico possuem uma cápsula (lipídios, proteínas ou polímeros químicos) e contêm gases de alto peso molecular que as confere estabilidade (Figura 3).[1]

Tipicamente, uma solução de ARUs para toda a circulação contendo poucos mililitros possui por volta de 2 bilhões de microbolhas.

Atualmente, os ARUs de segunda geração para toda a circulação comercialmente disponíveis (Optison®, Definity®, SonoVue®) e o único artesanalmente formulado, o *perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin* (PESDA),[19] possuem gases de alto peso molecular e são encapsulados com albumina, polímeros químicos ou fosfolipídios. Nos últimos anos, houve um desenvolvimento ativo de microbolhas por diversas empresas farmacêuticas, que disponibilizaram comercialmente agentes já aprovados para uso clínico nos EUA, Ásia e Europa. No Brasil, até o momento da publicação desta diretriz, possuímos somente o SonoVue®, comercializado diretamente pela Bracco Imaging do Brasil (Tabela 1).[1]

O Optison® (GE Healthcare, Princeton, Nova Jersey) foi o primeiro ARU de segunda geração contendo perfluorocarbono (octafluoropropano) aprovado para uso em humanos e indicado para a melhora da opacificação ventricular esquerda (OVE) após injeção intravenosa.

O PESDA é um agente de realce à base do gás de perfluorocarbono, o decafluorobutano, manufaturado artesanalmente.[7] Pode ser obtido pela mistura, em uma seringa, de 20 mL com dextrose (4 mL), albumina humana sérica (4 mL) e decafluorobutano (4 mL), conhecida como mistura 1:1:1. Após agitação manual da mistura na própria seringa e posterior sonificação direta, retira-se o êmbolo da seringa por meio de uma haste de titânio que produz vibrações de 20.000 Hz por 90 segundos. A refrigeração abaixo de 4 °C pode ser a melhor forma de armazenar o PESDA por 48 horas.[19,20] As microbolhas de PESDA apresentam rápida passagem pela microcirculação e não alteram a função ventricular esquerda, hemodinâmica coronária ou sistêmica ou a troca gasosa pulmonar.

Ambos, o PESDA e o Optison®, são capazes de produzir contrastação miocárdica consistente em estudos com animais e humanos, quando utilizados com novas modalidades de imagem.

O Definity® (Lantheus Medical Imaging, North Billerica, Massachusetts) também foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para detecção de bordos endocárdicos. O Definity® é composto por microbolhas envoltas por lipídios contendo dois componentes: um lipídio de cadeia longa e uma combinação de diacil-fosfatidilcolina saturada, polietilenoglicol e gás perfluorocarbono, o perfluoropropano ou também conhecido como octafluoropropano. Para criar microbolhas estáveis, essa mistura deve ser ativada por 90 segundos com um acessório denominado Vialmix®.

Na Europa, China, Brasil, Canadá e EUA, o SonoVue® (Bracco Imaging, Milão, Itália) foi aprovado como ARU; nos EUA ele é comercializado pela marca Lumason®. Essas microbolhas têm uma cápsula de fosfolipídio envolvendo gás hexafluoreto de enxofre. Dos três principais agentes de realce disponíveis comercialmente, apenas o SonoVue® está disponível no Brasil até o momento desta publicação.

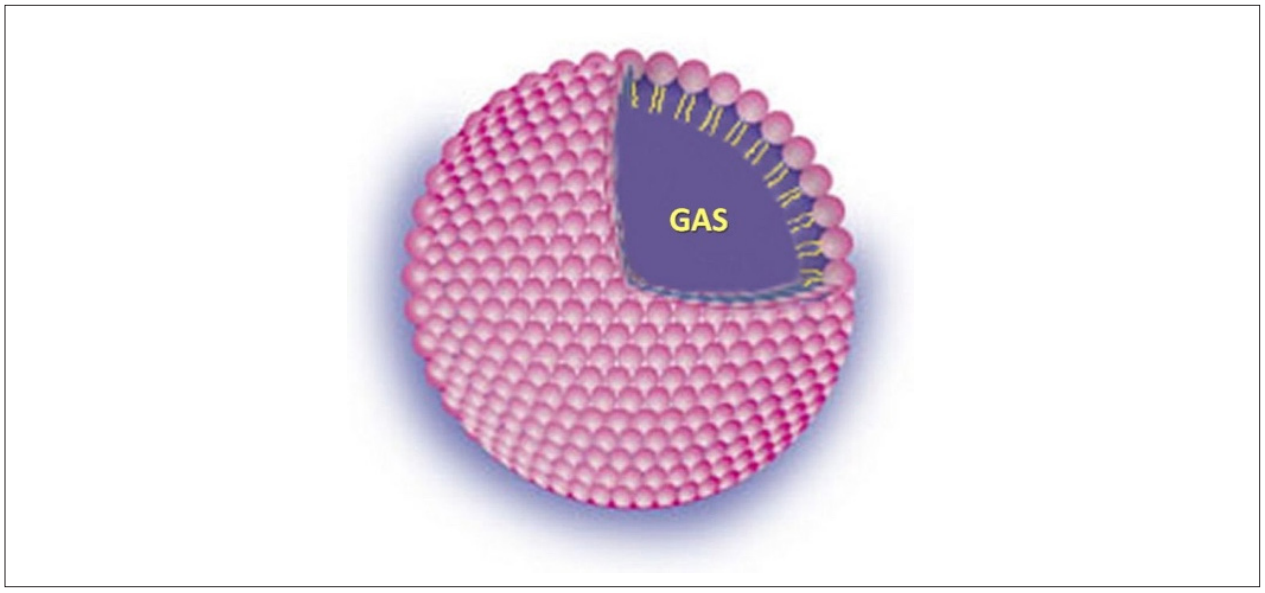


Figura 3 – *Exemplificação de uma microbolha típica contendo sua cápsula e gás em seu interior.*

Tabela 1 – Características dos agentes de realce utilizados no mundo atualmente

Empresa	Nome	Gás	Diâmetro Médio (µm)	Peso Molecular (g/mol)	Composição da Cápsula
Microbolhas de ar	Ar ambiente	Nitrogênio (78%), oxigênio (21%), outros gases (1%)	100	O2: 14, N: 16	Solução salina não encapsulada
GE Healthcare	Optison®	Perfluoropropano	3.9	188	Albumina desnaturada
Lantheus Medical Imaging	Definity® or Luminity®	Perfluoropropano	1-3	188	Fosfolípides / Lipídios
Bracco Imaging	SonoVue®	Exafluoreto de enxofre	2-8	146	Surfactante

1. EMEA Scientific Discussion. SonoVue, European Public Assessment-Report. 2004; http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EP-AR/SonoVue/SonoVue.htm. 2. GE Healthcare. Optison Prescribing Information. 2008; http://www.amershamhealth-us.com/optison/. 3. Luminity Summary of Product Characteristics. 2008). Sinônimos de perfluoropropano: perflutren ou octafluoropropano.

3. Implementação dos Agentes de Realce Ultrassonográfico nos Serviços de Ecocardiografia

3.1. Equipamentos e Processamento de Imagens

Historicamente, a observação do efeito de realce pela presença de ARUs na circulação humana foi feita com equipamentos de ultrassom de baixíssima resolução, se comparados aos atuais.[1-5]

Várias modalidades de imagem já foram utilizadas para fins de imageamento e avaliação da microcirculação coronária. Para fins da prática clínica, podemos dizer que vários desses métodos de imagem atualmente fazem parte da história, como a imagem harmônica intermitente de alto índice mecânico (IM), mas não serão aqui descritos.

Um parâmetro essencial na caracterização da técnica das imagens adquiridas por ARUs é um índice que mede a intensidade da energia acústica liberada pelo transdutor, conhecido como índice mecânico (IM) calculado a partir da pressão negativa de pico dividida pela raiz quadrada da frequência central do transdutor.

Na atualidade utilizamos imagens com baixos IMs, menores que 0,2 (baixa energia acústica), ou o efeito de cavitação inercial, com altos IMs, maiores que 0,8 (alta energia acústica).

3.2. Ecocardiografia com Tecnologia de Imagem com Estudo da Perfusão Miocárdica em Tempo Real com Baixo Índice Mecânico

É a modalidade de imagem escolhida para estudos modernos de perfusão miocárdica (PM) pela facilidade de

aquisição e padronização. Avanços significativos vêm sendo feitos a partir dessa técnica, que pode avaliar simultaneamente a perfusão e a função miocárdica contrátil utilizando imagem em tempo real com baixo IM.

Nessa modalidade, faz-se o imageamento do coração em tempo real sob IM < 0,2 e intermitentemente aplica-se 10 a 15 quadros simultâneos de alta energia acústica com IM > 1,0 em menos de 300 ms (0,3 segundos). Dessa forma, todas as microbolhas do feixe acústico são destruídas, possibilitando, então, a observação subsequente de tempo e platô máximo de repreenchimento; dois parâmetros que, quando multiplicados, proporcionam uma medida de fluxo microvascular (Figura 4).[21-24]

3.3. Análise da Perfusão Miocárdica

A análise da perfusão do miocárdio pode ser avaliada de forma qualitativa ou quantitativa. A análise qualitativa da perfusão do miocárdio baseia-se na determinação visual, de forma semiquantitativa, de um sistema de escore graduado da seguinte forma: 1 = normal (opacificação homogênea e clara do miocárdio), 2 = redução (opacificação parcial ou heterogênea do miocárdio, com espessura de parede normal, "padrão irregular"), 3 = ausente (sem opacificação do miocárdio). Um índice de pontuação de realce pode ser calculado dividindo-se a soma dos escores de realce dados a cada segmento pelo número de segmentos visualizados (Figura 5).

A análise quantitativa é feita no pós-processamento das imagens em programa específico e viabiliza a quantificação de vários parâmetros de fluxo microvascular. Isso é possível porque a cinética das microbolhas e dos glóbulos vermelhos é semelhante. Assim, ao calcular-se a velocidade e o volume das microbolhas na microcirculação, pode-se inferir a velocidade e o volume de sangue microvascular.

O método baseia-se na infusão contínua e constante de microbolhas até que um platô estável de microbolhas seja atingido no miocárdio. Esse platô é proporcional ao volume sanguíneo microvascular. Em seguida, após a destruição das microbolhas no campo ultrassônico (parte inferior da Figura 4), pode-se multiplicar o platô de pico, parâmetro representado pela letra A, pela sua taxa de repreenchimento microvascular, proporcional à velocidade de fluxo microvascular, resultando no fluxo microvascular, (A x β).

3.4. Artefatos na Avaliação da Perfusão Miocárdica

Para avaliação adequada da PM, deve-se ser capaz de diferenciar possíveis artefatos que possam ser confundidos com defeitos de perfusão reais. O artefato mais comum é a atenuação do feixe ultrassonográfico, que ocorre tipicamente nos segmentos basais, em projeções apicais, e pode ser diferenciada de defeitos verdadeiros pela

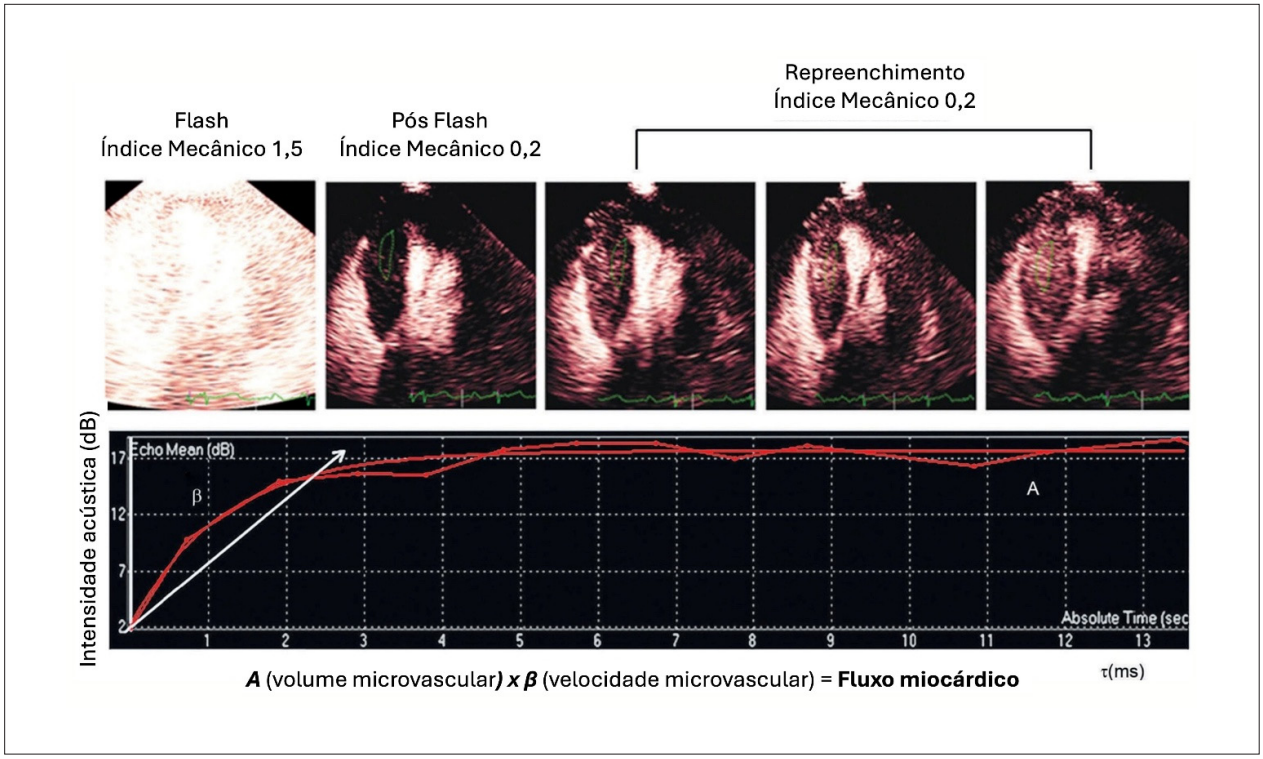


Figura 4 – *Visualização do repreenchimento do miocárdio subsequente à destruição de microbolhas após o disparo de pulsos de alta intensidade (índice mecânico alto, > 1,0), conhecido por flash. O software calculou automaticamente a intensidade acústica de pico e a velocidade de repreenchimento de cada região de interesse e gerou curvas de intensidade pelo tempo; esses valores, quando multiplicados, correspondem ao fluxo microvascular. IM: índice mecânico; seg: segundos.*

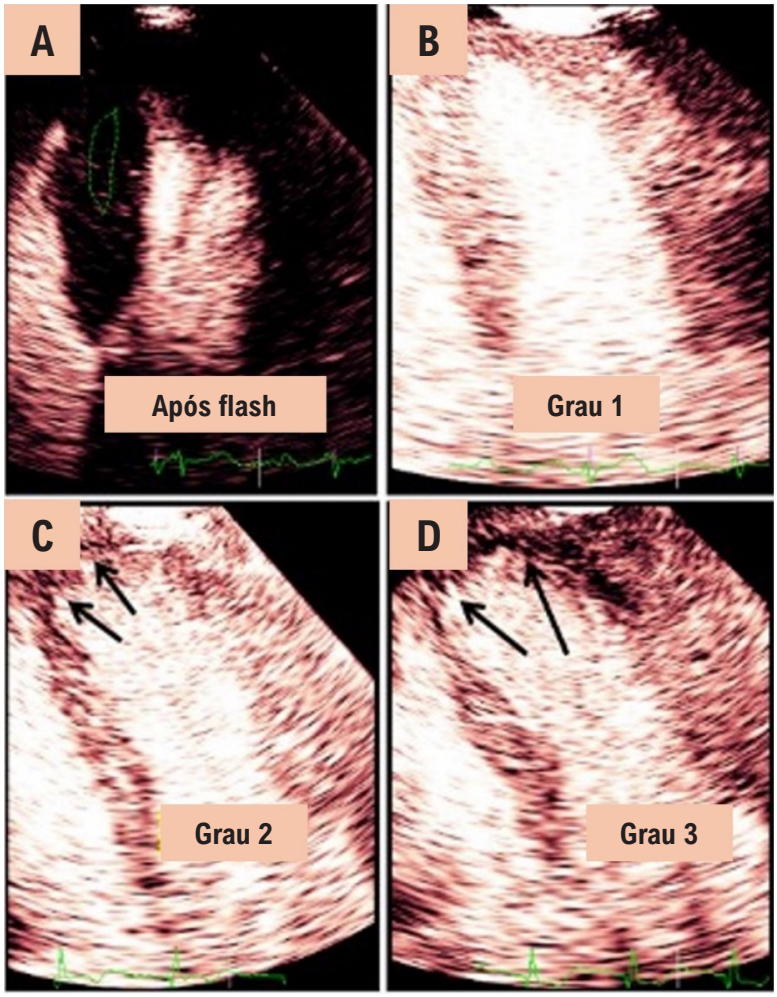


Figura 5 – *Exemplos de determinação visual do repreenchimento miocárdico por microbolhas após o flash para elaboração dos escores de perfusão miocárdica. (A) Eliminação dos sinais das microbolhas no miocárdico após o flash. (B) No estado basal, opacificação homogênea do miocárdio (escore 1). (C) Redução heterogênea com defeito de perfusão subendocárdico em região septal apical do ventrículo esquerdo (setas) durante doses baixas do estresse pela dobutamina (escore 2). (D) Ausência de opacificação com defeito de perfusão transmural em região apical do ventrículo esquerdo durante o pico do estresse pela dobutamina (setas) (escore 3).*

sua localização e distribuição temporal e espacial. A atenuação atinge tipicamente não somente o miocárdio, mas as bordas epicárdicas e endocárdicas adjacentes. A atenuação geralmente está presente no repouso e no estresse, enquanto os defeitos induzidos de perfusão estão presentes somente durante o estresse e geralmente envolvem a camada subendocárdica durante todo o ciclo cardíaco (Figura 6).

Outro artefato potencial é o sombreamento dos pulmões, que muitas vezes mascara toda a região, como a parede anterior no plano apical de duas câmaras. Esse artefato pode ser superado encurtando-se propositalmente esse plano, o que leva ao encurtamento ou exclusão do ápice, mas a um melhor delineamento e realce dos segmentos da parede anterior média e basal. Um terceiro local no qual comumente ocorrem artefatos é na região apical do ventrículo esquerdo, quando o ganho de campo proximal é definido como muito baixo, então o ápice pode demonstrar um falso defeito de perfusão.

O artefato de florescimento (*blooming*) também pode ocorrer imediatamente após a administração de uma dose elevada de ARUs, causando forte intensidade de sinal, exacerbando o brilho miocárdico, borrando suas bordas e obscurecendo possíveis defeitos de perfusão. O *blooming* pode ser eliminado reduzindo-se o ganho, diminuindo-se a concentração de ARUs ao reduzir a velocidade de sua infusão ou simplesmente aguardando alguns ciclos cardíacos até que sua concentração sanguínea seja naturalmente reduzida (Figura 7).



Figura 6 – *Exemplo de defeito de perfusão subendocárdico (seta inferior) e transmural (seta superior) em paciente com infarto agudo do miocárdio ântero-septo-apical.*

Por último, o artefato de atenuação é evidente principalmente nos segmentos basais, na projeção apical, podendo ser confundido com defeitos de perfusão (Figura 8).

3.5. Instrumentação e Configurações dos Equipamentos

A maioria dos fornecedores de equipamentos de ecocardiografia tem predefinições com IM muito baixo, o que garante que os esquemas de sequência de pulso ideais sejam utilizados para detectar adequadamente os agentes de realce. O IM ideal é o IM mais baixo, que proporciona forte realce, com penetração suficiente (ausência de atenuação), e que minimiza o ruído de fundo. O IM ideal varia de acordo com a janela acústica do paciente e com a frequência central escolhida para o transdutor.

A imagem fundamental não linear de múltiplos pulsos é preferível à imagem em segunda harmônica, e um IM muito baixo (< 0,2) reduzirá a destruição das microbolhas e melhorará o realce quando comparado à imagem em segunda harmônica.

Via de regra, frequências mais altas proporcionam menor penetração, mas resolução de imagem superior. Por outro lado, pacientes com maior superfície corpórea podem necessitar de IM relativamente mais alto e/ou frequências mais baixas.

O foco deve ser posicionado distalmente no feixe acústico, a fim de evitar destruição precoce dos ARUs, sendo geralmente disposto abaixo do plano do anel mitral nas janelas apicais. Em certas circunstâncias, o foco pode ser movido para o campo próximo, para melhor visualização de um trombo apical, da morfologia do ápice ventricular e do movimento da parede ou da sua perfusão.

3.6. Princípios Gerais: Dosagem e Administração

A dosagem ideal representa frequentemente um compromisso entre a atenuação, indicando que a dose é demasiadamente elevada, e a duração do efeito de realce, que pode ser muito curta, se a dose for muito baixa. A velocidade de injeção também pode impactar a qualidade da imagem dos ARUs. Isso porque taxas de injeção e *flush* (lavagem venosa com solução fisiológica) ou infusão contínua mais rápidas podem criar concentrações mais altas de microbolhas, resultando em artefatos de atenuação basal e *blooming* nos campos proximais, enquanto taxas

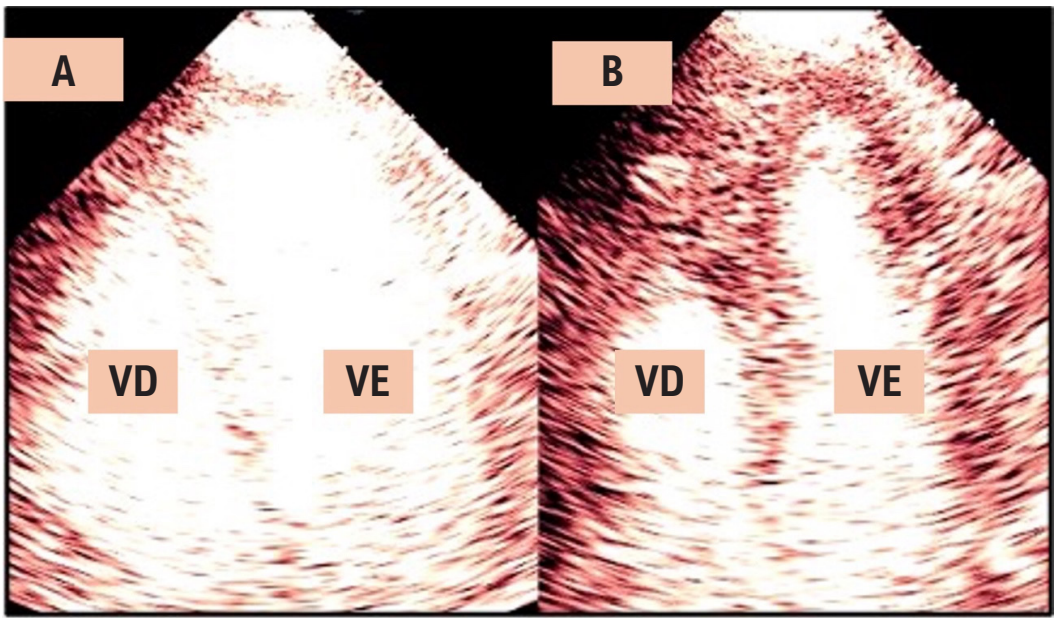


Figura 7 – *Exemplo de blooming em visão apical de quatro câmaras. Em (A), a forte intensidade do sinal aumenta o brilho da imagem e torna difícil a diferenciação entre cavidade e miocárdio. Em (B), a redução da infusão dos agentes de realce ultrassonográfico possibilita uma ótima imagem. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.*

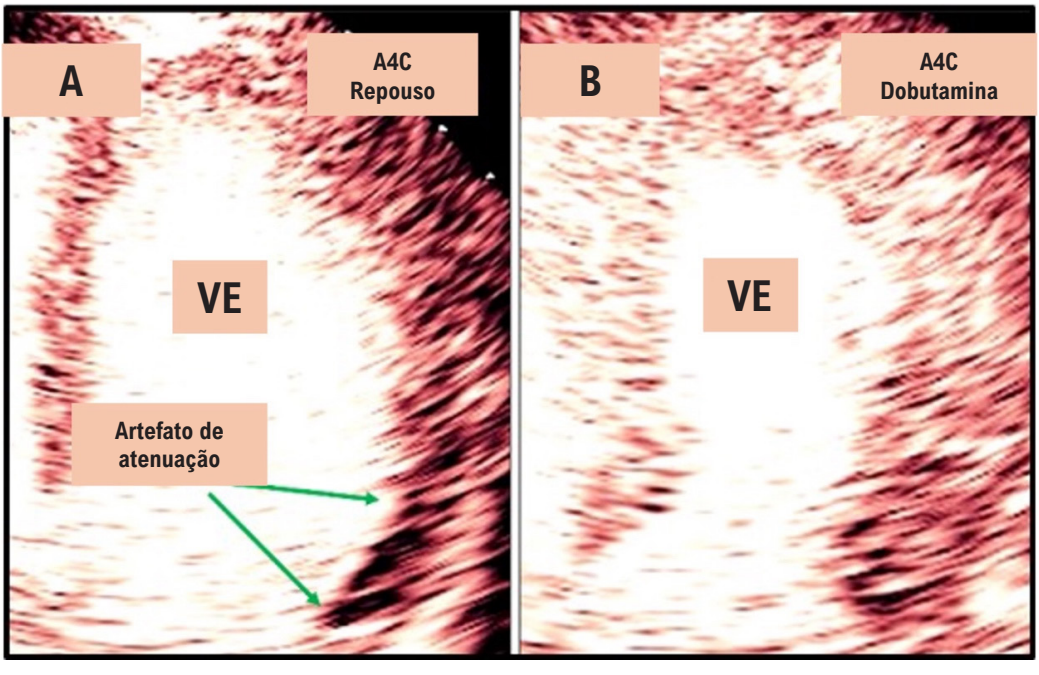


Figura 8 – *Exemplo de artefato de atenuação. (A) Visão apical de quatro câmaras demonstrando pseudodefeito de perfusão em toda extensão do segmento basal (setas verdes) da parede ântero-lateral. (B) Durante estudo com tecnologia de imagem por ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real sob estresse por dobutamina, observa-se perfusão mais homogênea, com redução da área sem realce ao centralizar-se um pouco mais a parede ântero-lateral em relação ao centro do feixe de ultrassom, corroborando a hipótese de pseudodefeito de perfusão. A4C: visão apical de quatro câmaras; VE: ventrículo esquerdo.*

de injeção mais lentas podem resultar em artefatos de redemoinho ou turbilhão, com opacificação incompleta dos segmentos apicais do ventrículo esquerdo.

A administração em *bolus* geralmente reduz o tempo de imageamento, mas devido às concentrações mais elevadas de ARUs, podem ser observados artefatos de atenuação. São recomendadas doses de ARUs com injeção de solução salina ou *flush* de 5 a 10 mL em adultos, infundidas por um período de pelo menos 5 segundos para cada projeção estudada.

Alternativamente, infusões contínuas proporcionam um realce mais prolongado e consistente com menos artefatos de atenuação e podem permitir a otimização individual do realce por meio do ajuste da taxa de infusão durante o imageamento. Embora tanto as injeções em *bolus* quanto as infusões contínuas possam ser usadas para avaliação da PM, as infusões contínuas permitem uma melhor quantificação das anormalidades do fluxo sanguíneo miocárdico com a ultização de estudo com tecnologia de imagem por ecocardiografia de PM em tempo real (EPMTR).

Agulhas com cateteres de 20 Gauge ou maiores são recomendadas, pois os ARUs podem ser degradados por uma cânula intravenosa de pequeno calibre. A canulação de uma veia antecubital ou central é preferível, porque o local de liberação dos ARUs idealmente é uma veia calibrosa, ou o mais próximo possível do coração. O uso de torneira de três vias com o agente de realce conectado sempre em linha reta minimiza o risco de destruição precoce das microbolhas. A solução salina para o *flush* deve ser conectada à porta T lateral.

3.7. Protocolo: Administração em *Bolus* Durante o Repouso ou Sob Estresse Cardiovascular

- O ajuste da dose inicial em *bolus* deve ser feita sempre seguido de 5 a 10 mL de *flush* de soro fisiológico (0,9%). Inicia-se com a menor dose recomendada, realizando ajustes conforme necessidade, até que a opacificação do ventrículo esquerdo (OVE) ocorra, evitando atenuação dos segmentos basais do ventrículo esquerdo.
- Para estudos sob estresse farmacológico, as imagens devem ser adquiridas no início do estudo/no estado basal, em dose baixa, no pico de estresse e na fase de recuperação, de acordo com diretrizes recentes.[25]
- Para estudos sob estresse pelo exercício físico, o *bolus* de ARUs e o *flush* devem ser administrados em repouso e imediatamente (aproximadamente 30 segundos) antes do término do exercício, no caso de teste em esteira ergométrica. Quando o exame é realizado em bicicleta supina ou ciclomaca, um *bolus* extra pode ser realizado durante o exercício, para permitir a análise de contratilidade ou a PM antes ou imediatamente após o pico do esforço.
- Uma estratégia simples e empírica para as imagens adquiridas durante e após o esforço físico, por conta do alto débito cardíaco, é dispensar o *flush* e injetar os ARUs imediatamente ao final do esforço; quando em decúbito lateral esquerdo, com acesso venoso pego em membro superior direito, simplesmente eleva-se o braço do paciente a 90º por alguns segundos. Isso permite o escoamento da maioria das microbolhas presas no sistema venoso periférico, funcionando de forma muito semelhante ao *flush* de solução salina.
- Evita-se aplicar forte pressão à infusão ou à injeção dos ARUs, pois isso pode destruir as microbolhas.
- Configura-se o sistema de ultrassom para utilizar predefinições de realce com imagem de múltiplos pulsos não lineares, em frequência fundamental com modulação de amplitude ou modulação combinada de amplitude/fase (EPMTR) com IM baixo (≤ 0,2).
- Como alternativa, imagens de baixo IM (0,2–0,3) em segunda harmônica podem ser usadas, porém não permitem a análise adequada da PM, sendo ideais para o delineamento de bordas endocárdicas e, portanto, para a OVE.

3.8. Dicas para a Aquisição das Imagens Durante o Estresse

Na OVE, é observado realce homogêneo da cavidade ventricular esquerda, sem turbilhão ou *blooming* no ápice e sombra ou atenuação acústica nos segmentos basais no plano apical de duas câmaras.

Podem ser necessários ajustes de compensação de ganho de tempo de campo próximo e distal, e o foco de transmissão pode precisar de ajuste para direcionamento ao centro da cavidade atrial esquerda no plano apical de quatro câmaras. Uma vez realizados, esses ajustes devem ser mantidos constantes por toda a duração do estudo, tanto em repouso quanto sob qualquer forma de estresse. Plataformas mais recentes já incorporaram esses ajustes no campo proximal.

Para a análise da perfusão, procede-se como descrito acima, com etapa adicional de utilização de pulso de alto IM (*flash*), geralmente contendo 10 a 15 quadros, que tem por objetivo destruir todas as microbolhas dentro do plano acústico, a fim de permitir a observação e a documentação do tempo de repreenchimento da microcirculação para posterior análise.

Com os transdutores bidimensionais atuais, a PM normal é indicada pela reposição completa do realce miocárdico dentro de 5 segundos do impulso de alto IM (*flash*) em condições de repouso e dentro de 2 segundos sob condições de estresse. A PM anormal é indicada por reposição retardada ou ausente dos ARUs após impulsos rápidos de IM intenso (*flashs*) ou pode ter distribuição limitada à camada subendocárdica (isquemia discreta) ou transmural (isquemia extensa).

A análise da PM consiste em dois elementos, sendo eles o volume sanguíneo de pico máximo e a velocidade de repreenchimento microvascular, que equivale à velocidade do fluxo sanguíneo microvascular. A ausência de volume sanguíneo no pico de realce pode indicar a presença de infarto do miocárdio ou perfusão microvascular gravemente reduzida. Além disso, a reposição retardada do fluxo sanguíneo após a destruição das microbolhas ocorre devido à redução do fluxo sanguíneo miocárdico e pode indicar

uma estenose coronária epicárdica hemodinamicamente significativa e/ou microcirculação comprometida. Como a interpretação da fisiologia microvascular é complexa, a imagem de PM deve ser combinada com a análise da motilidade parietal, a fim de se obter informações que permitam a adequada interpretação das várias situações possíveis relativas ao estado da microcirculação e da motilidade parietal, como as condições de normalidade ou de anormalidade (isquemia, atordoamento, hibernação e necrose miocárdica, por exemplo). Durante os estudos sob estresse, a imagem de PM é mais sensível e pode detectar pacientes de baixo risco para eventos cardiovasculares, enquanto a análise da motilidade parietal é mais específica, pode descartar pacientes de risco mais elevado e tem seu valor prognóstico validado em inúmeros estudos clínicos.[26-38]

Planos da imagem podem ser ajustados para aproximar os segmentos miocárdicos de interesse ao centro da imagem, a fim de aumentar a acurácia para a detecção de microbolhas (Tabela 2, Figura 9 e Vídeo Suplementar 1).

4. Aplicações Clínicas nos Estudos em Ecocardiografia Transtorácica em Repouso

4.1. Opacificação Ventricular, Mensuração dos Volumes e Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

A opacificação cavitária é a principal causa para o uso clínico dos ARUs, uma vez que permite a visibilização em tempo real da motilidade ventricular esquerda e a mensuração de seus volumes e fração de ejeção.

Os volumes do ventrículo esquerdo devem ser obtidos pelo tracejamento, na interface, entre o miocárdio compactado e o miocárdio trabecular, conforme recomendações das últimas diretrizes das sociedades americana e europeia para a quantificação das câmaras cardíacas. Recomenda-se, como padrão, a quantificação dos volumes do ventrículo esquerdo por meio do método Simpson biplanar, que gera correlações muito próximas das medidas por meio da ressonância magnética cardíaca (RMC) (Figura 10).[39-41]

Tabela 2 – Recomendações para ajustes de *presets*

Utilizar *preset* do transdutor imagem fundamental não linear (geralmente de 1,6 a 2,0 MHz)
Índice mecânico muito baixo (≤ 0,2)
Posicionar o foco no do anel mitral ou um pouco abaixo dele no plano apical de quatro câmaras
Posicionar os potenciômetros da compensação de ganho com maior ganho no campo proximal, se necessário
Manter a frequência de quadros ao redor de 30 qps

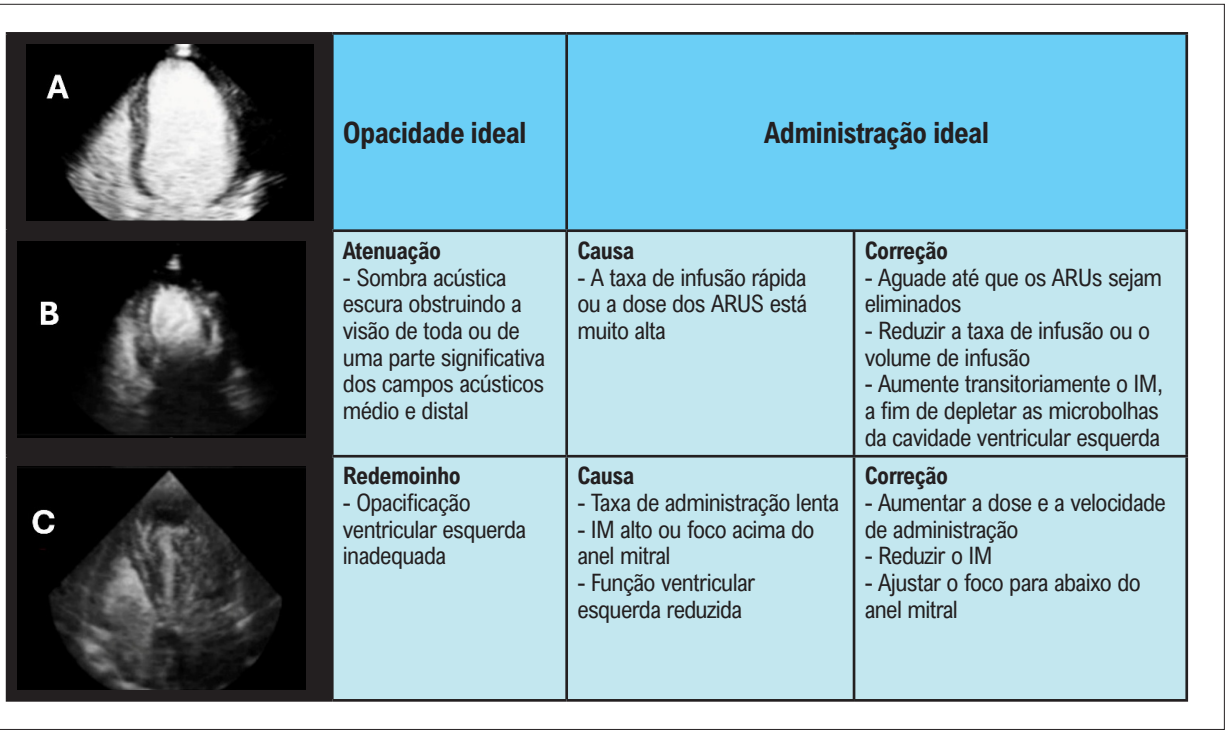


Figura 9 – *Demonstrando as condições de (A) opacificação ideal, (B) atenuação e (C) redemoinho apical. ARUs: agentes de realce ultrassonográfico; IM: índice mecânico.*

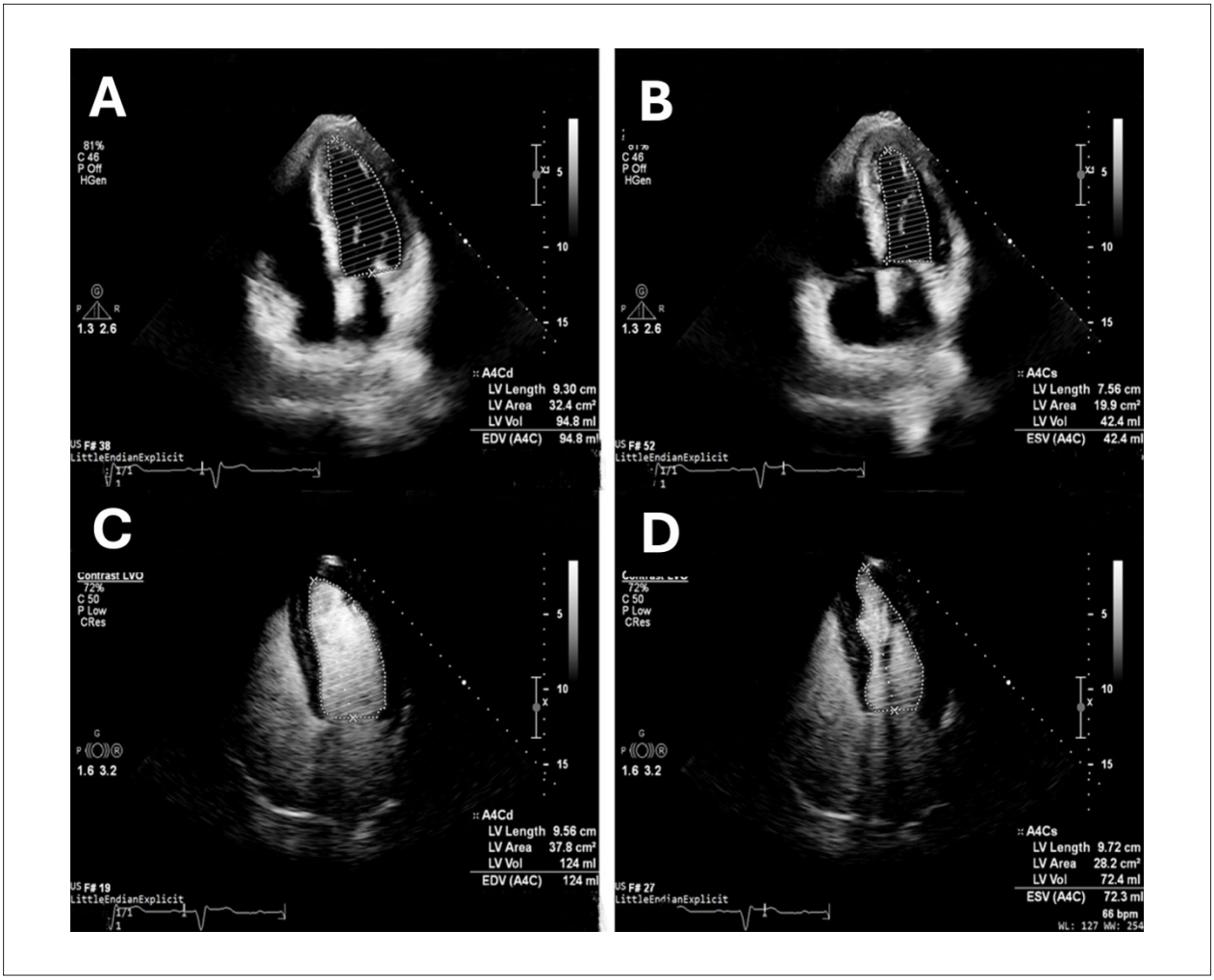


Figura 10 – *Diferenças nos volumes diastólico final e sistólico final observadas no mesmo paciente sem agentes de realce ultrassonográfico (ARUs) (parte superior) e com ARUs e baixo índice mecânico (parte inferior). Linha superior, da esquerda para a direita: (A) quantificação do ventrículo esquerdo sem ARUs do volume diastólico final (94,8 mL) e (B) volume sistólico final (42,4 mL). Linha inferior, da esquerda para a direita: (C) quantificação do ventrículo esquerdo com ARUs do volume diastólico final (124 mL) e (D) do volume sistólico final (72,3 mL).*

Vários estudos demonstraram que, comparando-se a ecocardiografia bidimensional com e sem o uso de ARUs e utilizando-se RMC como padrão de referência, a acurácia na determinação dos volumes e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi maior com o uso ARUs. Além disso, observou-se, também, que as variabilidades inter e intraobservador foram muito menores na ecocardiografia com ARUs. Apesar da ecocardiografia tridimensional (3D) ter melhorado a reprodutibilidade e a confiabilidade das medidas seriadas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, como nos casos de pacientes submetidos a quimioterapia, o uso de agentes de realce é mais simples e disponível que o ecocardiograma 3D para a maioria dos serviços de ecocardiografia. Além disso, sua acurácia, assim como sua capacidade de melhorar a qualidade de interpretação das imagens, foi validada em vários cenários clínicos.[15-18,21,22,42,43]

A análise das anormalidades da motilidade parietal é subjetiva e significativamente limitada pela grande variabilidade interobservador, mesmo quando utilizadas imagens com alta qualidade.

Essa avaliação subjetiva não possui um padrão-ouro e depende da qualidade da imagem, destacando-se a importância de se detectar com precisão o endocárdio e o epicárdio, uma vez que a avaliação do movimento parietal depende do espessamento da parede. Estudos compararam a variabilidade interobservador da ecocardiografia com e sem ARUs com a RMC e a ventriculografia e demonstraram sua alta correlação com a RMC.[40,41,43]

Assim, além de melhorar a avaliação volumétrica do ventrículo esquerdo (14-24), a ecocardiografia com contraste é capaz de melhorar a previsão de desfechos cardiovasculares para além da avaliação clínica e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo sem o uso de ARUs.[44]

Algumas condições constituem indicações consagradas para utilização de agentes de realce, tais como na pesquisa de fontes emboligênicas, no diagnóstico diferencial entre trombos e massas intracardíacas, na cardiomiopatia hipertrófica apical, na não compactação do ventrículo esquerdo e na doença cardíaca hipereosinofílica (síndrome de Loeffler).

4.2. Trombos Intracardíacos

Trombos intracardíacos implicam potenciais riscos clínicos graves, incluindo embolização sistêmica. Da mesma forma, o tratamento inadequado com agentes antitrombóticos e anticoagulantes também pode expor o paciente a risco significativo, devendo seu uso ser embasado em método de imagem após a opacificação das câmaras cardíacas.

Além disso, o estudo da PM permite avaliar as características teciduais das massas ventriculares, diferenciando o trombo, que é avascular, de tumores e viabilizando um diagnóstico ecocardiográfico mais acurado, com precisão semelhante à da RMC.[45,46] (Figura 11 e Vídeo Suplementar 2).

Em estudo que utilizou a ETE em 180 pacientes com fibrilação atrial antes da cardioversão elétrica,[47] os autores demonstraram trombos atriais em 14 (15,6%) pacientes com o uso de ARUs e em 10 (11,1%) sem ARUs ($p < 0,001$). Trombos definitivamente puderam ser excluídos em 60 (66,7%) pacientes durante a ETE sem ARUs e em 75 (83,3%) pacientes durante a ETE com ARUs ($p < 0,01$).

A cardioversão elétrica foi realizada posteriormente, após a exclusão dos trombos. Dos 74 (82,2%) cardiovertidos que receberam ARUs, nenhum apresentou complicação cardiovascular, já dos 76 (84,4%) que não receberam, 3 sofreram complicação tromboembólica após a cardioversão elétrica.

4.3. Massas Intracardíacas

As massas intracardíacas podem ser estruturas variantes da normalidade, como falsos tendões, musculatura papilar acessória e trabeculação exuberante, ou podem ser patológicas, como trombos, vegetações ou tumores. A ecocardiografia bidimensional é a modalidade de diagnóstico por imagem mais utilizada na avaliação inicial das massas cardíacas, uma vez que oferece avaliação em tempo real, com alta resolução espacial e temporal. Apesar do desenvolvimento de diversos critérios ecocardiográficos para análise de massas, erros de diagnóstico e classificações incorretas podem levar a cirurgias ou anticoagulação desnecessárias.[9,45]

Dessa forma, na presença de uma massa cardíaca suspeita, que não seja adequadamente avaliada pela ETT sem ARUs, a ecocardiografia bidimensional com ARU_S permite melhor caracterização da estrutura, podendo confirmar ou refutar a hipótese diagnóstica, evitando erros.

Os tumores malignos são massas com neovascularização anormal, a qual supre as células tumorais de crescimento, geralmente de forma rápida, ao passo que tumores benignos são pouco vascularizados e apresentam perfusão semelhante à do miocárdio. Já os trombos são estruturas avasculares. Dessa forma, a imagem ecocardiográfica com auxílio de ARUs, utilizando tecnologia de imagem por EPMTR, permite caracterizar a vascularização e diferenciar as massas cardíacas[45] (Figura 12).

Essa caracterização é realizada, de forma qualitativa e quantitativa, comparando os níveis de perfusão de vários tipos de massas cardíacas e o miocárdio adjacente. A abordagem qualitativa é feita a partir da análise visual do tempo de repreenchimento dos agentes de realce após um *flash* e categorizada descritivamente como ausência de realce, realce parcial ou incompleto e realce completo.

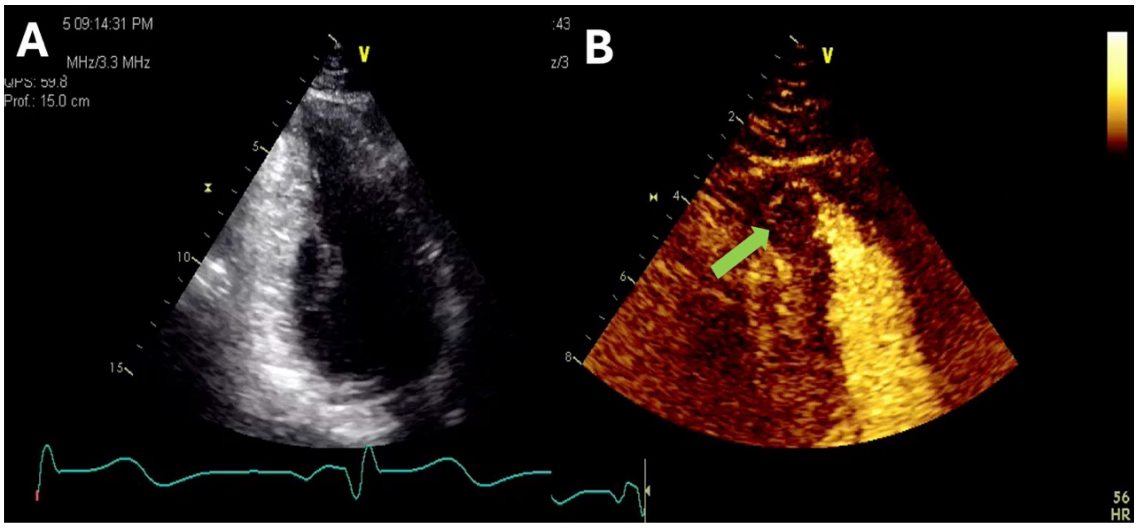


Figura 11 – *Imagem obtida no plano apical de duas câmaras demonstrando (A) a impossibilidade de visibilização da parede lateral inferior e ápice e (B), além do delineamento adequado dos segmentos não visibilizados previamente, a detecção de um trombo apical.*

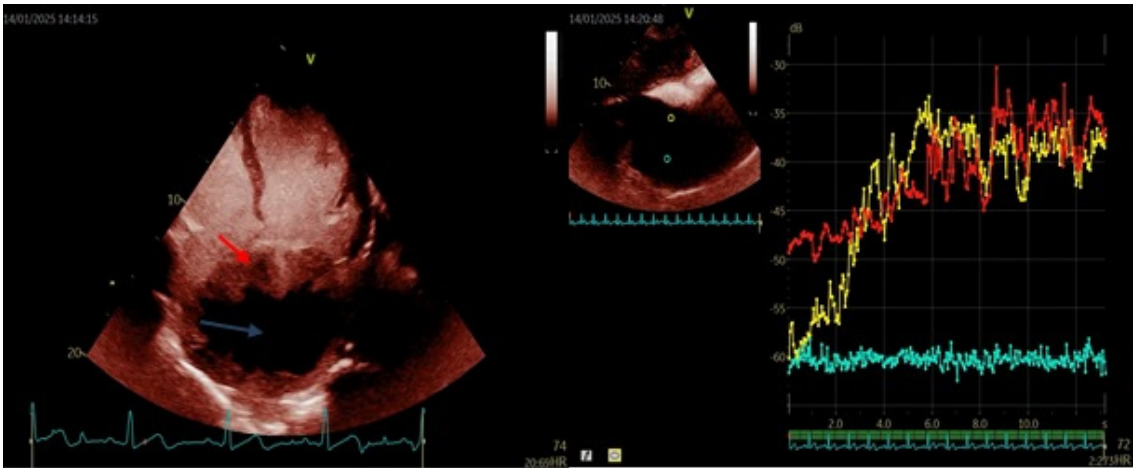


Figura 12 – *À esquerda, ecocardiograma transtorácico com tecnologia de ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real, no plano apical de quatro câmaras, mostrando uma massa no interior do átrio esquerdo. Trata-se de um paraganglioma metastático. Essa massa apresenta captação periférica de agentes de realce ultrassonográfico (ARUs) (seta vermelha), sem captação central, por apresentar necrose no seu interior (seta azul), demonstrada em exame histopatológico após ressecção cirúrgica. À direita, avaliação quantitativa de perfusão com ARUs, que demonstra captação na porção periférica do tumor (amarelo), com comparativo à captação hepática (vermelho), e no centro da massa, onde não há perfusão (azul)*

Assim, o realce completo ou hiper-realce de uma massa em comparação com o miocárdio circundante sustenta a hipótese de se tratar de tumor altamente vascularizado, aumentando a suspeita clínica de malignidade. Já os tumores estromais, como mixomas e fibroelastomas, são pouco vascularizados e, portanto, apresentam realce parcial ou imperceptível (Figura 13 e Vídeo Suplementar 3); os trombos são avasculares e, por consequência, não apresentam realce.[45,48]

4.4. Doenças do Miocárdio

Na cardiomiopatia hipertrófica apical, o estudo realçado permite identificar a aparência característica, em forma típica de "ás de espadas", do ápice ventricular esquerdo em sístole (Figura 14). Dessa forma, é possível diferenciar a cardiomiopatia hipertrófica apical de outras condições comuns que afetam o ápice ventricular esquerdo, como a presença de trombos apicais, aneurismas ou endomiocardiofibrose (Figuras 14, Figura 15 e Vídeos Suplementares 4 e 5), e detectar complicações, como aneurisma apical e presença de trombos no interior (Figura 16 e Vídeo Suplementar 6).[9,11,49,50]

O miocárdio não compactado é uma anormalidade incomum, porém cada vez mais reconhecida, que pode levar a arritmias, insuficiência cardíaca, eventos cardioembólicos e morte. Decorre de alterações na estrutura miocárdica, composta por duas camadas: um miocárdio subepicárdico fino e compactado e um miocárdio subendocárdico não compactado, mais espesso. O estudo da ecocardiografia bidimensional pode ser insuficiente para identificar a excessiva trabeculação característica dessa doença. Nesse cenário, o estudo ecocardiográfico realçado permite visualizar adequadamente a trabeculação excessiva. A utilização de IM um pouco maior, por exemplo, entre 0,3 e 0,4, pode melhorar a avaliação das trabeculações, por conta da menor destruição das microbolhas de baixa velocidade situadas no interior do miocárdio trabecular, mantendo resolução adequada do miocárdio ventricular[51] (Figura 17).

4.5. Complicações do Infarto Agudo do Miocárdio e Cenários de Emergência

O aneurisma do ventrículo esquerdo é uma complicação muitas vezes assintomática de um infarto prévio. Os aneurismas verdadeiros são caracterizados por paredes finas, discinéticas, com dilatação localizada, e geralmente envolvem toda a espessura da parede ventricular. Esses achados habitualmente são visualizados facilmente na ETT. No entanto, se a região apical não for adequadamente visualizada, um aneurisma pode passar despercebido até que o estudo seja complementado com ARUs.

Outras complicações do infarto agudo do miocárdio, como pseudoaneurisma, ruptura da parede livre e defeitos do septo ventricular, apresentam risco de vida e geralmente podem ser detectadas por ecocardiografia sem agentes de realce. No entanto, as janelas acústicas podem ser inadequadas devido à anatomia, à posição do paciente e a condições clínicas que limitam a obtenção de uma visão ideal do ápice (por exemplo, estar em decúbito dorsal e intubado). Nessas condições, os ARUs podem ser essenciais no estabelecimento do diagnóstico, bem como na detecção de outras complicações associadas, como trombos.

Em unidades de terapia intensiva (UTIs), as imagens são tecnicamente limitadas em cerca de 10 a 15% das ETTs, podendo chegar a 30%, quando os pacientes estão sob assistência ventilatória invasiva, restritos ao leito e com curativos em áreas

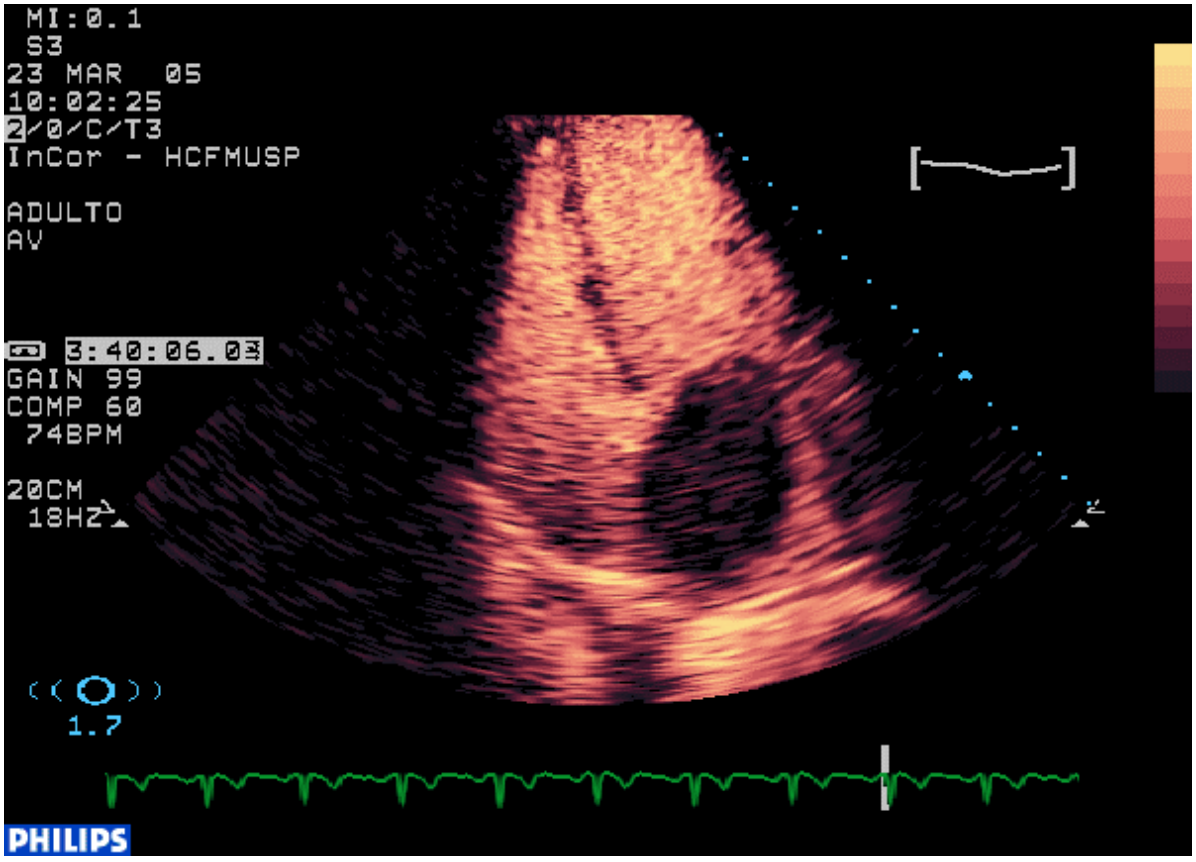


Figura 13 – *Ecocardiograma transtorácico com tecnologia de ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real, no plano apical de quatro câmaras, mostrando uma massa pouco perfundida, de forma homogênea, no interior do átrio esquerdo, característica de mixoma de átrio esquerdo.*

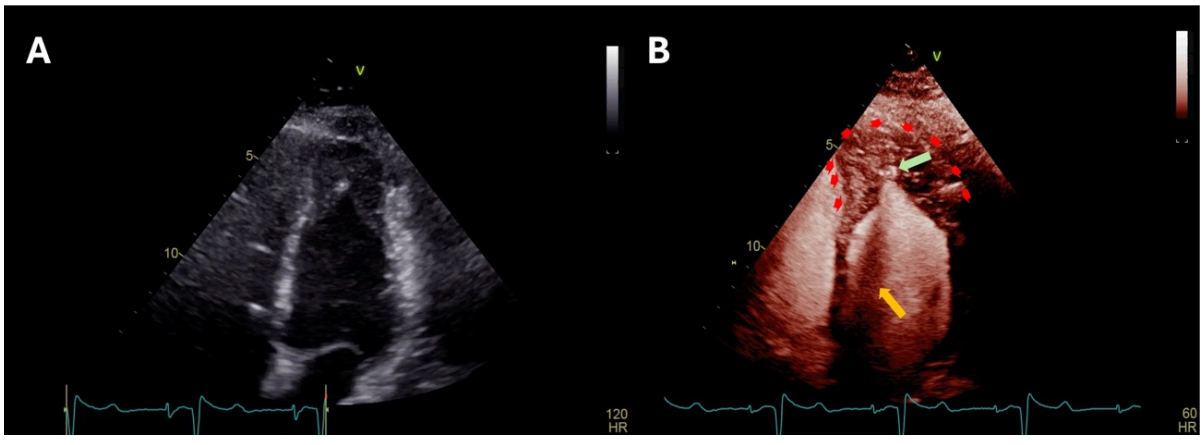


Figura 14 – *Exemplo de cardiomiopatia hipertrófica apical (doença de Yamaguchi) associada à tecnologia de imagem por EPMTR, com imagens lado a lado, sendo (A) sem e (B) com agente de realce ultrassonográfico (ARU). Nota-se que, além de a imagem com ARU delinear melhor as áreas de hipertrofia (setas vermelhas), demonstra também a presença de um pequeno trombo apical calcificado (seta verde), ratificado pela presença de forte sombra acústica (seta amarela).*

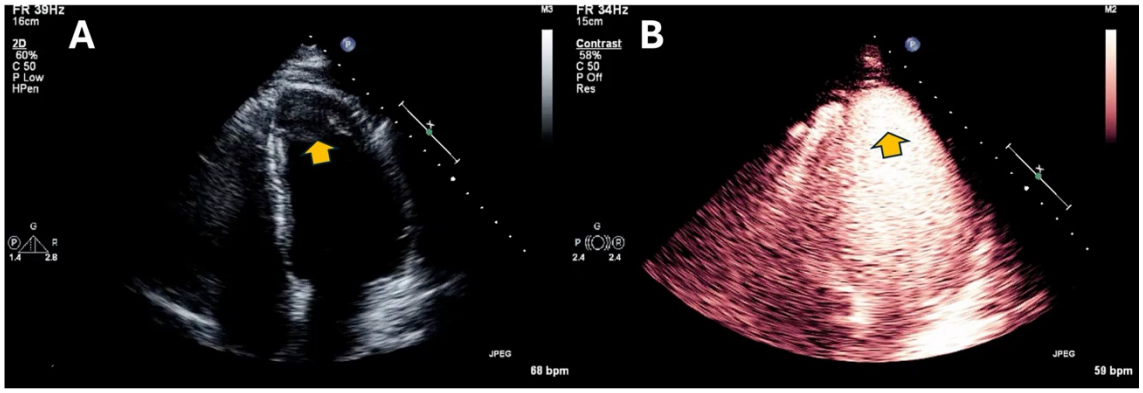


Figura 15 – *Ecocardiograma com agentes de realce ultrassonográfico (ARUs) mostra claramente (A) o aneurisma apical em um paciente com histórico de infarto agudo do miocárdio da parede anterior há 2 anos. A imagem à esquerda (A) ainda levanta suspeita de trombos apicais (seta amarela), que é descartada após injeção de ARUs, como pode ser visto na imagem à direita (B), seta amarela. A imagem sem contraste apontada pela seta amarela em (A) corresponde a um artefato de campo próximo (ecos espúrios do campo proximal) causado por fenômeno de ressonância.*

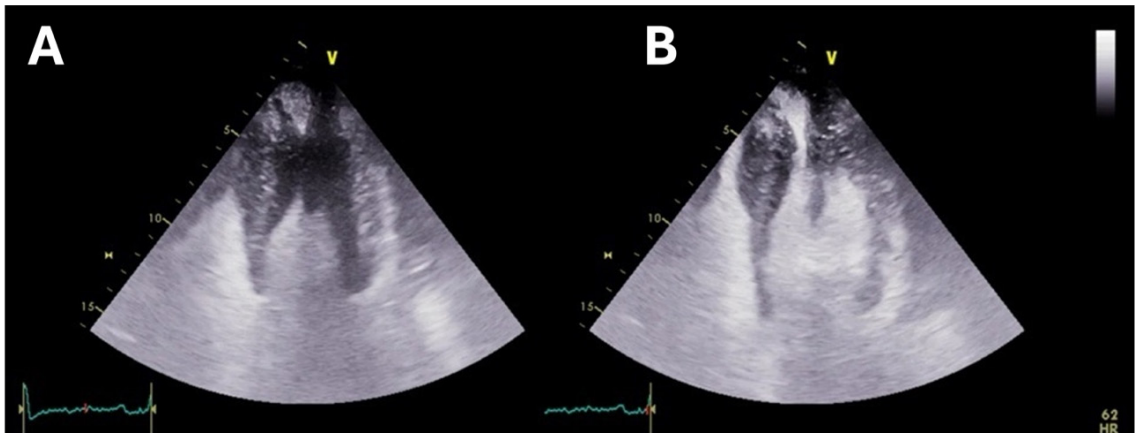


Figura 16 – *Cardiomiopatia hipertrófica médio ventricular com aneurisma apical sem trombo, visto em sístole (A) e diástole (B), bem visualizado com o auxílio de agentes de realce ultrassonográfico.*

de janelas acústicas. Justamente nesses cenários a rapidez e a precisão na avaliação cardiovascular podem determinar os desfechos clínicos.[52]

A segurança dos ARUs nos pacientes internados em UTI é bem consolidada e, nesse contexto, dois estudos foram determinantes. O primeiro,[53] uma análise comparativa retrospectiva com 2.900 pacientes críticos que realizaram ecocardiografia com ARUs e 11.600, sem ARUs, não encontrou diferença significativa na mortalidade de curto prazo (*odds ratio* 1,18; IC95% 0,82–1,71; p = 0,37). O segundo, com maior impacto nesse cenário, mais amplo, com 16.217 pacientes internados em UTI, submetidos a ecocardiografia com ARUs, pareados com igual número sem ARUs, mostrou menor mortalidade em 48 horas no grupo que utilizou ARUs (1,7 *versus* 2,5%; *odds ratio* 0,66; IC95% 0,54–0,80), com redução relativa de 34% do risco de morte.[54] Como provável explicação, a maior qualidade de imagem com o uso dos ARUs leva a diagnóstico mais rápido e preciso, o que impacta em decisões clínicas mais adequadas.

Em um estudo prospectivo e controlado com 632 pacientes consecutivos, dos quais 28% estavam internados em UTI, o uso de ARUs foi relacionado ao "resgate" de 83% dos exames com janelas limitadas. Tais resultados foram, ainda, associados à redução de custo de USD 122 por pacientes.[55] Em uma coorte ampliada, que avaliou ecocardiogramas com e sem o uso de ARUs em 1.538.864 de pacientes em UTIs de 773 hospitais, demonstrou-se uma redução de 30% na necessidade de repetição de ETT e uma diminuição de 10% no tempo médio de UTI (4,15 dias com ARUs *versus* 4,59 dias sem ARUs; p < 0,0001).[56]

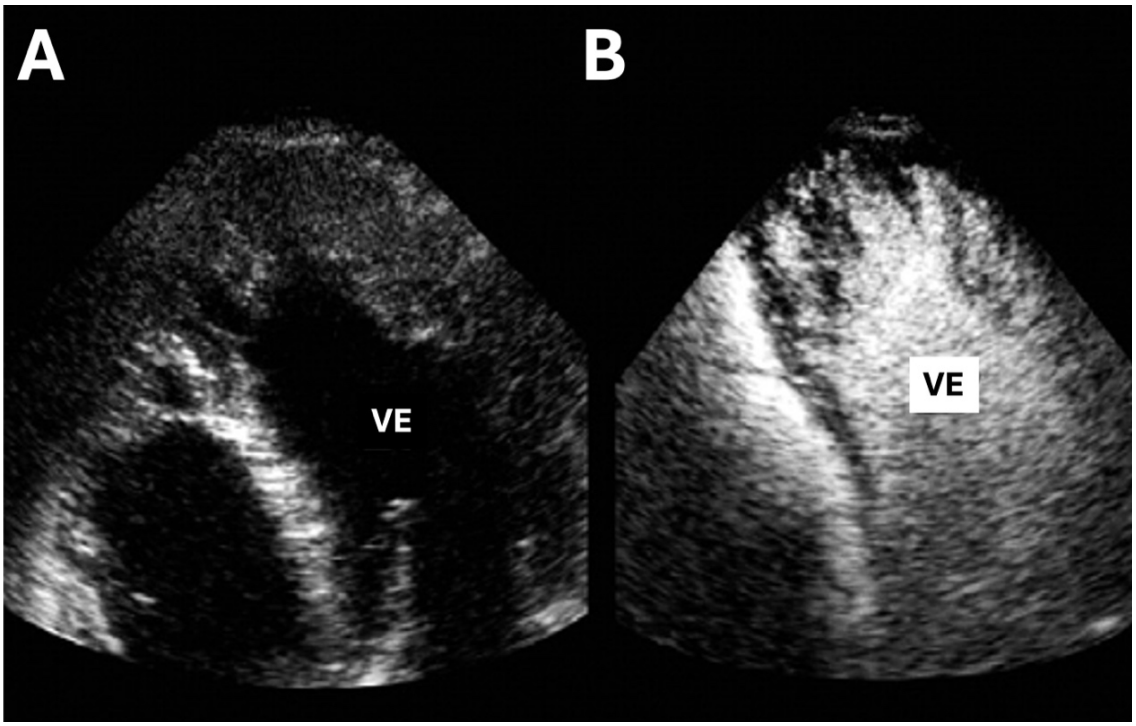


Figura 17 – *Ecocardiograma bidimensional, na incidência apical de quatro câmaras, demonstrando trabeculações excessivas apicais: (A) as trabeculações são de visualização difícil e (B) as trabeculações são bem evidenciadas com os agentes de realce ultrassonográfico. VE: ventrículo esquerdo.*

A avaliação diagnóstica e a estratificação de risco dos pacientes que se apresentam com dor torácica nas unidades de emergência são desafiadoras. Em até 40% dos casos, a ecocardiografia inicial não serve como diagnóstico e os biomarcadores podem levar horas para se alterar. Dessa forma, uma parcela significativa dos pacientes é internada. Entretanto, somente de 10 a 30% têm o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio ou síndrome coronariana aguda confirmados. Dadas essas limitações, a ecocardiografia com ARUs possibilita a avaliação da função regional e da PM de forma conjugada, fornecendo informações imediatas para diagnóstico e estratificação de risco.[57,58]

Em um estudo em 1.017 pacientes[58] que se apresentaram ao departamento de emergência com dor torácica e ausência de supradesnivelamento do segmento ST, utilizou-se ecocardiografia com ARUs para análise da perfusão e da motilidade parietal do ventrículo esquerdo. Desses, 16,3% apresentaram eventos cardíacos precoces (morte cardíaca, infarto agudo do miocárdio, síndrome coronariana aguda, insuficiência cardíaca e revascularização do miocárdio) nas primeiras 48 horas. A adição da avaliação de PM por ARUs ao modelo clínico e eletrocardiográfico aumentou significativamente o poder prognóstico para eventos precoces ($p < 0,0001$), e a inclusão da motilidade parietal proporcionou valor adicional ($p = 0,0002$). Pacientes com perfusão anormal apresentaram risco 6,1 vezes maior (IC95% 3,5–10,6) para eventos precoces do que aqueles com perfusão normal. Os pacientes que apresentaram contratilidade anormal tiveram risco 2,4 vezes maior (IC95% 1,5–3,7) do que os que tiveram a contratilidade normal, e a chance de eventos precoces foi 14,3 vezes maior (IC95% 8,3–24,8; $p < 0,0001$) quando ambos estavam alterados. No seguimento mediano de 7,7 meses, 28,7% dos pacientes tiveram eventos cardíacos e, novamente, as análises de perfusão e contratilidade agregaram valor prognóstico incremental ($p < 0,0001$). Em outro estudo, foram avaliados 957 pacientes com dor torácica e ecocardiografia não diagnóstica na unidade de emergência. A utilização de ecocardiografia com ARUs permitiu identificar 523 pacientes com exame normal (perfusão e contratilidade normais), os quais apresentaram baixa taxa de eventos cardíacos nas primeiras 24 horas (0,6%), aumentando a segurança para a tomada de decisão relacionada à alta hospitalar precoce e evitando internações desnecessárias. Em um modelo de simulação de decisão, a incorporação da avaliação conjugada da perfusão e da motilidade pela ecocardiografia com ARUs tem o potencial de diminuir internações em 45%, com redução de custo em USD 900 por paciente.[59]

4.6. Avaliação do Ventrículo Direito

Embora ARUs exclusivos da circulação pulmonar derivados de solução salina agitada (microbolhas de ~100 μm) possam ser utilizados para visualizar anormalidades nas câmaras ligadas à circulação pulmonar, o efeito desse realce é de curta duração. Quando há necessidade de realce mais duradouro ou melhor diferenciação das bordas endocárdicas do ventrículo direito, pode-se também utilizar os ARUs de ~2 μm para toda a circulação. Esses permitem a análise da morfologia, da função e da perfusão microvascular, incluindo alterações de motilidade parietal, tumores e trombos, assim como na caracterização de estruturas normais, como trabeculações proeminentes ou banda moderadora. Nesses cenários, janelas paraesternais e apicais modificadas devem ser utilizadas em combinação para uma análise adequada.[60]

4.7. Recomendações dos Agentes de Realce Ultrassonográfico durante a Ecocardiografia Transtorácica

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
O uso da ETT com ARUs deve ser considerado quando dois ou mais segmentos contínuos do ventrículo esquerdo tiverem visualização inadequada.	FORTE	ALTA
O uso da ETT com ARUs deve ser considerado para detecção e diagnóstico diferencial de trombos e massas intracavitários.	FORTE	MODERADA
O uso da ETT com ARUs deve ser considerado na ocasião em que dois ou mais segmentos contínuos do ventrículo esquerdo tiverem visualização inadequada, quando o manejo clínico do paciente depende de medidas acuradas de seus volumes e da sua fração de ejeção e especialmente naqueles pacientes em uso de fármacos cardiotóxicos e sob consideração de implantação de cardioversor/desfibrilador implantável ou terapia de ressincronização cardíaca.	FORTE	ALTA
Pelo número limitado de estudos, a ecocardiografia 3D com ARUs ainda não é recomendada.	FORTE	BAIXA
Em pacientes submetidos apenas a ETT em repouso, não há evidência suficiente para embasar o uso de ARUs quando a janela acústica for adequada e não houver outros motivos para sua administração.	FORTE	MODERADA

ARUs: agentes de realce ultrassonográfico; ETT: ecocardiografia transtorácica.

5. Aplicações Clínicas nos Estudos sob Estresse Cardiovascular

5.1. Agente de Realce Ultrassonográfico durante a Ecocardiografia sob Estresse para Opacificação Cavitária e Estudo da Perfusão Miocárdica

Embora a ecocardiografia sob estresse farmacológico ou sob esforço físico tenha mostrado alta sensibilidade e especificidade na detecção de isquemia miocárdica, múltiplos fatores podem levar a uma diminuição na definição de bordas endocárdicas, principalmente durante o pico de estresse. Isso pode contribuir para a obtenção de imagens com qualidade inadequada para diagnóstico em até 30% dos pacientes.

Nesse sentido, a opacificação do ventrículo esquerdo com o uso de agentes de realce e tecnologia de imagem por estudo de perfusão miocárdica em tempo real (EPMTR) demonstrou ser essencial na obtenção de resultados mais precisos e eficientes na ecocardiografia sob estresse,[61] melhorando sua qualidade e acurácia diagnósticas[62-64] e seu valor prognóstico.[65]

Estudos multicêntricos e unicêntricos prospectivos demonstraram a eficácia do uso de agentes de realce na detecção de alterações da contratilidade regional parietal.[65-67] Além do realce da borda endocárdica, o uso de tecnologia de imagem com EPMTR permite o delineamento subendocárdico e a análise do espessamento parietal e da perfusão nessa região, facilitando a detecção de isquemia subendocárdica.[68] O estudo integrado com agentes de realce para opacificação e perfusão na avaliação de rotina dos pacientes com bloqueio de ramo esquerdo durante a ecocardiografia de estresse também demonstrou melhor detecção de doença arterial coronária, além de ser um preditor independente de mortalidade cardiovascular.[69]

Em um estudo com 68 pacientes submetidos a ecocardiografia sob estresse de dobutamina, utilizou-se associação entre imagem harmônica e PESDA com o propósito de delineamento de bordas endocárdicas. Nesse estudo, 23 pacientes (34%) que apresentavam janela acústica inadequada sem o uso de agentes de realce apresentaram melhor definição das bordas endocárdicas ao utilizar ARUs. Dos 2.176 segmentos miocárdios analisados (1.088 em repouso e 1.088 no pico da infusão de dobutamina), o preenchimento completo da cavidade ventricular foi obtido em todos os pacientes. O delineamento adequado das bordas do endocárdio aumentou de 81% dos segmentos analisados sem agentes de realce para 95% com o uso desses agentes ($p < 0,05$).[70]

A ausência de radiação ionizante, aliada à melhora do delineamento de bordas endocárdicas e ao estudo adicional da perfusão em repouso e sob estresse, fez com que o estudo com tecnologia de imagem por EPMTR se tornasse o padrão para realização dos estudos sob estresse pela ecocardiografia. Inúmeros estudos isolados ou comparativos com outros métodos demonstraram a superioridade ou a equivalência relativa à sua acurácia diagnóstica e à sua estratificação de risco prognóstico (Figura 18).[70-79]

5.2. Análise Qualitativa e Quantitativa da Perfusão Miocárdica

A análise da PM durante a ecocardiografia sob estresse, associada ao uso de ARUs, aumenta a sensibilidade diagnóstica para a detecção da doença arterial coronariana (DAC) em comparação com a avaliação isolada da motilidade parietal, uma vez que as alterações perfusionais precedem as alterações da contratilidade segmentar na cascata isquêmica.[25,80,81]

Essa abordagem permite a avaliação simultânea, em tempo real, da PM e de alterações sutis e transitórias da motilidade segmentar de parede. Dessa forma, amplia-se a acurácia diagnóstica da ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol e pela adenosina, tornando-a comparável à da ecocardiografia sob estresse com exercício físico ou dobutamina. Além disso, amplia-se seu valor prognóstico de médio e longo prazo[25,80] e seu perfil de custoefetividade, quando comparado aos métodos de imagem nuclear.[82-85] Análises econômicas demonstram que a estratégia baseada no uso de ARUs reduz retrabalho e necessidade de métodos adicionais, com diminuição de 28% de custos em relação à cintilografia miocárdica em populações ambulatoriais (Figura 19).[86]

Outro estudo[87] atestou que a análise qualitativa da PM por ecocardiografia sob estresse com ARUs apresenta sensibilidade e especificidade comparáveis às da cintilografia, consolidando o método como ferramenta promissora para avaliação rápida e segura da PM.

Embora a análise visual ou qualitativa da PM forneça informações adicionais sobre a análise do movimento da parede, o uso de parâmetros quantitativos, especialmente a reserva de velocidade de fluxo sanguíneo microvascular (reserva β), é o método mais objetivo e independente das limitações do feixe de ultrassom na avaliação de pacientes com coronariopatia. Um estudo prospectivo comparativo, cabeça a cabeça, no qual pacientes com suspeita de DAC e função ventricular esquerda preservada foram submetidos ao estresse de dobutamina e adenosina (168 pacientes), ambos com análise de PM, mostrou que variáveis quantitativas, especialmente a reserva β, foram preditoras independentes de eventos cardíacos (morte cardíaca, infarto do miocárdio e angina instável) em ambos os grupos (Figuras 19 e 20).[24] Um

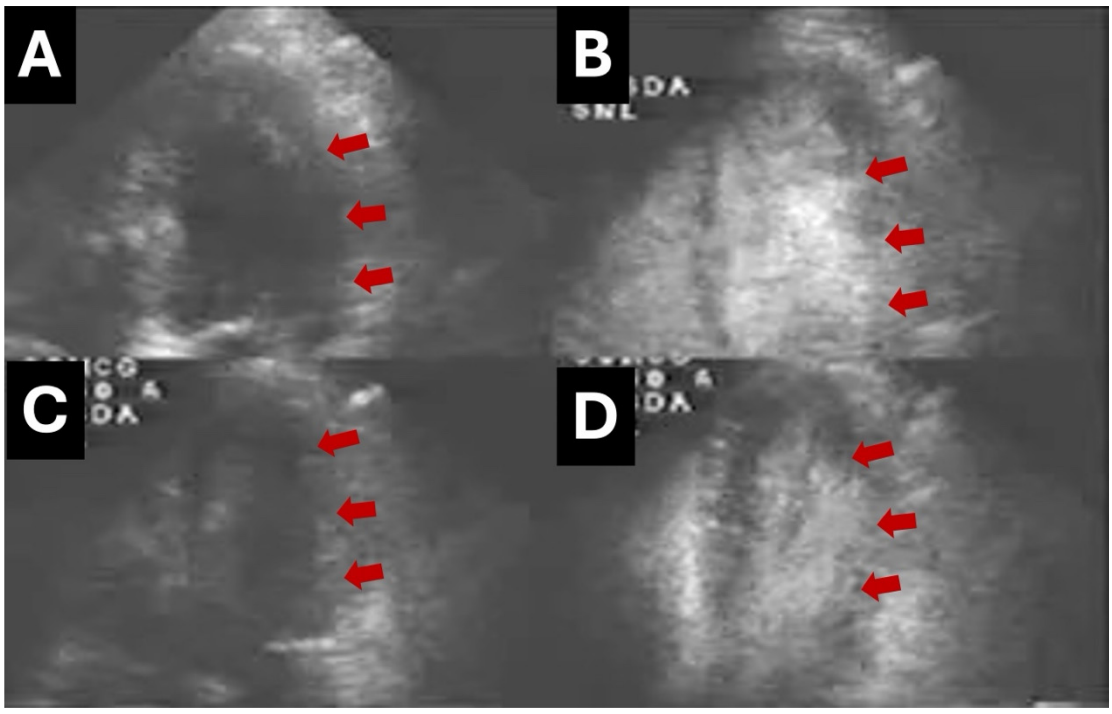


Figura 18 – *Exemplo de delineamento de bordas endocárdicas durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina com imagens ao final da sístole. (A) e (B) em repouso, da esquerda para a direita, sem (A) e com (B) agentes de realce ultrassonográfico (ARUs). Imagens durante o pico do estresse nas imagens inferiores sem (C) e com (D) ARUs. Nota-se melhora no delineamento de bordas nas imagens com ARUs (setas).*

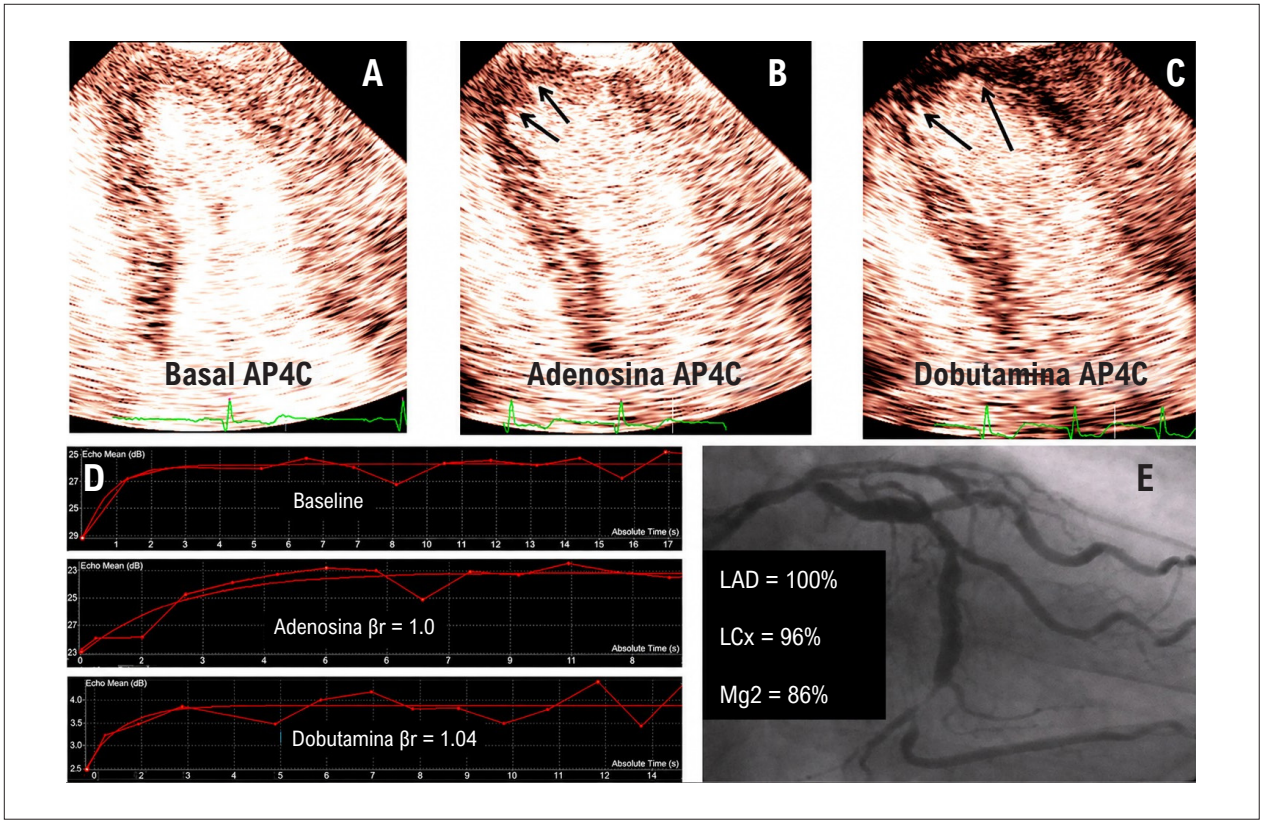


Figura 19 – *Plano apical de quatro câmaras, de dois exames de estresse farmacológico associados a agentes de realces por microbolhas no mesmo paciente, nos quais foram avaliadas a motilidade e a perfusão miocárdica. Em (A), nota-se a perfusão normal em repouso. Em (B), um defeito de perfusão transmural em um único segmento apical durante o estresse pela adenosina, e, em (C), um extenso defeito de perfusão apical transmural, em ao menos dois segmentos, associado a alterações da motilidade segmentar no mesmo território (acinesia) durante a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina. Em (D), podemos observar as curvas de intensidade acústica e o tempo demonstrando uma reserva velocidade (reserva β) de fluxo coronário muito deprimida em ambas as formas de estresse. Em (E), a angiografia coronária na oblíqua anterior esquerda demonstra obstrução grave em artéria descendente anterior e circunflexa. AP4C: apical de quatro câmaras; LAD: left anterior descending; LCx: artéria circunflexa esquerda; Mg2: segundo ramo marginal.*

exemplo de paciente que tinha baixa reserva de velocidade de fluxo miocárdico e experimentou um evento cardíaco é retratado na Figura 19.

Estudos que usaram análise quantitativa ou semiquantitativa no ecocardiograma sob estresse contrastado para a detecção de DAC demonstraram bom desempenho diagnóstico em comparação com cineangiocoronariografia ou outros métodos de imagens não invasivos,[23,24,75] com uma metanálise demonstrando sensibilidade e especificidade acima de 80% e significativa superioridade na previsão de eventos cardiovasculares maiores.[78,79,88,89]

Para pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, a avaliação quantitativa demonstrou ser capaz de diferenciar a etiologia isquêmica da não isquêmica e prever mortalidade, assim como tem sido usada para avaliação da disfunção microvascular em cardiomiopatia não isquêmica e hipertensiva, cardiomiopatia de estresse e angina sem coronariopatia obstrutiva.[90,91]

Estudos multicêntricos compararam ecocardiografia com PM em tempo real com tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) utilizando vasodilatador para a detecção de doença arterial coronária (DAC). O primeiro deles mostrou sensibilidade e especificidade equivalentes. No entanto, outro ensaio cego, avaliado por um laboratório central (Core Lab), com maior número de pacientes, utilizou angiografia coronária como padrão de referência e demonstrou que sua sensibilidade e seu poder prognóstico foram maiores para eventos cardíacos, quando comparada ao SPECT.[71,92-95]

5.3. Avaliação de Viabilidade Miocárdica

O miocárdio hibernante corresponde a um estado de disfunção contrátil crônico secundário à hipoperfusão miocárdica sustentada, porém potencialmente reversível após a restauração do suprimento sanguíneo regional.[96] Do ponto de vista clínico, a questão central consiste em determinar se esse miocárdio disfuncionante permanece viável, isto é, se possui potencial de recuperação funcional após a revascularização.

A avaliação da viabilidade miocárdica pode ser realizada por métodos não invasivos que investigam perfusão, metabolismo e reserva contrátil. Entre eles destacam-se a

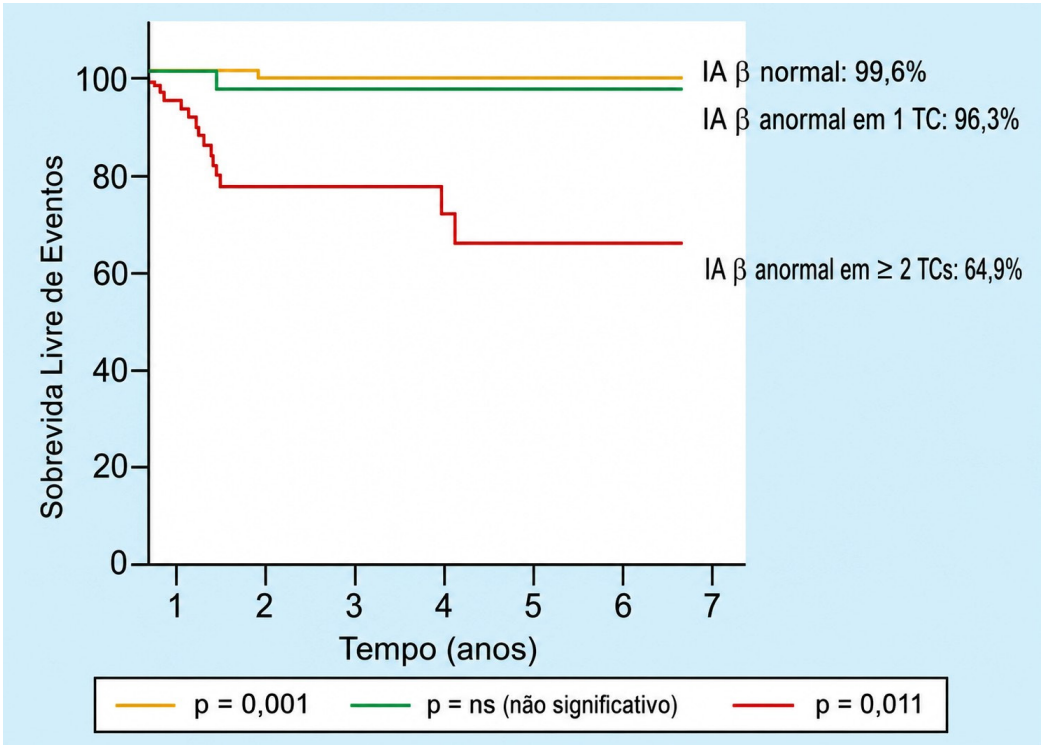


Figura 20 – *Curvas de Kaplan-Meier de pacientes com reserva β normal, reserva de β anormal em apenas um CT, e reserva anormal de β em dois ou mais CTs. AL: todos os territórios; CT: territórios coronários.*

cintilografia miocárdica de perfusão por SPECT; a tomografia por emissão de pósitrons (PET), sobretudo com marcadores metabólicos de glicose, capaz de identificar o miocárdio hipoperfundido metabolicamente ativo; a RMC com realce tardio pelo gadolínio, que delimita a extensão de necrose e fibrose e, portanto, a probabilidade de recuperação funcional; e a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina (EED), que avalia a reserva contrátil segmentar como marcador indireto de viabilidade. Diretrizes recentes de DAC crônica e de imagem cardiovascular reconhecem essas modalidades como abordagens estabelecidas para identificação de viabilidade miocárdica em suporte à decisão de revascularização.[97]

Em um estudo,[98] os autores revisaram diferentes métodos para detectar a viabilidade do miocárdio, com foco na capacidade de prever recuperação funcional regional e global, melhora dos sintomas, tolerância ao exercício e resultados prognósticos. Sobre a recuperação funcional regional, demonstraram que a PET com 18-fluorodesoxiglicose (FDG-PET) apresentou a maior sensibilidade, seguida pela cintilografia miocárdica com tálio e tecnécio. De forma geral, as técnicas nucleares (FDG-PET e SPECT) mostraram maior sensibilidade para identificar miocárdio viável quando comparadas à EED, que apresentou maior especificidade. Importante salientar que essa revisão não avaliou de forma sistemática a tecnologia de imagem por EPMTR com ARUs, que representa uma abordagem distinta ao estimar diretamente a perfusão microvascular.

Diversas séries clínicas descrevem a tecnologia de imagem por EPMTR como uma ferramenta útil para a avaliação de viabilidade miocárdica após infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST e para a caracterização do fenômeno de *no-reflow*. Nesse cenário, essa tecnologia demonstrou sensibilidade elevada para detecção de miocárdio viável (valores entre 62 e 90%), embora com especificidade mais baixa para o critério de recuperação da função ventricular esquerda, com valores entre 18 e 67%, resultando em alto valor preditivo negativo.[99-101]

O estudo de Sbano et al.[102] avaliou, na primeira semana após infarto agudo do miocárdio reperfundido com trombólise, a capacidade da EED com análise da PM por ARUs com tecnologia de imagem harmônica intermitente para avaliação da PM em predizer a recuperação funcional ventricular. Os achados apresentaram alta acurácia (90%) e excelente valor preditivo negativo, identificando com precisão os segmentos com reserva contrátil que evoluiriam com melhora tardia, e evidenciando que a ausência de perfusão microvascular praticamente exclui recuperação funcional.

Estudos prospectivos mais recentes acrescentaram que a tecnologia de imagem por EPMTR, associada à infusão de dobutamina em baixa dose e realizada precocemente (cerca de 72 horas) após intervenção coronariana percutânea em pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, identificou segmentos

miocárdicos viáveis, com elevada acurácia e valor prognóstico, em comparação com ao SPECT-MIBI.[103]

Outra pesquisa[104] avaliou pacientes com doença isquêmica crônica e disfunção ventricular submetidos a revascularização cirúrgica e demonstrou que a tecnologia de imagem por EPMTR é capaz de predizer recuperação funcional regional.

A EPMTR se correlaciona diretamente com a densidade e a área da microvasculatura, e seus valores são inversamente relacionados ao maior conteúdo de colágeno do tecido (fibrose), o que determina seu prognóstico de longo prazo.[100, 101,105,106]

Uma aplicação emergente na avaliação da viabilidade pela tecnologia de imagem por EPMTR pode ser observada em casos de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Nesses pacientes, a análise quantitativa do fluxo sanguíneo miocárdico mostrou associação independente com eventos clínicos adversos e, quando combinada com o *strain* longitudinal global, aumentou a capacidade de estratificação de risco em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada.[107]

Outra aplicação emergente se refere à aquisição da tecnologia de imagem por EPMTR com altíssima taxa de quadros por segundo (*high-frame-rate/ultrafast*), recentemente demonstrada em seres humanos, que permite avaliar a PM em contexto de DAC com maior relação sinal-ruído e melhor amostragem temporal, quando comparada à aquisição convencional. Esse ganho temporal aprimora potencialmente a estimativa dos parâmetros quantitativos de perfusão.[108] Embora ainda em fase translacional, essa tecnologia tem potencial de refinar a quantificação segmentar da perfusão e, portanto, tornar mais precisa a inferência de viabilidade miocárdica.[109]

5.4. Recomendações para o Uso de Agentes de Realce Ultrassonográfico durante a Ecocardiografia sob Estresse

Recomendação	Força da recomendação	Certeza da evidência
Durante a ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico os ARUs devem ser utilizados para realçar as bordas endocárdicas quando dois ou mais segmentos contínuos não forem adequadamente visualizados no estudo de repouso em planos apicais.	FORTE	ALTA
A análise de perfusão utilizando a tecnologia de EPMTR com ARUs deve ser considerada durante o ecocardiograma sob estresse, a fim de maximizar acurácia e seu valor prognóstico.	FORTE	MODERADA

ARUs: agentes de realce ultrassonográfico.

6. Uso de Agentes de Realce Ultrassonográfico nos Exames da Aorta, Artérias Carótidas e Vertebrais

Os ARUs são utilizados para realçar determinadas estruturas de densidades semelhantes e avaliar a perfusão tecidual. Portanto, apresentam múltiplas aplicações nos exames vasculares, que vão desde a melhora da identificação da lesão nos vasos tronculares, até o estudo da microcirculação em uma placa. Muitas dessas aplicações não fazem parte do escopo deste documento, que é dedicado ao estudo de vasos de maior interesse da cardiologia, em especial da aorta e das artérias carótidas.

Nos exames de ultrassonografia vascular, os protocolos de uso e os ARUs são os mesmos utilizados na análise do coração. O SonoVue® foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso na otimização do Doppler e na avaliação da micro e da macrovasculatura, sendo o único agente de realce ultrassonográfico aprovado para uso clínico no Brasil até o momento desta publicação.

Atualmente, as aplicações de ARUs mais solicitadas na prática clínica, em exames vasculares, são o estudo da morfologia da placa carotídea, da neovascularizacão carotídea, e a detecção de vazamentos *(endoleaks)* após o tratamento endovascular da aorta.

A detecção de marcadores de vulnerabilidade em uma placa de ateroma de carótida é essencial para avaliação de pacientes com acidente vascular cerebral ou com risco aumentado[110], por demonstrar adequadamente a superfície da placa e a presença de úlceras e de neovascularização em seu interior (Figura 21).

Vários estudos compararam os ARUs com ultrassom não realçado e demonstraram que esses agentes têm uma sensibilidade mais alta para o diagnóstico de ulceração, atingindo de 88 a 94%, quando a referência é a tomografia computadorizada.[111]

Entre os processos atualmente considerados como os principais marcadores de vulnerabilidade, está a hemorragia intraplaca. A hemorragia é precedida pela formação de novos vasos (neovascularização), que promovem instabilidade da placa e se rompem, inundando o core rico em lipídios e levando à rápida progressão da estenose ou à rotura da placa, com exposição do material subendotelial e consequente trombose vascular. A presença de uma placa com zona hipoecóica associada a sinais de neovascularização pode ser considerada um equivalente à hemorragia intraplaca, e está relacionada à maior ocorrência de eventos cerebrovasculares.

O uso de ARUs tem se mostrado preciso na classificação dos *endoleaks* associados a reparos endovasculares da aorta. Isso ocorre pela possibilidade de documentar a direção do fluxo e confirmar *endoleaks* tardios, posicionais e de baixo fluxo, auxiliando também no diagnóstico diferencial da endotensão, que é definida como um estado persistentemente aumentado da pressão dentro do saco aneurismático, sem vazamentos observados pelos métodos habituais (Figura 22).[112,113]

Geralmente, iniciamos com um *bolus* de 1 mL da solução de SonoVue®, identificando-se o enchimento inicial da aorta, seguido da detecção do *endoleak*, caso presente. Uma boa saturação do ARUs tende a persistir por cerca de 5 minutos, necessitando de novos *bolus* de 0,5 mL, a critério do médico examinador.

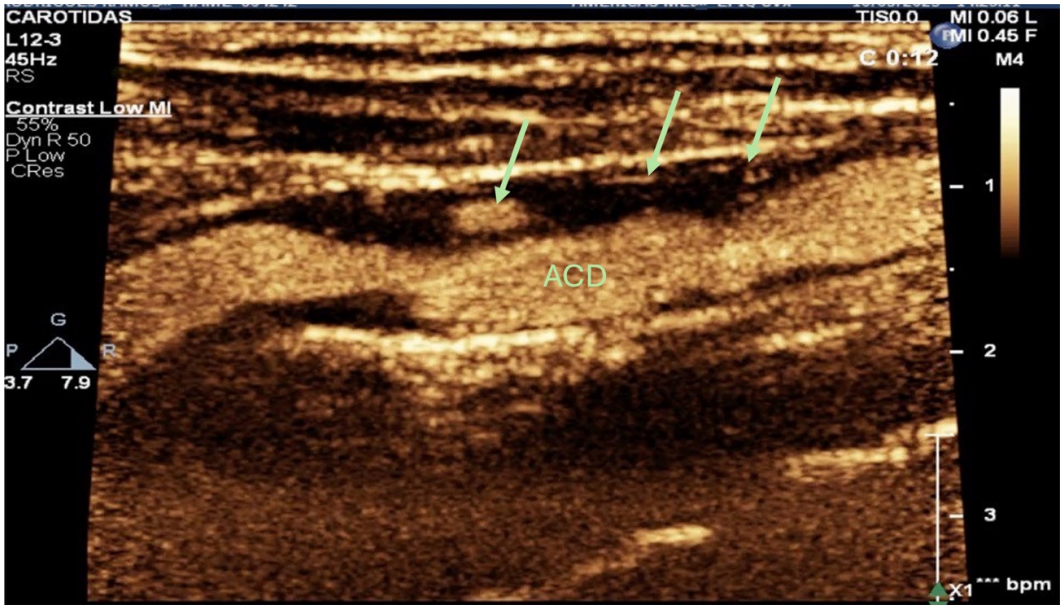


Figura 21 – *Neovascularização intraplaca na estenose carotídea com agentes de realce ultrassonográfico (setas verdes). ACD: artéria carótida direita.*

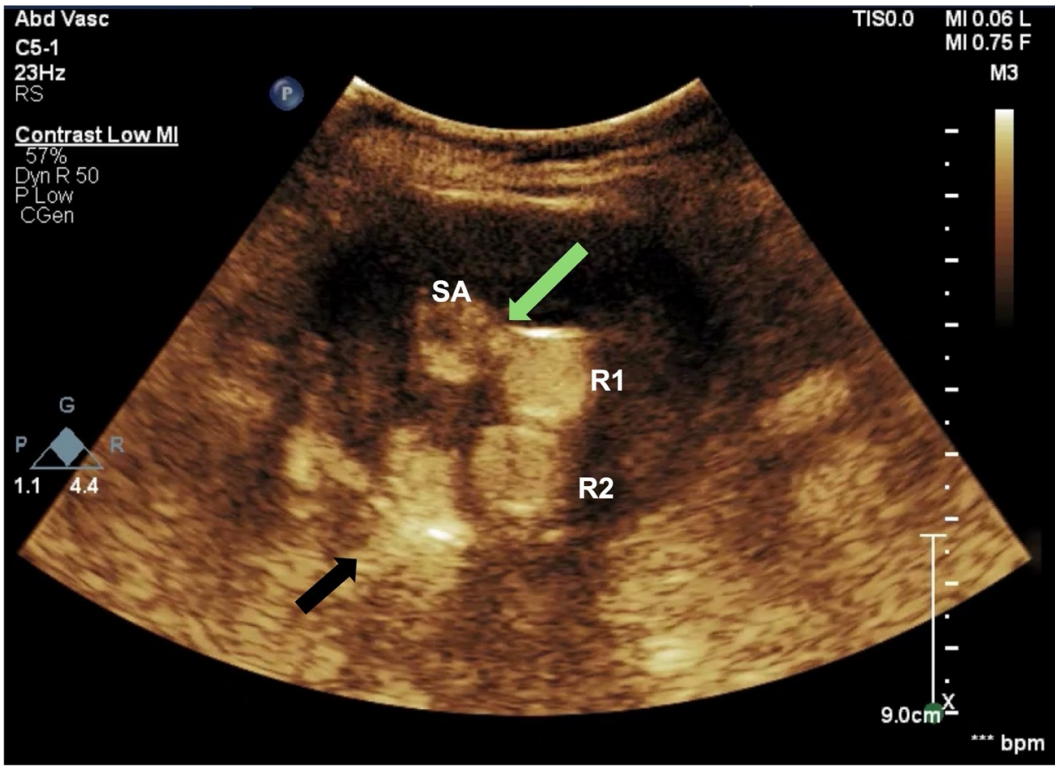


Figura 22 – *Corte transverso ao nível da aorta abdominal distal exibindo dois ramos da endoprotese (R1/R2) no interior do SA. Evidencia-se dois pontos de vazamento: endoleak do tipo III (originado na prótese; seta verde) e endoleak do tipo II (originado de um ramo lombar; seta preta). R1: ramo 1; R2: ramo 2; SA: saco aneurismático.*

7. Uso em Cardiologia Pediátrica

O uso de ARUs na ecocardiografia pediátrica tem se expandido progressivamente. Isso ocorre pela necessidade de superar os desafios técnicos específicos dessa população, como no caso de crianças com cardiopatias congênitas que apresentam janelas acústicas limitadas, resultantes de cirurgias cardíacas prévias, alterações na geometria torácica ou, mais recentemente, pelo aumento da prevalência da obesidade infantil. Adolescentes e adultos portadores de cardiopatias congênitas também podem apresentar essas mesmas condições.

Nesse contexto, tanto os ARUs para realce exclusivo da circulação pulmonar, quanto aqueles que permitem o realce de toda a circulação representam ferramentas valiosas, responsáveis por fornecer imagens diagnósticas de melhor qualidade, sem exposição à radiação ionizante. Esse aprimoramento da qualidade da imagem não apenas aumenta a confiança diagnóstica, como agiliza e modifica condutas clínicas, além de reduzir a necessidade de exames complementares mais invasivos e de maior complexidade e custo.[114,115]

Nesta seção, procuraremos sintetizar as evidências mundiais mais recentes sobre a eficácia e segurança dos ARUs no ecocardiograma pediátrico, abordando suas indicações clínicas, perfil de segurança, contraindicações e desafios específicos.

7.1. Aplicações Clínicas dos Agentes de Realce Ultrassonográfico de Circulação Sistêmica no Ecocardiograma Pediátrico

A literatura científica sobre o uso seguro e eficaz de ARUs em ecocardiografia pediátrica e congênita vem crescendo, consolidando e reforçando o papel desses agentes na prática cardiológica moderna. As principais indicações, segundo a literatura internacional, incluem:

- Janelas acústicas subótimas: pode ser utilizado em crianças e adolescentes, nos quais a ecocardiografia convencional não proporciona imagens adequadas para a definição precisa das bordas endocárdicas, especialmente após intervenções cirúrgicas ou em casos de deformidades da caixa torácica.
- Avaliação de cardiopatias congênitas: é uma opção quando há a necessidade de avaliação funcional e de melhora significativa da visualização de estruturas cardíacas complexas. Isso porque o método proporciona o aumento da acurácia diagnóstica e a redução da necessidade de exames com radiação ionizante (por exemplo tomografia), ou de anestesia (por exemplo ressonância magnética), inclusive nos cenários de pós-operatório, à beira do leito, quando as condições clínicas podem dificultar a adequada avaliação por métodos convencionais.[115]
- Quantificação da função ventricular: a associação de ARUs aumenta a precisão na delineação das bordas endocárdicas dos ventrículos, permitindo uma estimativa mais fiel dos volumes e da função sistólica.[115]
- Estimativa de pressões intracardíacas: o uso de ARUs intensifica sinais de Doppler, como o jato de regurgitação tricúspide, favorecendo uma estimativa mais precisa da pressão sistólica do ventrículo direito.[116]
- Avaliação de isquemia miocárdica: indicada para pacientes submetidos a cirurgias em que houve a necessidade de intervenção nas artérias coronárias, como na transposição das grandes artérias com a técnica de Jatene, ou na correção de origem ou trajetos anômalos ou, ainda, em condições que potencialmente reduzem a reserva de fluxo coronariano, como a doença de Kawasaki ou fístulas coronárias.[115]

7.2. Segurança e Efeitos Adversos dos Agentes de Realce Ultrassonográfico em Pediatria

Embora a ANVISA ainda não reconheça a segurança para o uso de ARUs na população pediátrica, a literatura internacional tem consistentemente demonstrado sua segurança e eficácia nessa população, especialmente na presença de cardiopatias congênitas ou janelas acústicas subótimas. Diretrizes emitidas por sociedades internacionais, como a American Society of Echocardiography, reconhecem a utilidade clínica desses agentes em crianças e adolescentes, enfatizando sua capacidade de aprimorar a definição das bordas endocárdicas e a avaliação funcional ventricular com um perfil de risco considerado baixo.[115,117]

A aprovação do uso de SonoVue® pela FDA, em 2019, para ecocardiografia em pacientes pediátricos, baseou-se em um corpo de evidências proveniente de estudos clínicos e análises retrospectivas, apoiado por entidades como a International Contrast Ultrasound Society e a Society for Pediatric Radiology. Entre os estudos mais relevantes, destaca-se a análise multicêntrica retrospectiva conduzida por Kutty *et al.*, que avaliou 113 pacientes pediátricos entre 5 e 21 anos de idade. Os resultados demonstraram melhora significativa na opacificação do ventrículo esquerdo, na avaliação da PM e na detecção de alterações segmentares da contratilidade, sem ocorrência de eventos adversos graves. Os poucos sintomas relatados foram leves, autolimitados e não exigiram intervenção terapêutica.[115]

De forma semelhante, outros autores[118] relataram prospectivamente o uso de ARUs em crianças e adolescentes de 9 a 18 anos, observando melhora substancial na visualização dos segmentos da parede ventricular esquerda, além da redução de exames classificados como subótimos, sem registro de efeitos adversos significativos.

No conjunto dos estudos revisados, os eventos adversos relatados foram majoritariamente leves e transitórios, incluindo sintomas como desconforto torácico, tontura, cefaleia e fadiga, todos com resolução espontânea. Não foram identificadas alterações hemodinâmicas relevantes, mesmo em subgrupos tradicionalmente considerados de maior risco, como crianças com hipertensão pulmonar ou em pós-operatório de cirurgia cardíaca.[115-118] A experiência clínica acumulada é mais robusta em escolares e adolescentes com 5 anos de idade ou mais, enquanto os dados em lactentes e pré-escolares permanecem limitados.

As reações alérgicas são raras e apresentam prevalência inferior a 1%, sendo mais frequentemente observadas em pacientes com histórico prévio de hipersensibilidade a agentes de contraste iodados. Ainda assim, sua ocorrência não compromete o uso rotineiro dos ARUs na prática clínica pediátrica, desde que seguidas as precauções habituais de segurança.[115,118]

Dentre as novas fronteiras na aplicação dos ARUs na população pediátrica, destaca-se a sonotrombólise (ver adiante,

na seção específica), com o caso de uma lactente de 13 meses portadora de síndrome de hipoplasia do coração esquerdo no pós-operatório do segundo estágio de cirurgia paliativa de Glenn (anastomose da veia cava superior direita com a artéria pulmonar direita), associada à debandagem das artérias pulmonares e implante de *stent* na artéria pulmonar esquerda, o qual evoluiu com trombose e grave instabilidade clínica. Após uso de alteplase em uma primeira tentativa de desobstrução por cateterismo, não se obteve sucesso. Então, optou-se por aplicar a técnica de sonotrombólise como terapia adjuvante, simultaneamente à reintervenção hemodinâmica percutânea, que culminou na recanalização completa da circulação coronária.[119]

As principais contraindicações para o uso de ARUs em ecocardiografia pediátrica são:

- *Shunt significativo* intracardíaco: da direita para esquerda, apenas para os ARUs de circulação pulmonar.
- História de reação alérgica grave (anafilaxia) a componentes dos ARUs: reações alérgicas são raras, mas constituem contraindicação absoluta[120,121]
- Condições de instabilidade clínica grave: casos de choque ou insuficiência respiratória aguda, em que o risco de eventos adversos pode ser magnificado.[9]
- Criança com 5 anos de idade ou menos: nessa faixa etária, contraindicações relativas incluem hipertensão pulmonar grave e insuficiência cardíaca descompensada, quando o uso pode ser considerado caso a caso, com monitorização rigorosa.[120,121]

7.3. Doses Recomendadas de Agente de Realce Ultrassonográfico na Pediatria

De acordo com as recomendações do American Institute of Ultrasound in Medicine, Society for Pediatric Radiology e do International Contrast Ultrasound Society, a dose recomendada do agente de realce SonoVue® para uso em ecocardiografia pediátrica é de 0,03 mL/kg por via intravenosa, com limite máximo de 2,4 mL por injeção.[117,122] Em um único exame, é possível administrar até 4,8 mL, conforme aprovado pela FDA.[117] A aplicação deve ser realizada em *bolus* intravenoso, seguida de *flush* lento, com solução salina.

7.4. Indicações para Uso dos Agentes de Realce Ultrassonográfico para Circulação Pulmonar (Solução Salina Agitada) em Ecocardiografia Pediátrica

A solução salina agitada a 0,9% é composta por microbolhas com diâmetro médio de aproximadamente 100 μm e sem capacidade de atravessar o leito capilar pulmonar. Uma das principais aplicações é quando se suspeita da presença de comunicações interatriais pequenas ou mal definidas, evidenciando a passagem de solução do átrio direito para o átrio esquerdo[14,123]

Em resumo, as principais indicações do uso de solução salina agitada no ecocardiograma pediátrico são:

- Detecção e caracterização de *shunts* intracardíacos, especialmente comunicação interatrial, como FOP e defeito do septo atrial, quando as imagens convencionais são insuficientes ou duvidosas para o esclarecimento diagnóstico.
- Identificação de *shunts* intrapulmonares, malformações arteriovenosas pulmonares secundárias à síndrome hepatopulmonar,[124] como observado na Figura 23.
- Pesquisa de fístulas arteriovenosas em corações de fisiologia univentricular, como demonstrado na Figura 23, secundárias à falência do sistema de retorno venoso cavo-pulmonar.[125]
- Identificação de estruturas venosas anômalas, como veia cava superior esquerda persistente ou seio coronário não coberto.

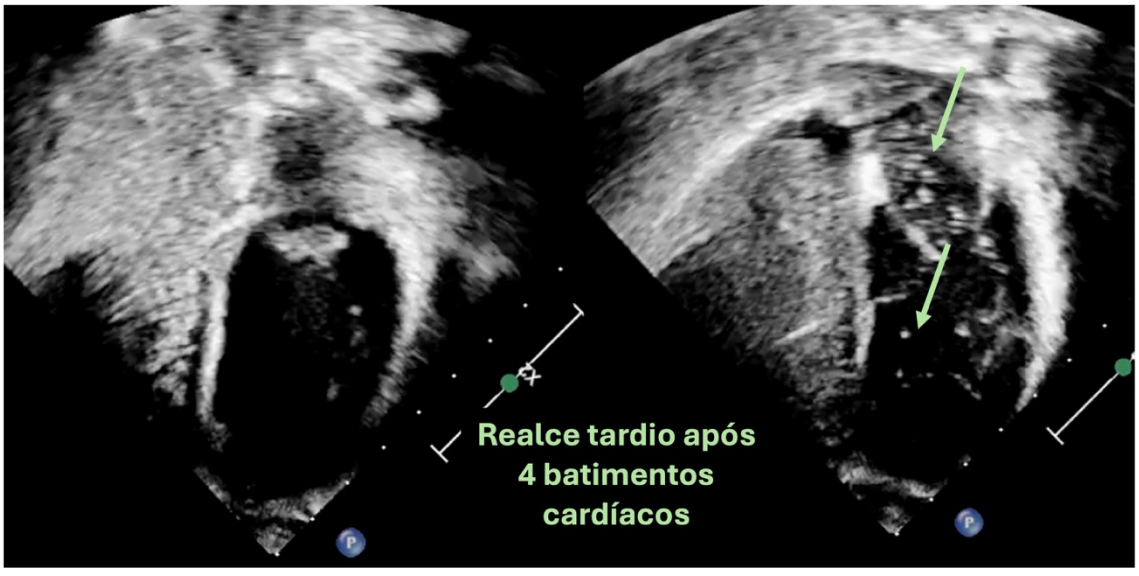


Figura 23 – *Ecocardiograma transtorácico pós-infusão de solução salina agitada no acesso periférico em membro superior, no qual observa-se passagem tardia de bolhas para as câmaras esquerdas (setas verdes).*

• A monitorização clínica é mandatória durante o procedimento de oclusão de comunicação interatrial, e contraindicações, como *shunt* direita-esquerda significativo, devem ser respeitadas.[126]

Segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia, a solução salina agitada também pode ser utilizada na confirmação do acesso pericárdico, em procedimentos de punção e drenagem de derrame pericárdico guiados por ecocardiografia.[127] A Figura 24 mostra essa técnica que contribui para a segurança do procedimento ao permitir a verificação visual da localização da agulha antes da dilatação e inserção do cateter.

8. Segurança e Custo-Efetividade

8.1. Segurança e Indicações dos Agentes de Realce Ultrassonográfico em Adultos

Após aproximadamente duas décadas de uso clínico, pode-se afirmar que os ARUs são extremamente seguros, seguindo-se as suas recomendações de preparo e administração.[54,81,128-130] Eventos adversos graves são muito incomuns, com prevalência aproximada de 1 a cada 10.000 administrações, sendo as reações anafilactóides as mais significativas.[54,121,130] Especificamente com o agente de realce SonoVue® (hexafluoreto de enxofre) utilizado aqui no Brasil, Furtado et al.[131] relataram, em seu estudo de segurança com o uso desse agente, uma incidência muito baixa, de somente 0,6% de reação alérgica em sua população de 1.099 pacientes. No geral, as reações alérgicas são imediatas ou ocorrem em até 30 minutos após administração, demonstrando intensidade leve e transitória. A apresentação mais comum é o surgimento de lesões eritematosas cutâneas e urticária. Nesse cenário, contudo, deve-se ter especial atenção para sinais e sintomas respiratórios, como dispneia, estridor laríngeo e broncospasmo, e para progressão a um eventual colapso circulatório, como tontura, palidez e hipotensão, pois representam sinais de alerta para instalação do choque anafilático. O indivíduo deve ser cuidadosamente avaliado e observado, com medidas direcionadas à anafilaxia, prontamente instituídas com anti-histamínicos, corticoides e epinefrina, seguindo os protocolos já estabelecidos.

Em outubro de 2007, a FDA inseriu uma contraindicação geral (*black box*) para o uso dos agentes Definity® e Optison® em pacientes agudamente enfermos após análise de 11 óbitos potencialmente relacionados ao uso desses ARUs. Essa restrição foi posteriormente retirada após vasta evidência de segurança demonstrada por estudos clínicos subsequentes.

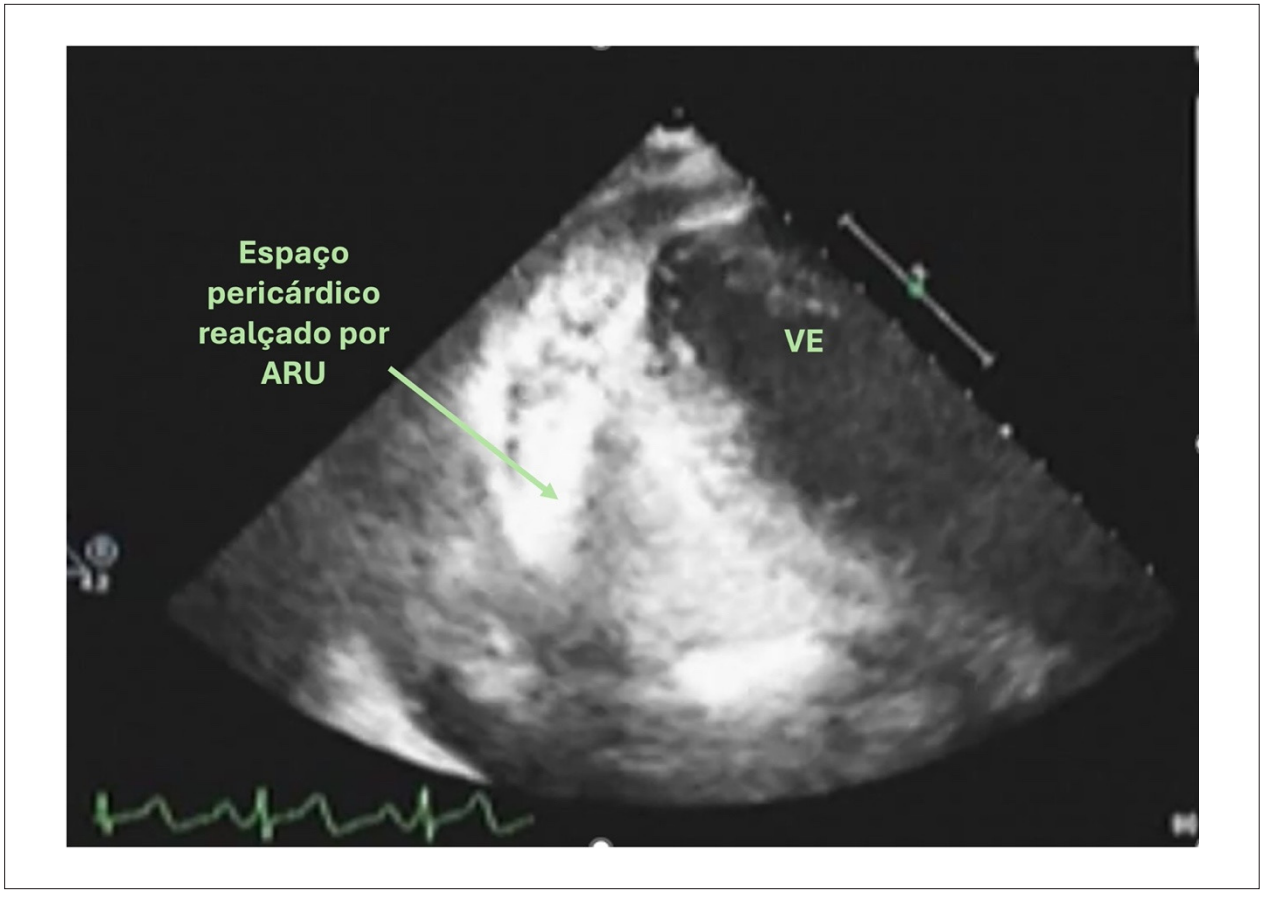


Figura 24 – *Ecocardiograma transtorácico, no qual a seta verde mostra infusão de solução salina durante a punção pericárdica. ARU: agente de realce ultrassonográfico; VE: ventrículo esquerdo.*

A doença pulmonar avançada e a hipertensão pulmonar inicialmente representavam contraindicações, mas ensaios clínicos ratificaram segurança,[131-133] assim como suspeita ou presença de *shunt* intracardíaco significativo, esse último sendo contraindicação suspensa pela FDA em 2016.[120]

Atualmente, somente o histórico de reação alérgica a algum componente dos ARUs representa contraindicação absoluta ao seu uso. Como exemplo digno de nota, encontra-se a alergia ao componente polietilenoglicol, composto químico estabilizante presente nos excipientes dos ARUs baseados em lipídios e em vários medicamentos, laxativos e cosméticos.[134]

Para embasar essa segurança agrega-se, ainda, os cenários clínicos nos quais os ARUs são usados. Por muitas vezes, esses agentes são utilizados nos exames tecnicamente mais difíceis, em pacientes de maior gravidade e, mesmo assim, diversos estudos não demonstraram aumento de desfechos de morbimortalidade. Adicionalmente, nesses cenários adversos de gravidade, é válido argumentar que os ARUs podem fornecer definições importantes. Seu uso pode auxiliar a avaliação de função sistólica do ventrículo esquerdo num paciente crítico com limitação acentuada de janela ecocardiográfica, por exemplo, e contribuir na pesquisa de trombo intracavitário, possibilitando, assim, intervenção clínica ou intervencionista com melhora expressiva da evolução e do prognóstico desses graves pacientes.[54,56,135]

8.2. Custo-Efetividade dos Agentes de Realce Ultrassonográfico

Os ARUs apresentam perfil favorável de custo-efetividade, considerando-se a relação entre o custo do método e sua eficiência clínica.

Ecocardiogramas tecnicamente difíceis são frequentes, especialmente no setor de emergência e nas UTIs, devido a janelas acústicas limitadas, posicionamento do paciente ou restrições de acesso ao tórax. Nessas situações, a avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo pode tornar-se imprecisa ou inconclusiva, frequentemente levando à necessidade de métodos adicionais, por vezes mais onerosos, como a RMC. [43,135-138]

Nesse contexto, os ARUs permitem a definição acurada dos volumes ventriculares e o cálculo preciso da fração de ejeção, frequentemente evitando a necessidade de exames complementares. Seu uso torna o ecocardiograma mais apurado e reprodutível, com desempenho comparável ao da RMC, considerada padrão-ouro, impactando diretamente a tomada de decisão clínica e reforçando sua relação custo-efetiva, inclusive em pacientes com obesidade mórbida.[138] Além disso, o ecocardiograma com ARUs é, na prática, o único método capaz de confirmar rotura miocárdica à beira do leito em pacientes críticos.

Os ARUs demonstram custo-efetividade em diversos cenários da cardiologia, com destaque para a medicina crítica e os exames sob estresse, nos quais reduzem a variabilidade intra e interobservador.[55,89,129,139,140]

Nas unidades de dor torácica, especialmente em pacientes obesos, a integração do ecocardiograma em repouso e sob estresse com imagem por EPMTR para avaliação da contratilidade e da perfusão segmentar do ventrículo esquerdo constitui alternativa eficaz a métodos mais caros, como a angiotomografia coronariana e a cintilografia miocárdica. Trata-se de uma abordagem mais acessível, sem radiação, com elevada acurácia, capaz de reduzir exames subótimos em mais de 30% dos casos, evitar a necessidade de métodos adicionais e permitir alta segurança, com taxas anuais de eventos cardiovasculares inferiores a 1%.[59,141,142]

9. Aplicações Emergentes

9.1. Sonotrombólise

A sonotrombólise é uma tecnologia terapêutica emergente que promove a dissolução de trombos através dos pulsos de alta energia ultrassônica associados aos ARUs. Seu potencial de uso foi demonstrado inicialmente em 2009, em uma trombose de um enxerto arteriovenoso de um modelo canino. Os impulsos de alto IM induzem cavitação inercial no interior do enxerto, promovendo a dissolução dos trombos sem a necessidade do uso de agentes fibrinolíticos.[143] Posteriormente, foi demonstrado que a sonotrombólise também é capaz de atuar no endotélio vascular e na microcirculação, com a liberação de substâncias vasodilatadoras, incluindo óxido nítrico.[144] Esse conhecimento serviu de alicerce para a utilização dessa técnica em estudos clínicos.

Foram realizados estudos pioneiros randomizados em humanos para testar a utilização da sonotrombólise como tratamento complementar no infarto agudo do miocárdio.[145-150] Esses estudos envolveram pacientes com infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, randomizados para receber ou não a sonotrombólise como terapia adjuvante à angioplastia primária, e demonstraram que o uso do ultrassom, associado a ARUs comercialmente disponíveis, esteve associado a redução do fenômeno de obstrução microvascular, aumento das taxas de recanalização dos vasos epicárdicos e diminuição da extensão da área necrótica. Além disso, observou-se menor grau de remodelamento ventricular e melhora sustentada da função miocárdica contrátil no seguimento a médio prazo.

9.2. Imagem Molecular

Trata-se de uma estratégia de imagem por ultrassom que visa auxiliar na visualização, caracterização e quantificação dos processos biológicos, em níveis celulares e moleculares. Podem auxiliar em pesquisas para estudo de inflamação, trombose, apoptose, necrose, remodelamento vascular e angiogênese.[151-154]

9.3. Entrega de Genes e de Fármacos

A utilização do ultrassom direcionado à destruição de microbolhas para entrega local de drogas e genes é uma técnica promissora, pois é um método minimamente invasivo, reprodutível e com grande capacidade de transferência de moléculas bioativas em sítios específicos.[155]

Embora a energia ultrassônica possa facilitar a entrega de genes por meio da formação de microporos nas membranas celulares, a adição de microbolhas reduz o limiar acústico de cavitação e aumenta acentuadamente a eficiência dessa

transferência, particularmente quando genes ou ácidos nucleicos são incorporados ou acoplados diretamente na superfície da microbolha.[156,157]

Os mecanismos envolvem a formação de microporos nas membranas celulares, e a absorção ativa mediada pelo cálcio. Ambos são resultado do fenômeno da cavitação, das forças de cisalhamento, da formação de microjatos por oscilações de alta amplitude e da deformação da membrana celular relacionada à alta pressão acústica.[158]

Como as microbolhas estão no espaço intravascular, a entrega e a transferência ocorrem predominantemente no endotélio vascular do tecido insonificado, podendo, no entanto, ocorrer também no espaço extravascular.[156-161]

Embora o ultrassom direcionado para a destruição de microbolhas tenha vantagens potenciais sobre outras técnicas de entrega de genes, incluindo sua natureza não invasiva, os esforços estão focados em melhorar a eficiência da transferência utilizando vetores mais novos, que prolonguem a entrega ou promovam a inserção cromossômica.

9.4. Uso no Cenário da Ecointervencão

9.4.1. Cardiomiopatia Hipertrófica Obstrutiva - Terapia de Redução Septal

O uso de ARUs tem ganhado relevância crescente no contexto das intervenções estruturais. Uma dessas aplicações ocorre em pacientes portadores de cardiomiopatia hipertrófica septal assimétrica obstrutiva, por obstrução dinâmica da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), frequentemente acompanhada de movimento anterior sistólico da valva mitral e insuficiência mitral secundária.[162]

Em pacientes sintomáticos, refratários ao tratamento clínico otimizado, com gradiente sistólico na VSVE ≥ 50 mmHg em repouso ou durante provocação fisiológica, com espessura miocárdica ≥ 15 mm e com predomínio da hipertrofia na região basal do septo ventricular, é indicada a terapia de redução septal, que pode ser realizada por miectomia cirúrgica, por ablação septal alcoólica (ASA) ou ablação por radiofrequência.[163,164]

A ASA consiste na injeção controlada de etanol absoluto (96 a 99%) ou outros agentes embólicos líquidos em um ramo coronário septal apropriado, resultando em infarto localizado nos segmentos basais do septo ventricular e consequente redução do gradiente na VSVE. O sucesso do procedimento depende especialmente da seleção precisa da artéria septal alvo, uma vez que variações anatômicas e colaterais coronarianas podem levar a infarto de áreas não desejadas, como parede livre do ventrículo direito ou musculatura papilar, além do risco aumentado de bloqueio atrioventricular ou outras complicações hemodinâmicas. A angiografia coronária isolada frequentemente não define com precisão o território perfundido por cada artéria septal, nem é capaz de detectar sobreposição na irrigação regional coronariana. Nesse contexto, o ecocardiograma com o uso de ARUs é essencial na identificação da área de PM do ramo septal a ser tratado, garantindo maior segurança e eficácia no procedimento.[165]

A injeção intracoronária dirigida de um ARU para toda a circulação (microbolhas de ~ 2 μm), seguida de monitorização ecocardiográfica transtorácica e/ou transesofágica, permite a visualização direta da região miocárdica perfundida pelo ramo testado, ajudando a confirmar a ausência de fluxo fora das áreas de interesse terapêutico, como musculatura papilar, parede livre do ventrículo direito e segmento basal das paredes inferior e lateral-inferior (Vídeos Suplementares 7, 8 e 9). Após posicionamento do cateter-balão na artéria septal, com oclusão proximal, injeta-se os ARUs em baixa dose (< 0,5 mL), observando-se preferencialmente o estudo transtorácico com IM baixo (< 0,2) da região de opacificação. Se a opacificação ocorre exclusivamente no septo ventricular basal, correspondente à região do gradiente obstrutivo, o ramo é considerado adequado para a injeção de etanol (Figuras 25 e 26). No entanto, se ocorre envolvimento de outras regiões, busca-se outro ramo ou sub-ramo, ou o procedimento deve ser suspenso e outra forma de terapia deve ser aventada.[166,167] Estudos confirmam que a ecocardiografia com ARUs aumenta a acurácia e melhora a segurança do procedimento, sendo considerada boa prática em centros de referência.[168]

9.5. Fechamento Percutâneo do Apêndice Atrial Esquerdo

No fechamento percutâneo do apêndice atrial esquerdo (AAE), a aplicação de ARUs durante a fase pré-procedimento permite uma caracterização mais precisa da anatomia do apêndice, incluindo definição dos lobos, identificação de trabeculações complexas e mensuração mais confiável do diâmetro de óstio e da profundidade.

A avaliação de trombos, artefatos ou contraste espontâneo no AAE por ETE é essencial nesse contexto. Em um estudo,[169] a concordância diagnóstica para detecção de trombos aumentou de 72 para 96% com o uso de ARUs em casos de incerteza, reduzindo falso-positivos, que causam contraindicações ao procedimento ou causam anticoagulação prolongada. Em outra análise, o uso de ARUs alterou o diagnóstico de trombos em 17% e a estratégia de manejo em 13% dos pacientes, destacando o impacto clínico direto dessa ferramenta.[170]

Durante o procedimento, os ARUs podem auxiliar na confirmação da localização do dispositivo antes da liberação, aprimorando a delimitação das bordas do apêndice e da *landing zone*. Em cenários de visualização subótima no ETE, os ARUs contribuem para decisões mais precisas quanto ao reposicionamento ou à recaptura do dispositivo.

Embora o uso rotineiro ainda varie entre centros, a literatura demonstra que a incorporação de ARUs durante a oclusão percutânea do AAE pode reduzir incertezas, otimizar a tomada de decisão, diminuir a duração do procedimento e, portanto, a exposição do paciente e da equipe médica à radiação ionizante, além de reduzir a necessidade de contraste iodado para o paciente.[171]

10. Aspectos Regulatórios e Operacionais Relacionados à Implementação dos Agentes de Realce Ultrassonográfico na Rotina dos Laboratórios no Brasil

No Brasil, a adoção ampla e sistemática dos ARUs depende de uma integração harmoniosa entre regulação sanitária pela ANVISA, normas de cobertura e reembolso aprovadas pela Agência Nacional de Saúde com sua *Classificação Brasileira*

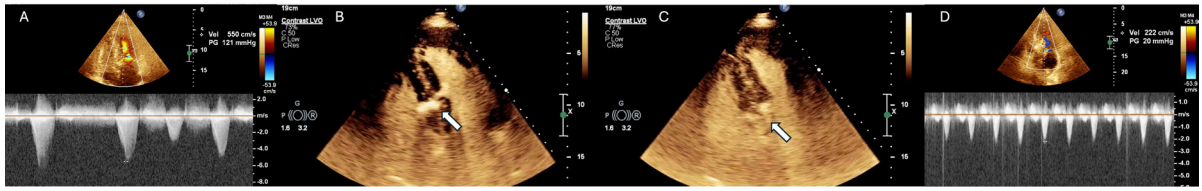


Figura 25 – *Uso de agentes de realce ultrassonográfico (ARUs) durante terapia de redução septal. (A) Pré-tratamento com evidência de gradiente sistólico tardio máximo na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE) de 121 mmHg. (B) Uso do ARUs após primeira tentativa de seleção de artéria coronária septal, demonstrando perfusão do segmento médio do septo ventricular. (C) Uso do ARUs após seleção adequada do ramo e sub-ramo da artéria coronária septal, demonstrando perfusão do segmento basal do septo ventricular (topografia relacionada à obstrução). (D) Pós-tratamento imediato com evidência de gradiente sistólico tardio máximo na VSVE de 20 mmHg.*

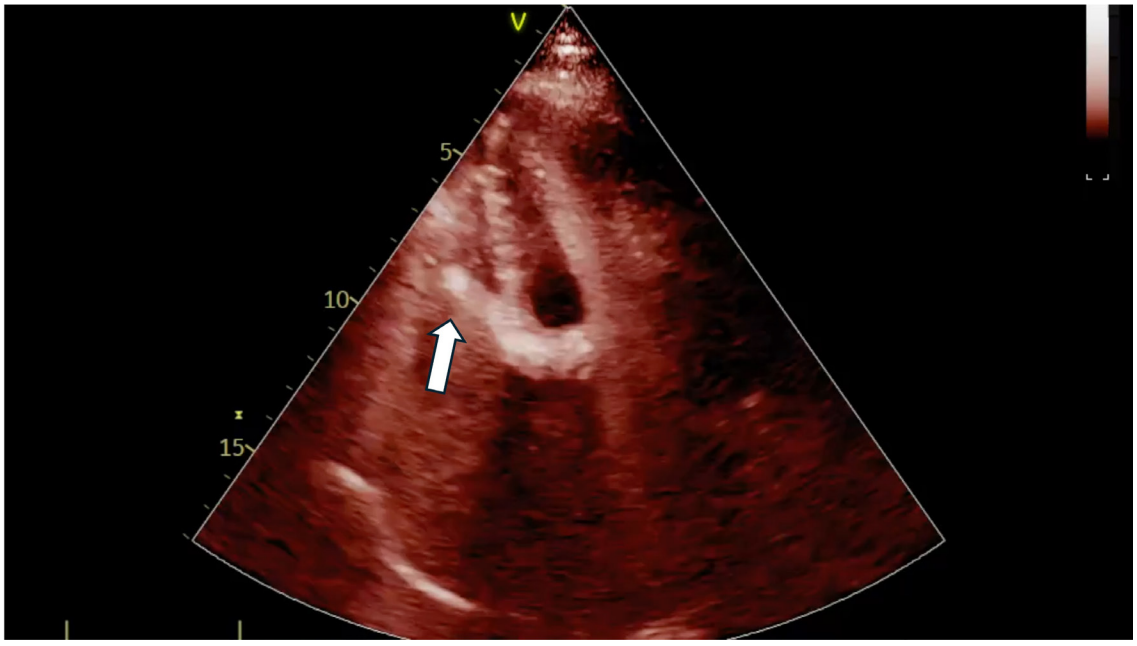


Figura 26 – *Plano apical de quatro câmaras. Uso de agentes de realce ultrassonográfico durante alcoolização septal alcoólica com evidência de perfusão no ventrículo direito (banda moderadora).*

Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e processos formais de avaliação de tecnologias em saúde pela a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS). A incorporação dos ARUs à rotina demanda estrutura técnica, capacitação multiprofissional e padronização de fluxos de trabalho que assegurem qualidade, segurança e viabilidade econômica.

O SonoVue® é, até a data de publicação deste documento, o único agente de microbolhas para toda a circulação aprovado no Brasil, com registro na ANVISA desde 2013. A aprovação segue diretrizes regulatórias rigorosas e envolve avaliação detalhada de segurança, eficácia, qualidade e farmacovigilância. O registro inclui indicações clínicas específicas, como ecocardiografia para realce do ventrículo esquerdo, estudos vasculares e investigação de perfusão em diferentes órgãos, inclusive do coração.

A ecocardiografia com ARUs foi incluída no rol da Agência Nacional de Saúde em 2014. Isso garante cobertura obrigatória pelas operadoras de saúde em indicações reconhecidas. A CBHPM define valores específicos, com remuneração adicional para procedimentos com ARUs. Apesar disso, variações contratuais podem ocorrer entre operadoras e prestadores de serviços em saúde.

A incorporação dos ARUs ao SUS depende da avaliação da CONITEC, que exige revisão sistemática de evidências, estudo de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário. Devido à excelente relação custo-benefício, muitos centros defendem sua incorporação progressiva, especialmente considerando a possibilidade de substituição ou redução de exames mais caros, como tomografia e ressonância magnética, a melhora potencial de custo-efetividade do diagnóstico e a redução

da exposição de pacientes à radiação ionizante e contrastes iodados, fato particularmente relevante na população pediátrica e em indivíduos jovens.

Os ARUs têm excelente perfil de segurança. A monitorização básica deve ser realizada conforme condição clínica do paciente. Eventos adversos são raros, mas devem ser notificados à ANVISA, conforme normas de farmacovigilância.[172]

O sistema de agendamento deve identificar previamente exames com maior probabilidade de benefício com ARUs, como pacientes com janelas acústicas desfavoráveis, necessidade de quantificação precisa da função sistólica ou avaliação de massas ou trombos. O uso de códigos específicos da CBHPM e a documentação adequada das indicações clínicas facilitam a auditoria e evitam glosas. A comunicação clara com operadoras e a apresentação de resultados institucionais aumentam a aceitação e reduzem barreiras administrativas.

Recomenda-se o monitoramento de taxas de exames inconclusivos, repetição de exames, necessidade de métodos auxiliares e tempo médio de sala. Tais indicadores auxiliam na avaliação da efetividade e justificam o investimento institucional.

Os principais desafios incluem desconhecimento técnico entre auditores e gestores, percepção equivocada de que os ARUs são "experimentais", resistência administrativa e falta de protocolos internos estruturados. As soluções incluem envolvimento das sociedades científicas, elaboração de manuais internos de boas práticas, realização de sessões clínicas de disseminação do conhecimento, transparência nos indicadores de qualidade e diálogo contínuo com operadoras e gestores institucionais.

A implementação dos ARUs nos laboratórios brasileiros representa avanço significativo e alinhado às melhores práticas internacionais. A tecnologia é segura, custo-efetiva e amplamente respaldada por evidências científicas. Seu uso sistemático melhora a acurácia diagnóstica, reduz a variabilidade e aumenta a eficiência global dos serviços de saúde.[109,128]

A consolidação dos ARUs depende de planejamento, padronização, treinamento e integração entre equipes clínicas, gestão institucional e sistemas regulatórios. A evidência e a experiência nacional e internacional embasam a consolidação definitiva dessa tecnologia como componente essencial dos laboratórios modernos de ecocardiografia e ultrassonografia.

Referências

1. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. J Am Soc Echocardiogr. 2018;31(3):241-74. doi: 10.1016/j.echo.2017.11.013.
2. de Jong N, Ten Cate FJ, Lancée CT, Roelandt JR, Bom N. Principles and Recent Developments in Ultrasound Contrast Agents. Ultrasonics. 1991;29(4):324-30. doi: 10.1016/0041-624x(91)90030-c.
3. Burns PN. Harmonic Imaging with Ultrasound Contrast Agents. Clin Radiol. 1996;51(Suppl 1):50-5.
4. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of Myocardial Blood Flow with Ultrasound-Induced Destruction of Microbubbles Administered as a Constant Venous Infusion. Circulation. 1998;97(5):473-83. doi: 10.1161/01.cir.97.5.473.
5. Gramiak R, Shah PM, Kramer DH. Ultrasound Cardiography: Contrast Studies in Anatomy and Function. Radiology. 1969;92(5):939-48. doi: 10.1148/92.5.939.
6. Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W, Ong K, Maurer G, Tei C, et al. Two-Dimensional Contrast Echocardiography. I. In Vitro Development and Quantitative Analysis of Echo Contrast Agents. J Am Coll Cardiol. 1984;3(1):14-20. doi: 10.1016/s0735-1097(84)80424-6.
7. Porter TR, Xie F, Kricsfeld D, Armbruster RW. Improved Myocardial Contrast with Second Harmonic Transient Ultrasound Response Imaging in Humans using Intravenous Perfluorocarbon-Exposed Sonicated Dextrose Albumin. J Am Coll Cardiol. 1996;27(6):1497-501. doi: 10.1016/0735-1097(96)00017-4.
8. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2023. J Am Coll Cardiol. 2025;86(22):2167-243. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.
9. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, Chaudhry FA, Grimm RA, Kronzon I, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(1):1-42. doi: 10.1016/j.echo.2015.09.011.
10. Xu K, Tian X, Hao M, Li Y, Zhang J, Wong RHL, et al. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Patent Foramen Ovale Detection. J Thorac Dis. 2024;16(5):3282-90. doi: 10.21037/jtd-24-330.
11. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: A Focused Update from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(8):797-810. doi: 10.1016/j.echo.2014.05.011.
12. Freeman JA, Woods TD. Use of Saline Contrast Echo Timing to Distinguish Intracardiac and Extracardiac Shunts: Failure of the 3- to 5-beat Rule. Echocardiography. 2008;25(10):1127-30. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00741.x.
13. Attaran RR, Ata I, Kudithipudi V, Foster L, Sorrell VL. Protocol for Optimal Detection and Exclusion of a Patent Foramen Ovale using Transthoracic Echocardiography with Agitated Saline Microbubbles. Echocardiography. 2006;23(7):616-22. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00272.x.
14. Bernard S, Churchill TW, Namasivayam M, Bertrand PB. Agitated Saline Contrast Echocardiography in the Identification of Intra- and Extracardiac Shunts: Connecting the Dots. J Am Soc Echocardiogr. 2020:S0894-7317(20)30615-5. doi: 10.1016/j.echo.2020.09.013.
15. Rasalingam R, Novak E, Rifkin RD. Improved Differential Diagnosis of Intracardiac and Extracardiac Shunts using Acoustic Intensity Mapping of Saline Contrast Studies. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020;21(3):307-317. doi: 10.1093/ehjci/jez129.
16. Platts DG, Vaishnav M, Burstow DJ, Craig CH, Chan J, Sedgwick JL, et al. Contrast Microsphere Enhancement of the Tricuspid Regurgitant Spectral Doppler Signal - Is it Still Necessary with Contemporary Scanners? Int J Cardiol Heart Vasc. 2017;17:1-10. doi: 10.1016/j.ijcha.2017.08.002.
17. Appadurai V, Kinno M, Minga I, Slostad B, Cascino GJ, Nayak T, et al. The Value of Ultrasound Enhancing Agents in the Echocardiographic Acquisition of Pulmonary Artery Systolic Pressure: An Invasive to Non-Invasive Correlation Study. Int J Cardiovasc Imaging. 2024;40(4):821-30. doi: 10.1007/s10554-024-03051-9.
18. Tan HC, Fung KC, Kritharides L. Agitated Colloid is Superior to Saline and Equivalent to Levovist in Enhancing Tricuspid Regurgitation Doppler Envelope and in the Opacification of Right Heart Chambers: A Quantitative, Qualitative, and Cost-Effectiveness Study. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15(4):309-15. doi: 10.1067/mje.2002.116717.

19. Porter TR, Xie F, Kilzer K. Intravenous Perfluoropropane-Exposed Sonicated Dextrose Albumin Produces Myocardial Ultrasound Contrast that Correlates with Coronary Blood Flow. J Am Soc Echocardiogr. 1995;8(5 Pt 1):710-8. doi: 10.1016/s0894-7317(05)80386-4.

20. Lee WS, Lee SC, Kim JM, Shin IS, Jung SS, Kim SJ, et al. Effect of Different Conditioning on Perfluorocarbon Exposed Sonicated Dextrose Albumin Manufacture. J Cardiovasc Ultrasound. 2006;14(4):143-8. doi: 10.4250/jcu.2006.14.4.143.

21. Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, Ismail S, Camarano G, Kaul S. Quantification of Myocardial Perfusion with Myocardial Contrast Echocardiography during Left Atrial Injection of Contrast. Implications for venous injection. Circulation. 1994;90(3):1513-21. doi: 10.1161/01.cir.90.3.1513.

22. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Basis for Detection of Stenosis using Venous Administration of Microbubbles during Myocardial Contrast Echocardiography: Bolus or Continuous Infusion? J Am Coll Cardiol. 1998;32(1):252-60. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00212-5.

23. Xie F, Dodla S, O'Leary E, Porter TR. Detection of Subendocardial Ischemia in the Left Anterior Descending Coronary Artery Territory with Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography during Dobutamine Stress Echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1(3):271-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.02.004.

24. Mattoso AA, Kowatsch I, Tsutsui JM, de la Cruz VY, Ribeiro HB, Sbano JC, et al. Prognostic Value of Qualitative and Quantitative Vasodilator Stress Myocardial Perfusion Echocardiography in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(5):539-47. doi: 10.1016/j.echo.2013.01.016.

25. 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.

26. Douglas PS, Stebbins A, Foldyna B, Patel MR, Mark DB, Lu MT, et al. Survival after Initial Stress Testing vs Anatomic Testing in Suspected Coronary Artery Disease: Long-Term Follow-Up of the PROMISE Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2025;10(10):1050-4. doi: 10.1001/jamacardio.2025.2882.

27. Harb SC, Marwick TH. Prognostic Value of Stress Imaging after Revascularization: A Systematic Review of Stress Echocardiography and Stress Nuclear Imaging. Am Heart J. 2014;167(1):77-85. doi: 10.1016/j.ahj.2013.07.035.

28. Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V, Molinaro S, Bartolomucci F, Reverberi C, et al. Comparative Prediction of Cardiac Events by Wall Motion, Wall Motion Plus Coronary Flow Reserve, or Myocardial Perfusion Analysis: A Multicenter Study of Contrast Stress Echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(1):1-12. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.08.009.

29. Marwick TH, Mehta R, Arheart K, Lauer MS. Use of Exercise Echocardiography for Prognostic Evaluation of Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):83-90. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00148-4.

30. Lin SS, Lauer MS, Marwick TH. Risk Stratification of Patients with Medically Treated Unstable Angina using Exercise Echocardiography. Am J Cardiol. 1998;82(6):720-4. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00462-7.

31. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic Value of Pharmacological Stress Echocardiography in Diabetic and Nondiabetic Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2006;47(3):605-10. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.035.

32. Picano E, Lattanzi F, Sicari R, Silvestri O, Polimeno S, Pingitore A, et al. Role of Stress Echocardiography in Risk Stratification Early after an Acute Myocardial Infarction. EPIC (Echo Persantin International Cooperative) and EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Groups. Eur Heart J. 1997;18(Suppl D):D78-85. doi: 10.1093/eurheartj/18.suppl_d.78.

33. Cortigiani L, Picano E, Vigna C, Lattanzi F, Coletta C, Mariotti E, et al. Prognostic Value of Pharmacologic Stress Echocardiography in Patients with Left Bundle Branch Block. Am J Med. 2001;110(5):361-9. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00630-1.

34. Sicari R, Picano E, Landi P, Pingitore A, Bigi R, Coletta C, et al. Prognostic Value of Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography Early after Acute Myocardial Infarction. Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study. J Am Coll Cardiol. 1997;29(2):254-60. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00484-6.

35. Cortigiani L, Picano E, Coletta C, Chiarella F, Mathias W, Gandolfo N, et al. Safety, Feasibility, and Prognostic Implications of Pharmacologic Stress Echocardiography in 1482 Patients Evaluated in an Ambulatory Setting. Am Heart J. 2001;141(4):621-9. doi: 10.1067/mhj.2001.113997.

36. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtali M, et al. Prognostic Value of Pharmacological Stress Echocardiography in Patients with Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Prospective, Large-Scale, Multicenter, Head-to-Head Comparison between Dipyridamole and Dobutamine Test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. J Am Coll Cardiol. 1999;34(6):1769-77. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00423-4.

37. Sicari R, Landi P, Picano E, Pirelli S, Chiarandà G, Previtali M, et al. Exercise-Electrocardiography and/or Pharmacological Stress Echocardiography for Non-Invasive Risk Stratification Early after Uncomplicated Myocardial Infarction. A Prospective International Large Scale Multicentre Study. Eur Heart J. 2002;23(13):1030-7. doi: 10.1053/euhj.2001.3072.

38. Shaw LJ, Phillips LM, Leipsic J, Broderick S, Mieres JH, Marwick TH, et al. Comparative Prognosis by Stress ECG and Stress Imaging: Results from the ISCHEMIA Trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2025;18(9):943-55. doi: 10.1016/j.jcmg.2025.03.016.

39. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

40. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, Vanoverschelde JL, Kasprzak J, Greis C, et al. Analysis of Left Ventricular Volumes and Function: A Multicenter Comparison of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Cine Ventriculography, and Unenhanced and Contrast-Enhanced Two-Dimensional and Three-Dimensional Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(3):292-301. doi: 10.1016/j.echo.2013.12.005.

41. Hoffmann R, von Bardeleben S, Ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, et al. Assessment of Systolic Left Ventricular Function: A Multi-Centre Comparison of Cineventriculography, Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Unenhanced and Contrast-Enhanced Echocardiography. Eur Heart J. 2005;26(6):607-16. doi: 10.1093/eurheartj/ehi083.

42. Larsson MK, Silva C, Gunyeli E, Ilami AA, Szummer K, Winter R, et al. The Potential Clinical Value of Contrast-Enhanced Echocardiography beyond Current Recommendations. Cardiovasc Ultrasound. 2016;14:2. doi: 10.1186/s12947-015-0045-0.

43. Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, Borges AC, Ten Cate F, Firschke C, et al. Analysis of Regional Left Ventricular Function by Cineventriculography, Cardiac Magnetic Resonance Imaging, and unenhanced and Contrast-Enhanced Echocardiography: A Multicenter Comparison of Methods. J Am Coll Cardiol. 2006;47(1):121-8. doi: 10.1016/j.jacc.2005.10.012.

44. Dwivedi G, Janardhanan R, Hayat SA, Lim TK, Senior R. Improved Prediction of Outcome by Contrast Echocardiography Determined Left Ventricular Remodelling Parameters Compared to Unenhanced Echocardiography in Patients Following Acute Myocardial Infarction. Eur J Echocardiogr. 2009;10(8):933-40. doi: 10.1093/ejechocard/jep099.

45. Uenishi EK, Caldas MA, Tsutsui JM, Abduch MC, Sbano JC, Kalil R Filho, et al. Evaluation of Cardiac Masses by Real-Time Perfusion Imaging Echocardiography. Cardiovasc Ultrasound. 2015;13:23. doi: 10.1186/s12947-015-0018-3.

46. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, et al. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(5):505-15. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.06.017.

47. Jung PH, Mueller M, Schuhmann C, Eickhoff M, Schneider P, Seemueller G, et al. Contrast Enhanced Transesophageal Echocardiography in Patients with Atrial Fibrillation Referred to Electrical Cardioversion Improves Atrial Thrombus Detection and May Reduce Associated Thromboembolic Events. Cardiovasc Ultrasound. 2013;11(1):1. doi: 10.1186/1476-7120-11-1.

48. Kirkpatrick JN, Wong T, Bednarz JE, Spencer KT, Sugeng L, Ward RP, et al. Differential Diagnosis of Cardiac Masses using Contrast Echocardiographic Perfusion Imaging. J Am Coll Cardiol. 2004;43(8):1412-9. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.065.

49. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: Endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(5):473-98. doi: 10.1016/j.echo.2011.03.006.

50. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(11):1179-201. doi: 10.1016/j.echo.2008.09.009.

51. Lampropoulos KM, Dounis VG, Aggeli C, Iliopoulos TA, Stefanadis C. Contrast Echocardiography: Contribution to Diagnosis of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy. Hellenic J Cardiol. 2011;52(3):265-72.

52. Senior R, Dwivedi G, Hayat S, Lim TK. Clinical Benefits of Contrast-Enhanced Echocardiography during Rest and Stress Examinations. Eur J Echocardiogr. 2005;6(Suppl 2):S6-13. doi: 10.1016/s1525-2167(05)80723-1.

53. Exuzides A, Main ML, Colby C, Grayburn PA, Feinstein SB, Goldman JH. A Retrospective Comparison of Mortality in Critically ill Hospitalized Patients Undergoing Echocardiography with and without an Ultrasound Contrast Agent. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(6):578-85. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.04.006.

54. Main ML, Hibberd MG, Ryan A, Lowe TJ, Miller P, Bhat G. Acute Mortality in Critically ill Patients Undergoing Echocardiography with or without an Ultrasound Contrast Agent. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(1):40-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.08.012.

55. Kurt M, Shaikh KA, Peterson L, Kurrelmeyer KM, Shah G, Nagueh SF, et al. Impact of Contrast Echocardiography on Evaluation of Ventricular Function and Clinical Management in a Large Prospective Cohort. J Am Coll Cardiol. 2009;53(9):802-10. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.005.

56. Main ML, Fu JW, Gundrum J, LaPointe NA, Gillam LD, Mulvagh SL. Impact of Contrast Echocardiography on Outcomes in Critically Ill Patients. Am J Cardiol. 2021;150:117-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.03.039.

57. Wei K. Utility Contrast Echocardiography in the Emergency Department. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(2):197-203. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.09.019.

58. Rinkevich D, Kaul S, Wang XQ, Tong KL, Belcik T, Kalvaitis S, et al. Regional Left Ventricular Perfusion and Function in Patients Presenting to the Emergency Department with Chest Pain and no ST-Segment Elevation. Eur Heart J. 2005;26(16):1606-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehi335.

59. Wyrick JJ, Kalvaitis S, McConnell KJ, Rinkevich D, Kaul S, Wei K. Cost-Efficiency of Myocardial Contrast Echocardiography in Patients Presenting to the Emergency Department with Chest Pain of Suspected Cardiac Origin and a Nondiagnostic Electrocardiogram. Am J Cardiol. 2008;102(6):649-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.008.

60. Pereira JB, Essa M, Ugonabo I, Hur DJ, Crandall I, Vaccarelli M, et al. The Feasibility of Contrast Echocardiography in the Assessment of Right Ventricular Size and Function. Echocardiography. 2019;36(11):1979-88. doi: 10.1111/echo.14504.

61. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, et al. A Randomized Cross-Over Study for Evaluation of the Effect of Image Optimization with Contrast on the Diagnostic Accuracy of Dobutamine Echocardiography in Coronary Artery Disease The OPTIMIZE Trial. JACC Cardiovasc Imaging. 2008;1(2):145-52. doi: 10.1016/j.jcmg.2007.10.014.

62. Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and Limitations of Exercise Echocardiography in a Routine Clinical Setting. J Am Coll Cardiol. 1992;19(1):74-81. doi: 10.1016/0735-1097(92)90054-q.

63. 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.

64. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress Echocardiography. Part I. Exercise Echocardiography: Techniques, Implementation, Clinical Applications, and Correlations. Mayo Clin Proc. 1995;70(1):5-15. doi: 10.1016/S0025-6196(11)64659-4.

65. Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental Diagnostic and Prognostic Value of Contemporary Stress Echocardiography in a Chest Pain Unit: Mortality and Morbidity Outcomes from a Real-World Setting. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(2):202-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.980797.

66. Dolan MS, Gala SS, Dodla S, Abdelmoneim SS, Xie F, Cloutier D, et al. Safety and Efficacy of Commercially Available Ultrasound Contrast Agents for Rest and Stress Echocardiography a multicenter experience. J Am Coll Cardiol. 2009;53(1):32-8. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.066.

67. Porter TR, Smith LM, Wu J, Thomas D, Haas JT, Mathers DH, et al. Patient Outcome Following 2 different Stress Imaging Approaches: A Prospective Randomized Comparison. J Am Coll Cardiol. 2013;61(24):2446-55. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.019.

68. Thomas D, Xie F, Smith LM, O'Leary E, Smith K, Olson J, et al. Prospective Randomized Comparison of Conventional Stress Echocardiography and Real-Time Perfusion Stress Echocardiography in Detecting Significant Coronary Artery Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25(11):1207-14. doi: 10.1016/j.echo.2012.08.016.

69. Vamvakidou A, Karogiannis N, Tzalamouras V, Parsons G, Young G, Gurunathan S, et al. Prognostic Usefulness of Contemporary Stress Echocardiography in Patients with Left Bundle Branch Block and Impact of Contrast Use in Improving Prediction of Outcome. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(4):415-21. doi: 10.1093/ehjci/jew211.

70. Mathias W Jr, Arruda AL, Andrade JL, Campos O Filho, Porter TR. Endocardial Border Delineation during Dobutamine Infusion Using Contrast Echocardiography. Echocardiography. 2002;19(2):109-14. doi: 10.1046/j.1540-8175.2002.00109.x.

71. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Moir S, Hagen ME, Ness SA, et al. Absolute Myocardial Blood Flow Determination using Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography during Adenosine Stress: Comparison with Single-Photon Emission Computed Tomography. Heart. 2009;95(20):1662-8. doi: 10.1136/hrt.2009.169268.

72. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive Quantification of Coronary Blood Flow Reserve in Humans using Myocardial Contrast Echocardiography. Circulation. 2001;103(21):2560-5. doi: 10.1161/01.cir.103.21.2560.

73. Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, Ay T, Roelants V, D'hondt AM, et al. Assessment of the Physiologic Significance of Coronary Disease with Dipyridamole Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography. Comparison with Technetium-99m Sestamibi Single-Photon Emission Computed Tomography and Quantitative Coronary Angiography. J Am Coll Cardiol. 2004;43(2):257-64. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.040.

74. Miszalski-Jamka T, Kuntz-Hehner S, Schmidt H, Peter D, Miszalski-Jamka K, Hammerstingl C, et al. Myocardial Contrast Echocardiography Enhances Long-Term Prognostic Value of Supine Bicycle Stress Two-Dimensional Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(11):1220-7. doi: 10.1016/j.echo.2009.07.020.

75. Lipiec P, Wejner-Mik P, Krzemińska-Pakuła M, Kuśmierek J, Płachcińska A, Szumiński R, et al. Accelerated Stress Real-Time Myocardial Contrast Echocardiography for the Detection of Coronary Artery Disease: Comparison with 99mTc Single Photon Emission Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(8):941-7. doi: 10.1016/j.echo.2008.02.004.

76. Lønnebakken MT, Bleie O, Strand E, Staal EM, Nygård OK, Gerdts E. Myocardial Contrast Echocardiography in Assessment of Stable Coronary Artery Disease at Intermediate Dobutamine-Induced Stress Level. Echocardiography. 2009;26(1):52-60. doi: 10.1111/j.1540-8175.2008.00738.x.

77. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus Function: The Ischemic Cascade in Demand Ischemia: Implications of Single-Vessel versus Multivessel Stenosis. Circulation. 2002;105(8):987-92. doi: 10.1161/hc0802.104326.

78. Abdelmoneim SS, Dhoble A, Bernier M, Erwin PJ, Korosoglou G, Senior R, et al. Quantitative Myocardial Contrast Echocardiography during Pharmacological Stress for Diagnosis of Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. Eur J Echocardiogr. 2009;10(7):813-25. doi: 10.1093/ejechocard/jep084.

79. Osório AF, Tsutsui JM, Kowatsch I, Guerra VC, Ramires JA, Lemos PA, et al. Evaluation of Blood Flow Reserve in Left Anterior Descending Coronary Artery Territory by Quantitative Myocardial Contrast and Doppler Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20(6):709-16. doi: 10.1016/j.echo.2006.11.016.

80. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, et al. Contrast Echocardiography: Current and Future Applications. J Am Soc Echocardiogr. 2000;13(4):331-42. doi: 10.1067/mje.2000.105462.

81. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL, et al. Clinical Practice of Contrast Echocardiography: Recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(11):1205-1205af. doi: 10.1093/ehjci/jex182.

82. Hampson R, Senior R, Ring L, Robinson S, Augustine DX, Becher H, et al. Contrast Echocardiography: A Practical Guideline from the British Society of Echocardiography. Echo Res Pract. 2023;10(1):23. doi: 10.1186/s44156-023-00034-9.

83. Bhatia VK, Senior R. Contrast Echocardiography: Evidence for Clinical Use. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(5):409-16. doi: 10.1016/j.echo.2008.01.018.

84. Sharples L, Hughes V, Crean A, Dyer M, Buxton M, Goldsmith K, et al. Cost-Effectiveness of Functional Cardiac Testing in the Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease: A Randomised Controlled Trial. The CECaT trial. Health Technol Assess. 2007;11(49):iii-iv, ix-115. doi: 10.3310/hta11490.

85. Tardif JC, Dore A, Chan KL, Fagan S, Honos G, Marcotte F, et al. Economic Impact of Contrast Stress Echocardiography on the Diagnosis and Initial Treatment of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15(11):1335-45. doi: 10.1067/mje.2002.125287.

86. Porter TR, Xie F. Myocardial Perfusion Imaging with Contrast Ultrasound. JACC Cardiovasc Imaging. 2010;3(2):176-87. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.09.024.

87. Dijkmans PA, Senior R, Becher H, Porter TR, Wei K, Visser CA, et al. Myocardial Contrast Echocardiography Evolving as a Clinically Feasible Technique for Accurate, Rapid, and Safe Assessment of Myocardial Perfusion: The Evidence So Far. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2168-77. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.079.

88. Kowatsch I, Tsutsui JM, Osório AF, Uchida AH, Machiori GG, Lopes ML, et al. Head-to-Head Comparison of Dobutamine and Adenosine Stress Real-Time Myocardial Perfusion Echocardiography for the Detection of Coronary Artery Disease. J Am Soc Echocardiogr. 2007;20(9):1109-17. doi: 10.1016/j.echo.2007.02.008.

89. Tsutsui JM, Elhendy A, Anderson JR, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Prognostic Value of Dobutamine Stress Myocardial Contrast Perfusion Echocardiography. Circulation. 2005;112(10):1444-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537134.

90. Anantharam B, Janardhanan R, Hayat S, Hickman M, Chahal N, Bassett P, et al. Coronary Flow Reserve Assessed by Myocardial Contrast Echocardiography Predicts Mortality in Patients with Heart Failure. Eur J Echocardiogr. 2011;12(1):69-75. doi: 10.1093/ejechocard/jeq109.

91. Di Bello V, Giorgi D, Pedrinelli R, Talini E, Palagi C, Delle Donne MG, et al. Early Impairment of Myocardial Blood Flow Reserve in Men with Essential Hypertension: A Quantitative Myocardial Contrast Echocardiography Study. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(10):1037-43. doi: 10.1016/j.echo.2004.05.017.

92. Senior R, Lepper W, Pasquet A, Chung G, Hoffman R, Vanoverschelde JL, et al. Myocardial Perfusion Assessment in Patients with Medium Probability of Coronary Artery Disease and no Prior Myocardial Infarction: Comparison of Myocardial Contrast Echocardiography with 99mTc Single-Photon Emission Computed Tomography. Am Heart J. 2004;147(6):1100-5. doi: 10.1016/j.ahj.2003.12.030.

93. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of Sulfur Hexafluoride Microbubble (SonoVue)-enhanced Myocardial Contrast Echocardiography with Gated Single-Photon Emission Computed Tomography for Detection of Significant Coronary Artery Disease: A Large European Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1353-61. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.082.

94. Hayat SA, Dwivedi G, Jacobsen A, Lim TK, Kinsey C, Senior R. Effects of Left Bundle-Branch Block on Cardiac Structure, Function, Perfusion, and Perfusion Reserve: Implications for Myocardial Contrast Echocardiography versus Radionuclide Perfusion Imaging for the Detection of Coronary Artery Disease. Circulation. 2008;117(14):1832-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726711.

95. Senior R, Monaghan M, Main ML, Zamorano JL, Tiemann K, Agati L, et al. Detection of Coronary Artery Disease with Perfusion Stress Echocardiography Using a Novel Ultrasound Imaging Agent: Two Phase 3 International Trials in Comparison with Radionuclide Perfusion Imaging. Eur J Echocardiogr. 2009;10(1):26-35. doi: 10.1093/ejechocard/jen321.

96. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Quinones MA, Espada R, et al. Microvascular Structural Correlates of Myocardial Contrast Echocardiography in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction: Implications for the Assessment of Myocardial Hibernation. Circulation. 2002;106(8):950-6. doi: 10.1161/01.cir.0000026395.19594.43.

97. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-Invasive Imaging in Coronary Syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2022;23(2):e6-e33. doi: 10.1093/ehjci/jeab244.

98. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating Myocardium: Diagnosis and Patient Outcomes. Curr Probl Cardiol. 2007;32(7):375-410. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2007.04.001.

99. De Filippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of Myocardial Contrast Echocardiography and Low-Dose Dobutamine Stress Echocardiography in Predicting Recovery of Left Ventricular Function after Coronary Revascularization in Chronic Ischemic Heart Disease. Circulation. 1995;92(10):2863-8. doi: 10.1161/01.cir.92.10.2863.

100. Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, Blaustein A, Verani MS, Winters WL Jr, et al. Identification of Hibernating Myocardium: Comparative Accuracy of Myocardial Contrast Echocardiography, Rest-Redistribution Thallium-201 Tomography and Dobutamine Echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1997;29(5):985-93. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00001-6.

101. Meza MF, Ramee S, Collins T, Stapleton D, Milani RV, Murgo JP, et al. Knowledge of Perfusion and Contractile Reserve Improves the Predictive Value of Recovery of Regional Myocardial Function Postrevascularization: A Study using the Combination of Myocardial Contrast Echocardiography and Dobutamine Echocardiography. Circulation. 1997;96(10):3459-65. doi: 10.1161/01.cir.96.10.3459.

102. Sbano JC, Tsutsui JM, Andrade JL, Nicolau JC, Meneghetti JC, Ramires JF, et al. Detection of Functional Recovery Using Low-Dose Dobutamine and Myocardial Contrast Echocardiography after Acute Myocardial Infarction Treated with Successful Thrombolytic Therapy. Echocardiography. 2005;22(6):496-502. doi: 10.1111/j.1540-8175.2005.04007.x.

103. Li L, Hu N, Li L, Li L. Low-Dose Dobutamine Stress Myocardial Contrast Echocardiography for Evaluating Myocardial Microcirculation Perfusion and Predicting Long-Term Prognosis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention. J Cardiothorac Surg. 2025;20(1):125. doi: 10.1186/s13019-024-03216-6.

104. Fernandes DR, Tsutsui JM, Bocchi EA, César LA, Sbano JC, Ramires JA, et al. Qualitative and Quantitative Real Time Myocardial Contrast Echocardiography for Detecting Hibernating Myocardium. Echocardiography. 2011;28(3):342-9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01317.x.

105. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Verani MS, Quinones MA, et al. Identification of Hibernating Myocardium with Quantitative Intravenous Myocardial Contrast Echocardiography: Comparison with Dobutamine Echocardiography and Thallium-201 Scintigraphy. Circulation. 2003;107(4):538-44. doi: 10.1161/01.cir.0000047211.53448.12.

106. Wu X, Chen L, Yang Y. Myocardial Contrast Echocardiography Predicts Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in the Population after Percutaneous Coronary Intervention-A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiovasc Diagn Ther. 2025;15(4):802-19. doi: 10.21037/cdt-2024-664.

107. Chen F, Weng W, Yang D, Wang X, Zhou Y. Myocardial Contrast Echocardiography Evaluation of Coronary Microvascular Dysfunction to Predict MACEs in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Follow-Up. BMC Cardiovasc Disord. 2024;24(1):496. doi: 10.1186/s12872-024-04173-7.

108. Gvinianidze L, Toulemonde M, Hampson R, Huang B, Bioh G, Wakefield LA, et al. Ultrafast Myocardial Contrast Echocardiography for the Assessment of Coronary Artery Disease: First In-Human Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2024;17(10):e017267. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.124.017267.

109. Becher H, Helfen A, Michels G, Gaibazzi N, Senior R, Dietrich CF. How to Perform Cardiac Contrast-Enhanced Ultrasound (cCEUS): Part I. Diagnostics. 2025;15(14):1743. doi: 10.3390/diagnostics15141743.

110. Saba L, Saam T, Jäger HR, Yuan C, Hatsukami TS, Saloner D, et al. Imaging Biomarkers of Vulnerable Carotid Plaques for Stroke Risk Prediction and their Potential Clinical Implications. Lancet Neurol. 2019;18(6):559-72. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30035-3.

111. Kopyto E, Czeczelewski M, Mikos E, Stępniak K, Kopyto M, Matuszek M, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound Feasibility in Assessing Carotid Plaque Vulnerability-Narrative Review. J Clin Med. 2023;12(19):6416. doi: 10.3390/jcm12196416.

112. Chen J, Stavropoulos SW. Management of Endoleaks. Semin Intervent Radiol. 2015;32(3):259-64. doi: 10.1055/s-0035-1556825.

113. Kapetanios D, Kontopodis N, Mavridis D, McWilliams RG, Giannoukas AD, Antoniou GA. Meta-Analysis of the Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound for the Detection of Endoleak after Endovascular Aneurysm Repair. J Vasc Surg. 2019;69(1):280-294.e6. doi: 10.1016/j.jvs.2018.07.044.

114. Strom JB, Mulvagh SL, Porter TR, Wei K, Stout JL, Main ML. Contemporary Safety of Ultrasound Enhancing Agents in a Nationwide Analysis. J Am Heart Assoc. 2025;14(10):e039480. doi: 10.1161/JAHA.124.039480.

115. Kutty S, Xiao Y, Olson J, Xie F, Danford DA, Erickson CC, et al. Safety and Efficacy of Cardiac Ultrasound Contrast in Children and Adolescents for Resting and Stress Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(7):655-62. doi: 10.1016/j.echo.2016.02.019.

116. Lopez L, Saurers DL, Barker PCA, Cohen MS, Colan SD, Dwyer J, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Pediatric Transthoracic Echocardiogram: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2024;37(2):119-170. doi: 10.1016/j.echo.2023.11.015.

117. Hwang M, Back SJ, Didier RA, Lorenz N, Morgan TA, Poznick L, et al. Pediatric Contrast-Enhanced Ultrasound: Optimization of Techniques and Dosing. Pediatr Radiol. 2021;51(12):2147-60. doi: 10.1007/s00247-020-04812-z.

118. Sabati A, Wang S, Shivaram P, Hawley J, Thompson D, Erenberg F, et al. A Phase 4, Open-Label, Non-Randomized, Multicenter Study to Evaluate Efficacy (and Safety) of Intravenous Administration of Optison for Contrast-Enhanced Echocardiography in Pediatric Patients. Pediatr Cardiol. 2026;47(5):2052-66. doi: 10.1007/s00246-025-03993-4.

119. Mathias W Jr, Arrieta SR, Tavares GMP, Sbano JCN, Tsutsui JM, Kutty S, et al. Successful Recanalization of Thrombotic Occlusion in Pulmonary Artery Stent using Sonothrombolysis. CASE. 2019;3(1):14-7. doi: 10.1016/j.case.2018.11.006.

120. Parker JM, Weller MW, Feinstein LM, Adams RJ, Main ML, Grayburn PA, et al. Safety of Ultrasound Contrast Agents in Patients with Known or Suspected Cardiac Shunts. Am J Cardiol. 2013;112(7):1039-45. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.042.

121. Muskula PR, Main ML. Safety with Echocardiographic Contrast Agents. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(4):e005459. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005459.

122. Darge K, Back SJ, Bulas DI, Feinstein SB, Ntoulia A, Volberg FM, et al. Pediatric Contrast-Enhanced Ultrasound: Shedding Light on the Pursuit of Approval in the United States. Pediatr Radiol. 2021;51(12):2128-38. doi: 10.1007/s00247-021-05102-y.

123. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2019;32(1):1-64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004.

124. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome--A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. N Engl J Med. 2008;358(22):2378-87. doi: 10.1056/NEJMra0707185.

125. Zaidi SJ, Adhikari RR, Patel DR, Cui VW, Javois AJ, Roberson DA. Saline Contrast Transesophageal Echocardiography in Fontan Patients: Assessment of the Presence, Type, and Size of Right to Left Shunts. Pediatr Cardiol. 2019 Aug;40(6):1199-207. doi: 10.1007/s00246-019-02132-0.

126. Gupta SK, Shetkar SS, Ramakrishnan S, Kothari SS. Saline Contrast Echocardiography in the Era of Multimodality Imaging--Importance of "Bubbling It Right". Echocardiography. 2015;32(11):1707-19. doi: 10.1111/echo.13035.

127. Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, Desjardins G, Glas KE, Olson JJ, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography as a Monitor for Therapeutic Intervention in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):40-56. doi: 10.1016/j.echo.2014.09.009.

128. Porter TR, Feinstein SB, Senior R, Mulvagh SL, Nihoyannopoulos P, Strom JB, et al. CEUS Cardiac Exam Protocols International Contrast Ultrasound Society (ICUS) recommendations. Echo Res Pract. 2022;9(1):7. doi: 10.1186/s44156-022-00008-3.

129. Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, Moe TG, Jones PG, Main ML. Acute Mortality in Hospitalized Patients Undergoing Echocardiography with and without an Ultrasound Contrast Agent: Results in 18,671 Consecutive Studies. J Am Coll Cardiol. 2008;51(17):1704-6. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.006.

130. Wei K, Mulvagh SL, Carson L, Davidoff R, Gabriel R, Grimm RA, et al. The Safety of deFinity and Optison for Ultrasound Image Enhancement: A Retrospective Analysis of 78,383 Administered Contrast Doses. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(11):1202-6. doi: 10.1016/j.echo.2008.07.019.

131. Furtado RG, Rassi DDC, Melato LH, Oliveira ACR, Nunes PM, Baccelli PE, et al. Safety of SF6(SonoVue®) Contrast Agent on Pharmacological Stress Echocardiogram. Arq Bras Cardiol. 2021;117(6):1170-8. doi: 10.36660/abc.20200475.

132. Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, Dhoble A, Ness SA, Hagen ME, et al. Safety of Contrast Agent Use During Stress Echocardiography in Patients with Elevated Right Ventricular Systolic Pressure: A Cohort Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3(3):240-8. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.109.895029.

133. Wever-Pinzon O, Suma V, Ahuja A, Romero J, Sareen N, Henry SA, et al. Safety of Echocardiographic Contrast in Hospitalized Patients with Pulmonary Hypertension: A Multi-Center Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2012;13(10):857-62. doi: 10.1093/ehjci/jes057.

134. Lindner JR, Belcik T, Main ML, Montanaro A, Mulvagh SL, Olson J, et al. Expert Consensus Statement from the American Society of Echocardiography on Hypersensitivity Reactions to Ultrasound Enhancing Agents in Patients with Allergy to Polyethylene Glycol. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34(7):707-8. doi: 10.1016/j.echo.2021.05.002.

135. Yong Y, Wu D, Fernandes V, Kopelen HA, Shimoni S, Nagueh SF, et al. Diagnostic Accuracy and Cost-Effectiveness of Contrast Echocardiography on Evaluation of cardiac Function in Technically Very Difficult Patients in the Intensive Care Unit. Am J Cardiol. 2002;89(6):711-8. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02344-x.

136. Costa JM, Tsutsui JM, Nozawa E, Morhy SS, Andrade JL, Ramires JF, et al. Contrast Echocardiography Can Save Nondiagnostic Exams in Mechanically Ventilated Patients. Echocardiography. 2005;22(5):389-94. doi: 10.1111/j.1540-8175.2005.03176.x.

137. Reilly JP, Tunick PA, Timmermans RJ, Stein B, Rosenzweig BP, Kronzon I. Contrast Echocardiography Clarifies Uninterpretable Wall Motion in Intensive Care Unit Patients. J Am Coll Cardiol. 2000;35(2):485-90. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00558-6.

138. Siebelink HM, Scholte AJ, van de Veire NR, Holman ER, Nucifora G, van der Wall EE, et al. Value of Contrast Echocardiography for Left Ventricular Thrombus Detection Postinfarction and Impact on Antithrombotic Therapy. Coron Artery Dis. 2009;20(7):462-6. doi: 10.1097/mca.0b013e328330d58f.

139. Tong KL, Kaul S, Wang XQ, Rinkevich D, Kalvaitis S, Belcik T, et al. Myocardial Contrast Echocardiography Versus Thrombolysis In Myocardial Infarction Score in Patients Presenting to the Emergency Department with Chest Pain and a Nondiagnostic Electrocardiogram. J Am Coll Cardiol. 2005;46(5):920-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.076.

140. Nayyar S, Magalski A, Khumri TM, Idupulapati M, Stoner CN, Kusnetzky LL, et al. Contrast Administration Reduces Interobserver Variability in Determination of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Good Baseline Endocardial Border Delineation. Am J Cardiol. 2006;98(8):1110-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.038.

141. Shah BN, Zacharias K, Pabla JS, Karogiannis N, Calicchio F, Balaji G, et al. The clinical Impact of Contemporary Stress Echocardiography in Morbid Obesity for the Assessment of Coronary Artery Disease. Heart. 2016;102(5):370-5. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308796.

142. Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R. Clinical and Economic Impact of Stress Echocardiography Compared with Exercise Electrocardiography in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome but Negative Troponin: A Prospective Randomized Controlled Study. Eur Heart J. 2007;28(2):204-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehl444.

143. Xie F, Lof J, Everbach C, He A, Bennett RM, Matsunaga T, et al. Treatment of Acute Intravascular Thrombi with Diagnostic Ultrasound and Intravenous Microbubbles. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(4):511-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.02.002.

144. Belcik JT, Mott BH, Xie A, Zhao Y, Kim S, Lindner NJ, et al. Augmentation of Limb Perfusion and Reversal of Tissue Ischemia Produced by Ultrasound-Mediated Microbubble Cavitation. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(4):e002979. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002979.

145. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, Fava AM, Aguiar MOD, Borges BC, et al. Sonothrombolysis in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. J Am Coll Cardiol. 2019;73(22):2832-42. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.006.

146. Mathias W Jr, Tsutsui JM, Tavares BG, Xie F, Aguiar MO, Garcia DR, et al. Diagnostic Ultrasound Impulses Improve Microvascular Flow in Patients with STEMI Receiving Intravenous Microbubbles. J Am Coll Cardiol. 2016;67(21):2506-15. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.542.

147. Aguiar MOD, Tavares BG, Tsutsui JM, Fava AM, Borges BC, Oliveira MT Jr, et al. Sonothrombolysis Improves Myocardial Dynamics and Microvascular Obstruction Preventing Left Ventricular Remodeling in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. Circ Cardiovasc Imaging. 2020;13(4):e009536. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.009536.

148. Le Bihan D. Therapeutic Echocardiography. Arq Bras Cardiol. 2022;118(4):766-7. doi: 10.36660/abc.20220014.

149. Tavares BG, Aguiar MO, Tsutsui J, Oliveira M, Soeiro AM, Nicolau J, et al. Sonothrombolysis Promotes Improvement in Left Ventricular Wall Motion and Perfusion Scores after Acute Myocardial Infarction. Arq Bras Cardiol. 2022;118(4):756-65. doi: 10.36660/abc.20200651.

150. Chiang HP, Aguiar MOD, Tavares BG, Rosa VEE, Gomes SB, Oliveira MT Jr, et al. The Impact of Sonothrombolysis on Left Ventricular Diastolic Function and Left Atrial Mechanics Preventing Left Atrial Remodeling in Patients with ST Elevation Acute Myocardial Infarction. J Am Soc Echocardiogr. 2023;36(5):504-13. doi: 10.1016/j.echo.2022.12.010.

151. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, et al. Multimodality Cardiovascular Molecular Imaging, Part II. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2(1):56-70. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.839092.

152. Sinusas AJ, Bengel F, Nahrendorf M, Epstein FH, Wu JC, Villanueva FS, et al. Multimodality Cardiovascular Molecular Imaging, Part I. Circ Cardiovasc Imaging. 2008;1(3):244-56. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.824359.

153. Lindner JR. Molecular Imaging of Cardiovascular Disease with Contrast-Enhanced Ultrasonography. Nat Rev Cardiol. 2009;6(7):475-81. doi: 10.1038/nrcardio.2009.77.

154. Maul TM, Dudgeon DD, Beste MT, Hammer DA, Lazo JS, Villanueva FS, et al. Optimization of Ultrasound Contrast Agents with Computational Models to Improve Selection of Ligands and Binding Strength. Biotechnol Bioeng. 2010;107(5):854-64. doi: 10.1002/bit.22857.

155. Mayer CR, Bekeredjian R. Ultrasonic Gene and Drug Delivery to the Cardiovascular System. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(10):1177-92. doi: 10.1016/j.addr.2008.03.004.

156. Xie A, Belcik T, Qi Y, Morgan TK, Champaneri SA, Taylor S, et al. Ultrasound-Mediated Vascular Gene Transfection by Cavitation of Endothelial-Targeted Cationic Microbubbles. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(12):1253-62. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.05.017.

157. Sun L, Huang CW, Wu J, Chen KJ, Li SH, Weisel RD, et al. The Use of Cationic Microbubbles to Improve Ultrasound-Targeted Gene Delivery to the Ischemic Myocardium. Biomaterials. 2013;34(8):2107-16. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.041.

158. Chen S, Shohet RV, Bekeredjian R, Frenkel P, Grayburn PA. Optimization of Ultrasound Parameters for Cardiac Gene Delivery of Adenoviral or Plasmid Deoxyribonucleic Acid by Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction. J Am Coll Cardiol. 2003;42(2):301-8. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00627-2.

159. Bekeredjian R, Chen S, Frenkel PA, Grayburn PA, Shohet RV. Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction can Repeatedly Direct Highly Specific Plasmid Expression to the Heart. Circulation. 2003;108(8):1022-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000084535.35435.AE.

160. Cao WJ, Rosenblat JD, Roth NC, Kuliszewski MA, Matkar PN, Rudenko D, et al. Therapeutic Angiogenesis by Ultrasound-Mediated MicroRNA-126-3p Delivery. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(11):2401-11. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306506.

161. Fujii H, Li SH, Wu J, Miyagi Y, Yau TM, Rakowski H, et al. Repeated and Targeted Transfer of Angiogenic Plasmids Into the Infarcted Rat Heart via Ultrasound Targeted Microbubble Destruction Enhances Cardiac Repair. Eur Heart J. 2011;32(16):2075-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehq475.

162. Maron BJ, Ommen SR, Semsarian C, Spirito P, Olivotto I, Maron MS. Hypertrophic Cardiomyopathy: Present and Future, with Translation Into Contemporary Cardiovascular Medicine. J Am Coll Cardiol. 2014;64(1):83-99. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.003.

163. Pelliccia F, Niccoli G, Gragnano F, Limongelli G, Moscarella E, Andò G, et al. Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Contemporary Reappraisal. EuroIntervention. 2019;15(5):411-7. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00959.

164. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(23):e1239-e1311. doi: 10.1161/CIR.0000000000001250.

165. Hsieh TC, Patel K. Echocardiography-Guided Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. Anesth Analg. 2011;113(1):44-6. doi: 10.1213/ANE.0b013e31821a9fa6.

166. Sorajja P, Valeti U, Nishimura RA, Ommen SR, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Outcome of Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2008;118(2):131-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738740.

167. Faber L, Welge D, Fassbender D, Buschler H, Schmidt HK, Horstkotte D. Percutaneous Septal Ablation in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Current Status. EuroIntervention. 2005;1(3):358-66.

168. Agarwal S, Tuzcu EM, Desai MY, Smedira N, Lever HM, Lytle BW, et al. Updated Meta-Analysis of Septal Alcohol Ablation versus Myectomy for Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(8):823-34. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.047.

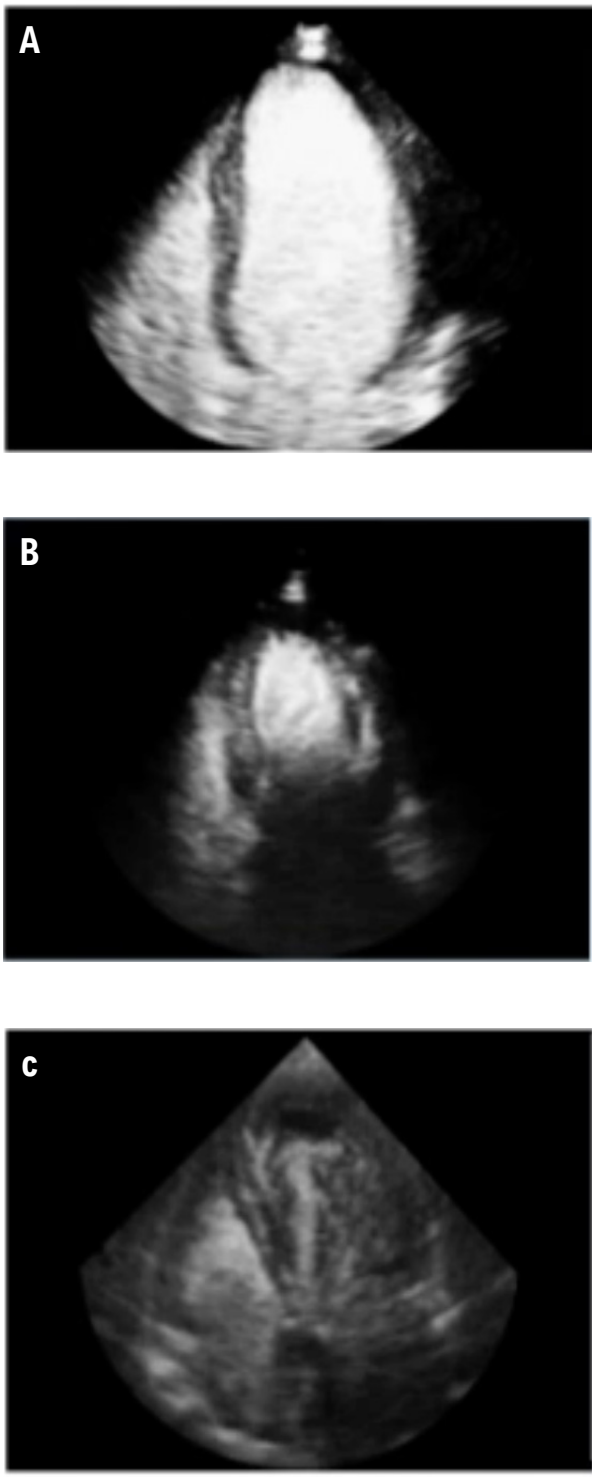
169. Catino AB, Ross A, Suksaranjit P, Wilson BD. Improved Thrombus Assessment by Transesophageal Echocardiography: The DOLOP (Detection of Left Atrial Appendage Thrombosis Utilizing Optison) Study. J Am Soc Echocardiogr. 2021;34(8):916-7. doi: 10.1016/j.echo.2021.03.012.

170. Ebelt H, Offhaus A, Wiora M, Roehl P, Schwenzky A, Weida A, et al. Impact of Ultrasound Contrast Agent on the Detection of Thrombi during Transoesophageal Echocardiography. Open Heart. 2019;6(2):e001024. doi: 10.1136/openhrt-2019-001024.

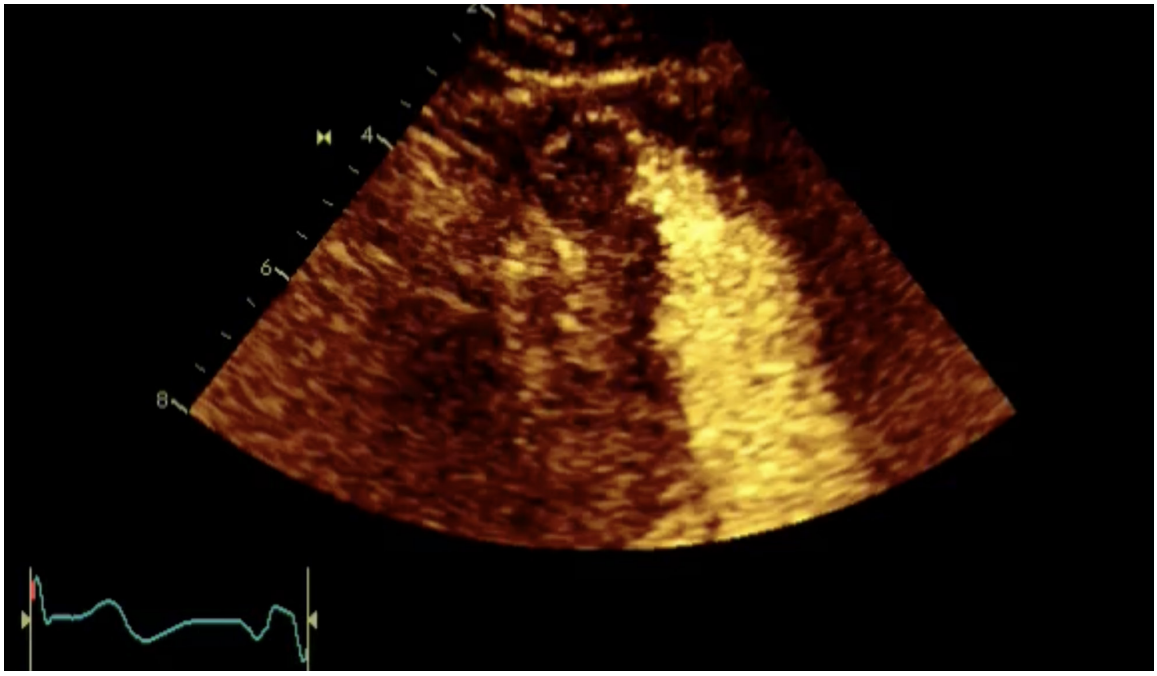
171. Jain R, Wessly P, Saric M, Richardson K, Garcia-Sayan E, Addetia K, et al. Multimodality Imaging in Evaluating and Guiding Percutaneous Left Atrial Appendage Occlusion. J Am Soc Echocardiogr. 2025;38(12):1198-218. doi: 10.1016/j.echo.2025.07.009.

172. Strom JB, Appis A, Barr RG, Chammas MC, Clevert DA, Darge K, et al. Multi-Societal Expert Consensus Statement on the Safe Administration of Ultrasound Contrast Agents. Echo Res Pract. 2025;12(1):4. doi: 10.1186/s44156-024-00068-7.

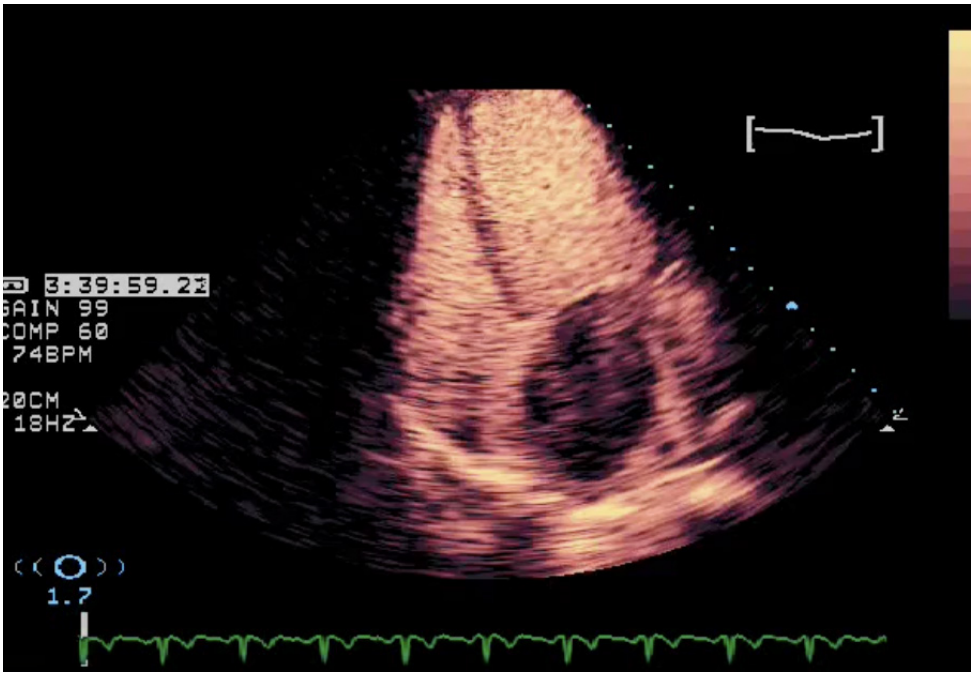
Material Suplementar



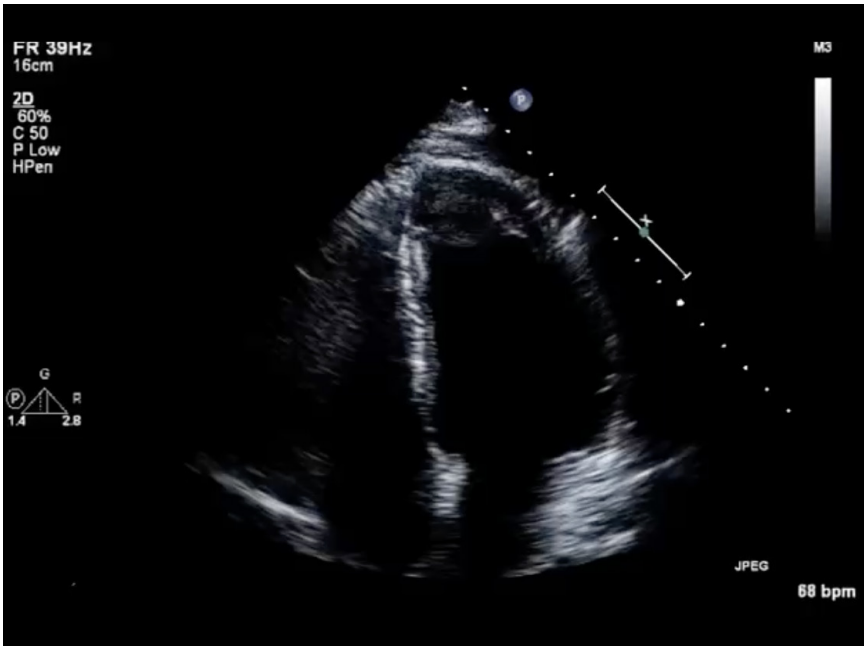
Vídeo Suplementar 1 – *Demonstrando as condições de (A) opacificação ideal, (B) atenuação e (C) redemoinho apical. Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_01.mp4*



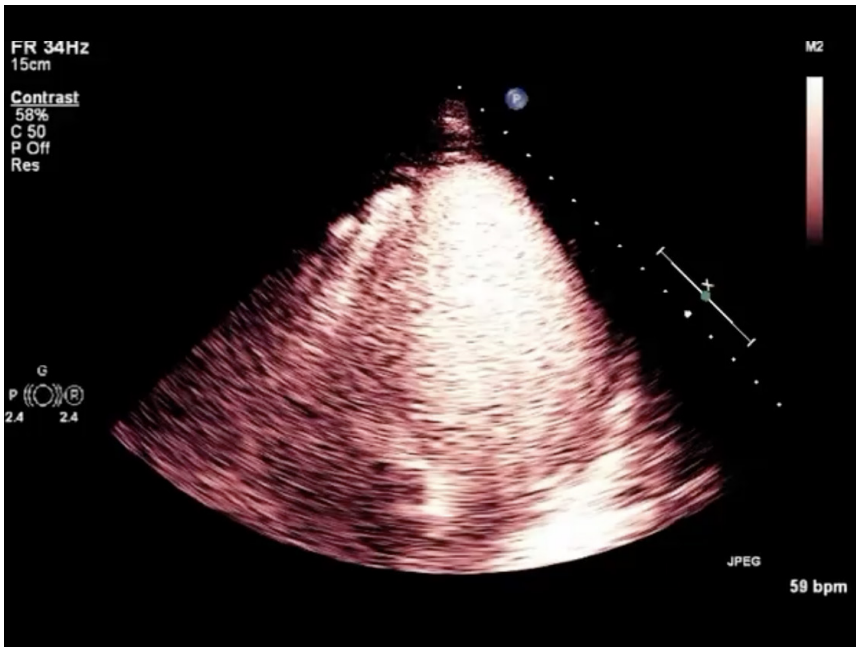
Vídeo Suplementar 2 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 2 câmaras. Nota-se completa opacificação da cavidade ventricular esquerda e imagem sugestiva de trombo na região apical.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_02.mp4



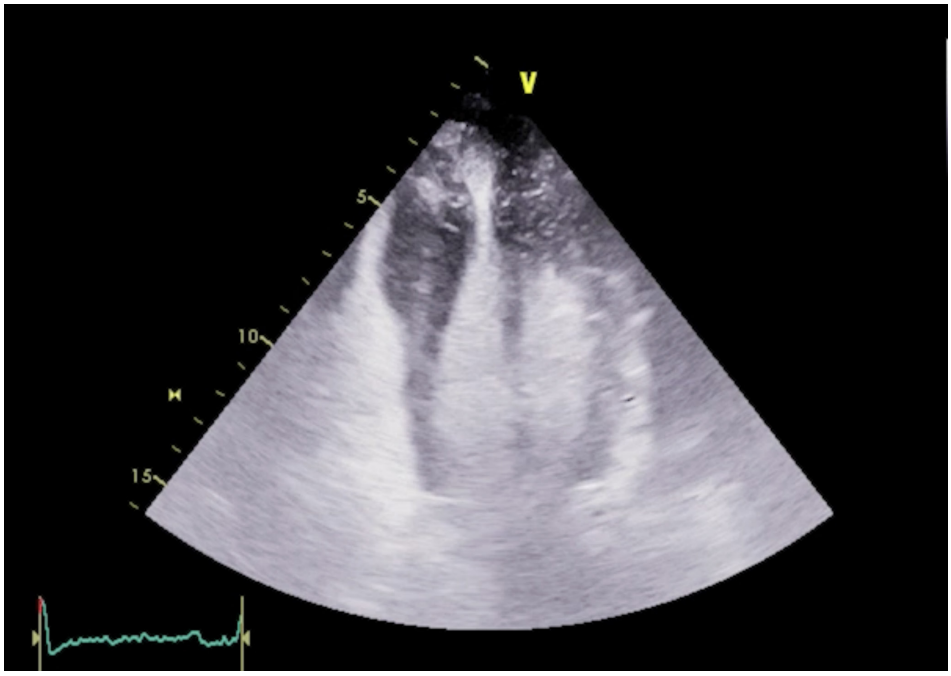
Vídeo Suplementar 3 – *Ecocardiograma transtorácico com tecnologia de ecocardiografia de perfusão miocárdica em tempo real, no plano apical de quatro câmaras, mostrando uma massa pouco perfundida, de forma homogênea, no interior do átrio esquerdo, característica de mixoma de átrio esquerdo.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_03.mp4



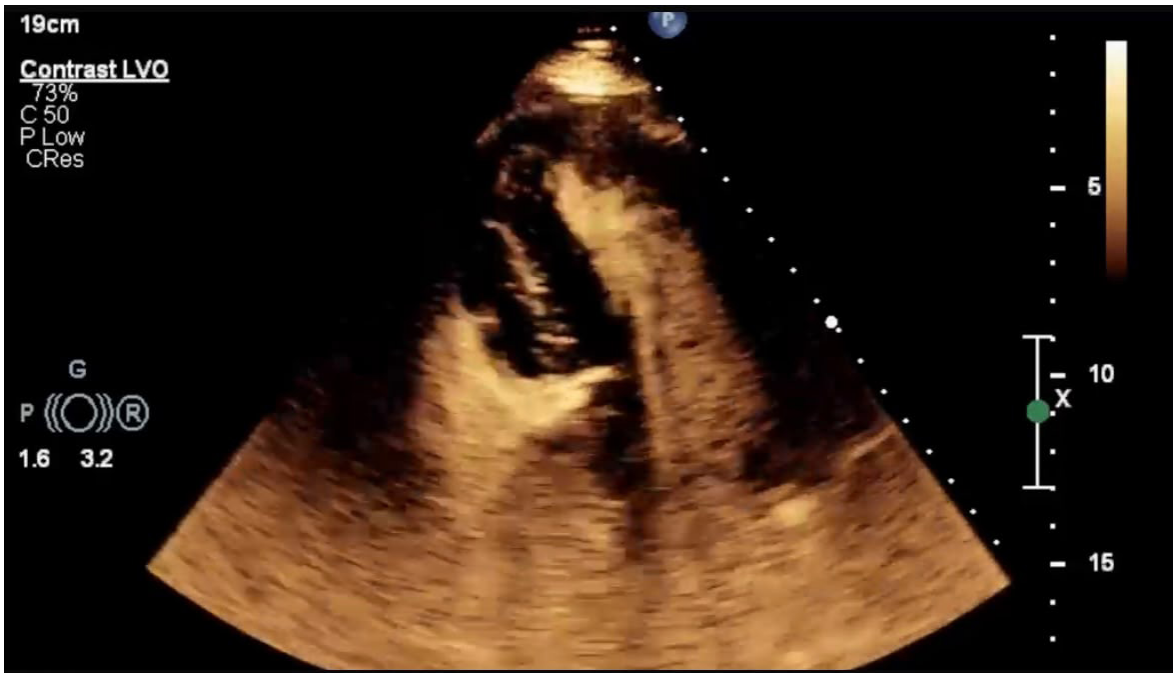
Vídeo Suplementar 4 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras sem agente de realce ultrassonográfico (ARUs). Imagem mostra um aneurisma apical do ventrículo esquerdo (VE) em um paciente com histórico de infarto agudo do miocárdio há 2 anos. A imagem ainda levanta suspeita de trombo apical do VE.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_04.mp4



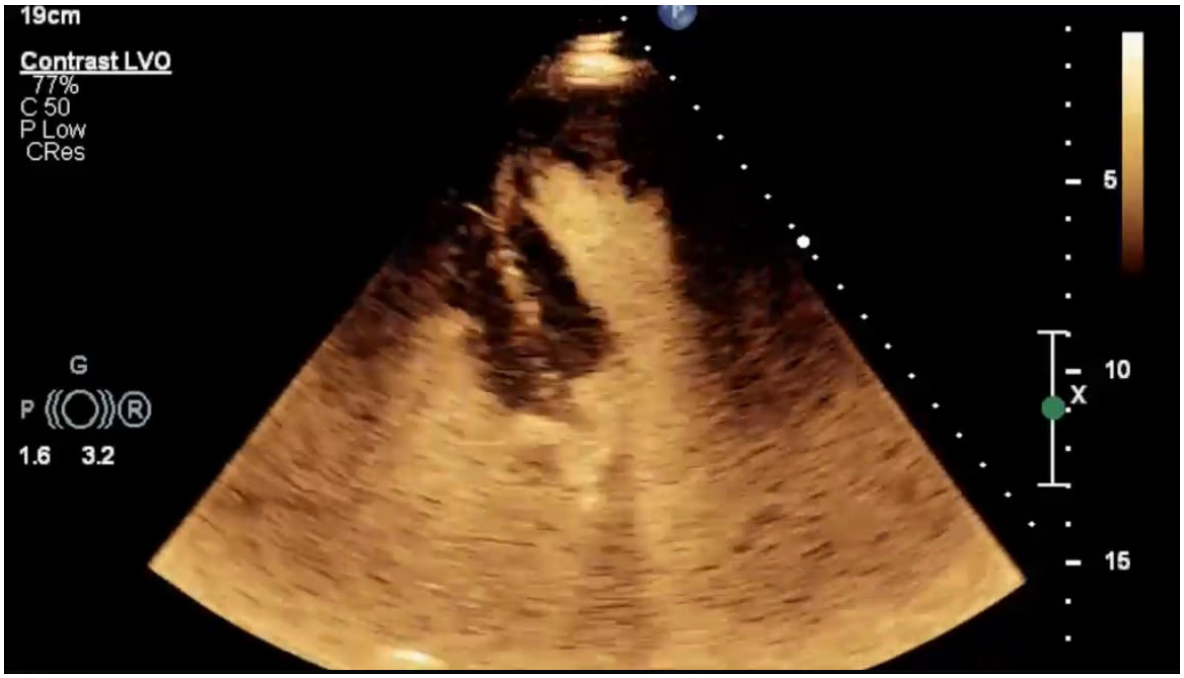
Vídeo Suplementar 5 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras com agente de realce ultrassonográfico (ARUs). Após a injeção de ARUs e completa opacificação do ventrículo esquerdo (VE), é confirmada a alteração contrátil na região apical do VE e descartada a suspeita de trombo apical.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_05.mp4



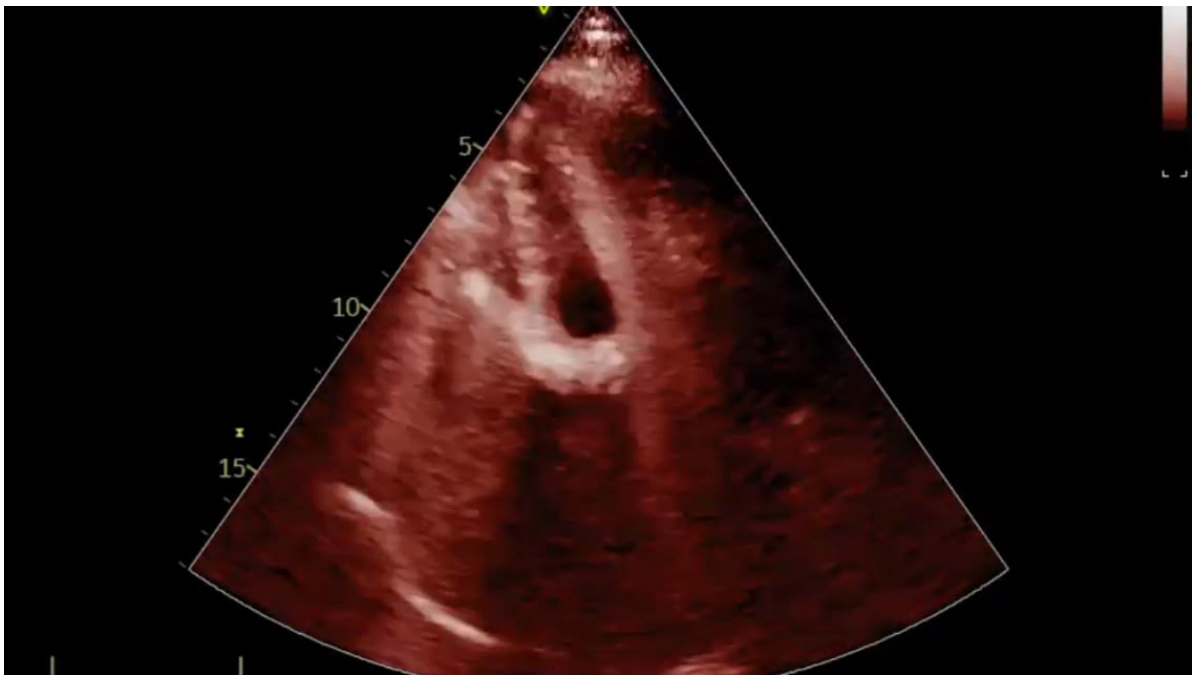
Vídeo Suplementar 6 – *Cardiomiopatia hipertrófica médio ventricular com aneurisma apical sem trombo, bem visualizado com o auxílio do agente de realce ultrassonográfico.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_06.mp4



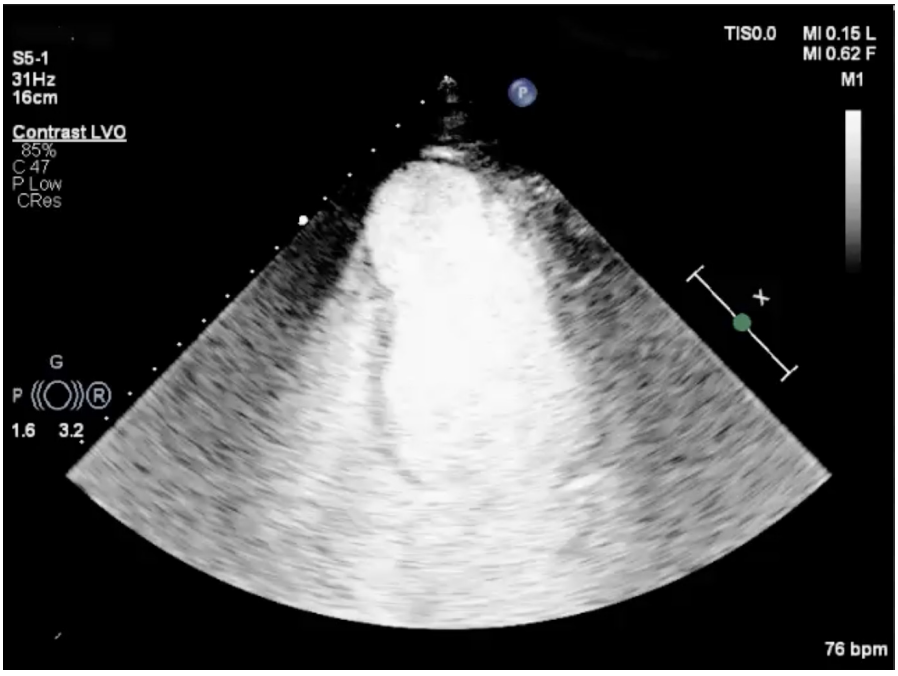
Vídeo Suplementar 7 – *Uso do agente de realce ultrassonográfico após primeira tentativa de seleção de artéria coronária septal, demonstrando perfusão do segmento médio do septo ventricular (topografia não relacionada à obstrução).*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_07.mp4



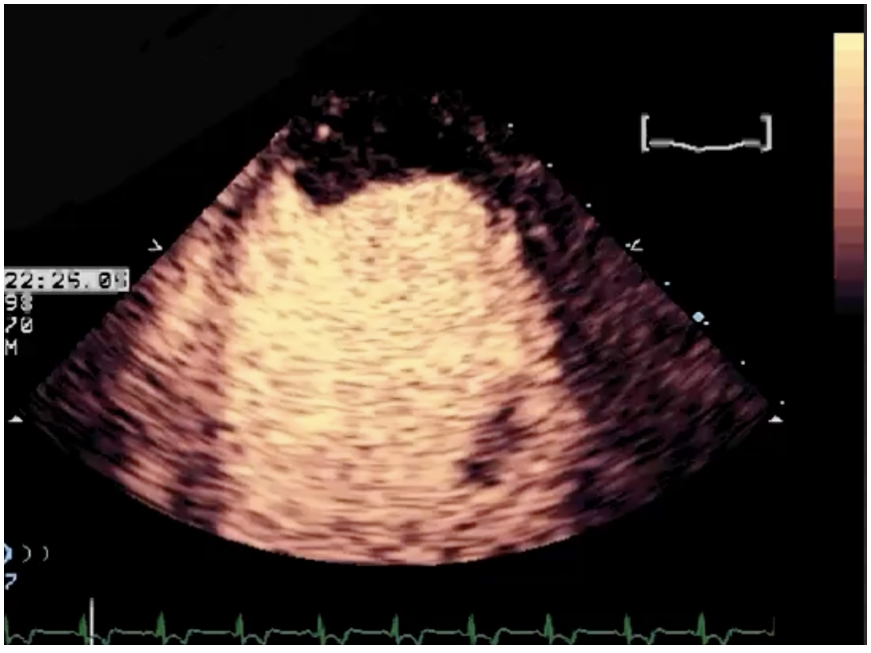
Vídeo Suplementar 8 – *Uso do agente de realce ultrassonográfico após adequada seleção de artéria coronária septal, demonstrando perfusão do segmento basal do septo ventricular (topografia relacionada à obstrução).*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_08.mp4



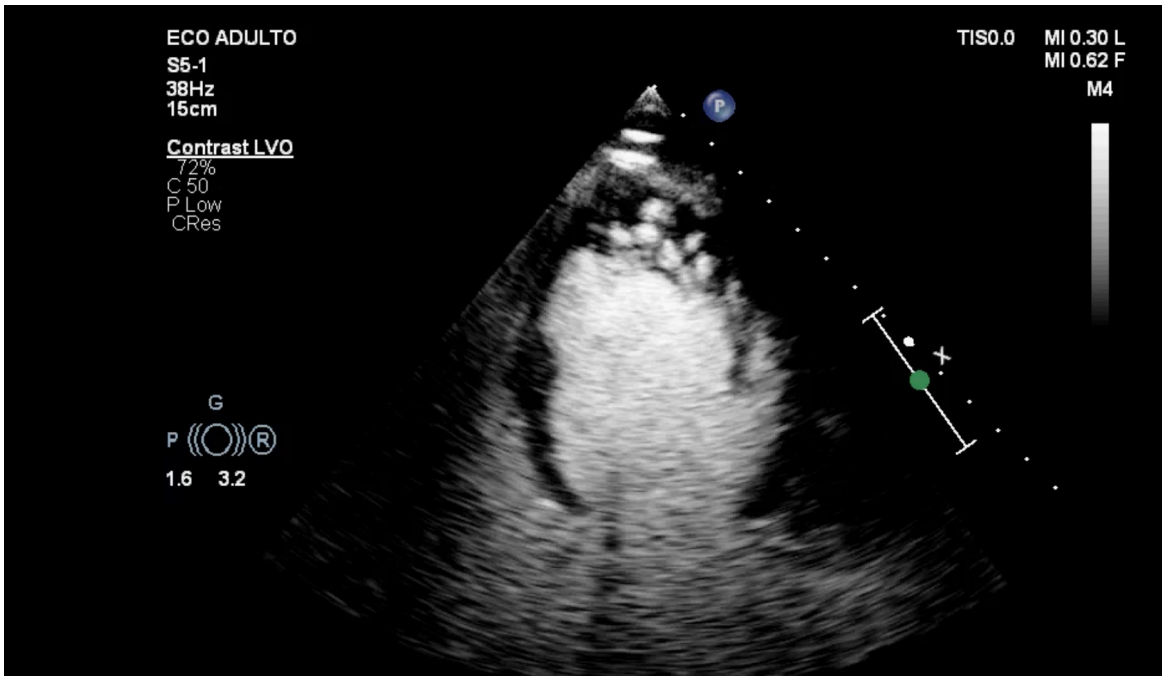
Vídeo Suplementar 9 – *Uso do agente de realce ultrassonográfico durante alcoolização septal alcoólica com evidência de perfusão no ventrículo direito (banda moderadora).*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_09.mp4



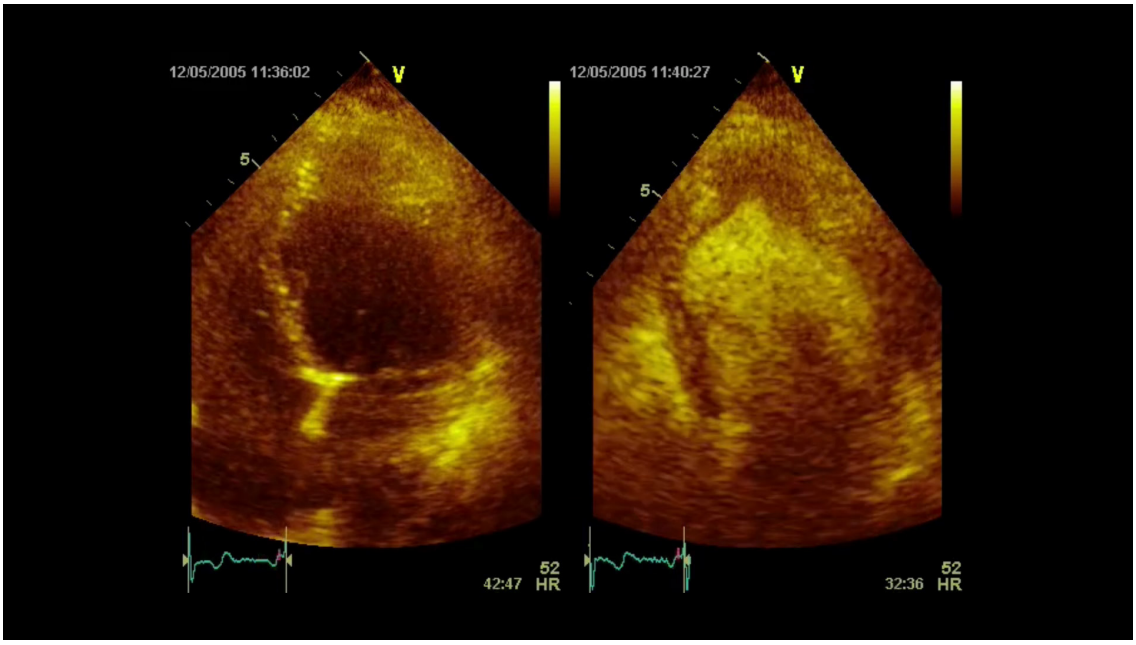
Vídeo Suplementar 10 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras. Após a completa opacificação do ventrículo esquerdo (VE), nota-se aneurisma da região apical sem imagem sugestiva de trombo.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_10.mp4



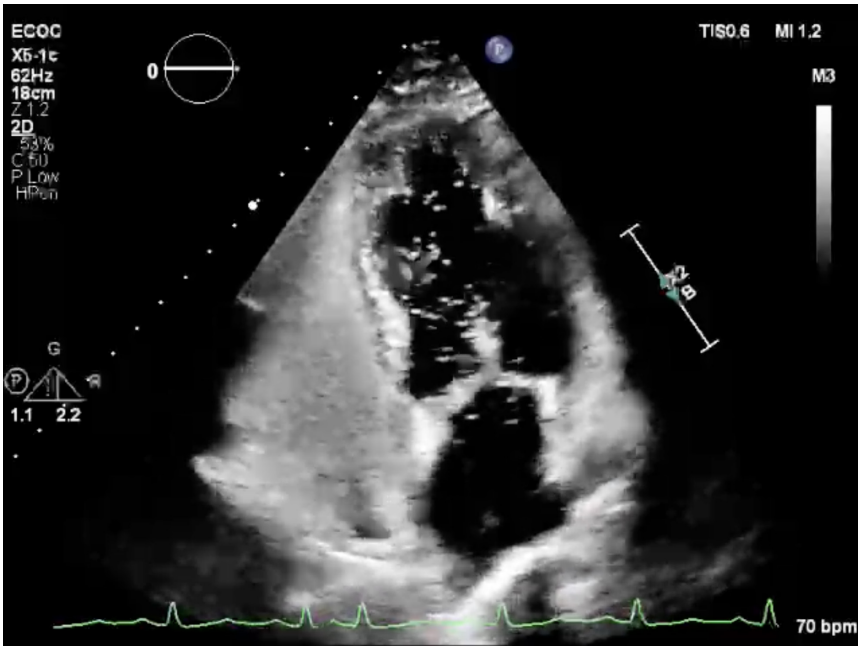
Vídeo Suplementar 11 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras com zoom no ventrículo esquerdo (VE). Após a completa opacificação do VE, nota-se acinesia da região apical e massa séssil relacionada a região apical, sem preenchimento pelo ARUS, compatível com trombo.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_11.mp4



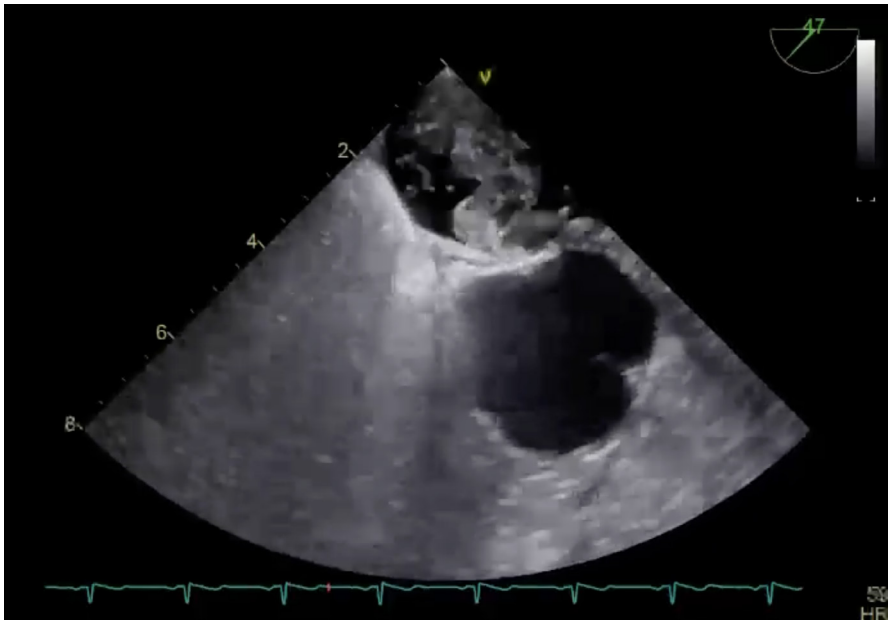
Vídeo Suplementar 12 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras. Após a completa opacificação do ventrículo esquerdo (VE) pelo ARUS, evidencia-se hipertrabeculação dos segmentos médio e apical da parede lateral.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_12.mp4



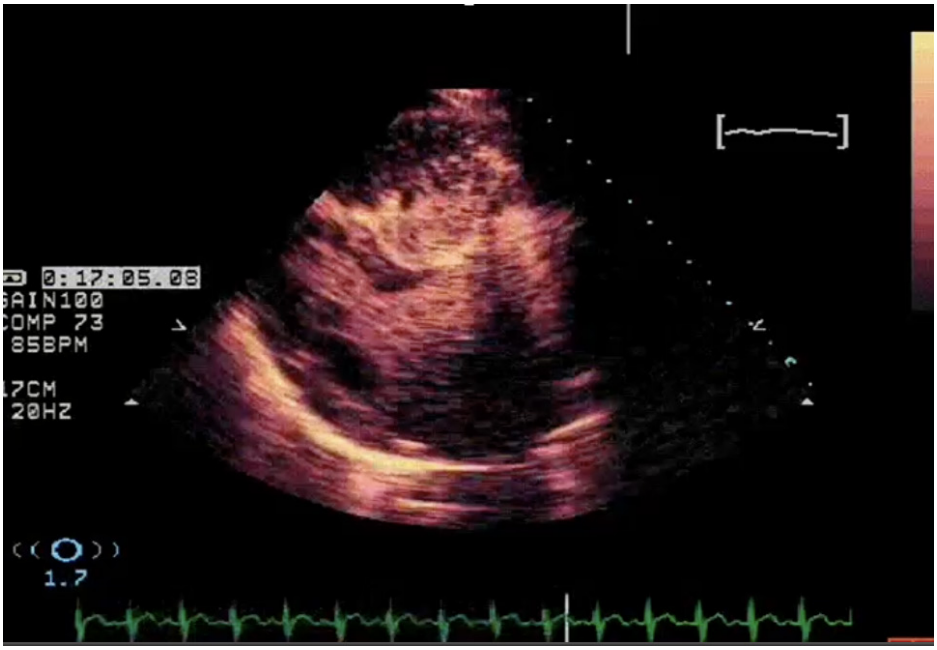
Vídeo Suplementar 13 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras com e sem a utilização do ARUs. Após a completa opacificação do ventrículo esquerdo (VE) pelo ARUs, o aumento importante da espessura miocárdica apical é melhor visualizado, achado sugestivo de cardiomiopatia hipertrófica – variante apical (Yamagushi).*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_13.mp4



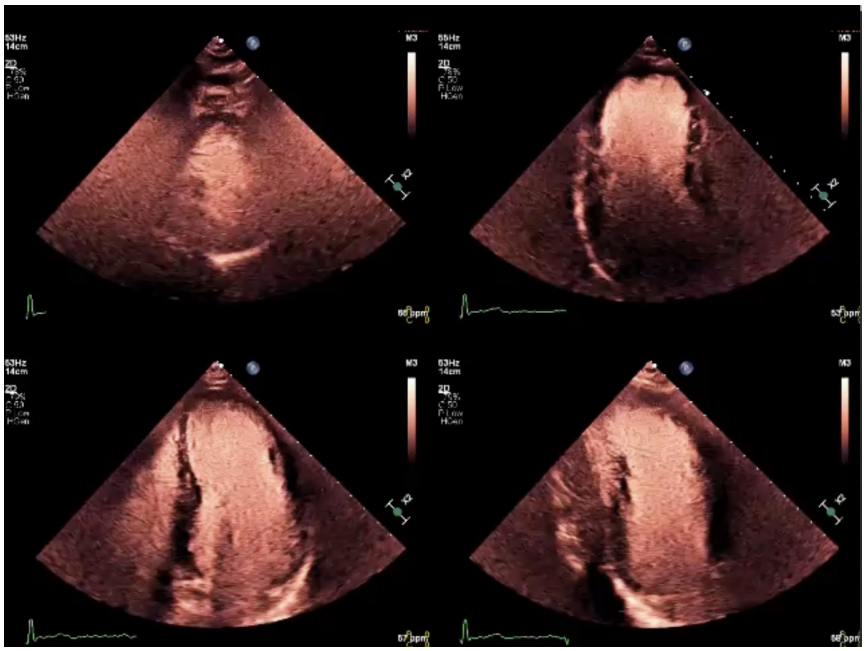
Vídeo Suplementar 14 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano apical de 4 câmaras. Após infusão de solução salina agitada por via venosa periférica e completa opacificação das câmaras direitas, observa-se a passagem transeptal atrial precoce de microbolhas para o átrio esquerdo, compatível com forame oval patente.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_14.mp4



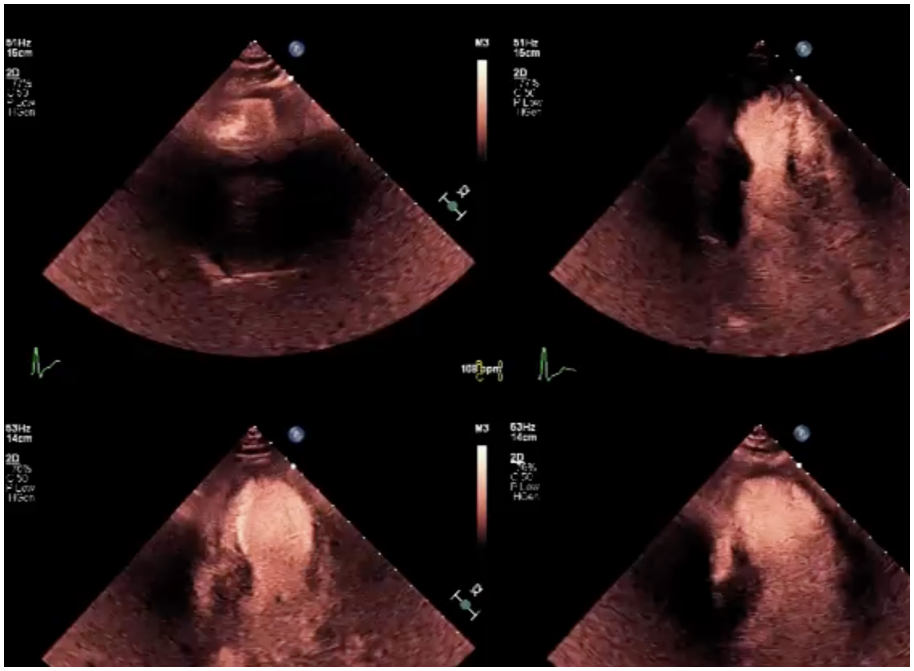
Vídeo Suplementar 15 – *Ecocardiograma transesofágico – Plano de esôfago médio – eixo curto a 45° com zoom na região do septo interatrial. Septo interatrial redundante com mobilidade aumentada. Após infusão de solução salina agitada por via venosa periférica e completa opacificação do átrio direito, observa-se descolamento da membrana da fossa oval e passagem transeptal de microbolhas para o átrio esquerdo, compatível com forame oval patente.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_15.mp4



Vídeo Suplementar 16 – *Ecocardiograma transtorácico – Plano paraesternal de eixo longo. Presença de massa extensa, fixa, no ventrículo direito, de bordas irregulares irregulares e conteúdo heterogêneo. Apresenta áreas de hiperperfusão pelo ARUS sugerindo hipervascularização e regiões sem a preenchimento pelo ARUS podendo corresponder a área de necrose, achados sugestivos de malignidade.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_16.mp4



Vídeo Suplementar 17 – *Ecocardiograma sob estresse físico (fase de repouso) – Planos paraesternal de eixo curto e apicais de 2, 3 e 4 câmaras. Observa-se a completa opacificação da cavidade ventricular esquerda pelo ARUS em de todos os segmentos miocárdicos, sem evidência de alterações da contratilidade segmentar.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_17.mp4



Vídeo Suplementar 18 – *Ecocardiograma sob estresse físico (fase de pico) – Planos paraesternal de eixo curto e apicais de 2, 3 e 4 câmaras. Observa-se a completa opacificação da cavidade ventricular esquerda pelo ARUS e resposta hiperdinâmica de todos os segmentos miocárdicos, sem evidência de alterações da contratilidade segmentar.*
Link: http://abccardiol.org/supplementary-material/2026/12310/realce_video_sup_18.mp4

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons