

# RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E DOENÇA CORONARIANA: QUANDO O EXAME FAZ A DIFERENÇA?

*MAGNETIC RESONANCE AND CORONARY DISEASE:  
WHEN DOES THE TEST MAKE A DIFFERENCE?*

## RESUMO

Thiago Quinaglia A C Silva<sup>1</sup>  
Lilian Sande<sup>1</sup>  
Otavio Rizzi Coelho-Filho<sup>1</sup>

1. Faculdade de Ciências Médicas,  
Universidade Estadual de Campinas,  
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Otavio Rizzi Coelho-Filho  
Disciplina de Cardiologia, Hospital das  
Clínicas, Universidade Estadual de  
Campinas, UNICAMP, Rua Vital Brasil,  
251 - Cidade Universitária "Zeferino  
Vaz" Campinas, São Paulo, SP, Brasil,  
CEP: 13083-888.  
tavicocoelho@gmail.com

O diagnóstico de doença coronariana e a quantificação de isquemia miocárdica tem se tornado cada vez mais necessário. Apesar de ainda haver controvérsia, estudos clínicos têm demonstrado que pacientes com carga isquêmica moderada ou alta têm pior prognóstico, a despeito de terapia clínica considerada adequada. Neste cenário, a ressonância magnética cardíaca (RMC) com estresse farmacológico tem despontado como método singular. Com relação aos outros exames disponíveis, a RMC apresenta vantagens teóricas e práticas, pois acumula características de outros métodos e os resume em um só. Proporciona excelente resolução espacial e temporal, possibilidade de avaliação da contratilidade global e segmentar e da espessura da parede do miocárdio em repouso e durante estresse, avaliação da perfusão e da viabilidade miocárdica, além de quantificação da área infartada com a técnica do realce tardio. Os avanços recentes nas sequências para avaliação da perfusão miocárdica permitiram que essa metodologia se tornasse uma importante ferramenta na prática clínica. Estudos multicêntricos confirmam a excelente sensibilidade e especificidade em pacientes submetidos à imagem de perfusão com estresse farmacológico pela RMC e o método se estabelece a passos largos como padrão-ouro na detecção da doença arterial coronária.

**Descritores:** Diagnóstico; Ressonância magnética; Cardiopatias; Isquemia.

## ABSTRACT

*The diagnosis of coronary artery disease and the quantification of myocardial ischemia has become increasingly vital. Although controversy remains, clinical studies have shown that patients with a moderate or high ischemic burden have a poorer prognosis, despite clinical therapy that is considered adequate. In this scenario, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) with pharmacological stress has been highlighted as a unique method. In relation to the other tests available, CMR presents theoretical and practical advantages, as it takes the characteristics of other methods and combines them into one. It provides excellent spatial and temporal resolution, enabling the evaluation of global and segmental contractility and myocardial wall thickness, at rest and during stress, evaluation of perfusion and myocardial viability, and quantification of the infarcted area by the technique of delayed gadolinium enhancement. Recent advances in sequences for evaluation of myocardial perfusion have led to this method becoming an important tool in clinical practice. Multicenter studies confirm the excellent sensitivity and specificity in patients submitted to perfusion imaging with pharmacological stress by CMR, and the method is fast becoming established as the gold standard for the detection of coronary arterial disease.*

**Descriptors:** Diagnosis; Magnetic resonance; Coronary heart disease; Ischemia.

## INTRODUÇÃO

O aumento recente no número de publicações relacionadas ao uso da Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) na pesquisa de doença arterial coronariana (DAC) se deve à maior disponibilidade deste método, ao avanço tecnológico

que permitiu aquisição mais rápida das imagens e a melhor relação sinal-ruído, além do surgimento de equipamentos com maior campo magnético. A RMC apresenta, atualmente, excelente resolução espacial e temporal, possibilidade de avaliação da contratilidade, espessura da parede do miocárdio no

repouso e durante o estresse, avaliação da perfusão além da avaliação da viabilidade miocárdica e da área infartada com a técnica do realce tardio.<sup>1</sup> Estudos multicêntricos<sup>2-5</sup> demonstraram a excelente sensibilidade e especificidade na detecção de DAC em pacientes submetidos à imagem de perfusão com estresse farmacológico pela RMC. A compilação de 26 estudos realizada por Hamon,<sup>6</sup> totalizando mais de 11000 pacientes, demonstrou sensibilidade de 89% e especificidade de 80% na detecção de DAC pela perfusão de estresse da RMC. Um estudo multicêntrico e multivendor realizado por Schwitter<sup>5</sup> identificou performance não inferior da RMC com perfusão e estresse em relação a cintilografia (*Single Photon Emission Computed Tomography* - SPECT) na presença de DAC em pelo menos um vaso e melhor performance quando multiarterial. Mais recentemente o estudo CE-MARC também comparou a performance diagnóstica da perfusão de estresse pela RMC com o SPECT, confirmando a superioridade diagnóstica da RMC.<sup>4,7</sup> Algumas importantes limitações do SPECT com perfusão são reportadas, entre estas, vale ressaltar a sua limitada resolução espacial e possibilidade de artefatos de atenuação, principalmente na parede anterior em pacientes femininas com mamas volumosas e parede inferior em pacientes masculinos com grande circunferência abdominal. Outras desvantagens incluem o uso de radiação ionizante e a duração do estudo, sendo necessárias algumas horas entre as aquisições de repouso e com estresse.

As características que tornam único o método da RMC são a possibilidade de avaliar perfusão e viabilidade miocárdica em único exame com maior sensibilidade valor preditivo negativo que os métodos de medicina nuclear, com as características adicionais de poder avaliar motilidade da parede ventricular comparável ao ecocardiograma de estresse e determinar o prognóstico como todos os métodos indutores de isquemia.

## FISIOLOGIA CORONÁRIA EM REPOUSO E EM HIPEREMIA (VASODILATAÇÃO MÁXIMA)

O raciocínio fisiológico estabelecido para a imagem de perfusão de estresse baseia-se no conceito de reserva de fluxo coronariano.<sup>8</sup> A reserva de fluxo coronariano refere-se à capacidade da circulação coronária para aumentar o fluxo sanguíneo através da árvore coronária, quando o leito de perfusão está em dilatação máxima. Durante a RMC, a vasodilatação coronária é tipicamente obtida com um agente farmacológico, tal como adenosina ou dipiridamol (Figura 1). Estes fármacos resultam, em indivíduos adultos saudáveis, em aumento no fluxo de até quatro vezes e são particularmente eficazes na minimização da resistência do leito de perfusão coronária distal auxiliando na avaliação de restrição de fluxo por estenoses de artérias epicárdicas.

Em repouso, uma lesão epicárdica se tornará limitante do fluxo somente com um estreitamento luminal de aproximadamente 85% ou mais, enquanto com vasodilatação máxima esse limiar é reduzido para aproximadamente 50%.<sup>9,10</sup> A resposta do fluxo coronariano ao exercício vigoroso tem a mesma magnitude que o aumento observado durante a vasodilatação máxima com um agente agonista de receptores da adenosina.<sup>11</sup>

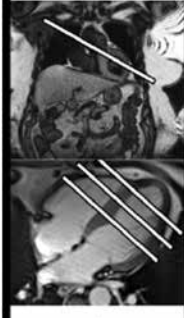
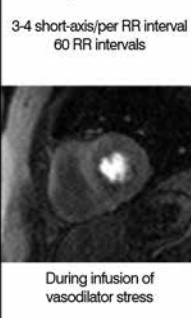
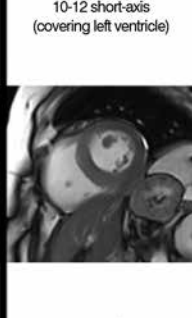
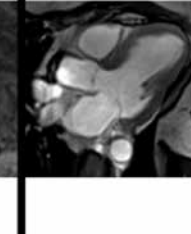
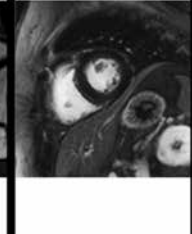
|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Localização cardíaca</b><br><br>~3 minutes                                                                                                                                      | <b>Perfusão durante estresse farmacológico</b><br>Gd-DTPA (0.03-0.1 mmol/Kg)<br>Bolus injection at 3-5ml/s<br>3-4 short-axis/per RR interval<br>60 RR intervals<br><br>During infusion of vasodilator stress<br>~5 minutes | <b>Função ventricular</b><br>Cine SSFP<br>10-12 short-axis (covering left ventricle)<br><br>~12-15 minutes                     |
| <b>Perfusão durante repouso</b><br>Gd-DTPA (0.03-0.1 mmol/Kg)<br>Bolus injection at 3-5ml/s<br>3-4 short-axis/per RR interval<br>60 RR intervals<br><br>During rest<br>~3 minutes | <b>Função ventricular</b><br>Cine SSFP<br>3 long-axis<br><br>~2 minutes                                                                                                                                                   | <b>Realce tardio</b><br>Inversion recovery<br>10-12 short-axis (covering left ventricle)<br>3 long-axis<br><br>~10-15 minutes |

Figura 1. Protocolo proposto para investigação de isquemia miocárdica pela RMC, incluindo as seguintes seqüências: 1) perfusão durante estresse farmacológico e repouso para investigar isquemia miocárdica, 2) cine para avaliação da função ventricular e 3) realce tardio para avaliação de viabilidade miocárdica. Reproduzido com autorização dos autores (1).

Perfusão refere-se aqui ao fluxo sanguíneo através da microcirculação coronária, ou seja, o volume de sangue que flui através de uma unidade de massa de miocárdio, por unidade de tempo. Presumindo-se que a perfusão miocárdica pode ser quantificada independentemente em repouso e durante a vasodilatação máxima, pode-se calcular a reserva de perfusão miocárdica, análoga à reserva de fluxo coronariano, como a razão de fluxo na hiperemia (vasodilatação máxima) dividido pelo fluxo de repouso. Em uma circulação coronariana saudável, a reserva de fluxo coronariano e a reserva de perfusão miocárdica concordam em magnitude, mas a presença de doença epicárdica determina uma reserva de fluxo epicárdico inferior à reserva de perfusão miocárdica medida a jusante da lesão.<sup>12</sup>

Uma reserva de perfusão miocárdica comprometida é, portanto, considerada um marcador substituto útil para isquemia, embora o limiar abaixo do qual a reserva de perfusão miocárdica precisa diminuir para causar isquemia clinicamente significativa não está bem definido. Um limiar de reserva de fluxo coronariano (2,5: 1) tem sido utilizado como ponto de corte, pois resulta em associação significativa com fatores de risco, presença de doença arterial coronária (DAC) ou com os resultados do paciente após a revascularização.<sup>13</sup>

# DIAGNÓSTICO DE DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

## Imagem de Perfusão Miocárdica para Diagnóstico de DAC pela RMC

Em um estudo de perfusão miocárdica pela RMC as imagens são adquiridas durante aproximadamente 60 batimentos cardíacos para cobrir uma fase pré-contraste, a primeira passagem do agente de contraste após a sua injeção e a recirculação do agente de contraste. O tempo total de aquisição é muito longo para uma única respiração, embora os pacientes sejam, geralmente, solicitados a prender a respiração para a fase inicial do estudo e retomar a respiração quando necessário, sem ter que respirar fundo. O movimento de respiração é suficientemente lento para que não cause artefatos de movimento, mas durante o pós-processamento torna-se necessário corrigir o movimento cardíaco e, através do movimento plano, causar o registro incorreto do corte. Como alternativa, desenvolveram-se técnicas de rastreamento do corte que utilizam um pulso de navegação para rastrear o movimento diafragmático e ajustar dinamicamente as posições dos cortes de forma que a mesma região anatômica é rastreada durante toda a imagem de perfusão. É possível que as técnicas de pós-processamento automático da imagem se mostrem mais eficazes para lidar com a correção do movimento de respiração no plano, mas a correção total de movimento por pós-processamento provavelmente requer aquisições tridimensionais (3D) em vez de imagens de múltiplas secções. As técnicas e parâmetros de seqüências de Perfusão Miocárdica estão resumidas na Tabela 1.

Um número substancial de estudos em centro único<sup>14-17</sup> e outros multicêntricos<sup>2,3</sup> demonstraram boas sensibilidade e especificidade da imagem de perfusão miocárdica com vasodilatação coronariana para a detecção de DAC avaliada por angiografia coronária. Para isto, o teste de estresse com adenosina apresentou melhor sensibilidade para o diagnóstico de DAC do que o dipiridamol (0,90; IC 95%: 0,88 - 0,92 vs 0,86; IC 95%: 0,80 - 0,90; p= 0,022) e tendência para uma

melhor especificidade (0,81; IC 95%: 0,78 - 0,84 vs 0,77, IC 95%: 0,71 - 0,82, p= 0,065) (Figura 2). Em um estudo multicêntrico, Schwitter et al<sup>18</sup> compararam o desempenho diagnóstico da RMC de perfusão miocárdica por estresse com a cintilografia nuclear para detecção de DAC significativa, definida como estreitamento luminal de mais de 50% em pelo menos um vaso. Os autores demonstraram a não-inferioridade da RMC de estresse de perfusão miocárdica comparada com SPECT para diagnóstico de CAD (área sob a curva ROC [AUC], 0,86 + 0,06 vs 0,75 + 0,09; p= 0,12). Duas metanálises recentes<sup>19,20</sup> confirmaram o desempenho

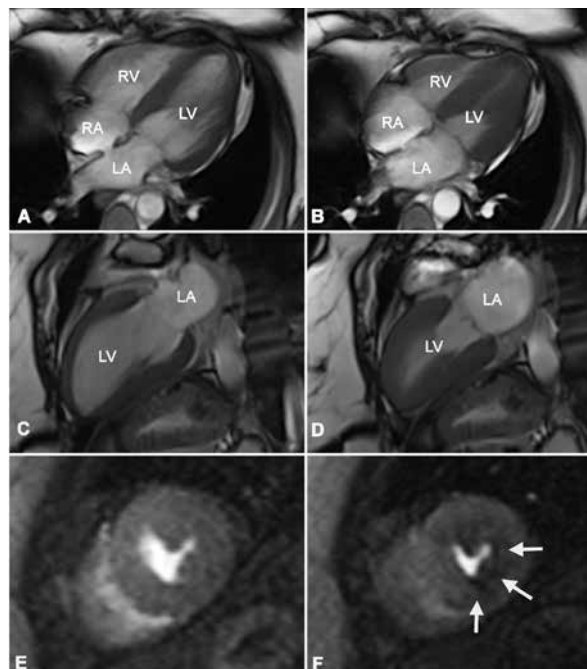


Figura 2. Exemplo de RMC de estresse com adenosina em paciente do sexo masculino de 57 anos com dor torácica aos moderados esforços, hipertensão, obesidade. O estudo revelou função biventricular normal (A, B, C e D), com defeito de perfusão durante estresse farmacológico na parede lateral do VE (E e F).

Tabela 1. Técnicas e Parâmetros de Seqüências de Perfusão Miocárdica.

| Siglas Técnicas                                     | Descrição                                                                                                  | Parâmetros e vantagens                                                                                                                                                                       | Tempo de aquisição      | Limitações                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Turbo FLASH, Turbo fast field echo, GRASS           | Aquisição de imagem GRE com TR e TE curtos e magnetização preparação (saturação ou inversão)               | TR/TE ms, 3/1; 15° flip angle; 2D multisection; 8–10-mm sections; bandwidth, 600–800 Hz per pixel; nonsection-selective SR; relative immune against off-resonance and susceptibility effects | 150–200 msec por secção | Aquisição da imagem mais lenta que com SSFP e EPI-GRE híbrido; baixo RCR e SNR comparado com SSFP    |
| Turbo SSFP, Turbo balanced field echo, Turbo FIESTA | Aquisição SSFP com magnetização preparação (saturação ou inversão)                                         | 2/1; 40° flip angle; 2D multisection; 8-mm sections; bandwidth, 1000–12 000 Hz per pixel; SR; high CNR                                                                                       | 130–160 msec por secção | Artefatos; bôlus induzindo alterações de frequências; não aplicável para. 1.5 T                      |
| Hybrid EPI-GRE                                      | Multiseção 2D, EPI-GRE híbrido<br>Aquisição com distância echo-train menor que 6 e magnetização preparação | 8/3; 15° flip angle; 8–10-mm sections; bandwidth, 600–800 Hz per pixel; shortest image acquisition time                                                                                      | 100–150 msec por secção | Artefatos de suscetibilidade com echo trains longos; echo-train menor que aproximadamente 3 para 3 T |

RCR = razão contraste-ruído, EPI = imagem eco-planar, FLASH = fast low-angle shot, GRASS = gradient refocused acquisition em steady state, GRE = gradiente echo, SR = saturação preparação, SSFP = steady-state free precession, TE = tempo de eco, TR = tempo de repetição, 2D = bidimensional.

diagnóstico da RM cardíaca de perfusão miocárdica sob estresse na detecção de DAC significativa testados contra angiografia coronária como padrão-ouro.

A RMC também é ao menos comparável aos métodos de medicina nuclear e possivelmente superior. Em estudo multicêntrico, o MR. IMPACT II (n= 533) foi demonstrado que a RMC é uma alternativa segura ao SPECT revelando maior sensibilidade (0,67 vs. 0,59; p= 0,024), apesar de menor especificidade (0,61 vs. 0,72; p= 0,038) da RMC comparada à SPECT<sup>5</sup>. No entanto, em outro estudo prospectivo ainda maior (n= 752), o CE-MARC, Greenwood et al. demonstraram uma maior sensibilidade (86,5% vs. 66,5%, p< 0,0001) e valor preditivo negativo (90,5% vs. 79,1%, p<0,0001) da CMR comparada à SPECT, enquanto especificidade (83,4% vs. 82,6%, p= 0,916; respectivamente) e valor preditivo positivo (77,2% vs. 71,4%, p= 0,061; respectivamente) foram semelhantes<sup>4</sup>. Estes resultados sugerem que alta sensibilidade e valor preditivo negativo da CMR para avaliação de DAC estão entre as suas principais características.

As comparações com medidas fisiológicas invasivas como Reserva de Fluxo Fracionada (FFR) também renderam resultados favoráveis. Rieber e cols. demonstraram que o cálculo do índice de reserva de perfusão miocárdica (com um corte de 1,5) permitiu a detecção de estenoses hemodinamicamente importantes, conforme determinado por FFR> 0,7510. Com a crescente ênfase na comunidade de cardiologia em dados fisiológicos para auxiliar na seleção apropriada de lesões para intervenção percutânea, e provas de que o cálculo da FFR pode melhorar a seleção<sup>21</sup> a avaliação pré-procedimento não invasiva da perfusão por RMC provavelmente se revelará benéfica.

### Quantificação da Perfusão Miocárdica pela RMC

A maioria das técnicas semi-quantitativas envolve análise regional da curva de intensidade por tempo. Utilizando um modelo aceito de segmentação do VE (tal como o modelo AHA de 17 segmentos),<sup>22</sup> a parede do VE pode ser dividida em regiões correspondentes às utilizadas para analisar a anormalidade do movimento da parede ou o realce tardio. Uma região de interesse é colocada dentro do segmento miocárdico (ou dentro das diferentes camadas do miocárdio, subepicárdio ao subendocárdio, se desejado) durante as fases sequenciais, com cuidado para rastrear a mesma porção da parede do VE, assegurando-se de evitar na análise a ocorrência de batimentos ectópicos, movimentos respiratórios, e outras causas potenciais de erro. A intensidade do sinal dentro da região de interesse é representada como uma função do tempo e uma série de parâmetros relacionadas com a perfusão pode ser avaliada. Destes parâmetros, a simples elevação ou a taxa de aumento da intensidade do sinal ao longo da perfusão de primeira passagem destaca-se como a análise semi-quantitativa mais adequada à aplicação clínica, devido à validação prévia e precisão diagnóstica.<sup>3,16,17,23</sup> A quantificação absoluta do fluxo sanguíneo miocárdico também é possível, embora seja mais laboriosa e esteja sujeita a diversos fatores de confusão, que dificultam seu uso rotineiro na prática clínica.

No entanto, um estudo prospectivo recente com 1.024 pacientes referidos a um serviço de RMC com estresse (todos os pacientes encaminhados eram incluídos, não houve critérios

de exclusão) sugere que a simples quantificação do número de segmentos em isquemia tem valor prognóstico e auxilia a identificar pacientes sob risco.<sup>24</sup>

Utilizando como base o modelo de 16 segmentos (idêntico ao modelo de 17 segmentos excluindo-se o segmento do ápice do ventrículo), os autores demonstraram que pacientes com  $\geq 1,5$  segmento em isquemia tem pior prognóstico e apresentam com maior frequência morte de causa cardíaca, infarto miocárdico não-fatal e necessidade de revascularização miocárdica após 90 dias do exame. O tempo de seguimento médio do estudo foi de 2,5 anos. No modelo de 17 segmentos, a isquemia em 2 ou mais deles corresponderiam a aproximadamente 12% de carga isquêmica. Assim, estes resultados estariam em linha com o sugerido por estudos em medicina nuclear nos quais a carga isquêmica a partir da qual se deve indicar a revascularização miocárdica é de 12.5%.<sup>25</sup>

### AVALIAÇÃO DA CONTRATILIDADE SEGMENTAR DA PAREDE VENTRICULAR PELA RMC

O exercício já foi empregado como mecanismo indutor de isquemia,<sup>24</sup> mas a logística para alcançar um nível suficiente de exercício é difícil dentro dos limites do magneto e o estresse farmacológico é quase universalmente empregado na prática clínica. Como a heterogeneidade do fluxo não conduz diretamente a anormalidades isquêmicas do movimento da parede exceto nos casos de anormalidade de perfusão mais grave, não surpreende que a imagem cinética durante o estresse vasodilatador associe-se a uma menor sensibilidade<sup>25</sup> e maior especificidade para a detecção de doença coronariana em comparação com o uso de drogas inotrópicas. Portanto, a avaliação da contratilidade segmentar ao estresse deve preferencialmente ser realizada com inotrópicos.

Nagel et al.<sup>26</sup> compararam as anormalidades de movimentação da parede do ventrículo esquerdo induzida por isquemia à infusão de dobutamina pela RMC com ecocardiografia de estresse também induzida por dobutamina em 208 pacientes consecutivos com suspeita de DAC antes do cateterismo cardíaco. Neste estudo, a RMC com dobutamina proporcionou melhor sensibilidade (89% vs 74%) e especificidade (86% vs 70%) do que a ecocardiografia de estresse com dobutamina para detectar estenoses de artéria coronária > 50%. Do mesmo modo, Hundley et al realizaram RMC com dobutamina em 163 pacientes com janelas ecocardiográficas desfavoráveis e demonstraram sensibilidade e especificidade de 83% na detecção de estenose coronariana > 50% por angiografia coronária.<sup>27</sup>

Alguns estudos de RMC utilizando dobutamina como indutor de isquemia sugerem que a presença de alteração da contratilidade segmentar de apenas 1 segmento (6% de carga isquêmica) já é preditor de pior evolução.<sup>30,31</sup> A aparente diferença entre o número de segmentos com defeito de perfusão e o número de segmentos com alterações segmentares associados ao pior prognóstico deve explicar-se pela sequência de eventos da cascata isquêmica. Como o defeito de perfusão antecede as anormalidades da contração é possível que a extensão da hipoperfusão exceda em extensão os limites dos segmentos hipocontráteis.



## Avaliação da Viabilidade Miocárdica pela RMC

A RMC possui características singulares comparada a outros métodos. Permite avaliar simultaneamente a reserva contrátil cinética, a perfusão miocárdica e quantificar a extensão transmural do infarto. A demonstração de reserva contrátil, de forma semelhante ao ecocardiograma de estresse, foi a primeira abordagem para a avaliação da viabilidade de RMC, mas a técnica evoluiu consideravelmente com a introdução clínica da obtenção de imagens tardias de gadolínio.<sup>28</sup> Assim, a viabilidade pode ser estimada por uma variedade de métodos complementares entre si, principalmente a espessura de parede ventricular (repouso/estresse) e reserva contrátil, e as técnicas de realce tardio (Figura 3) que considerada atualmente como um método de excelência ou padrão ouro para viabilidade.<sup>29</sup>

## Espessura de Parede e Reserva Contrátil pela RMC

Em linha com os dados ecocardiográficos,<sup>30</sup> à ocorrência de miocárdio acentuadamente afilado é possível afirmar que a função contrátil daquele segmento dificilmente recuperar-se-á. Baer et al. demonstraram que uma espessura de parede diastólica de 5,5 mm poderia ser utilizada para discriminar regiões do miocárdio com função metabólica preservada daquelas sem, conforme avaliado pelo FDG PET.<sup>31</sup> Em um trabalho posterior, o grupo demonstrou que quase nunca houve recuperação quando a espessura da parede diastólica fosse <5,5mm,<sup>32</sup> no entanto, o inverso nem sempre foi verdadeiro, ou seja, a recuperação não ocorreu universalmente em regiões com espessura de parede > 5,5mm. Assim, a avaliação da espessura da parede diastólica, embora sensível, é pouco específica na detecção de recuperação da função.

Soma-se a isso a observação de que espessamento regional da parede ventricular de 2 mm durante a dose baixa de dobutamina melhora grandemente a especificidade da técnica. No estudo de Baer a dobutamina aumentou a especificidade do teste para 92% com uma sensibilidade mantida de 86% para prever a recuperação funcional pós-revascularização.<sup>32</sup> Do mesmo modo, foram relatadas sensibilidade e especificidade elevadas em alguns,<sup>33</sup> mas não em todos os

estudos.<sup>34</sup> Um achado consistente em estudos de RMC de estresse com dobutamina, no entanto, é a alta especificidade da técnica, semelhante ao ecocardiograma de estresse.<sup>35</sup> Em um nível menos subjetivo, a marcação de tecidos ("tagging") e a análise da deformação miocárdica ("strain") oferecem o potencial de uma abordagem mais quantitativa.

## Realce Tardio com Gadolínio

A excelente caracterização de tecidos é uma das principais vantagens da RMC e a exploração desse potencial através do uso de imagens de contraste ponderadas em T1 para definir a porção infartada e irreversivelmente danificada do miocárdio tem sido um dos passos mais significativos na RMC.<sup>28</sup> Embora as razões exatas para o hipersinal em áreas de fibrose de substituição (ou intersticial) continuem sendo um tema de intenso escrutínio, o mecanismo provável é uma combinação de cinética de chegada e saída do gadolínio do tecido inviável e diferentes volumes de distribuição de gadolínio em células viáveis e regiões não viáveis. O agente de contraste de gadolínio extracelular injetado é retido no tecido necrótico do infarto do miocárdio, enquanto que no miocárdio normal, o gadolínio é excluído do espaço intracelular dos miócitos.

Na isquemia miocárdica aguda a integridade da membrana do sarcolema é perdida, assim como na morte celular, permitindo ao gadolínio extravasar no miócito e resultando em hiperintensidade de sinal. Na doença crônica, o tecido cicatricial aumenta o colágeno extracelular e ocorre um espaço intersticial maior do que o que ocorre com o miocárdio normal. Embora alguns estudos em animais tenham demonstrado que o tamanho e a profundidade transmural do infarto possam ser ligeiramente superestimados (9-12%) no pós-infarto imediato, estes indicadores estão estáveis e mais próximos a extensão real da cicatriz após uma semana.

## Utilidade Clínica do Realce Tardio do Gadolínio

Estudos experimentais e clínicos indicam que a extensão do realce tardio com gadolínio é reprodutível e está estreitamente correlacionada com o tamanho da necrose miocárdica ou cicatriz do infarto como determinado pelos métodos *in vitro* e *in vivo* estabelecidos.<sup>36-38</sup> A resolução espacial obtida pela RMC proporciona um registro quase idêntico da cicatriz quando combinado com fatias histopatológicas. O realce tardio subendocárdico é sensível e altamente específico para a detecção de infarto do miocárdio.<sup>36</sup> Além disso, a detecção de infarto miocárdico está associada a um risco significativamente aumentado de morte subsequente e eventos cardíacos adversos, acrescentando informação prognóstica incremental à avaliação da função ventricular esquerda.<sup>39,40</sup> Finalmente, a extensão do realce tardio do miocárdico está emergindo como uma ferramenta poderosa para determinar a resposta a novas terapias médicas e de intervenção.

Kim et al avaliaram o efeito da revascularização na recuperação regional da função de acordo com a extensão transmural do infarto em pacientes com disfunção isquêmica do VE. A probabilidade de recuperação funcional (por segmento) foi inversamente relacionada com a extensão transmural do infarto. Dos segmentos acinéticos e discinéticos com 0-25% de extensão transmural de 82% apresentaram recuperação de função, de segmentos similares com extensão transmural de 26-50%, 45% apresentaram recuperação de função, de segmentos com 51-75% de extensão

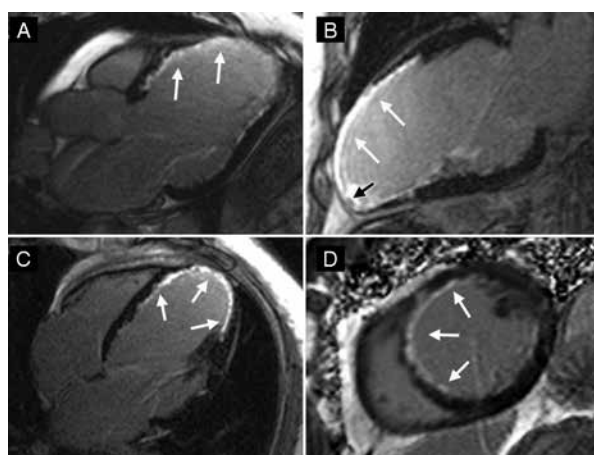


Figura 3. Exemplo de estudo de viabilidade pelo realce tardio da RMC. As setas brancas mostram presença de realce tardio transmural, ou seja, acometendo 99-100% da espessura do miocárdio na anterior o que indica ausência de viabilidade.

transmural, 7% recuperados e nenhum dos segmentos com extensão transmural de 75% demonstrou recuperação da função com padrões semelhantes para todos os segmentos disfuncionais. Estudos subsequentes de outros grupos corroboraram esses resultados.<sup>33,41,42</sup>

Além da resposta à revascularização, a extensão do miocárdio viável na cardiomiopatia isquêmica também mostrou ser preditora da resposta ao bloqueio beta<sup>43</sup> e à avaliação da CMR da cicatriz miocárdica pode ser útil na seleção de pacientes que se beneficiarão da terapia de ressincronização.<sup>44</sup>

## Populações Especiais

A RM de perfusão miocárdica pode resolver os desafios de imagem colocados por populações particulares de pacientes. Coelho-Filho et al.<sup>45</sup> demonstraram em uma coorte relativamente grande de mulheres e homens, que não houve diferenças significativas entre os sexos para o diagnóstico de DAC ou para a estratificação de risco de eventos cardiovasculares adversos maiores, utilizando RMC de estresse. Particularmente em mulheres, são comuns artefatos de atenuação devido às mamas (em modalidades de medicina nuclear) e corações de tamanho menor ou a tolerância limitada ao exercício podem limitar a detecção não-invasiva de DAC.<sup>46-48</sup> A RMC de estresse pode evitar estes reveses ao fornecer imagens de alta resolução sem expor os pacientes à radiação. De fato à estudos que demonstram isso. Klem et al.<sup>49</sup> encontraram excelente sensibilidade e especificidade (0,84 e 0,88, respectivamente) na avaliação de mulheres, confirmando a utilidade da RM nesta população.

A RMC de perfusão miocárdica também fornece uma visão sobre a fisiopatologia da dor torácica com artérias coronárias epicárdicas normais, um problema clínico aflitivo e comum em mulheres. Panting et al.<sup>50</sup> identificaram hipoperfusão miocárdica subendocárdica durante a infusão de adenosina em pacientes com dor torácica e sem estenose coronariana epicárdica (síndrome X), e Doyle et al.<sup>51</sup> relataram redução na reserva de perfusão transmural em pacientes semelhantes. Também foi relatada redução da reserva miocárdica ou coronária na hipertensão e hipertrofia miocárdica<sup>52,53</sup> e em algumas cardiomiopatias.<sup>54</sup> Portanto, a RM cardíaca de perfusão miocárdica pode ajudar a identificar anormalidades da microcirculação coronariana e explicar os sintomas em casos específicos, mesmo que o mecanismo fisiopatológico preciso não seja claramente elucidado como na disfunção endotelial, função de músculo liso vascular comprometida ou densidade capilar reduzida.

Em documento recentemente publicado contendo um consenso de especialistas da área<sup>55</sup> preconiza-se que a RMC de perfusão miocárdica seja indicada para (a) identificar pacientes com cardiopatia isquêmica quando há anormalidades eletrocardiográficas em repouso ou têm incapacidade de exercitar, (b) identificar pacientes com DAC de grande porte e sua distribuição que sejam candidatos a procedimentos intervencionistas, ou (c) identificar pacientes que sejam candidatos apropriados para procedimentos intervencionistas.

## AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO CLÍNICO

### Avaliação da Dor Torácica Aguda

Evidências crescentes indicam que a RM cardíaca de perfusão miocárdica pode fornecer informações prognósticas

consistentes de eventos cardíacos em vários cenários clínicos.<sup>56-58</sup> No cenário de dor torácica aguda, Ingkanison et al.<sup>57</sup> demonstraram que a RMC de estresse com adenosina pode determinar o prognóstico em pacientes com dor torácica, eletrocardiograma não conclusivo para DAC e biomarcadores séricos negativos para infarto do miocárdio. Nesses pacientes, um exame de RMC de estresse negativo associou-se a um significativo valor preditivo negativo para diagnóstico subsequente de DAC ou desfecho clínico desfavorável: nenhum paciente com um exame normal sofreu evento cardíaco adverso. Em uma população semelhante com dor torácica que se apresenta ao serviço de emergência, a perfusão de estresse mostrou ter uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 93% na predição de infarto do miocárdio subsequente ou na detecção de estenose coronariana durante um ano de seguimento.<sup>56</sup>

### Avaliação da Dor Torácica Crônica

Os resultados são semelhantes para pacientes com suspeita de DAC estável. Em uma coorte de 513 pacientes, Jahnke et al.<sup>59</sup> examinaram o valor do estresse cardíaco de perfusão miocárdica para ajudar a prever morte cardíaca e infarto do miocárdio não fatal. Aos três anos, a sobrevivência livre de eventos foi de 99,2% para pacientes com exame de RMC normal e 83,5% para aqueles com exame de perfusão anormal. Em exame de RMC anormal observou-se maior probabilidade de morte ou infarto não fatal além do risco estimado a partir da presença de fatores de risco clínicos (razão de verossimilhança,  $\chi^2 = 16,0-34,3$ ,  $P < 0,001$ ). Em outro estudo de 218 pacientes com estudos de perfusão negativos acompanhados por dois anos, não houve mortes ou infarto, intervenção coronariana percutânea ou revascularização cirúrgica da artéria coronária.<sup>60</sup>

A avaliação da presença de defeitos de perfusão reversíveis e do padrão de realce tardio miocárdico à RMC de estresse fornece dados prognósticos complementares além do fornecido pela estratificação de risco.<sup>58</sup> Numa coorte consecutiva de pacientes encaminhados para avaliação da isquemia miocárdica com RM cardíaca de estresse, um exame cardíaco de perfusão miocárdica anormal manteve uma associação ajustada três vezes maior com morte cardíaca ou infarto agudo do miocárdio quando comparada ao grupo controle.

Em outro estudo, Jahnke et al. utilizaram RMC de estresse para avaliar perfusão miocárdica com adenosina e alterações da contratilidade segmentar da parede ventricular com dobutamina para estudar 493 pacientes que foram seguidos posteriormente por três anos.<sup>59</sup> Neste estudo, a RMC de estresse, seja por perfusão ou por motilidade da parede, contribuiu com valor incremental em relação a fatores tradicionais como idade, sexo, tabagismo e diabetes na estratificação de risco, embora a combinação de ambas as técnicas não aumentasse o rendimento de forma estatisticamente significativa. Um estudo de perfusão normal foi associado a uma taxa de eventos extremamente baixa, 0,7% aos dois anos, 2,3% aos três anos e um estudo de perfusão anormal com taxas correspondentes de 6,2%, 12,2% e 16,3%. Na análise multivariada, ajustando para outros riscos, a detecção de uma anormalidade de perfusão foi associada a um aumento de dez vezes no risco de eventos cardiovasculares (morte ou infarto do miocárdio).

## CONCLUSÕES

A RMC proporciona excelente resolução temporal ( $\leq 45$  msec como padrão para avaliação da função ventricular) e espacial (1,5 mm x 1,5 mm em resolução plana) sem as limitações associadas a janelas desfavoráveis do ecocardiograma e baixas resoluções temporal e espacial da medicina nuclear e, além disso, não produz radiação ionizante. A perfusão miocárdica cardíaca por RMC permite ainda a integração da imagem de perfusão miocárdica com uma avaliação abrangente da função biventricular, função regional (espessamento de parede, contratilidade segmentar e imagem de deformação miocárdica—“*myocardial strain*”), edema e fibrose. Estas características

não estão presentes, em conjunto em outros métodos como na medicina nuclear, ecocardiografia de estresse ou tomografia computadorizada com multidetectores de estresse. Isto torna o exame único e potencialmente o padrão-ouro para avaliação de isquemia miocárdica em diferentes cenários.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- Coelho-Filho OR, Rickers C, Kwong RY, Jerosch-Herold M. MR myocardial perfusion imaging. *Radiology*. 2013;266(3):701-15.
- Wolff SD, Schwitner J, Coulden R, Friedrich MG, Bluemke DA, Biederman RW, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation*. 2004;110(6):732-7.
- Giang TH, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, et al. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: first European multi-centre experience. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1657-65.
- Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet*. 2012;379(9814):453-60.
- Schwitner J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettler K, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. *Eur Heart J*. 2013;34(10):775-81.
- Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12(1):29.
- Greenwood JP, Motwani M, Maredia N, Brown JM, Everett CC, Nixon J, et al. Comparison of cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease from the Clinical Evaluation of Magnetic Resonance Imaging in Coronary Heart Disease (CE-MARC) Trial. *Circulation*. 2014;129(10):1129-38.
- Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation*. 1987;76(6):1183-9.
- Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15(2):459-74.
- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol*. 1974;34(1):48-55.
- Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008;88(3):1009-86.
- Geldof MJ, Schalij MJ, Manger Cats V, van der Zwet PM, Steendijk P, van der Velde ET, et al. Comparison between regional myocardial perfusion reserve and coronary flow reserve in the canine heart. *Eur Heart J*. 1995;16(12):1860-71. PubMed PMID: 8682019.
- Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation*. 1997;96(10):3369-77.
- Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Jerosch-Herold M, Wilke N, Firmin DN, et al. Echo-planar magnetic resonance myocardial perfusion imaging: parametric map analysis and comparison with thallium SPECT. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(2):192-200.
- Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Jr., Behar V, Weinsaft J, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8):1630-8.
- Schwitner J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Buchi M, Knusel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation*. 2001;103(18):2230-5.
- Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, et al. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2000;101(12):1379-83.
- Schwitner J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29(4):480-9.
- Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1343-53.
- Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:29.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(21):2105-11.
- Lerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539-42.
- Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(4):432-7.
- Rerkpattanapipat P, Gandhi SK, Darty SN, Williams RT, Davis AD, Mazur W, et al. Feasibility to detect severe coronary artery stenoses with upright treadmill exercise magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2003;92(5):603-6.
- Pennell DJ, Underwood SR, Ell PJ, Swanton RH, Walker JM, Longmore DB. Dipyridamole magnetic resonance imaging: a comparison with thallium-201 emission tomography. *Br Heart J*. 1990;64(6):362-9.
- Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999;99(6):763-70.



27. Hundley WG, Hamilton CA, Thomas MS, Herrington DM, Salido TB, Kitzman DW, et al. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*. 1999;100(16):1697-702.
28. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
29. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med*. 2007;48(7):1135-46.
30. Schinkel AF, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vourvouri EC, Roelandt JR, et al. Assessment of residual myocardial viability in regions with chronic electrocardiographic Q-wave infarction. *Am Heart J*. 2002;144(5):865-9.
31. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation*. 1995;91(4):1006-15.
32. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, et al. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):1040-8.
33. Wellnhofer E, Olariu A, Klein C, Grafe M, Wahl A, Fleck E, et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery. *Circulation*. 2004;109(18):2172-4.
34. Kim RJ, Manning WJ. Viability assessment by delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance: will low-dose dobutamine dull the shine? *Circulation*. 2004;109(21):2476-9.
35. Kaandorp TA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Cardiovascular MR to assess myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. *Heart*. 2005;91(10):1359-65.
36. Rehwaldt WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105(2):224-9.
37. Bulow H, Klein C, Kuehn I, Hollweck R, Nekolla SG, Schreiber K, et al. Cardiac magnetic resonance imaging: long term reproducibility of the late enhancement signal in patients with chronic coronary artery disease. *Heart*. 2005;91(9):1158-63.
38. Ibrahim T, Nekolla SG, Hornke M, Bulow HP, Dirschinger J, Schomig A, et al. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(4):544-52.
39. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113(23):2733-43.
40. Kwong RY, Sattar H, Wu H, Vorobiof G, Gandla V, Steel K, et al. Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction. *Circulation*. 2008;118(10):1011-20.
41. Selvanayagam JB, Kardos A, Francis JM, Wiesmann F, Petersen SE, Taggart DP, et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization. *Circulation*. 2004;110(12):1535-41.
42. Lauerma K, Niemi P, Hanninen H, Janatuinen T, Voipio-Pulkki LM, Knuuti J, et al. Multimodality MR imaging assessment of myocardial viability: combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with FDG PET-initial experience. *Radiology*. 2000;217(3):729-36.
43. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108(16):1945-53.
44. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113(7):969-76.
45. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon FP, Abdullah SM, Francis SA, Blankstein R, et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(8):850-61.
46. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 1999;83(5):660-6.
47. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation*. 2005;111(5):682-96.
48. Hansen CL, Crabbe D, Rubin S. Lower diagnostic accuracy of thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging in women: an effect of smaller chamber size. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(5):1214-9.
49. Klem I, Greulich S, Heitner JF, Kim H, Vogelsberg H, Kispert EM, et al. Value of cardiovascular magnetic resonance stress perfusion testing for the detection of coronary artery disease in women. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(4):436-45.
50. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1948-53.
51. Doyle M, Fuisz A, Kortright E, Biederman RW, Walsh EG, Martin ET, et al. The impact of myocardial flow reserve on the detection of coronary artery disease by perfusion imaging methods: an NHLBI WISE study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(3):475-85.
52. Kelm M, Strauer BE. Coronary flow reserve measurements in hypertension. *Med Clin North Am*. 2004;88(1):99-113.
53. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkanen OP, Iida H, Viikari J, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):147-53.
54. Weismuller S, Czernin J, Sun KT, Fung C, Phelps ME, Schelbert HR. Coronary vasodilatory capacity is impaired in patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Card Imaging*. 1996;10(3):154-62.
55. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus D, Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121(22):2462-508.
56. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1427-32.
57. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107(4):531-7.
58. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120(14):1390-400.
59. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115(13):1769-76.
60. Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1408-12.