

Protocolos internacionais de exame cardíaco com ultrassom com contraste (USC)

Sociedade de Ultrassom de Contraste (ICUS)

Recomendações

Thomas R. Porter^{1*}, Steven B. Feinstein², Roxy Senior³, Sharon L. Mulvagh⁴, Petros Nihoyannopoulos⁵, Jordan B. Strom⁶, Wilson Mathias Jr.⁷, Beverly Gorman⁸, Arnaldo Rabischoffsky⁹, Michael L. Main¹⁰ and Andrew Appis¹¹

Resumo

Os atuais Protocolos de Exame Cardíaco do USC representam o primeiro esforço para promulgar um conjunto padrão de protocolos para a administração ideal de agentes de aprimoramento de ultrassom (UEAs) na ecocardiografia, com base em mais de duas décadas de experiência no uso de UEAs para imagem cardíaca. Os protocolos refletem a prática clínica atual do USC em muitos modernos laboratórios de ecocardiografia em todo o mundo. Atenção específica é dada à preparação e dosagem de três UEAs que foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e organismos reguladores adicionais na Europa, Américas e Ásia-Pacífico. Consistente com as diretrizes da sociedade profissional (J Am Soc Echocardiogr 31:241-274, 2018; J Am Soc Echocardiogr 27:797-810, 2014; Eur Heart J Cardiovasc Imaging 18:1205, 2017), esses protocolos cobrem usos não aprovados "off-label" de UEAs — incluindo ecocardiografia por estresse e imagens de perfusão do miocárdio — além de usos aprovados. Assim, esses protocolos podem diferir das informações fornecidas nos rótulos dos produtos, que geralmente são baseadas em estudos realizados antes da aprovação do produto e podem nem sempre refletir a prática clínica ou diretrizes de última geração.

Introdução

O ultrassom aprimorado por contraste (USC) é uma ferramenta de imagem não invasiva segura, confiável, econômica e confiável que é usada em todo o mundo para detectar doenças cardíacas, aumentando a opacificação ventricular esquerda, aumentando os sinais do Doppler e avaliando a perfusão do miocárdio [1-3]. Durante um exame de USC, um agente de reforço de ultrassom (UEA)¹ é administrado por via intravenosa em um bolus lento ou como uma infusão contínua. Os UEAs são compostos por suspensões de microesferas ecogênicas cheias

de gás (às vezes referidas como "microbolhas") com uma concha fosfolipídica ou albumina. São menores que os glóbulos vermelhos e fluem por toda a microcirculação do paciente em tempos de trânsito fisiológico, funcionando efetivamente como marcadores substitutos da perfusão. Os exames do USC muitas vezes reduzem a necessidade de exames adicionais mais caros a jusante, fornecem resultados em tempo real e sem atrasos frequentemente associados ao acesso a opções alternativas de imagem, aumentam a eficiência dos fluxos de trabalho hospitalares e melhoram os resultados e experiências dos pacientes [4, 5]. O CEUS não expõe pacientes ou funcionários à radiação ionizante, e os UEAs não apresentam risco conhecido de nefrotoxicidade. Além disso, devido ao seu metabolismo rápido, os UEAs não depositam ou se acumulam em tecidos como o cérebro. Em pacientes gravemente doentes, o uso de UEAs tem sido associado à menor mortalidade [6-8]. Por essas razões, os UEAs são um componente essencial dos laboratórios de ecocardiografia em todo o mundo.

Objetivo do estudo de eco de contraste

Os UEAs são usados para fornecer imagens de ultrassom da mais alta qualidade da anatomia e função cardíaca. Imagens do USC em tempo real ajudam a detectar e estratificar o risco de doenças cardiovasculares por:

1. Melhoria do delineamento da borda e da análise do movimento da parede regional para a detecção de doença arterial coronariana e cardiomiopatias;
2. Melhorar os sinais doppler para a determinação da pressão arterial pulmonar e gradientes da válvula;
3. Gerando opacificação ventricular esquerda para quantificar volumes ventriculares esquerdos e fração de ejeção;
4. Geração de câmara cardíaca e opacificação vascular para confirmar ou excluir trombos e massas intracardíacas; e auxiliar na avaliação de aneurismas, dissecções e doença arterial carótida.
5. Demonstrando perfusão microvascular.

Essas aplicações aplicam-se tanto aos ecocardiogramas de repouso quanto ao estresse.

O uso e a dosagem das UEAs serão determinados pelo cardiologista que supervisiona o procedimento, ou conforme protocolo departamental. Recomendamos que as UEAs sejam administradas por um médico, sonografista qualificado ou enfermeiro.

Instrumentação e configurações

A maioria dos aparelhos de ecocardiografia tem predefinições para imagens de índice mecânico (MI) de contraste muito baixo, o que garante que os esquemas ideais de sequência de pulso estejam sendo utilizados para detectar contraste. O MI ideal é o MI mais baixo que fornece forte aprimoramento com penetração suficiente (ausência de atenuação) e que minimiza o ruído de fundo. O MI ideal variará de acordo com o paciente e a máquina de ultrassom específica.

A imagem multi-pulso não linear fundamental é preferida em relação à imagem harmônica, e um índice mecânico muito baixo (VLMI) de $< 0,2$ reduzirá a destruição das microesferas e melhorará o contraste quando comparado com a imagem harmônica. Com as mudanças mais recentes da plataforma do setor, o MI ideal pode ser ainda menor em $0,10-0,14$. Uma vez que a imagem não linear fundamental é multi-pulso, a taxa de quadros (resolução temporal) é menor do que a imagem harmônica.

O foco de transmissão pode exigir ajuste, mas em quase todas as circunstâncias deve ser posicionado no anel mitral para reduzir a atenuação no campo distante e visualizar o local de inserção de folhetos para rastreamento endocárdia necessário para volumes de LV e medições de EF. Em certas circunstâncias, o foco pode ser movido para o campo proximal para melhor visualizar trombos apical, morfologia, movimento de parede ou perfusão.

A frequência de transmissão ideal para imagens não lineares fundamentais deve ser de $1,6-2,0$ Mega-hertz (MHz), enquanto a imagem harmônica $1,3-1,5$ MHz funciona bem na maioria dos adultos ($2,6-3,0$ MHz recebem frequência). Em geral, frequências mais altas fornecem menos penetração, mas resolução de imagem superior, e pacientes grandes podem exigir IM relativamente maior e/ou menor frequência.

Princípios gerais: dosagem, administração

A dosagem ideal muitas vezes representa um compromisso entre atenuação (indicando que a dose é muito alta) e duração (que pode ser muito curta se a dose for muito baixa). A velocidade da injeção/ flush também pode impactar a qualidade da imagem do USC; taxas de injeção ou infusão mais rápidas podem criar concentrações mais altas de microbolhas no ápice, resultando em artefato de atenuação basal, enquanto taxas de injeção mais lentas podem resultar em artefato giratório e opacificação incompleta de VE.

A administração do bolus geralmente reduz o tempo de imagem e preparação, mas, devido a maiores concentrações da UEA, artefatos de atenuação podem ser vistos. São recomendadas doses muito baixas de UEA com flushes de salinas lentas (flush de salina normal lenta de $3-5$ ml durante um período de pelo menos 5 s). Podem ser necessárias injeções repetidas para adquirir todos os planos de imagem, quando a administração de bolus é usada.

Alternativamente, as infusões contínuas proporcionam um aprimoramento mais prolongado e consistente com artefatos de menor atenuação, podendo permitir a otimização individual do aprimoramento do contraste, ajustando a taxa de infusão durante a imagem. Enquanto ambas

as injeções de bolus e infusões contínuas podem ser usadas para avaliar a perfusão do miocárdio, as infusões contínuas permitem uma melhor quantificação de anormalidades do fluxo sanguíneo do miocárdio com um alto IM "flash", seguido por um preset de IM miocárdia muito baixo para avaliara perfusao.

Agulhas (jelcos) maiores ou iguais 20 G são recomendadas porque a UEA pode ser degradada por uma acesso venoso de pequeno calibre. Da mesma forma, um pequeno equipo deve ser evitado porque pode destruir microbolhas mesmo que uma agulha grande seja usada. A canulação de uma veia antecubital ou central em vez de uma veia de mão é preferida porque o local de entrega da UEA está em um vaso maior mais próximo do coração. O uso de uma torneira de 3 vias com contraste conectado à linha reta e soro fisiológico conectado à porta T pode permitir a troca segura de seringas. Consulte as informações de prescrição para obter mais detalhes.

Preparação e administração de UEAs

Três UEAs estão disponíveis comercialmente para aprimoramento de ecocardiogramas: Definity/Luminality (Lantheus Medical Imaging, North Billerica MA); Lumason/Sonovue (Bracco Imaging, Milão, Itália); e Optison (GE Healthcare, Chicago, Illinois). Estes agentes podem ser administrados por injeção de bolus ou infusão contínua. A preparação e administração de cada UEA difere, e as informações de prescrição estão disponíveis no site da ICUS: <http://icus-society.org/resources/product-labels/>.

Definity/Luminality

É ativado agitando o frasco para 45 s em um dispositivo VIALMIX ou VIALMIX RFID e, em seguida, retirado do frasco ventilado. Antes de ativar o Definity/Luminality, o frasco refrigerado deve aquecer à temperatura ambiente. O produto pode ser usado por até 12 h à temperatura ambiente após a ativação, mas se não for usado dentro de 5 minutos o frasco ativado deve ser ressuspendido por agitação suave da mão por 10 s antes de ser usado. Recomenda-se agitação lenta intermitente para manter a suspensão de microbolhas. A dose recomendada de bolus é de 0,1 ml, com uma descarga salina normal lenta (10 s). Doses mais altas podem ser dadas se necessário para obter uma opacificação ventricular esquerda homogênea adequada. A definity/Luminality também pode ser diluída em 10 a 60 ml de solução salina e podem ser administradas injeções proporcionalmente maiores (mais facilmente entregues) (0,5-1,0 ml), seguidas pela mesma técnica de descarga. Alternativamente, o Definity/Luminality pode ser dado como uma infusão aproximada de 3 a 5% em soro fisiológico para fornecer uma opacificação mais consistente.

Lumason/Sonovue

É ativado montando um êmbolo e pré-preenchido 0,9% de barril de seringa de injeção salina, e conectando a seringa a um mini-bico fornecido que é inserido na rolha de borracha do frasco. O minifrasco contém um filtro estéril e permite ventilação protegida do frasco. A solução salina é então esvaziada no frasco empurrando a vara do êmbolo e agitando vigorosamente por 20 s, produzindo um líquido leitoso branco homogêneo. Na Europa, o VUEJECT, uma bomba de infusão personalizada que oscila continuamente para agitar o agente, está disponível para manter a suspensão homogênea após a infusão. (A bomba VUEJECT não está disponível no momento na América do Norte.) A bomba VUEJECT continua a oscilar após a mistura inicial ser concluída. A taxa de infusão pode ser controlada através de um touchpad e aumentada ou diminuída conforme necessário. Lumason/Sonovue pode ser usado por até 3 h após a reconstituição; em caso de atraso, as micro-esferas devem ser ressuspensas por alguns segundos por agitação manual antes que a suspensão seja arrastada para a seringa. Se dada como bolus, a dose inicial recomendada para adultos deve ser de 0,5 ml seguida por uma descarga salina lenta de cinco mililitros acima de 10 s. A dose pode ser aumentada para 1,0 ml para alcançar a opacificação ventricular esquerda homogênea. A dose ideal deve ser repetida a cada 30 s para manter a opacificação. A dose inicial recomendada para pacientes pediátricos é de 0,03 ml/kg.

Optison

Os frascos devem ser invertidos e girados suavemente para ressuspensão microesferas; este processo permitirá que o produto chegue à temperatura ambiente antes do uso. A suspensão optison será homogênea, opaca e branca leitosa. O frasco de Optison suspenso deve ser ventilado com um estéril agulha de calibre 18 antes que a solução seja retirada na seringa de injeção. O produto deve ser utilizado dentro de 1 minuto de suspensão, e em caso de atraso o produto deve ser resuspendido invertendo e girando suavemente as micro-esferas na seringa. (Alguns médicos usaram com sucesso uma bomba de infusão ou Dial-A-Flow com Optison, tipicamente 1,5 ml em no máximo 20 ml de soro fisiológico). A linha IV deve ser sacudida suavemente e aproveitada para evitar que as microesferas Opti-son adricam para os lados ou separem. A dose inicial recomendada de bolus de Optison é de 0,3-0,5 ml seguido por uma descarga salina normal de 5 ml lenta acima de 10 s.

Protocolo: administração de bolus durante o ecocardiograma de repouso ou estresse

As doses iniciais sugeridas para cada agente são fornecidas acima. Recomendamos pequenas doses para ecocardiogramas de repouso ou estresse.

1. Ao usar imagens não lineares fundamentais do VLMI, doses mais altas raramente são necessárias. Comece sempre com doses mais baixas para evitar sombra/atenuação e desperdício da UEA. A dosagem pode ser ajustada de acordo com a adequação da visualização da UEA nas câmaras cardíacas.

2. Use um flush muito lento de salina através de seringa (aproximadamente 5 ml acima de 10 s). Pare de lavar quando a UEA aparecer no ventrículo direito. Alternativamente, use um gotejamento salino, ajustando a taxa conforme necessário para obter uma boa imagem.
3. Para prolongar o efeito de contraste, uma segunda dose pode ser administrada, seguida de um segunda flush de salina. Para a maioria das aplicações, este é tipicamente 30 s após a primeira dose, mas vai variar de paciente para paciente.
4. Para estudos de estresse farmacológico, as imagens de movimento de parede devem ser adquiridas na linha de base, baixa dose e estresse máximo; imagens adicionais podem ser feitas no pré-pico e na recuperação.
5. Para estudos de estresse de exercício, o bolus UEA e a descarga salina devem ser administrados em repouso e, em seguida, novamente aproximadamente 15-30 s antes do término do exercício, dependendo em parte da UEA ser administrada. Para estudos de estresse farmacológico, o bolus e flush da UEA podem ser administrados em repouso, e durante a infusão através da mesma linha IV do estressor farmacológico; em geral, não é necessário um flush ao administrar na mesma linha que a infusão do agente de estresse.
6. Evite lavar vigorosamente ou aplicar forte pressão na infusão ou injeção, pois isso pode destruir as microesferas da UEA.
7. Configure o sistema de ultrassom para utilizar predefinições de contraste.

1. A imagem multi-pulso não linear de VLMI ($< 0,2$), como modulação de amplitude ou modulação combinada de amplitude/fase, é preferida para a opacificação ventricular esquerda (LVO) e a imagem de perfusão.
2. Alternativamente, pode-se utilizar a segunda harmônica com índice mecânico baixo (LMI) (0,2-0,3), mas é menos ideal e alcançará apenas LVO.
3. Atenção: A redução do MI no modo LVO pode não alcançar a qualidade de imagem da predefinição dedicada de contraste VLMI, uma vez que a relação sinal/ruído é significativamente reduzida quando o MI $< 0,25$. No entanto, as recentes mudanças na plataforma do setor incluíram imagens não lineares fundamentais como uma opção para a configuração LVO, com a mesma sequência de multi-pulso usada para imagens de perfusão, mas com alcance dinâmico e filtragem ligeiramente diferentes. Isso permite aproveitar uma configuração VLMI dedicada para melhorar a relação sinal/ruído para LVO e delineamento de borda endocárdica de todos os segmentos em um MI $< 0,20$.

8. Adquira imagens quando:

1. Para LVO: É visto um aprimoramento de contraste da cavidade ventricular esquerda homogêneo sem redemoinho no ápice ou sombreamento/atenuação nos segmentos basais. O contraste deve ser visível no átrio esquerdo aproximadamente 1-2 cm atrás da válvula mitral.
2. Como descrito anteriormente, isso é melhor alcançado com uma técnica fundamental de imagem multi-pulso não linear, como modulação de amplitude ou modulação combinada de amplitude/fase. Podem ser necessários ajustes de compensação de ganhos de tempo próximos e distantes do campo, e o foco de transmissão pode precisar ser ajustado. Repita o bolus UEA e lave conforme necessário para manter a visualização ideal.
3. Para perfusão: Proceda como acima, com etapa adicional de uso de alto índice mecânico (IM alto) impulso "flash", que destruirá a UEA dentro do miocárdio, sem redução na opacificação do VE. O alto número do quadro flash IM e/ou o índice mecânico de quadro flash podem ser ajustados para alcançar a destruição da UEA dentro do miocárdio sem causar perda de sinal de microesfera na cavidade VE. Com transdutores bidimensionais atuais, a perfusão miocárdia normal é indicada pela reposição completa do contraste miocárdio dentro de 5 s do alto impulso de índice mecânico (IM) em condições de repouso, e dentro de 2 s sob condições de estresse. A perfusão anormal do miocárdio é indicada por reposição atrasada ou ausente após impulsos de IM altos e pode ser subendocárdica ou transmural na distribuição.

A perfusão do miocárdio consiste em dois elementos: volume sanguíneo e velocidade do fluxo sanguíneo. A ausência de volume sanguíneo no pico de aumento pode indicar a presença de um infarto do miocárdio ou perfusão microvascular severamente reduzida. Além disso, a reposição retardada do fluxo sanguíneo após a destruição da microesfera ocorre devido à redução do fluxo sanguíneo do miocárdio e pode indicar uma estenose coronária epicárdica hemodinamicamente significativa e/ou microcirculação comprometida. A imagem de perfusão miocárdio deve ser combinada com a análise do movimento da parede. Durante o teste de estresse, a imagem de perfusão é mais sensível e pode ser regrada em pacientes de alto risco, enquanto a análise de movimento de parede é mais específica e pode excluir pacientes de baixo risco.

Protocolo: infusão contínua durante o ecocardiograma de repouso ou estresse

O seguinte protocolo deve ser utilizado para infusão contínua da UEA:

1. Faça 2 seringas — uma para REPOUSO, outra para ESTRESSE (se o teste de estresse for utilizado). Use 1/2 frasco de contraste para cada ajuste e dilua em 20-30 ml de soro fisiológico normal se estiver utilizando uma infusão contínua.

2. Ajuste a dose para obter a seguinte aparência de imagem do ventrículo esquerdo das janelas apical:

1. Para LVO: Contraste de cavidade ventricular esquerda homogênea sem redemoinho no ápice ou sombreamento de segmentos basais. Se consegue melhor isso com uma técnica fundamental de imagem multi-pulso não linear, como modulação de amplitude ou modulação combinada de amplitude/fase. O índice mecânico deve ser $< 0,2$ para imagem não linear fundamental e $0,25-0,30$ para imagem harmônica.
2. Para LVO com perfusão: opacificação homogênea de contraste miocárdio em todos os segmentos com espessamento normal da parede (utilizando ajustes de compensação de tempo de campo próximo e distante) e ajuste do foco de transmissão.
3. Desaparecimento completo do contraste miocárdio após impulsos de "flash" de alto índice mecânico ($0,8-1,2$ índice mecânico (MI), 5-20 quadros) com evidência mínima de redução da opacificação de LV [obtida pelo ajuste do número do quadro flash e/ou índice mecânico de quadro flash (IM)].
4. Perfusão miocárdica normal: reposição quase completa do contraste do miocárdio dentro de 5 s do alto impulso de índice mecânico em condições de repouso, e dentro de 2 s sob qualquer tipo de estresse (exercício, dobutamina ou vasodilatador), é consistente com perfusão normal.
5. Perfusão anormal do miocárdio: achados diferentes disso seriam considerados perfusão anormal. A atenuação deve ser descartada se algum atraso estiver confinado apenas a segmentos basais em janelas apicais. As janelas a apical podem ser propositalmente encurtadas para trazer esses segmentos basais para o campo próximo para uma melhor avaliação caso seja suspeita de atenuação. Além disso, o plano de imagem pode ser ajustado para trazer os segmentos de interesse do miocárdio mais próximos do centro da imagem, em vez das laterais do setor de imagem onde a sensibilidade ao contraste é menor. Perto do tempo de campo, a compensação do ganho deve ser ajustada mais alto para a maioria dos sistemas para evitar o aparecimento de um aumento de contraste do segmento apical reduzido. Plataformas mais recentes foram construídas neste ajuste no campo próximo e não é necessário um ajuste próximo de campo para cima na compensação de ganho de tempo. Isso deve ser otimizado em condições de repouso.

3. Modo de imagem. Recomenda-se uma configuração não linear fundamental tanto para imagens de LVO quanto de perfusão do miocárdio. Tanto para a imagem fundamental quanto harmônica, as configurações de ganho devem ser ajustadas e definidas para proporcionar a diferença mais homogênea e discernível entre a cavidade ventricular esquerda e a borda endocárdica do miocárdio. Isso varia de sistema para sistema, mas deve ser ajustado para que um MI alto reduza o contraste do miocárdio visível em todos os segmentos do miocárdio. Use tanto as configurações gerais de ganho quanto pequenas mudanças de posição em tempos próximos e distantes ganham potenciômetros de compensação para atingir esse objetivo.

Armazenamento

As UEAs devem ser armazenadas em um local conveniente dentro ou perto do laboratório de ecocardiografia ou unidade de terapia intensiva para fornecer acesso imediato. Uma geladeira própria de fins médicos deve ser fornecida para agentes que necessitam de refrigeração.

Precauções

Reações adversas graves aos UEAs são raras e ocorrem em aproximadamente 1 em cada 10.000 pacientes [9, 10]. Antes de administrar as UEAs, deve-se estabelecer que o paciente não tem hipersensibilidade conhecida ou suspeita aos componentes da UEA específica. Além disso, epinefrina, difenidramina e/ou esteroides devem estar disponíveis para tratar um evento adverso raro associado à hipersensibilidade aos UEAs, e os funcionários devem ser treinados para reconhecer e tratar prontamente qualquer reação adversa.

Rótulos de produtos DA UEA: global

Para os rótulos de produtos atuais aprovados em jurisdições em todo o mundo, visite o site da ICUS: [http:// icus-society.org/resources/product-labels/](http://icus-society.org/resources/product-labels/).

Declaracoes

maAs informações e protocolos contidos neste documento não constituem a oferta de aconselhamento médico, nem criam uma relação médico-paciente entre a Sociedade Internacional de Ultrassom de Contraste (ICUS) ou seus diretores ou membros, e qualquer outra parte. A ICUS não faz garantias expressas ou implícitas quanto à exatidão ou completude

das informações e protocolos contidos neste documento, e a ICUS não será responsável por qualquer parte em relação a qualquer decisão médica tomada, ou qualquer ação tomada ou não, em dependência direta ou indireta das informações e protocolos contidos neste documento.

Detalhes do autor

1 982265 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-2265, USA. 21653W. Congress Pkwy, Chicago, IL 60612, USA. 3 Royal Brompton Hospital and Imperial College, London, UK. 4 Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Halifax Infirmary Site, 1796 Summer Street, Room 2148.5, Halifax, NS B3H 3A7, Canada. 5 Imperial College London, Hammersmith Campus, 72 Du Cane Rd, London W12 0HS, UK. 6 Harvard Richard A. and Susan F. Smith Center for Outcomes Research in Cardiology, 375 Longwood Avenue, 4th floor, Boston, MA 02215, USA. 7 Echocardiography Lab, Heart Institute (InCor) Clinic Hospital, The University of São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira Cesar, São Paulo, SP 05403-000, Brazil. 8 Southport, USA. 9 Pro Cardiaco and America Medical City Rj, Rua General Polidoro 192, Botafogo, Rio de Janeiro CEP 22640-150, Brazil. 10 Saint Luke's Mid America Heart Institute, 901 E. 104th Street, Kansas City, MO 64131, USA. 11 Kaiser Permanente Medical Center, 4647 Zion Ave, San Diego, CA 92120, USA.

References

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;31:241–74.
2. 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;27:797–810.
3. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde J, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European association of cardiovascular imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1205.
4. Kurt M, 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.
5. Streb JW, et al. Retrospective analysis of contrast-enhanced ultrasonography effectiveness in reducing time to diagnosis and imaging-related expenditures at a single large United States County Hospital. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):99–102.

6. Main ML, Ryan AC, Davis TE, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol.* 2008;102:1742–6.
7. Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, et al. 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;51:1704–6.
8. Main ML, Hibberd MG, Ryan A, et al. Acute mortality in critically ill patients undergoing echocardiography with or without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:40–8.