KELLEN FREITAS SILVA DE ALMEIDA

Estudo da deformação miocárdica do ventrículo esquerdo pelo
speckle tracking bidimensional em recém-nascidos prematuros

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. José Lázaro de Andrade

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Clara Tude
Rodrigues

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, Kellen Freitas Silva de
Estudo da deformação miocárdica do ventrículo
esquerdo pelo speckle tracking bidimensional em
recém-nascidos prematuros / Kellen Freitas Silva de
Almeida. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientador: José Lázaro de Andrade.

Coorientadora: Ana Clara Tude Rodrigues.

Descritores: 1.Ecocardiografia/métodos
2.Diagnóstico por imagem 3.Recém-nascido prematuro
4.Cardiomopatias 5.Idade gestacional

USP/FM/DBD-465/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à Deus, por ser essencial em minha vida, guia e socorro presente em todas as horas.

Aos meus pais, Waldemir Costa Silva e Sued de Nazaré Freitas Silva, por priorizarem o amor, a educação e os bons princípios, que tornaram possível a minha caminhada até aqui.

Ao meu irmão, Wesllen Freitas Silva, pela importante participação na minha vida, sempre apoiando e incentivando o meu progresso e minhas conquistas e a minha querida sobrinha Angelina da Costa Freitas Silva.

Ao meu esposo, Reginaldo Neris de Almeida, que de forma especial e amorosa, me deu força e coragem tanto nos momentos felizes quanto nas tribulações.

À você, Rebeca Freitas S. N. de Almeida, filha querida, dedico este projeto por completo, espero que um dia, quando for maior, possa entender as ausências e faltas cometidas durante este processo. Agradeço-lhe por me ensinar o que é amar de verdade e também pelas alegrias que me proporciona a todo o momento. Você é a minha maior inspiração, e foi por você que perseverarei para conseguir concluir este sonho.

À todos os meus mestres e aos pacientes que foram fundamentais não só na minha formação profissional como pessoal.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Lázaro de Andrade, pela contribuição profunda na realização deste trabalho. Minha eterna gratidão pela paciência, orientações e correções.

À Dra. Samira Saady Morhy pela confiança e pelo investimento nesse projeto desde o seu início.

À Prof. Dra. Ana Clara Tude Rodrigues, pelas supervisões e co-orientações ao longo desse trabalho.

À Dra. Gabriela Nunes Leal, pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição na elaboração dessa tese.

Ao Dr. Ulysses Crota Filho por todo o suporte com as análises estatísticas.

Aos colegas do Serviço de Apoio Diagnóstico e Terapêutico (SADT) e do Berçário do Instituto da Criança, por todo apoio ao longo desse trabalho.

À todos meus familiares e a minha sogra Marisa Isaura de Almeida pelo apoio incondicional durante todos os momentos de minha vida.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém
ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”

Arthur Schopenhauer

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Anatomia e Deformação Miocárdica do Ventrículo Esquerdo	5
1.2 Deformação Miocárdica do Ventrículo Esquerdo pelo <i>Speckle Tracking</i> Bidimensional.....	6
1.3 Argumento de Originalidade	7
2 OBJETIVOS	9
3 MÉTODOS	11
3.1 Tipo de Estudo e População	12
3.2 Critérios de Inclusão.....	13
3.3 Critérios de Exclusão.....	13
3.4 Avaliação Ecocardiográfica	14
3.4.1 Ecocardiograma Convencional	14
3.4.2 Estudo da Deformação Miocárdica do Ventrículo Esquerdo Pelo <i>Speckle Tracking</i> Bidimensional.....	15
3.4.3 Persistência de Canal Arterial Hemodinamicamente Significante	20
3.5 Análise Estatística	21
4 RESULTADOS.....	22
4.1 Dados demográficos e clínicos da população de estudo	24
4.2 Avaliação Ecocardiográfica	24
4.2.1 Ecocardiograma Convencional	24
4.2.2 Deformação Miocárdica do Ventrículo Esquerdo Pelo <i>Speckle</i> <i>Tracking</i> Bidimensional.....	27
4.3 Viabilidade e Reprodutibilidade.....	29
5 DISCUSSÃO	31
6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	36
7 CONCLUSÕES	38
8 REFERÊNCIAS.....	40
9 APÊNDICES	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ilustração dos eixos de deformação miocárdica longitudinal, radial e circunferencial.....	6
Figura 2 - Princípio acústico da técnica do <i>Speckle Tracking</i> bidimensional	8
Figura 3 - RNPT monitorizado para a realização do exame ecocardiográfico transtorácico.....	14
Figura 4 - Imagens representativas das aquisições das curvas de <i>strain</i> de pico sistólico longitudinal (SPSL) do VE através do plano apical 4-câmaras nos três grupos de estudo.	17
Figura 5 - Imagens representativas das aquisições das curvas de <i>strain</i> de pico sistólico radial (SPSR) do VE, através do plano transversal, nos três grupos de estudo.	18
Figura 6 - Imagens representativas das aquisições das curvas de <i>strain</i> de pico sistólico circunferencial (SPSC) do ventrículo esquerdo, através do plano transversal, nos três grupos de estudo.....	19
Figura 7 - Organograma representativo dos RNPT estudados.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos.....	26
Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos convencionais	27
Tabela 3 - Medidas de <i>strain</i> e SR pelo <i>Speckle Tracking</i> bidimensional.....	29
Tabela 4 - Análise da reprodutibilidade inter e intraobservador do <i>strain</i> e SR. 30	
Tabela 5 - Comparação dos valores de SPSL e SRPSL entre estudos empregando diferentes metodologias.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2DSTE - *Speckle Tracking* bidimensional

AE - Átrio esquerdo

AO - Aorta

CCI - Coeficiente de correlação interclasses

DCAO - Débito cardíaco aórtico

DDVE - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

FC - Frequência cardíaca

FE - Fração de ejeção

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FMUSP - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FR – Frame rate

IG - Idade gestacional

PAD - Pressão arterial diastólica

PAM - Pressão arterial média

PAS - Pressão arterial sistólica

PCA - Persistência do canal arterial

PCAhs - Persistência do canal arterial hemodinamicamente significativa

RN - Recém-nascido

RNPT - Recém-nascido prematuro

SEM - Semanas

SPSC - *Strain* de pico sistólico circunferencial

SPSL - *Strain* de pico sistólico longitudinal

SPSR - *Strain* de pico sistólico radial

SR - *Strain rate*

SRPSC - *Strain rate* de pico sistólico circunferencial

SRPSL - *Strain rate* de pico sistólico longitudinal

SRPSR - *Strain rate* de pico sistólico radial

ST - *Speckle Tracking*

TDI - Técnica Doppler tecidual

VE - Ventrículo esquerdo

VTI - Integral da curva de velocidade/ tempo

LISTA DE SÍMBOLOS

% - porcentagem

< - menor

> - maior

± - mais ou menos

= - igual

ΔD - Fração de encurtamento

BPM - Batimentos por minuto

cm – centímetros

h - horas

kg - quilogramas

mm - milímetros

ml - mililitros

mmHg - milímetros de mercúrio

s - segundos

RESUMO

Almeida KFS. *Estudo da deformação miocárdica do ventrículo esquerdo pelo Speckle Tracking bidimensional em recém-nascidos prematuros* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: Em recém-nascidos prematuros (RNPT), as taxas de mortalidade atribuíveis à persistência do canal arterial (PCA) são maiores. A sobrecarga de volume aumenta o consumo de oxigênio das células miocárdicas, criando um desequilíbrio de oferta e demanda que afeta negativamente a função do ventrículo esquerdo (VE). Anormalidades na deformação miocárdica já foram identificadas como marcadores precoces de disfunção ventricular em crianças e adultos, mas pouco se sabe sobre RNPT. **Objetivos:** Analisar as medidas de deformação miocárdica do VE através da técnica do *Speckle Tracking* bidimensional (2DSTE) em RNPT, comparando as medidas de *strain* e *strain rate* (SR) de pico sistólico em RNPT com e sem PCA, bem como avaliar a viabilidade e a reprodutibilidade do 2DSTE para analisar a deformação miocárdica do VE nesta população de RNPT. **Métodos:** Foi utilizado o 2DSTE para determinar as medidas de *strain* e SR de pico sistólico do VE nos eixos longitudinal, radial e circunferencial, em RNPT com ≤ 34 semanas de idade gestacional, entre 24 e 72 horas de vida, comparando esses parâmetros em três grupos: Grupo I (n = 21) com PCA hemodinamicamente significativa (PCAhs), Grupo II (n = 14) com PCA sem significância hemodinâmica e Grupo III (n = 30) sem PCA. Para testar a reprodutibilidade intraobservador e interobservador das medidas de deformação foram utilizados o teste de coeficiente de correlação intraclass e o teste de Bland-Altman. **Resultados:** Dos 85 RNPT elegíveis, as medidas de deformação miocárdica foram adequadas para o estudo em 65 pacientes (76%). O *strain* de pico sistólico longitudinal foi significativamente maior no Grupo I = -19,0% (-9,1% a -26,6%), quando comparado com Grupo II = -15,3% (-8,0% a -20,0%) e Grupo III = -12,7% (-7,0% a -18,0%); $P < 0,001$. Os valores médios do *strain* de pico sistólico radial também foram maiores no Grupo I = $23,5\% \pm 10,0\%$

quando comparados com Grupo II = $20\% \pm 8,1\%$ e Grupo III = $18,0\% \pm 4,3\%$; $P = 0,04$, bem como a mediana do strain de pico sistólico circunferencial = $-18,0\%$ ($-10,0\%$ a $-31,0\%$), $-15,9\%$ ($-11,0\%$ a $-27,0\%$) e $-12,6\%$ ($-12,0\%$ a $-24,8\%$) respectivamente; $P < 0,001$. Os pacientes do grupo I apresentaram todos os valores de SR significativamente maiores quando comparados com os grupos II e grupos III. SR de pico sistólico longitudinal = $-1,9s^{-1} \pm 0,4s^{-1}$; $-1,4s^{-1} \pm 0,4s^{-1}$ e $-1,3s^{-1} \pm 0,2 s^{-1}$, respectivamente; $P = 0.005$; SR de pico sistólico radial = $2,9s^{-1}$ ($1,0s^{-1}$ a $4,5s^{-1}$), $2,2s^{-1}$ ($1,4s^{-1}$ a $4,2s^{-1}$) e $1,9s^{-1}$ ($1,3s^{-1}$ a $3,6s^{-1}$), respectivamente; $P = 0,007$ e SR de pico sistólico circunferencial = $-2,2s^{-1} \pm 0,6s^{-1}$ vs $-1,8s^{-1} \pm 0,4s^{-1}$ vs $-1,5s^{-1} \pm 0,38s^{-1}$, respectivamente; $P = 0,004$. As análises intra e interobservador não apresentaram viés significativo, apresentando coeficientes de correlação $> 0,8$ em todos os parâmetros estudados. **Conclusões:** O presente estudo evidenciou que as medidas de *strain* e SR de pico sistólico longitudinal, radial e circunferencial são significativamente maiores em RNPT com PCAhs. Além disso, comprovou que a análise da deformação miocárdica através da técnica de 2DSTE é viável e reprodutível em RNPT ≤ 34 semanas de idade gestacional.

Descritores: Ecocardiografia/métodos; Diagnóstico por imagem; Recém-nascido prematuro; Cardiomiopatias; Idade gestacional.

ABSTRACT

Almeida KFS. *Study of myocardial deformation of the left ventricle by two-dimensional Speckle Tracking in premature neonates* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: In premature neonates (PN), mortality rates attributable to patent ductus arteriosus (PDA) are high. Volume overload increases oxygen consumption of myocardial cells, creating supply-and-demand imbalance that adversely affects left ventricular (LV) function. Myocardial deformation abnormalities have already been identified as early markers of ventricular dysfunction in children and adults, but little is known regarding PN. **Objectives:** To analyze the LV myocardial deformation measurements using the two-dimensional Speckle Tracking (2DSTE) technique in PN by comparing systolic peak strain and strain rate (SR) measurements in PN with and without PCA, as well as assessing viability and the reproducibility of 2DSTE to analyze myocardial LV deformation in this population of PN. **Methods:** We used 2DSTE to determine the strain and strain rate of LV deformation in PN aged ≤ 34 weeks of gestation at birth, between 24 and 72 hours of life, comparing these parameters in three groups. Group I (n = 21) with hemodynamically significant PDA (hsPDA), Group II (n = 14) with PDA without hemodynamic significance and Group III (n = 30) without PDA. In order to test the intraobserver and interobserver reproducibility of the strain measurements, the intraclass correlation coefficient test and the Bland-Altman were analyzed. **Results:** Of 85 eligible PN, myocardial deformation measurements were adequate for study in 65 patients (76%). The peak systolic longitudinal strain was significantly higher in Group I = -19.0% (-9.1% to -26.6%) when compared to Group II = -15.3% (-8.0% to -20.0%) and Group III = -12.7% (-7.0% to -18.0%); $P < 0.001$. The mean values of peak systolic radial strain were also higher in Group I = $23.5\% \pm 10.0\%$ when compared to Group II = $20.0\% \pm 8.1\%$ and Group III = $18.0\% \pm 4.3\%$; $P = 0.04$, as well as the median peak systolic circumferential strain values = -18.0% (-10.0% to -31.0%), -15.9% (-11.0% to -27.0%) and -12.6% (-12.0% to -24.8%) respectively; $P < 0.001$. Patients in Group

I had SR values significantly higher when compared to Groups II and III. Peak longitudinal systolic SR = $-1.9\text{sec}^{-1} \pm 0.4\text{sec}^{-1}$, $1.4\text{ sec}^{-1} \pm 0.4\text{sec}^{-1}$ and $-1.3\text{ sec}^{-1} \pm 0.2\text{ sec}^{-1}$ respectively; $P = 0.005$. Peak radial systolic SR = 2.9sec^{-1} (1.0sec^{-1} to 4.5sec^{-1}), 2.2sec^{-1} (1.4sec^{-1} to 4.2sec^{-1}) and 1.9sec^{-1} (1.3sec^{-1} to 3.6sec^{-1}) respectively; $P = 0.007$ and Peak circumferential systolic SR = $-2.2\text{sec}^{-1} \pm 0.6\text{sec}^{-1}$ vs $-1.8\text{sec}^{-1} \pm 0.4\text{sec}^{-1}$ vs $-1.5\text{ sec}^{-1} \pm 0.38\text{ sec}^{-1}$, respectively; $P = 0.004$. Intra and interobserver analyzes did not present significant bias, showing correlation coefficients > 0.8 in all studied parameters. **Conclusion:** The present study evidenced that strain and SR measurements of longitudinal, radial and circumferential systolic peak are significantly higher in PN with hsPDA. Besides, proved that the analysis of myocardial deformation through the 2DSTE technique is feasible and reproducible in $\text{PN} \leq 34$ weeks of gestational age.

Descriptors: Echocardiography/methods; Diagnostic imaging; Infant, premature; Cardiomyopathies.

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é um dos principais fatores de risco para a mortalidade neonatal. Com o aprimoramento das tecnologias de suporte avançado de vida, o limite de viabilidade do recém-nascido tem sido desviado para idades gestacionais cada vez mais baixas, passando de 30 a 31 semanas na década de 1960, para 23 a 24 semanas nas últimas décadas.¹⁻³

Apesar desses avanços tecnológicos na assistência perinatal ter possibilitado maior sobrevida do recém-nascido prematuro (RNPT), ainda observa-se frequências elevadas de complicações, internações prolongadas e sequelas nesses pacientes.⁴

Entre as complicações associadas à prematuridade, destaca-se a persistência do canal arterial (PCA), que também é responsável pelo aumento das taxas de mortalidade nos pacientes prematuros. O canal arterial é um conduto vascular músculo-elástico, que comunica a circulação pulmonar com a aórtica. Sendo essencial durante a vida intrauterina, pois é através dele que a maior parte do débito ventricular direito alcança a circulação sistêmica.⁵

A PCA está relacionada a um defeito anatômico, ocasionado por uma má distribuição de material elástico na lâmina interna e alteração estrutural das camadas média e subendotelial que formam esse conduto, impedindo seu fechamento espontâneo na vida pós-natal.⁶

A possibilidade de a PCA ter repercussão hemodinâmica é maior quanto mais imaturo for o RN. Naqueles com idade gestacional (IG) < 30 semanas ou peso de nascimento menor do que 1000 gramas, a prevalência encontrada de PCA é de até 65%, especialmente quando associado à doença de membranas hialinas.^{6,7} Embora outros fatores possam influenciar o prognóstico do RNPT, a detecção e intervenção precoce naqueles que apresentam alto risco de descompensar é de importância vital.⁸

A fisiopatologia da PCA envolve múltiplos fatores. Após o nascimento, com o ligamento do cordão umbilical e instituição da respiração espontânea, há um aumento da resistência vascular sistêmica e a queda da resistência vascular pulmonar, levando a uma inversão do fluxo transductal, que passa a ser da

esquerda para a direita. Consequentemente há sobrecarga volumétrica em câmaras esquerdas, secundária ao aumento do fluxo pulmonar.⁵⁻⁷

O aumento do fluxo e exposição do leito vascular pulmonar a pressões sistêmicas, levam à congestão pulmonar e ao agravamento da função respiratória, aumentando a necessidade de parâmetros de ventilação mecânica mais elevados, com maior risco de displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, infecções e sequelas de extubação.⁸

Na fase inicial (fase compensada), o RN consegue manter o fluxo sistêmico à custa de elevação do débito cardíaco, decorrente do aumento da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca; porém, o miocárdio do RNPT tem menor reserva contrátil e a principal forma de adequar o débito cardíaco ao volume excessivo é aumentando a frequência cardíaca. As sobrecargas volumétrica e pressórica, acompanhadas de maior consumo de oxigênio miocárdico, taquicardia e diminuição do tempo diastólico, bem como de menor pressão diastólica aórtica, levam a uma redução do fluxo coronariano com consequente disfunção sistó-diastólica e dilatação de câmaras esquerdas. Por conta disso, o RNPT pode evoluir com insuficiência cardíaca e sinais de isquemia miocárdica.^{8,9}

O roubo de fluxo sanguíneo sistêmico, desviado da aorta em direção à circulação pulmonar, reduz consideravelmente ou até mesmo torna negativa a perfusão de vários órgãos, resultando em maior risco ao desenvolvimento de hemorragia cerebral peri-intraventricular, alterações renais transitórias além de enterocolite necrosante.^{10,11}

Os critérios clínicos utilizados para o diagnóstico de PCA são definidos da seguinte forma: 1: sinais respiratórios, incluindo aumento do suporte respiratório, incapaz de desmamar suporte ou necessidade de oxigênio; 2: sinais físicos, incluindo presença de sopro cardíaco, precórdio hiperdinâmico e/ou pulsos com amplitude aumentada; alteração de pressão arterial, incluindo diminuição da pressão arterial média ou da pressão arterial diastólica ou pressão de pulso aumentada, e/ou 3: sinais de insuficiência cardíaca congestiva.^{12,13}

A radiografia de tórax também auxilia no diagnóstico de PCA, onde se observam com maior frequência sinais de sobrecarga vascular pulmonar e broncograma aéreo, além de cardiomegalia.¹⁴ Porém, a maioria desses sinais e sintomas não é específica da PCA e podem ser confundidos com outras patologias do período neonatal, como sepse, por exemplo. Por isso, o ecocardiograma, exame de baixo custo e de fácil realização a beira do leito, torna-se cada vez mais um instrumento de grande importância na avaliação cardiológica dos RNPT, especialmente nas unidades de terapia intensiva neonatal, permitindo detectar precocemente a presença de PCA, avaliar sua repercussão hemodinâmica, além de analisar o desempenho miocárdico desses pacientes.¹⁵⁻¹⁷

Numa revisão recente, Sehgal e McNamara¹⁸ discutem a importância do ecocardiograma na avaliação dos parâmetros morfofuncionais, na determinação da PCA com repercussão hemodinâmica nos RNPT e o início precoce do tratamento medicamentoso. A grande maioria dos autores considera, nesses casos, a importância da instituição terapêutica com menos de 72 horas de vida nos RNPT com IG < 30 semanas; porém, a maior parte dos trabalhos publicados na literatura a respeito da evolução do PCA foi feita com análises ecocardiográficas após 72 horas de vida.¹⁷

A avaliação do desempenho miocárdico em RN é um desafio, devido aos diversos fatores que o influenciam. O coração neonatal apresenta algumas características peculiares, uma vez que o ventrículo esquerdo (VE) passa por uma fase de transição, com mudanças na pré-carga (passagem da circulação fetal em paralelo para uma circulação em série), na pós-carga (com o aumento da resistência vascular periférica) e no formato ventricular (o septo torna-se mais convexo devido ao aumento da razão de pressão entre os ventrículos). Além disso, as células do miocárdio alteram a sua ultraestrutura (proteínas intracelulares, proteínas de membrana e de canais de membrana), aumentando a eficiência contrátil e de reserva.^{17;18}

Isso é particularmente evidente nos RNPT, porque a maturação miocárdica é incompleta e o miocárdio apresenta reserva funcional sistólica prejudicada e

propriedades diastólicas diferentes.¹⁷⁻¹⁹ Consequentemente, a avaliação do desempenho cardíaco em RNPT tem sido objeto de muito interesse e debate. Os primeiros estudos utilizaram índices como fração de ejeção do VE (FEVE) e fração de encurtamento (ΔD).

Porém, esses índices apresentam baixa sensibilidade para a avaliação minuciosa da contratilidade, não detectando pequenas mudanças de contratilidade ou déficit segmentares precoces.^{20;21}

Métodos mais recentes para a avaliação da contratilidade miocárdica foram incorporados ao ecocardiograma com o intuito de avaliar a função do VE independentemente da sua geometria ou do enchimento ventricular. Um desses métodos, o *speckle tracking* pela ecocardiografia bidimensional (2DSTE), avalia a deformação da fibra miocárdica durante o ciclo cardíaco, permitindo o diagnóstico mais precoce de disfunção miocárdica, antes que ocorra queda da FEVE.²¹⁻²⁵

Estudos anteriores, utilizando esta técnica, demonstraram precisão e confiabilidade aceitáveis na avaliação da deformação miocárdica em RN. Porém, sabe-se que essas medidas sofrem influência do tipo de equipamento utilizado, do *software* de rastreamento e da taxa de quadros usados, bem como da faixa etária da população estudada, não havendo consenso nos valores de normalidade principalmente nos RNPT.²⁶⁻²⁹

Portanto, a padronização dos valores de normalidade da deformidade miocárdica para RNPT, utilizando-se métodos não subjetivos, como o 2DSTE, é um pré-requisito necessário para que se possa detectar possíveis alterações cardíacas. Por isso, torna-se importante a identificação das mudanças na deformidade miocárdica em resposta a alterações hemodinâmicas em RNPT com e sem PCA, que podem fornecer substrato para o melhor entendimento desse processo.

1.1 Anatomia e Deformação Miocárdica do Ventrículo Esquerdo

A disposição em espiral da banda miocárdica, associada à mudança de direção das fibras na parede ventricular e à distribuição laminar dessas fibras,

faz com que a deformação provocada pela contração seja realizada de forma helicoidal, combinando encurtamento ápice-base, espessamento das paredes, variação da circunferência da cavidade e deslizamento das fibras entre as camadas subendocárdicas e subepicárdicas. A deformação miocárdica se mostra, portanto, um processo bastante complexo.³⁰⁻³⁴

As deformações miocárdicas do VE podem ser avaliadas em três eixos. O eixo longitudinal, que analisa a deformação do encurtamento ventricular no sentido base-ápice. Seu valor absoluto é negativo, dado que o comprimento final (sístole) é menor do que o comprimento inicial (diástole).³⁴ O eixo radial, que analisa a deformação do espessamento das paredes miocárdicas. Como o espessamento final (sístole) é maior do que o espessamento inicial (diástole), o seu valor absoluto é positivo. E o eixo circunferencial, que analisa a deformação do perímetro ventricular. Como a circunferência é menor em sístole do que em diástole, o seu valor é negativo (Figura 1).³⁵

Figura 1– Ilustração dos eixos de deformação miocárdica longitudinal, radial e circunferencial.

1.2 Deformação Miocárdica do Ventrículo Esquerdo Pelo *Speckle Tracking* Bidimensional

O estudo da deformação miocárdica do VE pelo *speckle tracking* bidimensional é uma modalidade que se baseia na imagem ecocardiográfica bidimensional e permite a avaliação do comportamento miocárdico em várias orientações espaciais, ou seja, nos sentidos longitudinal, radial e circunferencial, além de outros movimentos.³⁵

O 2DSTE permite a análise do movimento miocárdico pelos *speckles* ou, do inglês, *natural acoustic tags*, que são marcadores acústicos na imagem ultrassonográfica bidimensional.³⁶

Cada marcador é formado por um pequeno conjunto de imagens em escala cinza, cuja disposição e orientação são únicas e caracterizam uma parte específica do miocárdio. Este padrão pode funcionar como uma impressão digital do segmento miocárdico dentro da imagem ultrassonográfica.

Cada marcador acústico pode ser sucessivamente identificado durante todo o ciclo cardíaco. Estes marcadores acústicos são capturados pelo sistema de análise, quer seja individualmente ou em grupos, e são seguidos quadro a quadro, ao longo do ciclo cardíaco.^{36,37}

As marcas acústicas são capturadas pelo sistema de análise do equipamento ecocardiográfico. O seu deslocamento gera um loop e cada marca acústica apresenta no seu percurso mudanças instantâneas de direção e de velocidade. Se representarmos esse deslocamento em função do tempo, teremos uma curva de deformação desse ponto da parede, chamado *strain rate* (SR). Já a integral dessa curva dará os valores de deformação denominada *strain*. Como este tipo de análise não é dependente do ângulo de incidência, permite-nos avaliar a deformação miocárdica em todos os eixos, calculando velocidades, deslocamentos, *strain* e SR miocárdicos.^{35;38} (Figura 2)

Figura 2 - Princípio acústico da técnica do *Speckle Tracking* bidimensional. A movimentação de cada marca acústica (*speckle*) pode ser representada graficamente como uma curva em função do tempo (*strain rate*). Figura reproduzida de “*Speckle Tracking - A contratilidade miocárdica em sintonia fina*”³⁵

1.3 Argumento de originalidade

Alteração na deformação miocárdica em RNPT analisada pelo 2DSTE ainda é pouco conhecida. Até onde sabemos, não há trabalhos descritos na literatura com critérios de inclusão e exclusão semelhantes aos utilizados neste estudo, para avaliação da deformação miocárdica, sem intervenções medicamentosas ou cirúrgicas, em período tão precoce de vida, entre 24 e 72 horas de vida, de RNPT com IG $\leq$ 34 semanas.

2 OBJETIVOS

2.1 - Analisar as medidas de deformação miocárdica do VE através do 2DSTE em RNPT com IG $\leq$ 34 semanas, entre 24 e 72 horas de vida e sem intervenções medicamentosas, comparando as medidas de *strain* e SR de pico sistólico em RNPT com e sem PCA.

2.2 - Avaliar a viabilidade e a reprodutibilidade do 2DSTE para analisar a deformação miocárdica do VE nesta população de RNPT.

3 MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo e População

Estudo unicêntrico, longitudinal, com coleta de dados de forma prospectiva, realizado no berçário anexo à maternidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), no Serviço de Pediatria Neonatal e Intensiva do Instituto da Criança Professor Pedro de Alcântara da FMUSP.

A população estudada foi constituída por RNPT com IG ≤ 34 semanas que nasceram no período de março de 2011 a março de 2013 e divididos em três grupos: Grupo I com PCA hemodinamicamente significativa (PCAhs), Grupo II com PCA sem repercussão hemodinâmica e Grupo III sem PCA.

Os dados clínicos foram obtidos por meio de questionário estruturado (em anexo) acompanhado da verificação do prontuário hospitalar de cada paciente.

As características clínicas incluem IG do RN (que foi determinada através da data da última menstruação materna e/ou pelo método de New Ballard), peso ao nascimento, sexo, escore de APGAR no primeiro e no quinto minuto de vida.

Na avaliação clínica foram observados os seguintes parâmetros: frequência cardíaca, pressões arteriais sistólica e diastólica, pulsos, uso de surfactante, uso e tempo de uso de oxigênio, tempo de ventilação mecânica invasiva e não invasiva. Também foi realizada radiografia de tórax no dia do exame ecocardiográfico.

O estudo obedeceu a critérios rigorosos, de modo a especificar cada grupo em questão. Os critérios de inclusão e de exclusão foram definidos da seguinte forma:

3.2 Critérios de Inclusão

- RNPT com IG $\leq$ 34 semanas;
- Internados no berçário da maternidade do Hospital das Clínicas da FMUSP;
- Realização de estudo ecocardiográfico entre 24 horas e 72 horas de vida;
- FEVE > 55% avaliada pelo método de Simpson;

3.3 Critérios de Exclusão

- RNPT que apresentou índice de APGAR no quinto minuto $\leq$ 5;
- Presença de cardiopatia congênita estrutural (exceto CIA pequena e forame oval pérvio);
- Presença de outras malformações sistêmicas maiores;
- Pacientes em uso de drogas vasoativas;
- Presença de algum tipo de infecção congênita;
- Presença de hipertensão pulmonar importante;
- Pacientes transferidos para outra instituição ou que evoluíram para óbito dentro das primeiras 72 horas de vida;
- Presença de arritmias cardíacas;
- Imagens ecocardiográficas com qualidade insatisfatória para análise.

O Termo de Consentimento Pós-informação foi obtido dos pais e/ou responsáveis pelo paciente e este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição.

3.4 Avaliação Ecocardiográfica

3.4.1 Ecocardiograma Convencional

Os estudos ecocardiográficos foram realizados utilizando-se um equipamento de ultrassom da marca ESAOTE, modelo *MyLab 60*, com transdutor setorial eletrônico de 5 - 7,5MHz. Todos os exames foram realizados à beira do leito (Figura 3), com paciente em repouso, monitorizado, sem sedação, entre 24 horas e 72 horas de vida por um único ecocardiografista que desconhecia o quadro clínico dos pacientes no momento do exame.

Figura 3 – RNPT monitorizado para a realização do exame ecocardiográfico transtorácico.

Três ciclos cardíacos completos e consecutivos foram gravados em mídia digital para análise *off-line*, utilizando o software MyLab desk (Esaote, Florence, Italy). As medidas ecocardiográficas foram realizadas, segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.³⁷

Para o cálculo do diâmetro e fluxo do PCA utilizamos os planos paraesternal alto e supraesternal, com medidas das extremidades pulmonar e aórtica, além do comprimento. Para obtermos a velocidade e o padrão de fluxo, o feixe do Doppler contínuo foi alinhado o mais paralelo possível ao fluxo sanguíneo através do PCA, guiado pelo mapeamento do fluxo em cores.

A FEVE foi calculada pelo método de Simpson simplificado, pelo plano apical 4-câmaras. As medidas dos diâmetros sistólico e diastólico do VE, do ΔD bem como da relação AE/AO foram obtidas utilizando-se o Modo- M.³⁷

A função sistólica miocárdica longitudinal foi analisada por meio das velocidades obtidas pelo Doppler Tecidual (TDI), no plano apical 4-câmaras, com volume de amostra de 1-2 mm, posicionado no anel mitral lateral. Foram determinadas as velocidades de pico da onda S (correspondente a sístole ventricular).

O débito cardíaco aórtico (DCAO) foi calculado pela seguinte fórmula: (área de seção transversal do trato de saída do VE em cm^2 x integral de tempo-velocidade (VTI) da via de saída do VE em cm x frequência cardíaca) / peso em quilogramas (kg), computando a área do trato de saída do VE, por sua vez, como (diâmetro do trato de saída do VE)² x 0,785.

3.4.2 Estudo da Deformação Miocárdica Ventrículo Esquerdo Pelo *Speckle Tracking* Bidimensional

Os segmentos do VE analisados foram os apicais, médios e basais da parede septal e lateral, obtidos pelo plano 4-câmaras, e os segmentos ântero-septal, anterior, lateral, posterior, inferior e septal obtidos pelo plano transversal.

O *frame rate* utilizado variou de 90 a 120 quadros/segundo. Os dados de imagem foram armazenados digitalmente no formato *cine-loop* para análise *off-line* usando uma estação de trabalho equipada com *software* XStrain (Esaote, Florence, Italia).

Após revisão, apenas os *cine-loops* com pelo menos três ciclos cardíacos consecutivos mensuráveis foram considerados válidos para o estudo. A borda endocárdica, desenhada pelo operador em um único quadro arbitrário, foi identificada como uma sequência de pontos. Um controle adaptativo foi executado pelo sistema, baseado na coerência espacial dos pontos gerados em relação aos pontos fixados pelo operador (anel mitral e ápice). Neste sistema, as curvas de *strain* e SR são geradas automaticamente. Os parâmetros obtidos pelo 2DSTE foram *strain* de pico sistólico e SR na sístole precoce, nos eixos longitudinal, radial e circunferencial. Parâmetros de deformação que refletem encurtamento miocárdico foram expressos como valores negativos e parâmetros que refletem espessamento ou alongamento foram expressos como valores positivos (Figuras 4, 5 e 6).

Grupo I

Grupo II

Grupo III

Figura 4 - Imagens representativas das aquisições das curvas de *strain* de pico sistólico longitudinal (SPSL) do VE através do plano apical 4-câmaras nos três grupos de estudo.

Figura 5 – Imagens representativas das aquisições das curvas de *strain* de pico sistólico radial (SPSR) do VE, através do plano transversal, nos três grupos de estudo.

Grupo I

Grupo II

Grupo III

Figura 6 – Imagens representativa das aquisições das curvas de *strain* de pico sistólico circunferencial (SPSC) do VE, através do plano transversal, nos três grupos de estudo.

3.5 Persistência do Canal Arterial hemodinamicamente significativo

Não existe consenso na literatura a respeito da definição de PCAhs. Sosenko *et al.*³⁹ mencionaram associação de sinais ou sintomas como hemorragia pulmonar, ou cardiomegalia e edema pulmonar, bem como insuficiência respiratória e/ou hipotensão arterial requerendo tratamento com vasopressores. McNamara e Sehgal⁴⁰ propuseram um sistema de estadiamento com uma comparação entre critérios clínicos e ecocardiográficos.

Os principais critérios ecocardiográficos de PCAhs citados na literatura incluem aumento da relação AE/AO de $\geq 1,4$ e fluxo diastólico ausente ou retrógrado na aorta descendente, fluxo diastólico ausente ou retrógrado na artéria mesentérica superior e / ou na artéria cerebral anterior, diâmetro de PCA moderado a grande ($\geq 1,5$ mm) no ponto mais estreito e fluxo intraductal pulsátil irrestrito.^{40,41}

Neste estudo, a definição de PCAhs foi estabelecida com base na presença de 3 ou mais dos seguintes critérios clínicos: sinais de descompensação respiratória (necessidade do uso de oxigênio ou aumento do suporte ventilatório), presença de sopro contínuo em borda esternal esquerda alta, precórdio hiperdinâmico e/ou pulsos amplos, oscilações de pressão arterial (diminuição da pressão média ou diastólica ou aumento da amplitude do pulso), hepatomegalia e sinais de insuficiência cardíaca congestiva na radiografia de tórax (cardiomegalia e/ou congestão pulmonar).^{41,12}

Já os critérios ecocardiográficos utilizados foram: diâmetro do canal maior que 1,5 mm, com fluxo direcionado da esquerda para direita, e relação AE/AO $\geq 1,4$. Adicionalmente, presença de pelo menos um dos seguintes padrões de fluxo sanguíneo: fluxo reverso diastólico na aorta descendente ou fluxo diastólico anterógrado na artéria pulmonar esquerda.⁴¹

3.6 Análise Estatística

A execução dos testes estatísticos foi realizada através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 13.0.

O teste-t Student foi usado para analisar variáveis contínuas com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para aquelas que não apresentavam distribuição normal.

As variáveis com distribuição contínua foram expressas como média $\pm$ desvio padrão ou mediana (valor mínimo - valor máximo). As distribuições das variáveis nominais foram expressas em seus valores absolutos, assim como frequências e/ou porcentagens.

Os dados foram comparados empregando-se a análise de variância unidirecional (ANOVA) para estabelecer as diferenças individuais entre os grupos. Nos casos em que a ANOVA mostrou uma diferença significativa entre os grupos, o teste de Tukey foi aplicado para descobrir quais grupos diferiam significativamente. O nível de significância foi estabelecido em cinco por cento ($P < 0,05$).

Para testar a reprodutibilidade intraobservador e interobservador das medidas de deformação (*strain* e SR) foram utilizados o teste de coeficiente de correlação intraclass e o teste de Bland-Altman.⁴²

O coeficiente de correlação interclasse também foi obtido sendo considerado satisfatório valor superior a 0.8.

Foram avaliados um subconjunto de 15 pacientes do grupo com PCA (sendo 8 com PCAhs e 7 com PCA sem repercussão hemodinâmica) e 15 pacientes do grupo sem PCA. A variabilidade intraobservador foi avaliada por um ecocardiografista pediátrico que realizou análise *off-line* com 6 semanas de intervalo para reduzir o viés de memória. Para avaliar a variabilidade interobservador, um segundo ecocardiografista pediátrico, sem conhecimento do estado clínico dos pacientes, examinou *off-line* os mesmos grupos de pacientes.

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e clínicos da população de estudo

Dos 150 RNPT inicialmente elegíveis, 65 foram excluídos devido a escores de APGAR ≤ 5 (n= 5), cardiopatias congênitas estruturais diferentes da PCA (n= 6), necessidade de suporte inotrópico (n= 15), hipertensão pulmonar grave (n= 15), morte dentro das primeiras 72 horas de vida (n= 20), arritmias (n= 4).

Dos 85 RNPT estudados, 20 pacientes também foram excluídos, sendo somente 3 (3,5%) devido à qualidade insatisfatória da imagem ecocardiográfica e os outros 17 por apresentaram interferências no traçado do eletrocardiograma, impedindo a leitura das medidas de deformação. As medidas de *strain* e SR foram, portanto, realizadas adequadamente em 65 indivíduos (76%), sendo 35 com PCA (21 com PCAhs e 14 com PCA sem repercussão hemodinâmica) e 30 sem PCA (Figura 7).

Figura 7 – Organograma representativo dos RNPT estudados.

Os dados demográficos e clínicos dos grupos estão apresentados na Tabela 1. A mediana da IG foi semelhante nos grupos de pacientes: Grupo I: 29 semanas (variando de 25 a 33 semanas); Grupo II: 30 semanas (variando de 27 a 33 semanas) e Grupo III: 31 semanas (variando de 24 a 34 semanas); $P = 0,07$. Da mesma forma, a média de peso ao nascimento não diferiu significativamente entre os grupos ($1,2\text{kg} \pm 0,4\text{kg}$; $1,3\text{kg} \pm 0,3\text{kg}$; $1,5\text{kg} \pm 0,4\text{kg}$, respectivamente); $P = 0,07$.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas seguintes variáveis estudadas: gênero ($P = 0,97$), escores de APGAR de 5 minutos ($P = 0,4$), frequência cardíaca ($P = 0,9$), pressão arterial sistólica ($P = 0,9$), ou pressão arterial média ($P = 0,2$).

A média dos valores da pressão arterial diastólica foi significativamente menor no Grupo I ($26 \pm 6\text{mmHg}$) em comparação com o Grupo II ($33 \pm 5\text{mmHg}$) e o Grupo III ($31 \pm 8\text{mmHg}$); $P = 0,007$.

As variáveis número de paciente que usaram surfactante, tempo de uso de oxigênio e pacientes com ventilação invasiva, apresentaram valores médios significativamente maiores no Grupo I quando comparados com os valores dos Grupos II e III; $P < 0,001$.

4.2 Avaliação Ecocardiográfica

4.2.1 Ecocardiograma Convencional

Os parâmetros ecocardiográficos convencionais estão apresentados na Tabela 2. Não observamos diferença estatisticamente significativa do tempo de avaliação ecocardiográfica entre os grupos: mediana de 48 h (variação de 26 h

a 69 h) no Grupo I, mediana de 43 h (variação de 27 h a 70 h) no Grupo II e mediana de 46 h (variação de 26 h a 60 h) no Grupo III; $P = 0,2$.

A média do diâmetro do PCA foi significativamente maior no Grupo I ($2,2 \text{ mm} \pm 0,4 \text{ mm}$) em comparação ao Grupo II ($1,2 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$); $P = 0,01$.

Os valores da mediana da FEVE e da média do ΔD mantiveram-se dentro dos valores de normalidade em todos os grupos e não houve diferença estatística entre eles ($P = 0,14$ e $P = 0,3$, respectivamente).

A mediana do DDVE mostrou aumento estatisticamente significativo no Grupo I: $15,5 \text{ mm}$ (variando de $9,5 \text{ mm}$ a $17,5 \text{ mm}$) em comparação com Grupo II: $13,7 \text{ mm}$ (variando de 9 mm a 14 mm); $P = 0,009$ e Grupo III: 12 mm (variando de 8 mm a 15 mm); $P = 0,008$.

De forma semelhante, valores médios da relação AE/AO também foram maiores no Grupo I ($1,6 \pm 0,2$) em comparação com Grupo II ($1,3 \pm 0,3$; $P = 0,02$) e Grupo III ($1,2 \pm 0,1$; $P = 0,01$).

As médias das medidas da onda S mantiveram-se dentro dos valores de normalidade em todos os grupos e não houve diferença estatística entre elas; $P = 0,93$.

Em relação ao DCAO, observou-se aumento estatisticamente significativo no Grupo I ($420 \pm 123 \text{ ml/kg/min}$) em relação ao Grupo II ($278 \pm 112 \text{ ml/kg/min}$; $P = 0,001$) e do Grupo I em relação ao Grupo III ($235 \pm 56 \text{ ml/kg/min}$; $P < 0,001$).

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos

Variável	Grupo I	Grupo II	Grupo III	P
Número de pacientes	21	14	30	-
IG (semanas)	29 (25 a 33)	30 (27 a 33)	31 (24 a 34)	0,07
Peso ao nascimento (kg)	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	1,5 ± 0,4	0,07
Gênero masculino/feminino	15/6	7/7	18/12	0,97
Escore de APGAR	8 ± 1,5	8 ± 1,1	8,4 ± 1,2	0,4
FC (BPM)	157 ± 17	150 ± 11	147 ± 16	0,9
PAS (mmHg)	61 ± 8	59 ± 7	66 ± 8	0,9
PAD (mmHg)	26 ± 6*	33 ± 5*	31 ± 8*	0,007
PAM (mmHg)	30 ± 5	32 ± 4	39 ± 7	0,2
Pacientes em uso de surfactante	17*	4*	5*	< 0,001
Duração do tempo de oxigenioterapia (dias)	40*	32*	25*	< 0,001
Ventilação invasiva (n)	14*	4*	9*	<0.001

Dados expressos com média ± SD ou mediana (intervalo); IG - idade gestacional; FC - frequência cardíaca; BPM – batimentos por minuto; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; PAM - pressão arterial média; n – número de pacientes.

*P < 0.05 entre Grupo I versus Grupo II e entre Grupo I versus Grupo III.

Tabela 2 – Parâmetros ecocardiográficos convencionais.

Parâmetros	Grupo I	Grupo II	Grupo III	P
Tempo de avaliação do ecocardiograma após nascimento (h)	48 (26 a 69)	43 (27 a 70)	46 (26 a 60)	0,20
Diâmetro PCA (mm)	2,2 ± 0,4	1,2 ± 0,2	-	0,01
FE (%)	75,0 (70,0 a 86,0)	74,0 (66,0 a 85,0)	73,0 (65,0 a 80,0)	0,14
ΔD (%)	37,0 ± 5,6	36,0 ± 7,4	35,0 ± 6,5	0,30
DDVE (mm)	15,5 (9,5 a 17,5)*	13,7 (9,0 a 14,0)*	12,0 (8,0 a 15,0)*	0,009*
Relação AE/AO	1,6 ± 0,2*	1,3 ± 0,3*	1,2 ± 0,1*	0,01*
TDI (onda S)	4,9 ± 1	4,6 ± 1,1	4,5 ± 0,84	0,93
DCAO (ml/kg/min)	420 ± 123*	278 ± 112*	235 ± 56*	0,001*

Valores expressos com N (%), média ± DP ou mediana (intervalo); PCA – persistência do canal arterial; FE – fração de ejeção; ΔD – fração de encurtamento; DDVE – diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; AE – átrio esquerdo; Ao – Aorta; DCAO – débito cardíaco aórtico; TDI – Doppler tecidual.

* P < 0,05% entre Grupo I versus Grupo II e Grupo I versus Grupo III.

4.2.2 Deformação Miocárdica do VE pelo 2DSTE

As medidas de *strain* e SR longitudinal, radial e circunferencial do VE em cada grupo estão apresentados na Tabela 3.

Com relação ao *strain* de pico sistólico longitudinal (SPSL), foram estabelecidas diferenças estatisticamente significativas entre as medianas do Grupo I: -19,0% (variando de -9,1% a -26,6%) e Grupo II: -15,3% (variando de -8,0% a -20,0%); P = 0,004, entre Grupo I e Grupo III: -12,7% (variando -7,0% a -18,0%); P < 0,001 e entre Grupo II e Grupo III; P = 0,007.

Os valores médios de *strain* de pico sistólico radial (SPSR) mostraram diferenças estatisticamente significativas entre Grupo I: $23,5\% \pm 10,0\%$ e Grupo II: $20,0\% \pm 8,1\%$; $P = 0,03$ e entre Grupo I: $23,5\% \pm 10,0\%$ e Grupo III: $18,0\% \pm 4,3\%$; $P = 0,005$. Em relação às medianas do *strain* de pico sistólico circunferencial (SPSC), foram estabelecidas diferenças estatisticamente significativas entre Grupo I: $-18,0\%$ (variando de $-10,0\%$ a $-31,0\%$) e Grupo II: $-15,9\%$ (variando de $-11,0\%$ a $-27,0\%$); $P = 0,002$, entre Grupo I e Grupo III: $-12,6\%$ (variando de $-12,0\%$ a $-24,8\%$); $P < 0,001$, assim como entre Grupo II e Grupo III; $P = 0,002$.

Os valores médios do SR de pico sistólico longitudinal (SRPSL) foram maiores no Grupo I: $-1,9s^{-1} \pm 0,4s^{-1}$ em comparação com os do Grupo II: $-1,4s^{-1} \pm 0,4s^{-1}$; $P = 0,005$, assim como entre os do Grupo I e do Grupo III: $-1,3s^{-1} \pm 0,2s^{-1}$; $P = 0,005$. Da mesma forma, as medianas de SR de pico sistólico radial (SRPSR) foram significativamente maiores no Grupo I: $2,9s^{-1}$ (variando de $1,0s^{-1}$ a $4,5s^{-1}$) quando comparados com Grupo II: $2,2s^{-1}$ (variando de $1,4s^{-1}$ a $4,2s^{-1}$) e Grupo III: $1,9s^{-1}$ (variando de $1,3s^{-1}$ a $3,6s^{-1}$); $P = 0,007$.

No que diz respeito aos valores médios de SR de pico sistólico circunferencial (SRPSC), diferenças estatisticamente significantes foram estabelecidas entre Grupo I: $-1,2s^{-1} \pm 0,6s^{-1}$ e Grupo II: $-1,8s^{-1} \pm 0,4s^{-1}$; $P = 0,005$, entre Grupo I e Grupo III: $-1,5s^{-1} \pm 0,38s^{-1}$; $P = 0,004$ e entre Grupo II e Grupo III; $P = 0,01$.

Tabela 3 – Medidas de *strain* e SR pelo 2DSTE.

Parâmetros	Grupo I	Grupo II	Grupo III	P
SPSL (%)	-19,0 (-9,1 a -26,6)*	-15,3 (-8,0 a -20,0)*#	-12,7 (-7,0 a -18,0)*#	< 0,001
SPSR (%)	23,5 ± 10,0*	20,0 ± 8,1*	18,0 ± 4,3*	0,04
SPSC (%)	-18,0 (-10,0 a -31,0)*	-15,9 (-11,0 a -27,0)*#	-12,6 (-12,0 a -24,8)*#	< 0,001
SRPSL (s ⁻¹)	-1,9 ± 0,4*	-1,4 ± 0,44*	-1,3 ± 0,21*	0,005
SRPSR (s ⁻¹)	2,9 (1,0 a 4,5)*	2,2 (1,4 a 4,2)*	1,9 (1,3 a 3,6)*	0,007
SRPSC (s ⁻¹)	-2,2 ± 0,6*	-1,8 ± 0,4*#	-1,5 ± 0,3*#	0,004

Valores expressos com N (%), media ± DP ou mediana (intervalo); SPSL – *strain* de pico sistólico longitudinal; SPSR – *strain* de pico sistólico radial; SPSC – *strain* de pico sistólico circunferencial; SRPSL – *strain rate* de pico sistólico longitudinal; SRPSR – *strain rate* de pico sistólico radial; SRPSC – *strain rate* de pico sistólico circunferencial.

* P< 0.05% entre Grupo I versus Grupo II e Grupo I versus Grupo III

P< 0.05% entre Grupo II versus Grupo III.

4.3 Viabilidade e Reprodutibilidade

Dos 85 RNPT elegíveis para o estudo, as medidas de *strain* e SR foram realizadas adequadamente em 65 pacientes (76%), sendo 35 RNPT com PCA e 30 RNPT sem PCA. Somente 3 pacientes (3,5%) foram excluídos devido à qualidade insatisfatória da imagem ecocardiográfica e 17 pacientes por apresentaram interferências no traçado do eletrocardiograma.

A reprodutibilidade foi testada pela análise da concordância intraobservador e interobservador das medidas de deformação, incluindo o percentual de viés,

95% dos limites de concordância e coeficiente de correlação intraclases.

Nenhum viés significativo foi observado para diferentes medidas, com limites restritos de concordância. A análise da reprodutibilidade dos parâmetros de *strain* e SR está apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 – Análise da reprodutibilidade inter e intraobservador do *strain* e SR

ANÁLISE INTEROBSERVADOR						
Variável	Coeficiente de Correlação Intraclases			Bland - Altman		
	Coeficiente	IC (95%)	P	Bias	IC (95%)	CCI
SPSL (%)	0,89	0,76 a 0,95	< 0,0001	0,77	0,23 (-0,73 a 2,33)	0,89
SPSR (%)	0,99	0,99 a 0,99	< 0,0001	-0,25	0,12 (-0,69 a 0,19)	0,98
SPSC (%)	0,95	0,89 a 0,97	< 0,0001	0,67	0,75 (-0,85 a 2,2)	0,95
SRPSL (s ⁻¹)	0,82	0,63 a 0,91	< 0,0001	-0,33	0,03 (-0,03 a 0,09)	0,82
SRPSR (s ⁻¹)	0,98	0,95 a 0,99	< 0,0001	-0,12	0,12 (-0,19 a 0,004)	0,98
SRPSC (s ⁻¹)	0,83	0,65 a 0,92	< 0,0001	0,03	0,03 (-0,03 a 0,09)	0,83
ANÁLISE INTRA OBSERVADOR						
Variável	Coeficiente de Correlação Intraclases			Bland - Altman		
	Coeficiente	IC (95%)	P	Bias	IC (95%)	CCI
SPSL (%)	0,88	0,74 a 0,94	< 0,0001	0,71	0,47 (-0,79 a 2,22)	0,88
SPSR (%)	0,99	0,99 a 0,99	< 0,0001	-0,25	-0,09 (-0,07 a 0,20)	0,99
SPSC (%)	0,95	0,90 a 0,98	< 0,0001	0,69	0,50 (-0,87 a 2,25)	0,95
SRPSL (s ⁻¹)	0,84	0,67 a 0,92	< 0,0001	-0,04	0,01 (-0,07 a 0,02)	0,84
SRPSR (s ⁻¹)	0,96	0,92 a 0,98	< 0,0001	-0,23	-0,30 (-0,09 a 0,04)	0,96
SRPSC (s ⁻¹)	0,92	0,83 a 0,96	< 0,0001	0,02	-0,06 (-0,03 a 0,1)	0,92

SPSL - *strain* de pico sistólico longitudinal; SPSR - *strain* de pico sistólico radial; SPSC - *strain* de pico sistólico circunferencial; SRPSL - *strain rate* de pico sistólico longitudinal; SRPSR - *strain rate* de pico sistólico radial; SRPSC - *strain rate* de pico sistólico circunferencial; IC – intervalo de confiança; CCI - Coeficiente de correlação interclasses.

5 DISCUSSÃO

Diferentemente da maioria dos trabalhos publicados na literatura, em que as medidas da deformação miocárdica em RNPT foram realizadas a partir do terceiro dia de vida ⁴³⁻⁴⁶ e que incluíram no grupo controle tanto pacientes com PCA sem repercussão hemodinâmica e paciente sem PCA ^{19;23;45}, a população estudada foi constituída por três grupos seletos de prematuros com IG ≤ 34 semanas, excluindo-se os principais fatores que poderiam influenciar na função miocárdica desses pacientes. Além disso, nenhum deles foi submetido a qualquer terapia medicamentosa ou cirurgia durante o período de realização dos exames ecocardiográficos.

Os pacientes estudados não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação à IG, peso ao nascimento, gênero e escores de APGAR, ratificando uma homogeneidade dos grupos.

Observou-se nos RNPT com PCAhs uma maior incidência de uso de surfactante, maior duração do tempo de oxigênio-terapia e de ventilação mecânica invasiva. O que se justifica devido ao hiperfluxo pulmonar, impor pressão sistêmica ao leito vascular pulmonar, levando à congestão pulmonar e ao agravamento da função respiratória, já prejudicada pela própria prematuridade. Esses fatores provocam sobrecarga intersticial, difusão de proteínas no leito alveolar, com risco de edema e diminuição da complacência pulmonar. A presença de edema intersticial e alveolar, por sua vez, inibe a ação do surfactante, agravando o estresse respiratório.

Também foram encontrados valores significativamente maiores nas medidas de DDVE, relação AE/AO e DCAO nos RNPT com PCAhs. Essas diferenças observadas são devidas a pré-carga e pós-carga substancialmente mais elevadas no grupo com PCAhs.

Vale ressaltar que o DCAO depende da pré-carga, da pós-carga, da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca. Na presença de PCAhs, o desvio de sangue da esquerda para a direita aumenta o retorno venoso da circulação pulmonar para o AE, aumentando assim a pré-carga do VE, com consequente aumento do seu volume diastólico final. Porém, na presença de um

PCA, o fluxo da esquerda para a direita não participa do fluxo sistêmico efetivo (conceito de roubo de fluxo do PCA).⁴⁷

Além disso, no cenário pós-natal, a resistência do leito vascular é baixa nas circulações pulmonar e sistêmica, reduzindo a pós-carga do VE e aumentando o volume sistólico. Noori *et al.*⁴⁸ e El-Khuffash *et al.*⁴⁹, também demonstraram valores mais elevados de DCAO em neonatos com PCAhs, assim como neste estudo.

Os três grupos estudados apresentaram valores médios e de medianas das variáveis FEVE, ΔD e onda S no anel lateral mitral pelo DTI dentro da normalidade e sem diferenças estatísticas, comprovando que os grupos apresentavam função sistólica do VE preservada.

O presente estudo mostrou que RNPT com PCAhs apresentaram valores significativamente maiores de *strain* e SR determinados pelo 2DSTE quando comparados com os com PCA sem repercussão hemodinâmica e com os sem PCA. As diferenças observadas provavelmente são devidas a pré-carga e pós-carga substancialmente mais altas na presença de PCAhs. De Waal *et al.*⁴³ mostraram parâmetros longitudinais de deformação consistentemente mais elevados nos lactentes com PCA > 1,5 mm. El Khuffash *et al.*⁴⁹ e Levy *et al.*⁵⁰ também observaram que a deformação miocárdica do VE também foi maior nos RNPT com PCAhs. De forma semelhante ao nosso estudo, Castaldi *et al.*³² avaliaram RNPT nas primeiras horas de vida e também observaram maiores valores de *strain* longitudinal em RNPT com PCA, o que atribuiu a um estado hiperdinâmico, mostrando que a deformação pode ser influenciada pela pré-carga.³²

Além disso, El-Khuffash *et al.*⁴⁹, Amoogzar *et al.*⁵¹ e Kang *et al.*⁴⁷ documentaram uma redução significativa nos valores globais do *strain* sistólico longitudinal imediatamente após a ligadura do PCA, ocasionado, provavelmente, pela redução substancial da carga volêmica do VE e aumento da resistência vascular sistêmica.

No nosso estudo, os valores de *strains* e SR circunferencial e radial também foram significativamente maiores em RNPT com PCAhs. A lei de Laplace afirma que a tensão na parede do miocárdio é diretamente dependente das pressões do VE e do raio dividido pela espessura da parede livre do ventrículo.⁵²

Nos pacientes com PCA sem repercussão hemodinâmica ou sem PCA, como a pré-carga é menor, a tensão na parede miocárdica e o raio do VE são menores, fenômenos que levam à uma menor força (*strain*) de contração das fibras circunferenciais.

A comparação dos valores absolutos das medidas da deformação miocárdica em prematuros com os estudos publicados na literatura é de difícil análise, devido a diferenças nas metodologias empregadas por cada estudo, como por exemplo, o uso de TDI ou 2DSTE, assim como alguns aspectos técnicos da própria aquisição das imagens pelo *speckle tracking*. Além disso, diferenças nos sistemas de ultrassom, *software* de rastreamento e *frame rate* utilizados podem influenciar nos resultados da medição da deformação miocárdica pelo 2DSTE.⁵³⁻⁵⁶

Observa-se também uma heterogeneidade na metodologia dos estudos publicados na literatura, principalmente quanto a IG dos prematuros estudados, o tempo em que foram realizados os exames ecocardiográficos, a presença ou não de PCA, bem como o uso de drogas vasoativas^{56,57}, como pode ser visualizado resumidamente na tabela 5. Daí a grande importância em se analisar os parâmetros de deformação miocárdica entre grupos mais homogêneos como os apresentados por nosso trabalho.

A variação intraobservador e interobservador foi satisfatória para os parâmetros de deformação miocárdica do VE analisados, reforçando que a medida do *strain* e SR pelo 2DSTE é uma ferramenta viável para a detecção de alterações na deformidade miocárdica em RNPT com IG ≤ 34 semanas. Entretanto existe uma falta de padronização na aquisição das imagens através 2DSTE nos pacientes prematuros, como foi demonstrado em estudos prévios, o que pode afetar os valores das medidas da deformação miocárdica derivadas por esta técnica, já referido anteriormente.⁵³⁻⁵

Tabela 5 – Comparação dos valores de SPSL e SRPSL entre estudos empregando diferentes metodologias

Estudo	Ano	N	IG (Sem)	Peso (kg)	Tempo do eco	Presença de PCA	Software	FR	SPSL (%)	SRPSL (s ⁻¹)
El-Khuffash ⁴⁹	2012	19	24 – 30	0,750 (0,600 – 0,810)	GI) pré-operatório PCA GII) 1h PO PCA GIII) 18h PO PCA	Sem e com PCA	EchoPAC	80-100	GI) -19,7 (± 3,8) GII) -11,5 (± 3,5) GIII) -15,1 (± 2,9)	-
Elkiran ⁵⁷	2014	32	36 – 37	2,5 (± 0,2)	1-3 dias	-	X Strain	50-75	-10,4% (± 2,8)	-1,11 (± 0,2)
De Wall ⁴⁴	2014	51	24 – 31	1,0 (± 0,3)	10 (11) dias	Sem e com PCA < 1,5mm	Tomtec	30	-18,7% (± 2,6)	-1,73 (± 0,28)
Hirose ¹⁹	2015	30	27 (±1,2)	1,1 (± 0,2)	28,2 (0,5) dias	Sem e com PCA discreto	EchoPAC	-	-16,0 (± 3,3)	-1,63 (± 0,26)
Schubert ²³	2016	25	27,7 (± 1,2)	1,153 (± 258)	-	Sem e com PCA	EchoPAC	187	-17,9 (± 2,5)	-2,33 (-2,9 a -2,1)
De Wall ⁴⁵	2017	GI) 30 GII) 77	< 30	-	3 dias	GI) PCA >1,5mm GII) PCA <1,5mm e sem PCA	Tomtec	90-110	GI) -23,4 (± 2,3) GII) -21,2 (± 2,1)	-2,5 (± 0,3)
Castaldi ³²	2018	39	≤ 39	1,318 (± 0,485)	96h de vida	sem e com PCA	EchoPAC	60-100	-19 (± 3,1)	-
Almeida	2019	GI) 21 GII) 14 GIII) 30	≤ 34	1,3 (± 0,4)	24-72h de vida	GI) PCAhs GII) PCA sem RH GIII) Sem PCA	X Strain	90-120	GI) -19 (-9 a -26,6) GII) -15,3 (-8 a -20) GIII) -12,7 (-7 a -18)	I) -1,9 (± 0,40) II) -1,4 (± 0,44) III) -1,3 (± 0,21)

N - número de pacientes; IG – idade gestacional; Sem – semanas; PCA – persistência de canal arterial; FR – frame rate; SPSL – strain de pico sistólico longitudinal; G - grupo; PO – pós-operatório; PCAhs - persistência de canal arterial hemodinamicamente significante

6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Ao se realizar o ecocardiograma em RNPT é importante ressaltar as dificuldades e desafios associados a execução do exame. Alguns prematuros muito pequenos, podem apresentar-se com janelas ecocardiográficas limitadas, particularmente se estiverem em ventilação mecânica; além de estarem agitados e com frequência cardíaca elevada pelo fato de não estarem sobre o efeito de sedação.

Este estudo não avaliou a deformação do ventrículo direito, embora a análise desse parâmetro devesse melhorar nosso entendimento sobre a fisiopatologia da PCA no RNPT. Também não avaliou o efeito terapêutico e o prognóstico do tratamento do PCA na deformação do VE.

As medidas de deformações miocárdicas regionais (de determinados segmentos) realizadas neste estudo podem ser mais limitadas quando comparadas com as medidas de deformações miocárdicas globais (de todos os segmentos).

A frequência de emissão de ultrassom é um fator determinante da definição da imagem ecocardiográfica. Por isso, em RN, principalmente em RNPT, a frequência ideal do transdutor seria entre 8 e 12 MHz. Utilizamos em nosso trabalho um transdutor com frequências um pouco mais baixas (5-7,5MHz). Acreditamos, entretanto que a utilização de transdutores com frequências menores, com consequente taxas de quadros por minuto maiores, deva ter colaborado para aumentar a sensibilidade de captura dos marcadores acústicos. Prova disso foi a baixa taxa de pacientes excluídos (apenas 3) por qualidade inadequada de traçados de *strain* e SR.

Assim como em outros estudos dessa natureza, a investigação também foi restrita a um pequeno número de pacientes em cada grupo. Entretanto, acredita-se que essas medidas de deformação miocárdica podem ser úteis na identificação e no manejo precoce de RNPT com PCAhs, embora pesquisas adicionais, com um maior número de pacientes, sejam claramente necessárias para corroborar essa impressão.

7 CONCLUSÕES

As medidas de *strain* e SR de pico sistólico longitudinal, radial e circunferencial, realizadas pelo 2DSTE em RNPT com IG $\leq$ 34 semanas, entre 24 e 72 horas de vida e sem intervenções medicamentosas, são significativamente maiores naqueles com PCAhs, possivelmente como forma de compensar a sobrecarga de volume do VE imposta pela PCA.

O presente estudo comprovou que a análise da deformação miocárdica através da técnica de 2DSTE nesta população estudada foi viável e reprodutível, mesmo com o uso do transdutor de frequência 5-7,5MHz, uma vez que as observações intra e interobservador foram satisfatórias.

8 REFERÊNCIAS

1. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M, Hansen G, de Leeuw R, Lenoir S, et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. *Lancet*. 2000; 355(9221):2112-8.
2. Khan RA, Burgoyne L, O'Connell MP, Dempsey EM. Resuscitation at the limits of viability - an Irish perspective. *Acta Paediatr*. 2009; 98(9):1456-60.
3. Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95(4): F 234-40.
4. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPIcure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. 2000;106(4):659-71.
5. Capuruço C, Mota C. Patência do canal arterial no recém-nascido prematuro: revisão do diagnóstico e tratamento. *Nascer e Crescer* 2014; 23 (4): 201-6.
6. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis*. 201; 104: 578-85.
7. Visconti LF, Morhy SS, Deutsch AD, Tavares GMP, Wilberg TJM, Rossi FS. Clinical and echocardiographic characteristics associated with the evolution of the ductus arteriosus in the neonate with birth weight lower than 1.500g. *Einstein* 2013; 11 (3): 317-23.
8. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, Koch J, Ramaciotti C. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol*. 2010; 30 (8): 535–9.
9. Sehgal A, Coombs P, Tan K, McNamara PJ. Spectral Doppler wave forms in systemic arteries and physiological significance of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2011; 31(3):150-6.

10. Parikh R, Negrine RJ, Chikermane A, Rasiah SV, Ewer AK. Assessment of myocardial function in preterm infants with patent ductus arteriosus using tissue Doppler imaging. *Cardiol Young*. 2015; 25 (1): 70-5.
11. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr*. 2013; 162 (6): 1100-6.
12. Zonnenberg I; De Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*. 2012; 101: 247–51.
13. Clyman R, Noori S. The very low birth wight neonate with hemodynamically significant ductus arteriosus during the first postnatal week. In: Kleinman CS & Seri I. *Hemodynamics and Cardiology: Neonatology questions and controversies*. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia EUA; 2012. P. 3-27.
14. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev*. 2009; 85 (3): 147–9.
15. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90(5):419-22.
16. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr*. 2011; 100 (2): 231-5.
17. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Saraste M, Tuominen J, Välimäki I. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: A prospective follow-up study. *J Pediatr*. 2001; 139(4):539-45.

18. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr*. 2009; 168 (8): 907-14.
19. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, Al-Rajaa N, Boom JVD, Savard W et al. Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28: 302-8.
20. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Principles of developmental cardiovascular physiology and pathophysiology. In: Kleinman CS & Seri I. Hemodynamics and Cardiology: Neonatology questions and controversies. 2nd ed. Elsevier, Philadelphia EUA; 2012.p: 3-27.
21. Barlow AJ, Ward C, Webber SA, Sinclair BG, Potts JE, Sandor GG. Myocardial contractility in premature neonates with and without patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol*. 2004; 25 (2):102-7.
22. Arlettaz R; Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2017 Jun 21;5:147.
23. Schubert U, Muller M, Abdul-Khaliq H, Norman M. Preterm birth is associated with altered myocardial function in infancy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016; 29 (7): 670-678.
24. Nasu Y, Oyama K, Nakano S, Matsumoto A, Soda W, Takahashi S, et al. Longitudinal systolic strain of the bilayered ventricular septum during the first 72h of life in preterm infants. *J Echocardiogr*. 2015; 13: 90-9.
25. Sehgal A, Tran H, Carse E. Doppler manifestations of ductal steal: role in decision making. *Eur J Pediatr*. 2011; 170 (6): 795-8.

26. Poon CY, Edwards JM, Joshi S, Kotecha S, Fraser AG. Optimization of myocardial deformation imaging in term and preterm infants. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12: 247-54.
27. Levy PT, Machefsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference ranges of left ventricular strain measures by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(3): 209-25.
28. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestol K, Stoylen A, Fugelseth D. Myocardial function in premature infants: a longitudinal observation study. *BMJ Open.* 2013; 25; 3 (3).
29. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglio E, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovascular Ultrasound.* 2009, 7:8.
30. El-Khuffash AF, McNamara PJ. The patent ductus arteriosus ligation decision. *J Pediatr.* 2011;158 (6):1037-8.
31. Noori S, Seri I. Treatment of the patent ductus arteriosus: when, how, and for how long? *J Pediatr.* 2009; 155: 774-6.
32. Castaldi B, Bordin G, Favero V, Nardo D, Previati F, Salvadori S et al. Early modifications of cardiac function in preterm neonates using speckle tracking echocardiography. *Wiley Echocardiography.* 2018; 35:849-854.
33. Gilmar G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and Strain: A step-by-step Approach to image and Data Acquisition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 1011-20.

34. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:277-313.
35. Del Castillo JM, Herszkowicz N, Ferreira C. Speckle Tracking – A contratilidade miocárdica em sintonia fina. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovas*. 2010; 23 (3): 46-54.
36. Weidemann F, Eyskens B, Jamal F, Mertens L, Kowalski M, D'HoogeJ, et al. Quantification of Regional Left and Right Ventricular Radial and Longitudinal Function in Healthy Children Using Ultrasound-Based Strain Rate and Strain Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002, 15 (1): 20-8.
37. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 1057-78.
38. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 1413-30.
39. Sosenko IRS, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012; 160:929–35.

40. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92:F424–7.
41. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, Koch J and Ramaciotti C; Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol.* 2010; 30 (8): 535–9.
42. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 1: 307-10.
43. De Waal K, Phad N, Lakkundi A, Tan P. Cardiac function after the immediate transitional period in very preterm infants using speckle tracking analysis. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37: 295-303.
44. De Waal K, Lakkundi A, Othman F. Speckle tracking echocardiography in very preterm infants: feasibility and reference values. *Early Hum Dev.* 2014; 90 (6): 275-9.
45. De Wall K, Phad N, Collins N, Boyle A. Cardiac remodeling in preterm infants with prolonged exposure to a patent ductus arteriosus. *Congenit Heart Dis.* 2017; 12(13): 364-372.
46. De Wall K, Phad N, Collins N, Boyle A. Myocardial function during bradycardia events in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2016; 98: 17-21.
47. Kang SJ, Cho YS, Hwang SJ, Kim HJ. Outcomes of left ventricular function according to treatment response for a patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Cardiovasc ultrasound.* 2017; 25 (4): 131-7.
48. Noori S, Fiedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infant. *J Pediatr.* 2007; 150 (6): 597-602.

49. El-Khuffash AF, Jain A, Dragulescu A, McNamara PJ, Mertens L. Acute changes in myocardial systolic function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: A tissue Doppler and myocardial deformation study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012; 25(10):1058-67.
50. Levy PT, EL-Khuffash A, Patel MD, Breatnach CR, James AT, Sanchez AA, et al. Maturation patterns of systolic ventricular deformation mechanics by two-dimension speckle-tracking echocardiography in preterm infants over the first year of age. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017; 30: 685-98.
51. Amoogzar H, Shakiba AM, Derakhshan D, Ajami G, Cheriki S, Borzouee M, et al. Evaluation of left ventricular function by tissue Doppler and Speckle-derived strain rate echocardiography after percutaneous ductus closure. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36: 219-25.
52. Baylen BG, Ogata H, Ikegami M, Jacobs H, Kobe A, Emmanouilides GC. Left ventricular performance and contractility before and after volume infusion: A comparative study of preterm and full term newborn lambs. *Circulation*. 1986; 73: 1042-49.
53. Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AM, Barends M, Van Dijk A, Feuth T, De Korte C, et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24(6):625–36
54. Joshi S, Edwards JM, Wilson DG, Wong JK, Kotecha S, Fraser AG. Reproducibility of myocardial velocity and deformation imaging in term and preterm infants. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11: 44-50.
55. Hecker T, Swan A, McLeod A, Sinhal S, Joseph M, Perry R. Feasibility and Reproducibility of Left Ventricular Longitudinal Strain Measurements in Pre-Term Babies using Two Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Heart Hum Cir*. 2016; 25 (2): S231-S232.
- .

56. Sanchez AA, Levy PT, Sekarski TJ, Hamvas A, Holland MR, Singh GK. Effects of frame rate on two-dimensional speckle tracking-derived measurements of myocardial deformation in premature infants. *Echocardiography*. 2015; 32(5):839-47
57. Elkiran O, Karakurt C, Kocak G, Karadag A. Tissue Doppler, strain, and strain rate measurements assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy newborns and infants. *Cardiol Young*. 2014; 24 (2): 201-11.

9 ANEXOS

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11/05/2011, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0250/11**, intitulado: **"O ECOCARDIOGRAMA PODE PREDIZER A EVOLUÇÃO DO CANAL ARTERIAL EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS?"** apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA E ONCOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Samira Saady Morhy**

Pesquisador (a) Executante: **Kellen Freitas Silva**

CAPPesq, 11 de Maio de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0250/11

Título: O ECOCARDIOGRAMA PODE PREDIZER A EVOLUÇÃO DOCANAL ARTERIAL EM RECÉM NASCIDOS PREMATUROS?

Pesquisador Responsável: José Lazaro de Andrade

Pesquisador Executante: Kellen Freitas Silva

Departamento: RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA ad-referendum** em 10/10/2013, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 24/08/13 - Mudança de Pesquisador Responsável de Samira Saady Morhy, para José Lazaro de Andrade

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 466/12, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 10 de Outubro de 2013

PROF. DR. LUIZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0250/11

Título: Estudo da deformação Miocárdica do Ventrículo esquerdo pelo Speckle Tracking bidimensional em recém-nascidos prematuros

Pesquisador Responsável: José Lazaro de Andrade

Pesquisador Executante: Kellen Freitas Silva

Disciplina: Radiologia

Departamento: RADIOLOGIA E ONCOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 06/08/2014, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• **Carta datada de 15/07/2014 - Solicitação de mudança de título para " Estudo da deformação Miocárdica do Ventrículo esquerdo pelo Speckle Tracking bidimensional em recém-nascidos prematuros".**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

CAPPesq, 06 de Agosto de 2014

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: O Ecocardiograma Pode Predizer a Evolução do Canal Arterial em Recém Nascidos Prematuros?

2. PESQUISADOR : Kellen Freitas Silva de Almeida

CARGO/FUNÇÃO: Médica

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 118.231

UNIDADE DO HCFMUSP: Ecocardiografia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

1- **Objetivo do estudo:** Os recém – nascidos prematuros têm grandes chances de apresentar o canal arterial persistente, que chamamos de PCA. Na vida intra-uterina, este

canal deve ficar aberto, pois desvia o sangue que iria para os pulmões para a placenta, que é o local em que o feto recebe oxigênio.

Normalmente, este canal deve fechar nas primeiras 48 horas após o nascimento e, se não fechar, o bebê pode apresentar insuficiência cardíaca.

O ecocardiograma é o método de escolha para o diagnóstico de PCA, porém ainda não tem um resultado que indique se este canal irá fechar espontaneamente ou se vai precisar de tratamento.

Por isto, realizaremos o ecocardiograma em todos os recém – nascidos, e acompanharemos a evolução, com o objetivo de verificar se há algum sinal que possa prever o fechamento ou não do canal arterial.

2 – Descrição do ecocardiograma: este exame é um ultrassom do coração, que permite identificar todas as estruturas cardíacas e função do coração. É um exame não invasivo, indolor, sem risco, que é utilizado rotineiramente em bebês e crianças.

3 – Benefícios para o participante: o principal benefício é que será diagnosticada a presença ou não do canal arterial, e será monitorizado o tratamento proposto.

4 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a *Dra. Kellen Freitas da Siva de Almeida*, que pode ser encontrado no Instituto de Radiologia do HCFMUSP: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, Telefone: 3069-6144. Qualquer consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

5- Garantias:

- Liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- Direito de confidencialidade: As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas;
- Direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas, se houver dano pessoal, causado pela realização do ecocardiograma.

6 – **Não há despesas pessoais** para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

7 – Os dados e o material coletado serão usados somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “O Ecocardiograma Pode Predizer a Evolução do Canal Arterial em Recém Nascidos Prematuros?”

Eu discuti com o Dr. Dra. Kellen Freitas da Siva de Almeida sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

----- Data ____/____/____

Assinatura do
paciente/representante
legal

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável Data ____ / ____ / ____
pelo estudo

FICHA PROTOCOLO

1 - DADOS CLÍNICOS

Nome:

Registro:

DN:

IG:

APGAR:

Gênero

Peso atual:

Estatura:

PA:

FC:

FR:

Pulso:

Ictus:

- **Características maternas**

- 1) Pré-natal;
- 2) Uso de corticóide antenatal;
- 3) Tipo de parto

- **Morbidades associadas:**

- 1) doença de membranas hialinas
- 2) uso de surfactante - idade da primeira dose de surfactante;
- 3) tempo de ventilação mecânica;
- 4) tempo de CPAP;
- 5) tempo total de uso de oxigênio;
- 6) hemorragia intracraniana;
- 7) enterocolite necrozante;
- 8) displasia broncopulmonar (dependência de oxigênio com 36 semanas de IG)
- 9) Sepses

- **Radiografia de torác:**

- **Drogas vasoativas:**

2 - DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

Data da realização:

- 1) Forame oval: S () N ()
- 2) Comunicação interatrial: S () N ()
- 3) Diâmetro Canal arterial :
- 4) Diâmetro AE/AO:
- 5) Medidas VE:
- 6) Diâmetro Ao desc:
- 7) Fluxo em aorta descendente - se holodiastólico - VTI:
- 8) Diâmetro da artéria pulmonar direita:
- 9) Diâmetro da artéria pulmonar esquerda:
- 10) VTI artéria pulmonar:
- 11) VTI aórtico:
- 12) VTI da artéria pulmonar direita:
- 13) VTI da artéria pulmonar esquerda:
- 14) Doppler Tecidual: Septo: E': A': S:
Parede lateral VE: E': A': S:
- 15) Diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo:
- 16) Diâmetro da via de saída do ventrículo direito:
- 17) Doppler convencional mitral:
- 18) Débito cardíaco aórtico
- 19) Débito cardíaco pulmonar
- 20) *Strain* longitudinal
- 21) *Strain* radial
- 22) *Strain* circunferencial
- 23) *Strain rate* longitudinal
- 24) *Strain rate* radial
- 25) *Strain rate* circunferencial