

Meive Santos Furtado

**Avaliação ecocardiográfica por speckle tracking tridimensional
em pacientes com cirrose hepática não - alcoólica**

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 Lazaro de Andrade

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

Furtado, Meive Santos

Avaliação ecocardiografica por speckle tracking tridimensional em pacientes com cirrose hepática não - alcoólica / Meive Santos Furtado. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Radiologia.

Orientador: José Lázaro de Andrade.

Descritores: 1.Cirrose hepática 2.Fibrose 3.Doença hepática 4.Cardiomiopatas 5.Ecocardiograma tridimensional 6.Strain tridimensional

USP/FM/DBD-419/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Na batalha da vida eu nunca perco, eu ganho ou aprendo”

Leila Pereira

***Dentre os dez, somente um deles, quando viu que estava curado, voltou, louvando a Deus em
alta voz.***

Lucas 17:15

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai, José Alberto Furtado (*in memoriam*) e à minha mãe, Maria do Rosário Santos Furtado, que de maneira amorosa me ensinaram a caminhar e, acima de tudo, exemplares em suas vidas, me deram limites e disciplina, autonomia e coragem para sair em busca dos meus sonhos. Meu eterno agradecimento e admiração.

AGRADECIMENTOS

A Deus por minha vida, às minhas irmãs, Fabrícia, Lílian, cunhado Cléber, e sobrinhos José Alberto, Maria Fernanda, João, Lulu que sempre me apoiaram.

À minha família estendida Santos Furtado, de muitos e maravilhosos exemplos, e aos amigos de caminhada.

A presente dissertação de doutorado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio de várias pessoas.

De forma muito especial, agradeço ao meu orientador, Doutor José Lazaro de Andrade, por toda a paciência, empenho e objetividade com que sempre me orientou neste trabalho. Muito obrigada por me corrigir quando necessário, sem nunca me desmotivar.

Agradeço, com carinho, aos meus colegas do Laboratório de Ecocardiografia do Instituto de Radiologia da USP: Amanda Kimura, Ana Clara Rodrigues, Dalton Barros e Ingrid Kowatsch, cujo apoio e motivação estiveram presentes desde o começo.

Agradeço de coração aos nobres colegas do Serviço de Ecocardiografia do Hospital Sírio-Libanês que me inspiram o tempo todo, pela competência técnica e acadêmica.

Agradeço à secretaria de Pós-Graduação do InRad, na pessoa de Lia Mello, que com sua orientação e paciência me fizeram valer.

Meu agradecimento profundo é dedicado a uma pessoa, meu esposo Acácio Cardoso. Sempre apoiando e fazendo acreditar que chegaria nesta gratificante etapa. Este período, como em outros momentos de nossas vidas, me mostrou a verdade sobre nosso relacionamento, de que juntos somos mais fortes e capazes.

Gostaria de agradecer e dedicar este trabalho também aos meus filhos, Manuela e Antônio que, embora não tivessem conhecimento disto, iluminaram de maneira especial os meus pensamentos.

Agradeço imensamente aos pacientes que colaboraram de forma espontânea e que sempre nos trazem grandes lições de vida e sabedoria.

NOMALIZAÇÃO 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. Divisão 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 Documentação; 2011.

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

Sumário

LISTAS

ABREVIATURAS

FIGURAS

TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

| | | |
|-----|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 1.1 | Considerações gerais sobre a cirrose hepática..... | 2 |
| 1.2 | Cardiomiopatia cirrótica..... | 3 |
| 1.3 | Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia..... | 5 |
| 1.4 | Hipótese..... | 10 |
| 2. | OBJETIVOS..... | 11 |
| 3. | MÉTODOS..... | 13 |
| 3.1 | Tipo do estudo..... | 14 |
| 3.2 | População do estudo..... | 14 |
| 3.3 | CrITÉRIOS de inclusão..... | 14 |
| 3.4 | CrITÉRIOS de exclusão..... | 15 |
| 3.5 | Delineamento do estudo..... | 16 |
| 3.6 | Ecocardiograma bidimensional convencional..... | 17 |
| 3.7 | Ecocardiograma tridimensional..... | 19 |
| 3.8 | Análise estatística..... | 21 |
| 4. | RESULTADOS..... | 23 |
| 4.1 | Dados demográficos e clínicos das populações do estudo..... | 24 |
| 4.2 | Perfil clínico dos grupos de cirróticos..... | 24 |
| 4.3 | Parâmetros ecocardiográficos bidimensionais..... | 26 |
| 4.4 | Análise pelo ecocardiograma tridimensional..... | 30 |
| 5. | DISCUSSÃO..... | 34 |
| 6. | LIMITAÇÕES..... | 41 |
| 6. | CONCLUSÕES..... | 43 |
| 6. | REFERÊNCIAS..... | 45 |
| | APÊNDICES | |

LISTAS

ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| AT | <i>area tracking</i> |
| CAPPesq | Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP |
| CC | cardiomiopatia cirrótica |
| C-FR | cirróticos com fatores de risco cardiovascular |
| CH | cirrose hepática |
| C-SFR | cirróticos sem fatores de risco cardiovascular |
| DAE | diâmetro do átrio esquerdo |
| DD | disfunção diastólica |
| DDVE | diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo |
| DSVE | diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo |
| F | feminino |
| FC | frequência cardíaca |
| FEVE | fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Simpson) |
| FEVE 3D | fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Tridimensional) |
| FRC | fatores de risco cardiovascular |
| IC | índice cardíaco |
| ICC | insuficiência cardíaca congestiva |
| IMC | índice de massa corporal |
| MELD | <i>Model for End-stage Liver Disease</i> |
| MVE-3D | massa do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma tridimensional |
| MVEI | massa do ventrículo esquerdo indexada |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| onda A | velocidade de pico da contração atrial |
| onda a' | medida, pelo Doppler tecidual, da velocidade miocárdica máxima das ondas de enchimento tardio |
| onda E | velocidade de pico do enchimento ventricular esquerdo |
| onda e' | medida, pelo Doppler tecidual, da velocidade miocárdica máxima das ondas de enchimento rápido |
| onda s' | medida pelo Doppler tecidual da velocidade de deslocamento miocárdico na sístole |
| PAD | pressão arterial diastólica |
| PAS | pressão arterial sistólica |
| PP | parede posterior |

| | |
|---------|---|
| RNI | relação normatizada internacional |
| SC | <i>strain</i> circunferencial |
| SL | <i>strain</i> longitudinal |
| ST2D | <i>speckle tracking</i> bidimensional |
| ST3D | <i>speckle tracking</i> tridimensional |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TD | tempo de desaceleração da onda E |
| VD | ventrículo direito |
| VDVE | volume diastólico do ventrículo esquerdo |
| VE | ventrículo esquerdo |
| Vol AE | volume do átrio esquerdo |
| Vol AEI | volume indexado do átrio esquerdo |
| VRT | velocidade do jato de regurgitação tricúspide |
| VSVE | volume sistólico do ventrículo esquerdo |

FIGURAS

- Figura 1 - Padrão de *speckle* dentro de uma região de interesse, identificado em um quadro e rastreado na sequência. Ao repetir esse processo para múltiplos blocos ao longo do ciclo cardíaco, o movimento entre dois quadros sucessivos pode ser estimado 6
- Figura 2 - Representação esquemática da contração do ventrículo esquerdo avaliada pelos planos: longitudinal, circunferencial e radial 7
- Figura 3 - Representação esquemática da avaliação de deformação miocárdica. *Area tracking*, que é a resultante vetorial entre os planos longitudinal e circunferencial, e avalia a variação percentual na superfície endocárdica 8
- Figura 4 - Fluxograma do estudo dos pacientes com cirrose hepática e controles..... 17
- Figura 5 - Os contornos do endocárdio e do epicárdio são mapeados automaticamente e decodificados por cores após aquisição de uma única imagem apical 4-câmaras 21
- Figura 6 - Gráfico em curvas de porcentagens de deformação, diferenciados por cor para cada segmento miocárdico 21
- Figura 7 - Características clínicas dos grupos de cirróticos do estudo 25
- Figura 8 - Distribuição dos fatores de risco cardiovascular na população de cirróticos 26
- Figura 9 - Comparação do volume do átrio esquerdo entre os grupos do estudo 28
- Figura 10 - Comparação da relação E/e' entre os grupos do estudo 28
- Figura 11 - Distribuição da prevalência de disfunção diastólica nos grupos do estudo 29
- Figura 12 - Comparação da massa do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma tridimensional entre os grupos do estudo 30

TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da população do estudo | 24 |
| Tabela 2 - Dados do ecocardiograma bidimensional da população do estudo | 27 |
| Tabela 3 - Avaliação do <i>strain</i> global tridimensional entre cirróticos e o grupo controle | 30 |
| Tabela 4 - Avaliação do <i>strain</i> global e parâmetros ecocardiográficos tridimensionais (3D) entre cirróticos com e sem fatores de risco e os controles | 30 |
| Tabela 5 - Avaliação do <i>strain</i> global de acordo com a gravidade do escore MELD no grupo de cirróticos com fatores de risco cardiovasculares | 31 |
| Tabela 6 - Avaliação do <i>strain</i> global de acordo com a gravidade do escore MELD no grupo de cirróticos sem fatores de risco cardiovasculares | 32 |
| Tabela 7 - Análise de regressão múltipla e multivariada no subgrupo de cirróticos sem fatores de risco cardiovascular | 32 |

RESUMO

Furtado MS. *Avaliação da função ventricular esquerda pelo speckle tracking tridimensional em pacientes com cirrose hepática não alcoólica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O comprometimento miocárdico é a principal preocupação na cardiomiopatia cirrótica e a disfunção sistólica, às vezes, pode ser desmascarada somente sob condições de estresse. Utilizamos o ecocardiograma tridimensional com avaliação pelo *strain* tridimensional (ST3D) para investigar os parâmetros de deformação miocárdica e a influência de fatores de risco cardiovascular (FRC) em pacientes cirróticos não alcoólicos.

Métodos: 72 cirróticos e 25 saudáveis foram submetidos a um ecocardiograma incluindo ST3D. A avaliação de *strain* longitudinal, circunferencial, de *area tracking* e *twist* globais foram consideradas. O grupo de cirróticos foi dividido em 2 subgrupos de acordo com a presença (31) ou ausência (41) de FRC. A gravidade da doença foi avaliada pelo escore do modelo para doença hepática terminal (MELD). **Resultados:** Pacientes cirróticos apresentaram maior volume do átrio esquerdo ($28,8 \pm 7,9$ ml vs. $19,4 \pm 4,3$ ml; $p < 0,01$), maior relação E/e' ($10,7 \pm 1,97$ vs. $8,71 \pm 1,47$; $p < 0,01$), e maior prevalência de disfunção diastólica (36% vs. nenhum), e maior massa ventricular esquerda na avaliação tridimensional ($84,3 \pm 18$ g vs. $56,7 \pm 15$ g; $p < 0,01$) quando comparados aos controles. Os valores absolutos de *strain* longitudinal, circunferencial, de *area tracking* e *twist* foram semelhantes nos grupos de cirróticos e controles (17,3%, 24,2%, 38,8%, $5,05^\circ$ vs. 17,6%, 24,2%, 38,6%; $4,45^\circ$ respectivamente; $p > 0,05$). Pacientes cirróticos com escore MELD < 15 e ausência de FRC apresentaram maiores valores de *strain* circunferencial e de *area tracking* em relação aos pacientes com escore MELD > 15 (26,68% e 40,92% vs. 22,84% e 37,12%; $p < 0,05$). Esses parâmetros permaneceram associados negativamente ao escore MELD quando avaliados em uma análise de regressão multivariada.

Conclusões: Em uma coorte de pacientes cirróticos não alcoólicos, os parâmetros de ST3D foram semelhantes aos de um grupo controle. Em um subgrupo de cirróticos sem FRC e MELD < 15 , os valores de *strain* circunferencial e de *area tracking* foram maiores e indicam melhor desempenho miocárdico nesses pacientes.

Descritores: Cirrose hepática; Fibrose; Doença hepática; Cardiomiopatias; Ecocardiograma tridimensional; *Strain* tridimensional.

ABSTRACT

Furtado MS. *Three-dimensional speckle tracking echocardiography in non-alcoholic cirrhotic patients* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: The cardiac impairment is the main concern in cirrhotic cardiomyopathy and systolic dysfunction can, sometimes, be unmasked only under stress conditions. We used three-dimensional speckle tracking echocardiography (3D-STE) to investigate myocardial deformation parameters and the influence of cardiovascular risk factors (CRF) in non-alcoholic cirrhotic patients. **Methods:** 72 cirrhotics and 25 healthy were submitted to an echocardiogram including 3D-STE. Global longitudinal, circumferential, area strain and twist were measured. Cirrhotics were divided according to the presence (31) or absence (41) of CRF. Severity of the disease was assessed by the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score. **Results:** Cirrhotics had larger left atrial volume (28.8 ± 7.9 ml vs. 19.4 ± 4.3 ml; $p < 0.01$), higher E/e' ratio (10.7 ± 1.97 vs. 8.71 ± 1.47 ; $p < 0.01$), higher prevalence of diastolic dysfunction (36% vs. none) and higher mass on the three-dimensional evaluation (84.3 ± 18 g vs. 56.7 ± 15 g; $p < 0.01$), when compared to control group. Global longitudinal, circumferential, area tracking and twist absolute values were similar for cirrhotic and control group (17,3%, 24,2%, 38,8%, $5,05^\circ$ vs. 17,6%, 24,2%, 38,6%; $4,45^\circ$ respectively; $p > 0.05$). Cirrhotic patients with MELD score < 15 and no CRF presented higher values for global circumferential and area tracking as compared to MELD score > 15 (26.68% and 40.92% vs. 22.84% and 37.12%; $p < 0.05$). These parameters remained negatively associated with the MELD score when assessed in a multivariate regression analysis. **Conclusions:** In a cohort of non-alcoholic cirrhotic patients, 3D-STE parameters were similar to a control group. In a subgroup of cirrhotics without CRF and MELD < 15 , the values of circumferential and area tracking were higher and indicate a better myocardial performance in these patients.

Descriptors: Hepatical cirrhosis; Fibrosis; Liver disease; Cardiomyopathies; Echocardiogram; Three-dimensional strain.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais sobre a cirrose hepática

A cirrose hepática (CH) constitui afecção caracterizada por fibrose do parênquima do fígado, com formação de nódulos e representa as consequências de uma resposta cicatrizante a uma lesão de causas variadas. Sendo o fígado um órgão vital e de extrema importância fisiológica, suas sequelas repercutem em múltiplos órgãos e sistemas do organismo.¹ O tratamento definitivo da CH é o transplante hepático. O Brasil é o segundo país em número absoluto de transplantes hepáticos, entre 35 países, em 2017 e o fígado é o segundo órgão mais transplantado no país, perdendo apenas para o transplante de rim. Em 2018 foram realizados 2.182 transplantes de fígado no Brasil, sendo 699 destes, realizados no Estado de São Paulo.² Nos pacientes submetidos ao transplante hepático, complicações cardiovasculares são responsáveis pela principal causa de morbimortalidade.³ Preditores de risco para o desenvolvimento de falência cardíaca no período pós-operatório do transplante hepático são fundamentais e precisam ser melhor definidos. A pesquisa de riscos cardiovascular faz parte da avaliação pré-transplante em pacientes com doença crônica avançada ou aguda e geralmente inclui a realização do eletrocardiograma e do ecocardiograma bidimensional. Entretanto, métodos específicos direcionados ao reconhecimento de alterações incipientes da função miocárdica não são rotineiramente utilizados e poderiam indicar um subgrupo de maior risco para desenvolvimento de falência cardíaca no pós-operatório de transplante hepático.

O escore MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) é um sistema de pontuação usado para estabelecer a prioridade dos pacientes cirróticos em lista

para transplante hepático, capaz de estratificar a gravidade da doença e tem se mostrado útil para estimar o risco de morbimortalidade na avaliação pré-operatória de pacientes cirróticos.⁴ O cálculo do MELD é baseado nos níveis séricos de creatinina, RNI (relação normatizada internacional) e bilirrubina. Em uma escala de 6 a 40 pontos, um valor maior ou igual a 15 pontos é um parâmetro utilizado para alocar os pacientes para uma lista de transplante hepático.⁵

1.2 Cardiomiopatia cirrótica

Manifestações cardíacas na CH foram relatadas pela primeira vez em meados de 1950⁶ e foram relacionadas com complicações decorrentes de alterações metabólicas associadas à doença, como o abuso do álcool e a hemocromatose. Nas últimas décadas, algumas evidências clínicas e experimentais se acumularam e apontaram para possibilidade da própria CH ser a causa primária de alterações cardiovasculares observadas nesta população. Alterações relacionadas a vasodilatação periférica sustentada, com baixa resistência vascular sistêmica e aumento do volume circulante efetivo, criariam condições para o desencadeamento de mecanismos compensatórios caracterizados por aumento da frequência cardíaca, do tônus simpático e do débito cardíaco, os quais em conjunto caracterizam estado circulatório hiperdinâmico.^{7,8} Estas observações suscitaram a realização de uma série de estudos que procuraram estabelecer essa relação causal entre a cirrose hepática e a cardiomiopatia instalada. Alterações do relaxamento miocárdico e deficiência na resposta aos estímulos inotrópico e cronotrópico⁹⁻¹¹, diminuição da função dos receptores β -adrenérgicos¹², alterações histológicas¹³, aumento

nos níveis plasmáticos de marcadores de agressão à célula miocárdica^{14,15}, além de alterações da repolarização ventricular associadas ao aumento do intervalo QT¹⁶, formam um conjunto de evidências que apontam para a existência de uma possível cardiomiopatia associada à CH. Com estas informações sobre as repercussões extra-hepáticas da cirrose, a cardiomiopatia cirrótica (CC) foi inicialmente descrita como um espectro de alterações morfofuncionais crônicas no coração de pacientes cirróticos sem doenças cardíacas prévias.¹⁷ Atualmente, o diagnóstico de CC requer a presença de um ou mais dos seguintes critérios: 1- disfunção diastólica (DD); 2- sinais de aumento do débito cardíaco em repouso, porém com reposta ventricular inadequada ao estímulo adrenérgico (incompetência cronotrópica); 3- ausência de sinais de insuficiência ventricular esquerda em repouso e 4- alterações eletrofisiológicas caracterizadas por prolongamento do intervalo QT.¹⁸ Muito embora existam condições fisiopatológicas associadas à CH que possam afetar a dinâmica circulatória e, conseqüentemente, acarretar menor desempenho da função cardíaca ao longo do tempo, aprofundar a investigação da função cardíaca permanece um campo em aberto e requer novos estudos. Muitas evidências nesse cenário foram demonstradas em pacientes cirróticos de etiologia alcoólica ou quando submetidos ao estresse físico, farmacológico ou cirúrgico (implante de derivação intra-hepática portossistêmica transjugular – TIPS, intra ou pós operatório de transplante de fígado). O dano causado diretamente pela CH, repercutindo sobre a função miocárdica em repouso, permanece uma incógnita e ainda precisa de comprovação.¹⁹

1.3 Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia

A análise ecocardiográfica da dinâmica cardíaca é de fundamental importância para a detecção não invasiva das cardiomiopatias. Os métodos mais utilizados para avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) são as medidas das variações sistólica e diastólica dos diâmetros (método de Teichholz) e dos volumes (método de Simpson) do ventrículo. Entretanto, a FEVE é um índice pouco sensível, pois está preservada em cerca de metade dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), e a morbimortalidade destes indivíduos é semelhante à dos pacientes com FEVE reduzida.²⁰

A contratilidade segmentar e a análise da função miocárdica são avaliados pelo ecocardiograma bidimensional por inspeção visual, além da variação das medidas dos diâmetros e volumes das cavidades ventriculares, resignado a ser operador-dependente. Com o desenvolvimento do Doppler tecidual, uma técnica bem estabelecida, ângulo-dependente e capaz de quantificar a velocidade de excursão longitudinal do coração pode-se vislumbrar e mensurar o deslocamento sistólico do miocárdio (onda s).

Com a inovação tecnológica, o aprimoramento dos transdutores e sistemas dos *softwares* e *hardwares*, foi desenvolvido um método, não baseado no Doppler, denominado "*speckle tracking*" que permite observar quadro a quadro o deslocamento e a velocidade de "pontos" ou "*speckles*" presentes no miocárdio durante o ciclo cardíaco (Figura 1). É possível acompanhar o movimento, o traçado, o desenho realizado por esses pontos durante a movimentação cíclica e, desta forma, exibir a deformação miocárdica, o alongamento e encurtamento das fibras em diferentes eixos, bem

como as rotações, em sentidos opostos, entre a base e região apical, realizada pelo coração durante o ciclo cardíaco.

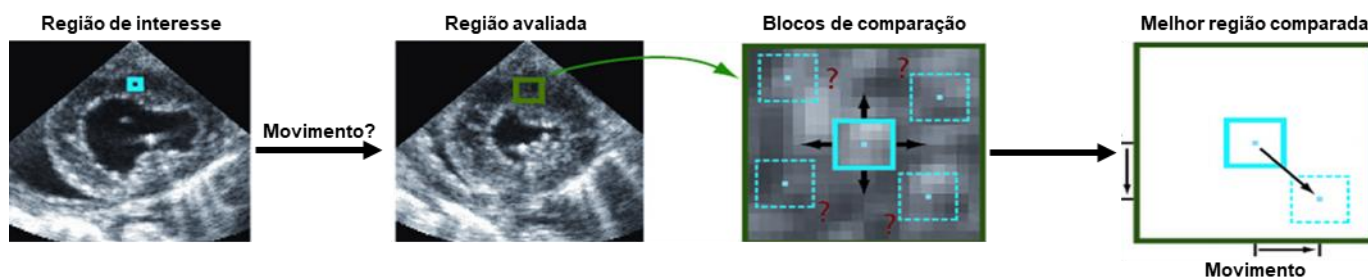


Figura 1 - Padrão de *speckle* dentro de uma região de interesse, identificado em um quadro e rastreado na sequência. Ao repetir esse processo para múltiplos blocos ao longo do ciclo cardíaco, o movimento entre dois quadros sucessivos pode ser estimado. Fonte: Jasaityte R et al.²⁸

A deformação miocárdica expressa o real estado contrátil de um segmento miocárdico. Estudos utilizando o *speckle tracking* bidimensional (ST2D) mostraram que é possível detectar precocemente alterações da contratilidade do ventrículo esquerdo, antes mesmo da queda da FEVE em pacientes com ICC.^{21,22}

Estudos comparando o ST2D com ressonância nuclear magnética validaram de forma efetiva este método.²³⁻²⁵ O ST2D tem sido utilizado principalmente para monitorar a função cardíaca no acompanhamento de pacientes pós-transplante cardíaco e em pacientes oncológicos em uso de quimioterápicos potencialmente cardiodepressores.^{26,27} Por estudar as deformações em dois planos, o ST2D é uma tecnologia que apresenta algumas limitações, uma vez que demanda mais tempo e maior número de aquisições dos planos ecocardiográficos para se obter uma avaliação global das paredes miocárdicas. Com o advento do *speckle tracking* tridimensional (ST3D), a complexa morfologia ventricular esquerda pode ser melhor avaliada

especialmente de forma tridimensional, o que foi particularmente relevante para um melhor entendimento da estrutura e função cardíacas (Figura 2).

Com esta perspectiva, a tecnologia tridimensional permitiu capturar todos os segmentos do VE a partir de uma única aquisição, independente do ângulo de captura das imagens. Isto possibilitou mapear os *speckles* em diferentes eixos e planos convencionalmente denominados longitudinal, circunferencial e radial.

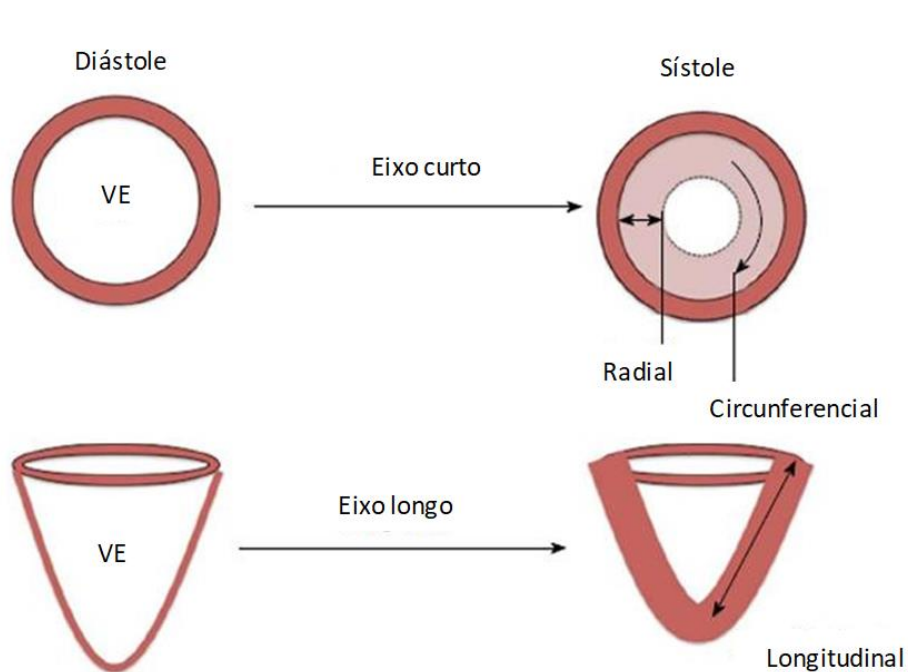


Figura 2 - Representação esquemática da contração do ventrículo esquerdo (VE) avaliada pelos planos: longitudinal, circunferencial e radial. Fonte: Shetye A et al.³⁵

Entendendo melhor, os valores de *strain* são expressos por porcentagem entre a diferença da posição inicial e posição final do *speckle* analisado. O *strain* longitudinal observa a deformação miocárdica dirigida do ápice para a base do VE. Durante a sístole, as fibras miocárdicas ventriculares encurtam com um movimento translacional do ápice para a base, e a

consequente redução da distância entre esses pontos faz com que os valores de porcentagem sejam representados por curvas com valores negativos. O *strain* circunferencial demonstra a deformação miocárdica ao longo do perímetro circular do VE, que em um coração normal, diminui de diâmetro na sístole. Essas medidas são também representadas por curvas com valores negativos. O *strain* radial exprime o espessamento concêntrico das fibras miocárdicas, e aumentam a espessura durante a sístole em uma contração preservada, portanto tem porcentagem de deformação representado por curvas com valores positivos, uma vez que a espessura final é maior do que a inicial.

Area tracking, como um recurso mais específico do equipamento utilizado no estudo, é a resultante vetorial das deformações longitudinal e circunferencial da superfície subendocárdica de cada segmento cardíaco (Figura 3).

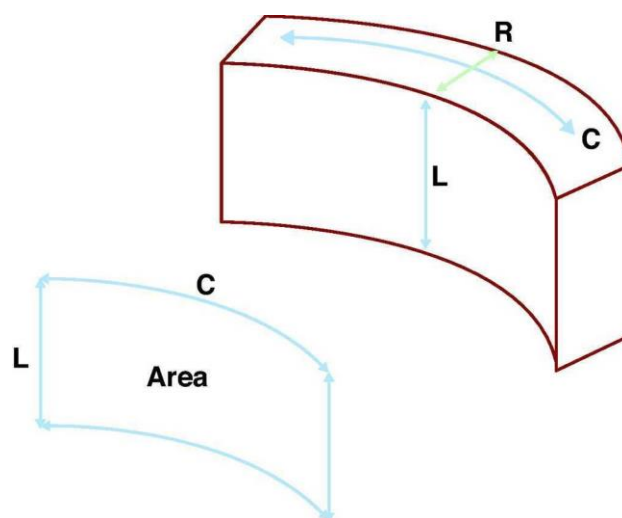


Figura 3 - Representação esquemática da avaliação de deformação miocárdica. *Area tracking*, que é a resultante vetorial entre os planos longitudinal e circunferencial, e avalia a variação percentual na superfície endocárdica. Fonte: Isla, LP et al.³⁹

Antes do aparecimento do ST2D e ST3D, a avaliação da torção do músculo cardíaco somente era possível através da ressonância magnética. A

torção ventricular esquerda, também denominada de *twist* ventricular, é um movimento simultâneo e em sentidos opostos, do ápex e da base do VE durante a sístole e constitui aspecto importante da biomecânica cardíaca. A medida do *twist* ventricular vem sendo realizada em diversos cenários clínicos para avaliar alterações da força miocárdica e análises preliminares indicam que sua avaliação pelo ST3D parece ser superior quando comparada com o ST2D.²⁹

Resultados clínicos iniciais indicam que o ST3D pode ter vantagens significativas sobre ST2D, ao permitir análise mais completa e precisa da função do miocárdio, com menor tempo de aquisição das imagens, além de apresentar melhor correlação com a FEVE.³⁰ Evidências indicam que o ST3D é uma modalidade potencialmente alternativa como marcador da função ventricular além da fração de ejeção. Huang *et al.*³¹ analisaram o remodelamento e a função ventricular em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e mostraram que o ST3D pode identificar alterações precoces da contratilidade miocárdica, ainda quando a função sistólica se encontra preservada pela ecocardiografia bidimensional.

Alguns trabalhos já avaliaram o ST2D em pacientes com CH.¹⁷ Rimbis *et al.*,³² em uma coorte de 46 cirróticos de múltiplas etiologias, mostraram que o ST2D não foi capaz de prever mortalidade ao longo de um ano de seguimento e os parâmetros avaliados não foram diferentes dos do grupo controle.

O papel do ST2D em pacientes com CH ainda é controverso e apresenta resultados conflitantes em relação à performance miocárdica. Sabe-se que comorbidades como hipertensão arterial e diabetes, comuns em pacientes

cirróticos, podem ter impacto negativo sobre a deformação miocárdica^{33,34} e contribuem para um possível viés de confusão em estudos envolvendo CH e análise da função cardíaca. Até o presente momento, nenhum estudo avaliou a aplicabilidade do ST3D na avaliação da função ventricular esquerda em pacientes cirróticos não alcoólicos com e sem FRC.

1.4 Hipótese

Achados de alterações cardiovasculares podem ser encontrados em pacientes cirróticos. O termo CC refere-se principalmente às variações da função diastólica em repouso e de uma reposta inadequada da função sistólica frente a situações que exigem maior demanda da contratilidade miocárdica. No presente estudo, em pacientes com CH não alcoólica, em estágio moderado da doença, buscamos por sinais incipientes de disfunção miocárdica, passíveis de serem detectados por uma nova técnica de análise ecocardiográfica.

2 OBJETIVOS

- 2.1. Avaliar parâmetros do ecocardiograma convencional e do ST3D em pacientes cirróticos de etiologia não alcoólica em comparação com um grupo controle.
- 2.2. Avaliar a influência dos FRC nos parâmetros ecocardiográficos convencionais e do ST3D nessa população.
- 2.3. Avaliar a importância do score MELD acima e abaixo de 15 nos parâmetros do ST3D.

3. MÉTODOS

Esse estudo foi realizado no Serviço de Ecocardiografia do Instituto de Radiologia (InRad/USP) em parceria com a Divisão de Transplantes de Fígado e Orgãos do Aparelho Digestivo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq do HCFMUSP, sob o número 12.450 no dia 02 de julho de 2014 (Apêndice 1). Nesse estudo, não houve qualquer vinculação com fabricantes de equipamentos que possa envolver possíveis conflitos de interesses.

3.1 Tipo do estudo

Transversal, analítico e com grupo-controle.

3.2 População do estudo

Pacientes acompanhados no Ambulatório de Hepatologia e de Transplante do Fígado do HCFMUSP.

3.3 Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Ambos os sexos;
- FEVE acima de 55% pelo ecocardiograma bidimensional;
- Diagnóstico de cirrose hepática de etiologia não alcoólica;
- Concordância em participar do estudo mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.4 Critérios de exclusão

- Sinais de insuficiência cardíaca congestiva;
- Disfunção ventricular ou alteração segmentar ao ecocardiograma bidimensional;
- Diagnóstico de valvopatias mitral ou aórtica de intensidade moderada a grave;
- Arritmias cardíacas com repercussão sobre a função cardíaca (Ex.: fibrilação atrial, flutter atrial, alta incidência de ectopias no Holter de 24 horas);
- Disfunção tireoidiana não controlada;
- Doenças que causam estado de alto débito cardíaco, exceto cirrose;
- Insuficiência renal com creatinina >2,5 mg/dL;
- Carcinoma hepatocelular ou outra doença oncológica avançada;
- História de uso de álcool acima de 60 g/dia para homens e 40 g/dia para mulheres;
- Outras doenças associadas à miocardiopatias (Ex.: doenças infiltrativas ou de depósito);
- Limitação importante de resolução das imagens ecocardiográficas para avaliação segmentar (definida por não visualização satisfatória de 3 ou mais segmentos miocárdicos).

3.5 Delineamento do estudo

Entre março de 2012 e fevereiro de 2014 foram avaliados, de forma consecutiva 100 pacientes com diagnóstico de CH não alcoólica,

encaminhados ao Serviço de Ecocardiografia do InRad para realização de ecocardiograma convencional completo.

No momento da realização do ecocardiograma, os participantes do estudo já haviam sido submetidos à avaliação clínica, exame físico, testes laboratoriais, eletrocardiograma de 12 derivações e Holter de 24 horas.

Do total de 100 pacientes avaliados, 28 foram excluídos: 8 cursaram com incidência elevada de ectopias atriais ou ventriculares no momento do exame, outros 8 apresentavam alteração segmentar ou disfunção ventricular e 12 tinham imagem ecocardiográfica inadequada.

A população de indivíduos do grupo-controle foi recrutada entre funcionários voluntários do HCFMUSP. Foi selecionado um total de 30 participantes saudáveis, semelhantes em gênero e idade, sem alterações ao exame físico e que apresentavam eletrocardiograma sem anormalidades, tendo sido excluídos 5 indivíduos devido a presença de imagem ecocardiográfica inadequada.

Setenta e dois pacientes e 25 controles foram submetidos ao estudo com ecocardiografia tridimensional, incluindo ST3D.

Entre os pacientes, foram criados 2 subgrupos conforme a presença ou ausência de FRC, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemia e tabagismo. Ao final, ficaram subdivididos da seguinte forma: 31 com FRC e 41 sem FRC (Figura 4).

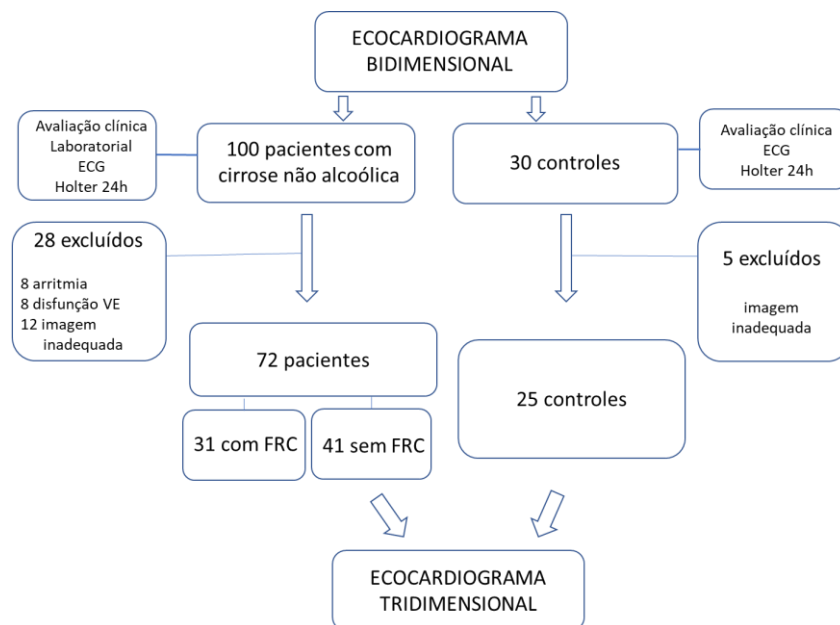


Figura 4 - Fluxograma do estudo dos pacientes com cirrose hepática (CH) e controles.

FRC: fatores de risco cardiovascular.

3.6 Ecocardiograma bidimensional convencional

Os exames ecocardiográficos foram realizados em equipamento disponível comercialmente (*Artida® Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japão*), utilizando transdutor PST-25BT 1,8-4,2 MHz, para os exames bidimensionais. Durante o exame, todos os pacientes foram monitorizados com eletrocardiograma de três canais, posicionados em decúbito lateral esquerdo, e as imagens foram adquiridas conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular (ASE/EACI 2015).³⁶ Foram utilizados os planos paraesternal (longitudinal e transversal), apicais (5-, 4-, 3- e 2-câmaras) e subcostal.

3.6.1 Medidas estruturais

As medidas ecocardiográficas estruturais pelo modo bidimensional foram: diâmetros diastólico e sistólico do VE, medida linear da espessura

diastólica do septo e da parede posterior, medida linear ântero-posterior do átrio esquerdo e da raiz aórtica. Em incidências 4- e 2-câmaras foi realizado o tracejamento endocárdico diastólico e sistólico do VE para obtenção de volumes e fração de ejeção pelo método de Simpson. O volume do átrio esquerdo foi medido utilizando o mesmo método biplanar, obtendo valores absolutos e indexados pela superfície corpórea. A medida do ventrículo direito (VD) foi considerada pelo diâmetro basal na incidência apical 4-câmaras. Adicionalmente, foram avaliados morfologia e dinâmica valvares, além do pericárdio.

3.6.2 Doppler espectral

Pelo Doppler pulsátil, através do plano apical 4-câmaras, com a amostra posicionada dentro do VE e próximo aos bordos das cúspides mitral, em diástole, foram adquiridos o fluxo transmitral seguido da marcação e registro da velocidade de pico do enchimento ventricular (onda E), tempo de desaceleração da onda E e velocidade de pico da contração atrial (onda A). Para a estimativa da pressão sistólica arterial pulmonar, a velocidade do refluxo tricúspide (VRT) foi medida através do Doppler contínuo.

3.6.3 Doppler tecidual

Pelo Doppler tecidual foram obtidas as medidas de pico da velocidade de deslocamento miocárdico na sístole (onda s') tanto do VE, com a amostra de volume posicionada no anel mitral septal, como do VD, com a amostra de volume posicionada no anel tricúspide lateral.

A velocidade de deslocamento tecidual diastólico do VE também foi registrada pela medida máxima das ondas de enchimento rápido (onda e') e tardio (onda a') com a amostra de volume posicionada no anel valvar mitral, nas paredes septal e lateral.

3.6.4 Avaliação da função diastólica

A recomendação do *World Congress of Gastroenterology 2005* para avaliação da função diastólica em pacientes com doença hepática, considera apenas critérios de Doppler convencional como: a razão de ondas E/A, tempo de desaceleração da onda E e tempo de relaxamento isovolumétrico. Neste estudo, utilizamos as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e a Associação Europeia de Imagem Cardiovascular.³⁷ Foram avaliados os seguintes parâmetros para diagnóstico e graduação da disfunção diastólica: razão das velocidades de E/e', pico das velocidades da onda e' do anel mitral septal e lateral, volume do átrio esquerdo (Vol AE) e pico de VRT, velocidade da onda E, relação E/A e tempo de desaceleração da onda E. A manobra de Valsalva foi utilizada para diferenciar padrões de enchimento normal do padrão de enchimento tipo pseudo-normal.

3.7 Ecocardiograma tridimensional

3.7.1 Speckle tracking

As medidas de deformação miocárdica tridimensional foram obtidas com transdutor matricial PST-25SX 2,0-4,0 MHz, com paciente em apneia respiratória breve. A aquisição foi realizada a partir da incidência apical 4-câmaras, utilizando-se de um recurso de captação da imagem chamada *full-*

volume, por 6 ciclos cardíacos consecutivos, e resolução temporal variando entre 19 e 22 quadros por segundo (média de 20 quadros por segundo).

A imagem original é reconstruída e apresentada em planos apicais 4- e 2- câmaras e transversais basal, médio e apical. Uma marcação pontual é solicitada pelo *software* para locais específicos do endocárdio (anel valvar mitral septal, lateral, anterior e inferior e ápice). O contorno do endocárdico e do epicárdico são mapeados automaticamente, permitindo ajustes manuais para melhor definição do bordo endocárdico (Figura 5).

Os valores de pico percentual da deformação miocárdica dos 17 segmentos são mostrados em gráfico de curvas, tabelas e figura do tipo *bull's eye*, com especificação dos dados de cada segmento ventricular, valores da média e valores globais (Figura 6). Foram obtidos e registrados valores de *strain* global longitudinal, circunferencial e radial, *area tracking* e *twist*.

No exemplo da Figura 6, observam-se as 17 curvas homogêneas com deformação negativa, máxima no pico sistólico. A curva branca sinaliza o resultado global médio de todos os segmentos. A análise automática da *area tracking* global foi de 40% (valores absolutos).



Figura 5 - Os contornos do endocárdico e do epicárdico são mapeados automaticamente e decodificados por cores após aquisição de uma única imagem apical 4-câmaras. C3 - corte transversal do VE região apical; C5 - corte transversal do VE região média; C7 - corte transversal do VE região basal; A - corte apical 4-câmaras; B - corte apical 2-câmaras



Figura 6 - Gráfico em curvas de porcentagens de deformação, diferenciadas por cor para cada segmento miocárdico (total de 17 segmentos).

3.7.2 Medidas estruturais

A fração de ejeção, os volumes sistólicos e diastólicos e a massa ventricular esquerda tridimensionais são calculados automaticamente.

3.8 Análise estatística

As variáveis numéricas foram expressas como média \pm desvio padrão e as variáveis categóricas como números absolutos ou porcentagens.

Para comparar variáveis numéricas entre dois grupos foram utilizados os testes *t* de *student* ou de Mann-Whitney, conforme distribuição da curva de normalidade. Para comparar variáveis numéricas entre mais de dois grupos foram utilizados os testes ANOVA, para dados com distribuição normal, ou de Kruskal-Wallis, para dados com distribuição não paramétrica. Os testes de Tukey, paramétrico e não paramétrico, foram utilizados como testes complementares aos testes ANOVA e Kruskal-Wallis para evidenciar as diferenças entre os grupos. O teste exato de Fisher foi utilizado para comparar variáveis categóricas.

Análise de regressão linear múltipla e multivariada foi utilizada para avaliar a relação entre as variáveis no grupo de cirróticos sem FRC com MELD abaixo de 15. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. Os dados foram analisados no *software* R versão 3.4.1.

4. RESULTADOS

4.1. Dados demográficos e clínicos das populações do estudo

As características clínicas e demográficas da população do estudo estão demonstradas na Tabela 1. Em relação à idade e gênero não houve diferença entre os 3 grupos do estudo. Houve predomínio do sexo masculino nos 3 grupos. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), houve tendência de menor IMC no grupo de cirróticos sem FRC ($p = 0,04$) quando comparado aos demais grupos. Em relação aos níveis de pressão arterial foram observados maiores níveis de pressão arterial sistólica e diastólica no grupo de cirróticos com FRC em relação aos demais grupos ($p < 0,01$). Com relação à frequência cardíaca não foram observadas diferenças entre os grupos ($p = 0,14$).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas da população do estudo

| Dados | Cirróticos com FRC (N = 31) | Cirróticos sem FRC (N = 41) | Controles (N = 25) | P |
|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------|
| Idade (anos) | 51,06 ± 9,98 | 47,04 ± 12,07 | 45,35 ± 10,58 | 0,08 |
| Gênero F (%) | 48,38 | 39,03 | 42,58 | 0,18 |
| IMC (kg/m ²) | 26,78 ± 3,64 | 24,66 ± 3,05 | 26,21 ± 3,41 | 0,04 |
| PAS (mmHg) | 132,33 ± 21,56 | 118,12 ± 11,13 | 120,14 ± 8,11 | < 0,01 |
| PAD (mmHg) | 80,13 ± 10,72 | 66,95 ± 10,46 | 74,66 ± 5,05 | < 0,01 |
| FC (bpm) | 75,06 ± 9,55 | 71,51 ± 11,06 | 71,95 ± 5,61 | 0,14 |

FRC = fatores de risco cardiovascular; F = feminino; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca

4.2 Perfil clínico dos grupos de cirróticos

A prevalência da etiologia da CH foi predominantemente viral (61,12%), o restante dos casos foi constituído por outras etiologias (hepatite autoimune, NASH, Budd-Chiari, cirrose esclerosante primária, cirrose biliar secundária ou

criptogênica). A proporção da etiologia viral entre os dois subgrupos de cirróticos foi similar (58,08% nos com FRC vs. 63,41% nos sem FRC). A média do escore MELD para o grupo de cirróticos com FRC foi de $12,83 \pm 3,68$ pontos e para o grupo de cirróticos sem FRC foi de $13,42 \pm 3,80$ pontos. A proporção de cirróticos com escore MELD acima de 15 foi similar em ambos os subgrupos (38,70% com FRC vs. 36,58% sem FRC). A prevalência de varizes esofagianas foi similar nos dois subgrupos cirróticos, já a taxa de hemorragia digestiva alta, bem como de ascite foi maior entre os cirróticos com FRC (Figura 7).

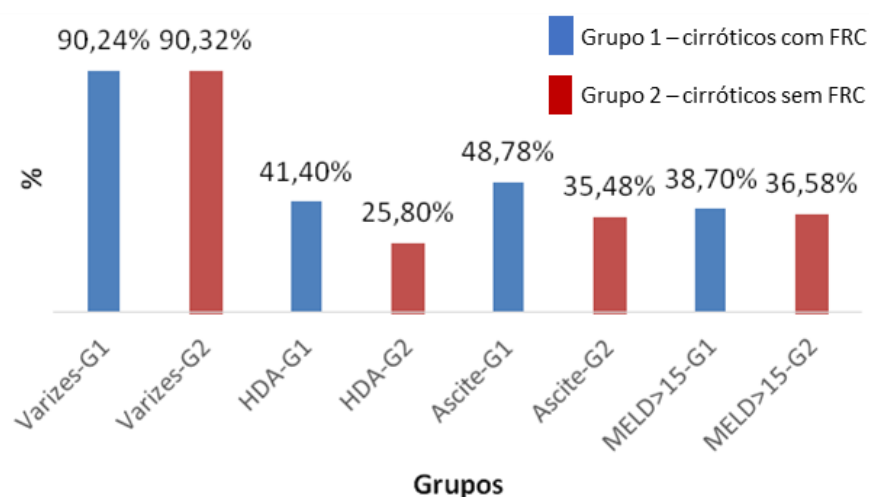


Figura 7 - Características clínicas dos grupos de cirróticos do estudo. VE = varizes esofagianas; HDA = hemorragia digestiva alta; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*; FRC = fatores de risco cardiovascular.

Entre os cirróticos com FRC, 9 (28,12%) tinham hipertensão arterial, 16 (51,61%) eram diabéticos, 10 (32,25%) eram tabagistas e apenas 1 (3,22%) apresentava dislipidemia. No total, 20 (64,51%) tinham 1 FRC, 10 (32,25%) tinham 2 FRC e apenas 1 (3,22%) 3 FRC (Figura 8).

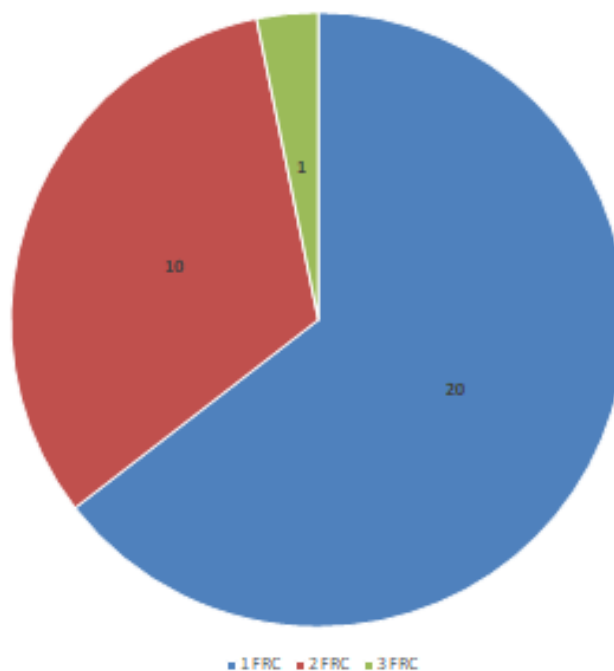


Figura 8 - Distribuição dos fatores de risco cardiovascular na população de cirróticos. FRC = fatores de risco cardiovascular.

4.3 Parâmetros ecocardiográficos bidimensionais

O diâmetro e o volume do AE (absoluto e indexado pela superfície corpórea) foram maiores nos cirróticos em relação aos controles (Tabela 2; Figura 9). A massa do VE indexada pela superfície corpórea foi maior nos cirróticos em relação aos controles, mas essa diferença não apresentou significância estatística ($p = 0,09$). Os diâmetros e volumes cavitários, bem como a espessura do septo e da parede posterior do VE foram semelhantes entre os 3 grupos ($p > 0,05$). A FEVE pelo método de Simpson foi semelhante entre os 3 grupos ($p > 0,05$). Em relação aos parâmetros da função diastólica, o e' septal foi menor no grupo de cirróticos com FRC, mas não houve diferença estatística ($p = 0,09$). Por outro lado, o e' lateral foi significativamente menor neste mesmo grupo, em relação aos outros dois grupos ($p < 0,01$). Já a relação

E/e' foi significativamente maior nos cirróticos com FRC, em relação aos controles (Figura 10). A proporção de pacientes com DD entre os cirróticos com FRC foi maior quando comparada com os sem FRC (25,80% vs. 9,75%). Entretanto, esta diferença entre os grupos não foi significativa após realização do teste exato de Fisher ($p = 0,10$). A graduação de DD observado entre os cirróticos foi apenas do tipo I. No grupo controle não houve diagnóstico de DD (Figura 11). Com relação aos valores médios dos picos das velocidades do refluxo tricúspide não houve diferença significativa entre os grupos (2,67 m/s em cirróticos com FRC, 2,62 m/s em cirróticos sem FRC e 2,58 m/s nos controles).

Tabela 2 - Dados do ecocardiograma bidimensional da população do estudo

| Variável | Cirróticos com FRC (n = 31) | Cirróticos sem FRC (n = 41) | Controles (n = 25) | p |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------|
| DAE (mm) | 38,03 ± 5,40 [#] | 36,65 ± 3,99 [#] | 33,87 ± 3,44 | < 0,01 |
| Vol AE (ml) | 28,87 ± 7,95 [#] | 28,53 ± 8,76 [#] | 19,43 ± 4,37 | < 0,01 |
| Vol AEI (ml/m ²) | 15,72 ± 3,76 [#] | 20,18 ± 8,96 [#] | 11,17 ± 2,18 | < 0,01 |
| Septo (mm) | 9,38 ± 2,13 | 9,41 ± 1,94 | 9,04 ± 1,46 | 0,36 |
| PP (mm) | 9,03 ± 1,28 | 8,65 ± 1,03 | 8,52 ± 1,00 | 0,32 |
| DDVE (mm) | 48,06 ± 6,11 | 46,90 ± 9,16 | 46,19 ± 3,93 | 0,51 |
| DSVE (mm) | 30,35 ± 4,49 | 30,24 ± 3,99 | 28,61 ± 2,35 | 0,38 |
| VDVE (ml) | 90,80 ± 29,19 | 87,46 ± 34,50 | 90,04 ± 19,08 | 0,17 |
| VSVE (ml) | 31,90 ± 13,90 | 30,22 ± 15,34 | 31,95 ± 6,50 | 0,33 |
| FEVE (%) | 66,93 ± 4,96 | 66,26 ± 5,22 | 66,23 ± 11,36 | 0,64 |
| Massa VE (g) | 162,83 ± 46,85 | 150,87 ± 38,09 | 138,00 ± 31,94 | 0,14 |
| MVEI (g/m ²) | 88,22 ± 19,20 | 86,02 ± 19,94 | 75,66 ± 12,33 | 0,09 |
| Onda E (cm/s) | 93,80 ± 20,97 | 95,87 ± 24,89 | 85,20 ± 17,97 | 0,19 |
| Onda A (cm/s) | 75,34 ± 21,09 | 68,45 ± 17,67 | 61,05 ± 11,87 | 0,02 |
| E/A | 1,31 ± 0,43 | 1,46 ± 0,47 | 1,39 ± 0,37 | 0,28 |
| TDE (ms) | 221,45 ± 50,0 | 222,17 ± 57,41 | 201,0 ± 41,69 | 0,23 |
| e' septal (cm/s) | 8,75 ± 1,84 | 9,27 ± 1,86 | 9,83 ± 1,89 | 0,07 |
| e' lateral (cm/s) | 10,74 ± 3,40 [#] | 14,19 ± 3,68 ^{# ?} | 13,70 ± 3,44 | < 0,01 |
| E/e' | 10,70 ± 1,97 [#] | 9,97 ± 2,31 | 8,71 ± 1,47 [#] | < 0,01 |
| VD (mm) | 36,64 ± 5,67 | 36,58 ± 5,0 | 35,57 ± 3,71 | 0,44 |
| s' VD (cm/s) | 14,30 ± 2,98 | 14,59 ± 3,28 | 12,99 ± 1,86 | 0,16 |

FRC = Fatores de risco cardiovascular; DAE = diâmetro do átrio esquerdo; Vol AE = volume do átrio esquerdo; Vol AEI = volume indexado do átrio esquerdo; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VDVE = volume diastólico do ventrículo esquerdo; VSVE = volume sistólico do ventrículo

esquerdo; FEVE = fração de ejeção; PP = parede posterior; MVEI = massa indexada do ventrículo esquerdo; TD = Tempo de desaceleração da onda E; VD = ventrículo direito. IC = índice cardíaco.

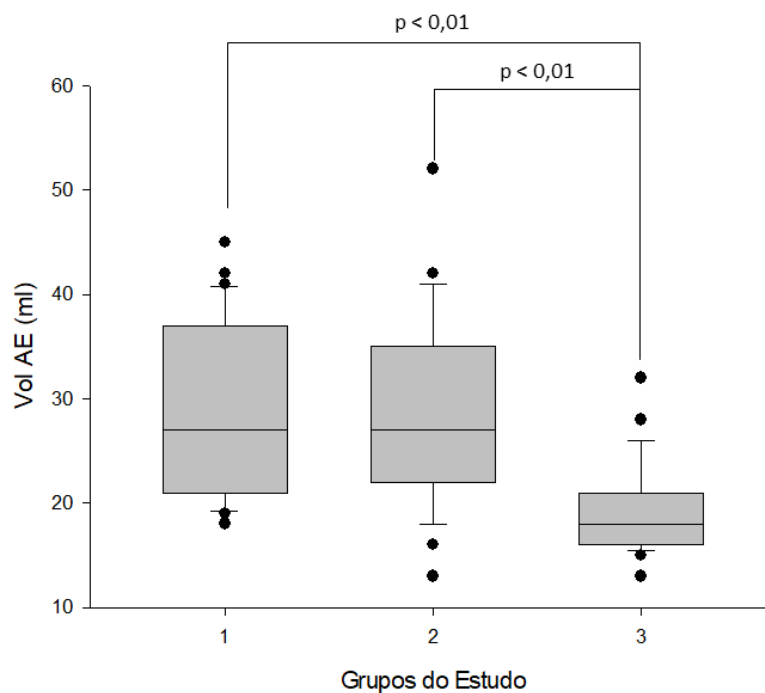


Figura 9 - Comparação do volume do átrio esquerdo (Vol AE) entre os grupos do estudo. 1 = Cirróticos com FRC; 2 = Cirróticos sem FRC; 3 = Controles

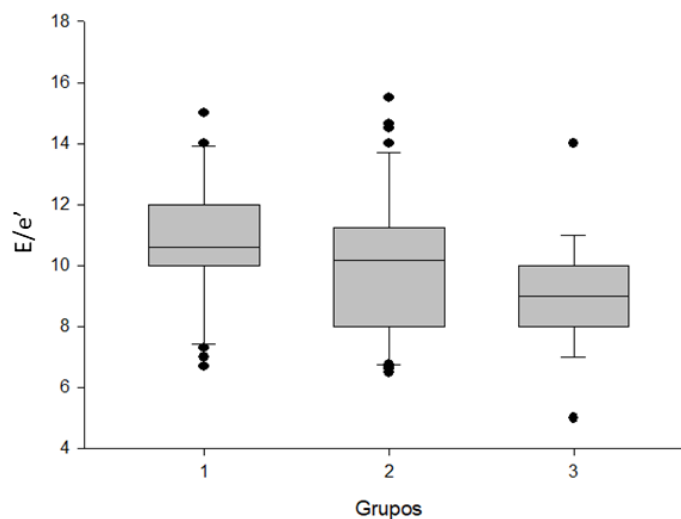


Figura 10 - Comparação da relação E/e' entre os grupos do estudo. 1 = Cirróticos com FRC; 2 = Cirróticos sem FRC; 3 = Controles.

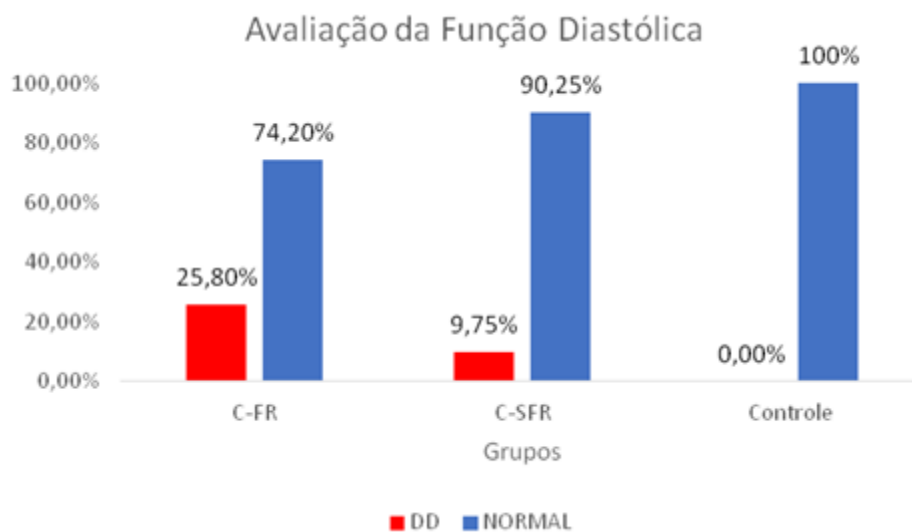


Figura 11 - Distribuição da prevalência de disfunção diastólica (DD) nos grupos do estudo. C-FR = cirróticos com fatores de risco cardiovascular; C-SFR = cirróticos sem fatores de risco cardiovascular.

4.4 Parâmetros ecocardiográficos tridimensionais

Entre os índices de deformação miocárdica, o *strain* radial mostrou curvas discrepantes, valores dispersos o que tornou inviável sua utilização para análise.

Não foram observadas diferenças significativas entre a população de cirróticos e controles para os valores de *strain* global longitudinal, *strain* global circunferencial, *area tracking* ou *twist* (Tabela 3). Quando a população de cirróticos foi subdividida pela presença ou ausência de FRC e comparada com os controles, novamente não foram observadas diferenças entre os 3 grupos em relação aos valores do *strain*. No entanto, a massa do VE foi significativamente maior nos cirróticos quando comparados aos controles ($p < 0,01$) (Figura 12) e o volume diastólico do VE tendeu a ser maior nos cirróticos ($p = 0,09$) (Tabela 4).

Tabela 3 - Avaliação do *strain* global tridimensional entre cirróticos e o grupo controle

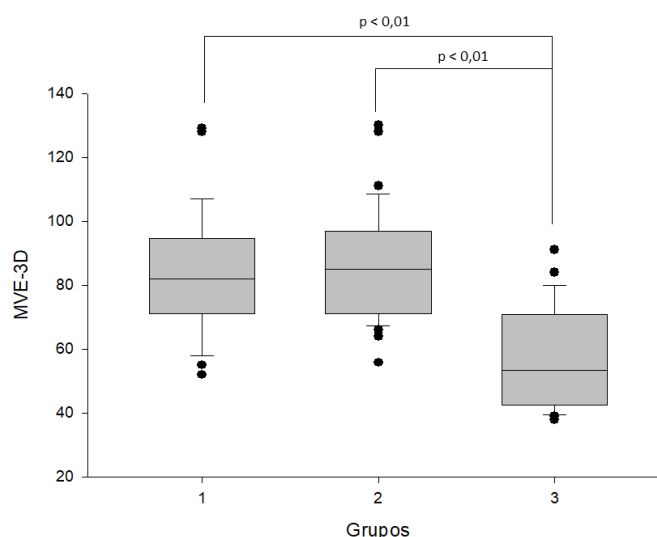
| Variável | Cirróticos (N = 72) | Controles (N = 25) | p |
|-----------|------------------------|-----------------------|------|
| SL Global | 17,39 ± 2,14 | 17,68 ± 2,34 | 0,58 |
| SC Global | 24,28 ± 4,07 | 24,25 ± 3,97 | 0,97 |
| AT Global | 38,86 ± 5,19 | 38,60 ± 3,58 | 0,98 |
| Twist | 5,05 ± 2,12 | 4,45 ± 1,55 | 0,11 |

SL = *strain* longitudinal; SC = *strain* circunferencial; AT = *area tracking*

Tabela 4 - Avaliação do *strain* global e parâmetros ecocardiográficos tridimensionais (3D) entre cirróticos com e sem FRC e os controles

| Variável | Cirróticos com FRC (N = 31) | Cirróticos sem FRC (N = 41) | Controles (N = 25) | p |
|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------|
| SL Global | 16,96 ± 2,09 | 16,96 ± 2,09 | 17,68 ± 2,34 | 0,15 |
| SC Global | 24,39 ± 4,13 | 25,01 ± 5,08 | 24,25 ± 3,97 | 0,84 |
| AT Global | 37,97 ± 4,89 | 39,54 ± 5,37 | 38,60 ± 3,58 | 0,39 |
| Twist | 4,81 ± 2,31 | 4,98 ± 2,20 | 4,45 ± 1,55 | 0,63 |
| VDVE-3D | 82,77 ± 23,09 | 83,22 ± 23,08 | 71,18 ± 18,08 | 0,07 |
| VSVE-3D | 39,00 ± 13,03 | 38,34 ± 12,07 | 33,25 ± 8,17 | 0,19 |
| FEVE-3D | 53,31 ± 6,26 | 54,18 ± 6,66 | 53,70 ± 3,97 | 0,94 |
| MVE-3D | 82,86 ± 18,96 [#] | 85,76 ± 17,57 [#] | 56,87 ± 15,59 [#] | < 0,01 |

SL = *strain* longitudinal; SC = *strain* circunferencial; AT = *area tracking*; FRC = fatores de risco cardiovasculares; VDVE = volume diastólico do ventrículo esquerdo; VSVE = volume sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; MVE = massa ventricular esquerda.

**Figura 12** - Comparação da massa do ventrículo esquerdo avaliada pelo ecocardiograma tridimensional entre os grupos do estudo. Houve uma diferença significativa entre os cirróticos e controles. MVE-3D = massa do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma tridimensional; 1 = cirróticos com FRC; 2 = cirróticos sem FRC; 3 = controles.

Quando estratificados para valores de escore MELD acima ou abaixo de 15, no grupo de cirróticos com FRC não foram identificadas diferenças nos parâmetros do ST3D (Tabela 5). Já nos cirróticos sem FRC, foram observados maiores valores de *strain* global longitudinal e circunferencial e *area tracking* no grupo com escore MELD abaixo de 15 (Tabela 6). Essa diferença, entretanto, foi significativa para o *strain* circunferencial e para a *area tracking* global, sendo observada apenas tendência para o *strain* longitudinal. Não houve diferença para o *twist*. Após realização da análise de regressão múltipla e multivariada, os parâmetros *strain* circunferencial, *area tracking* global e o *twist*, permaneceram associados ao escore MELD (Tabela 7). Foi observada associação entre maiores valores de escore MELD e menores valores para *strain* circunferencial global, *area tracking* global e *twist*.

Tabela 5 - Avaliação do *strain* global de acordo com a gravidade do escore MELD no grupo de cirróticos com fatores de risco cardiovasculares

| Cirróticos com FRC | MELD <15 | MELD ≥ 15 | p |
|--------------------|--------------|--------------|------|
| SL Global | 17,26 ± 2,28 | 16,46 ± 1,73 | 0,30 |
| SC Global | 24,59 ± 4,84 | 24,05 ± 2,79 | 0,80 |
| AT Global | 38,46 ± 5,54 | 37,16 ± 3,71 | 0,47 |
| Twist | 5,11 ± 1,53 | 5,65 ± 2,31 | 0,46 |

SL = *strain* longitudinal; SC = *strain* circunferencial; AT = *area tracking*; FRC = fatores de risco cardiovascular; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

Tabela 6 - Avaliação do *strain* global de acordo com a gravidade do escore MELD no grupo de cirróticos sem fatores de risco cardiovasculares

| Cirróticos sem FRC | MELD <15 | MELD ≥ 15 | p |
|--------------------|--------------|--------------|------|
| SL Global | 18,48 ± 2,00 | 17,31 ± 2,43 | 0,09 |
| SC Global | 26,68 ± 5,80 | 22,84 ± 2,98 | 0,01 |
| AT Global | 40,92 ± 5,95 | 37,12 ± 3,68 | 0,03 |
| Twist | 5,65 ± 1,97 | 4,84 ± 1,70 | 0,21 |

SL = *strain* longitudinal; SC = *strain* circunferencial; AT = *area tracking*; FRC = fatores de risco cardiovascular; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

Tabela 7 - Análise de regressão múltipla e multivariada no subgrupo de cirróticos sem fatores de risco cardiovasculares

| | | β | dp | p Valor |
|-----------|----------------|---------|------|---------|
| SL Global | MELD \geq 15 | -0,30 | 0,60 | 0,61 |
| SC Global | MELD \geq 15 | -4,05 | 1,45 | 0,008 |
| AT Global | MELD \geq 15 | - 3,89 | 1,55 | 0,017 |
| Twist | MELD \geq 15 | -1,48 | 0,71 | 0,045 |

SL = *strain* longitudinal; SC = *strain* circunferencial; AT = *area tracking*; MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

5. DISCUSSÃO

No presente estudo não evidenciamos alterações do *strain* global pelo ST3D entre cirróticos de etiologia não alcoólica e controles, mesmo quando separados por FRC. No entanto, no grupo de cirróticos sem FRC com estágio menos avançado da doença (escore MELD <15), os valores dos índices de deformação miocárdica foram maiores e indicam possível influência do estágio da doença e de outras comorbidades no desempenho da função miocárdica.

A cardiomiopatia geralmente se estabelece através de alterações morfofuncionais após mecanismos de agressão, transitórios ou persistentes, sobre a célula miocárdica. Alterações da geometria cardíaca surgem nas fases iniciais da doença e refletem as adaptações do cardiomiócito frente à ativação de diferentes eixos neuro-humorais que buscam manter o estado de equilíbrio hemodinâmico. Nas fases tardias da doença, os mecanismos compensatórios são perdidos e a falência ventricular e as manifestações clínicas da síndrome de insuficiência cardíaca tornam-se mais evidentes. Ao longo desse processo dinâmico, diferentes fatores podem atuar para precipitar uma descompensação e interferir na evolução da doença cardíaca.

Os exatos mecanismos envolvidos com a gênese da cardiomiopatia associada à CH não estão totalmente elucidados. O estado circulatório hiperdinâmico, caracterizado por aumento da pré-carga e do débito cardíaco, além da diminuição da pós-carga, são uma marca da CH e atuam para promover alterações no remodelamento cardíaco. Esta hipótese foi testada por um estudo com ressonância magnética que demonstrou aumento da massa do VE, do volume diastólico final do VE e do AE em pacientes com CH³⁸. No nosso estudo, a massa do VE e o volume do AE foram maiores nos cirróticos, independente da presença de FRC como hipertensão arterial e diabetes. Esses

achados reforçam a influência da doença hepática na promoção do remodelamento cardíaco e no desencadeamento da cardiomiopatia.

Ao contrário da disfunção sistólica, alterações da função diastólica são comumente encontradas em pacientes com CH e compõem um dos critérios mais significativos para o diagnóstico da cardiomiopatia. O mecanismo da DD na CH pode ser atribuído à rigidez da parede miocárdica causada pelo aumento das pressões de enchimento das câmaras esquerdas, pela hipertrofia ventricular, fibrose intersticial e edema subendotelial. Outras comorbidades como hipertensão e diabetes podem contribuir para acentuar o remodelamento cardíaco e aumentar a prevalência de DD nessa população. No grupo de cirróticos avaliado no nosso estudo, a prevalência de DD foi maior na população com FRC (28,80% vs. 9,75%) e indica que outras comorbidades contribuem para elevar a taxa de DD nessa população. Muito embora a proporção de DD na coorte (36% no total) não esteja de acordo com outras publicações que apontam prevalência de até 61%⁴⁰, é importante frisar que questões metodológicas relacionadas à avaliação da função diastólica e características inerentes à própria população do estudo devem ser consideradas. Os parâmetros de velocidade do fluxo transmitral apresentam várias limitações em pacientes com CH. Mudanças na volemia e na frequência cardíaca podem alterar significativamente a relação E/A e o DT e superestimar a prevalência de DD nessa população. Isso pode explicar a influência da DD no prognóstico da CH demonstrada em alguns estudos, uma vez que existe relação direta entre a circulação hiperdinâmica e a severidade da doença. A adoção de parâmetros como o Doppler tecidual, a variação do volume do AE indexado e a velocidade do refluxo tricuspídeo, além de estarem de acordo

com as recomendações atuais para análise da função diastólica, adaptam-se mais adequadamente às variações da frequência cardíaca e a influência da hipervolemia nesses pacientes. Outros estudos que utilizaram os novos parâmetros para avaliação da função diastólica em pacientes com CH encontraram resultados semelhantes aos nossos, com prevalência menor de disfunção diastólica¹⁷. Esses e nossos resultados indicam que a DD atribuída à CC deve ser menor que a anteriormente conhecida e pode ser influenciada por outras comorbidades.

A análise da função sistólica através do *speckle tracking* representa uma modalidade ecocardiográfica capaz de avaliar alterações subclínicas da contratilidade miocárdica. Essa ferramenta diagnóstica pode ser particularmente útil na CH na qual a vasodilatação arterial esplâncnica associada à diminuição da resistência vascular periférica determinam diminuição da pós-carga e aumento da fração de ejeção em repouso. Essa condição torna a ecocardiografia convencional um método pouco sensível para definir alterações da função sistólica em estágios menos avançados da cardiomiopatia cirrótica.

Estudos anteriores utilizando a análise do *strain* pelo ST2D já foram realizados e demonstraram resultados conflitantes. Sampaio *et al.* avaliaram o valor prognóstico do *strain* longitudinal em uma coorte de cirróticos ambulatoriais e internados e observaram que apenas um escore Child >10 e pressão arterial abaixo da mediana foram preditores de mortalidade. Pagourelas *et al.* observaram maior fração de ejeção e do *twist* ventricular em um grupo de cirróticos (Child A, B e C) quando comparados com controles. No estudo conduzido por Rimbass *et al.*, um grupo de cirróticos foi acompanhado

por um ano e os parâmetros de deformação miocárdica também não se mostraram alterados em relação aos controles, mesmo quando separados pela presença de DD. Nesta análise, o único preditor independente de mortalidade foi um escore MELD-Na (escore MELD sódio) >15,5. Já no estudo realizado por Altekin *et al.*, apesar de valores mais altos de *strain* circunferencial, o *strain* longitudinal mostrou-se baixo no grupo de cirróticos, indicando possível dano miocárdico inicial nos pacientes com CH.

A ecocardiografia por ST3D permite avaliar a deformação miocárdica regional e global do VE. Os parâmetros de deformação miocárdica são adquiridos simultaneamente e refletem a orientação e o comportamento das diferentes camadas de fibras miocárdicas. Injúrias miocárdicas relacionadas ao subendocárdio são detectadas pelo *strain* longitudinal, já o envolvimento transmural do miocárdio acarreta redução na deformação circunferencial e na torção do VE e pode determinar queda da fração de ejeção. Portanto, a possibilidade de se avaliar os diferentes eixos e planos de deformação miocárdica auxilia no entendimento dos mecanismos envolvidos com a fisiopatologia da disfunção ventricular.

Na nossa análise não foram observadas diferenças nos parâmetros globais de deformação miocárdica entre cirróticos e controles. Aspectos relacionados ao estágio da cardiomiopatia e da própria doença hepática devem ser considerados na interpretação destes resultados. A progressão da doença hepática aumenta a vasodilatação periférica e pulmonar e diminui a pós-carga, criando um estado de alto débito cardíaco. No estágio de débito cardíaco elevado sem lesão miocárdica evidente, o AE, a onda E assim como a FEVE, podem estar aumentados. Nessa condição, os parâmetros de deformação

miocárdica podem também estar aumentados, uma vez que não há dano miocárdico e sim aumento da pré-carga associado a diminuição da pós-carga⁴¹.

Por outro lado, quando o dano miocárdico se instala ainda com fração de ejeção preservada, o remodelamento cardíaco tende a acentuar-se com aumento da incidência de DD, das pressões de enchimento e do débito cardíaco. Nesta sequência de raciocínio, os parâmetros do *strain* podem tender a “pseudo normalização”, e poderiam ser considerados como um dado de comprometimento sistólico precoce.

É possível que, em condições associadas ao alto débito cardíaco como na CH, a queda dos parâmetros do *strain* seja observada apenas quando a miocardiopatia já esteja definitivamente instalada. No nosso estudo, não incluímos pacientes com disfunção sistólica (FEVE <55%). Outros estudos com inclusão de pacientes com e sem disfunção sistólica devem ser realizados para confirmar essa hipótese.

Na análise dos subgrupos, os valores absolutos do *strain* circunferencial e da *area tracking* global foram mais altos nos cirróticos sem FRC e associados a escore MELD <15. Esses dados indicam que cirróticos sem outras comorbidades e com doença menos avançada podem apresentar melhores índices de deformação miocárdica. A capacidade de avaliação do parâmetro *area tracking* é exclusiva do ST3D e é considerado mais sensível às mudanças da deformação miocárdica regional em relação ao *strain* longitudinal e circunferencial.³⁹ *Area tracking* global já foi utilizado para avaliar estágios iniciais da insuficiência cardíaca e mostrou-se alterado em pacientes com doença valvar aórtica em classe funcional I e II da NYHA (*New York Heart Association*). Em pacientes com hipertensão arterial, *area tracking* global foi o

único parâmetro associado com a carga pressórica e a massa ventricular. Essas evidências indicam que o *area tracking* é uma ferramenta sensível para detecção de disfunção ventricular subclínica em estágios incipientes.

Este é um estudo que avaliou a função sistólica em pacientes com CH através da ST3D. Comparados às evidências do ST2D, nossos dados acrescentam informações que ajudam no entendimento da fisiopatologia da cardiomiopatia cirrótica. Além de incluir pacientes com hipertensão e diabetes, critérios de exclusão para a maioria dos estudos anteriormente realizados, a avaliação do *strain* pela ST3D oferece a vantagem de aquisição dos parâmetros de deformação miocárdica em um único ciclo cardíaco e evita possíveis interferências associadas às variações da volemia e da frequência cardíaca, situações comumente vistas em cirróticos devido ao aumento da atividade simpática e da circulação hiperdinâmica. Embora a falta de um padrão ouro nos impeça de afirmar categoricamente que o ST3D reflita com precisão as reais alterações da função sistólica em pacientes com CH, nossos resultados auxiliam no entendimento do comportamento da função sistólica nos diferentes estágios da doença hepática e se aproximam da realidade ao considerar a influência de outras comorbidades na avaliação dos índices da deformação miocárdica em pacientes cirróticos.

6. LIMITAÇÕES

As principais limitações do nosso estudo foram:

- A população de cirróticos estudados apresentou média do escore MELD <15, o que pode ter selecionado ao acaso um grupo de pacientes em estágios menos avançados da doença e, conseqüentemente, com menor repercussão sobre a função cardíaca.
- Foram excluídos 28 pacientes com CH após avaliação inicial, essa perda expressiva indesejada, pode ter influenciado nos resultados.
- O grupo controle não realizou a mesma avaliação laboratorial feita pelos cirróticos. Muito embora a história clínica tenha sido direcionada para tentar excluir os principais FRC, é possível que situações clínicas assintomáticas não tenham sido identificadas e influenciado no resultado do *strain* nesta população.
- A análise do coeficiente de correlação intra e inter-classes não foi realizada impedindo a avaliação da reprodutibilidade do método e das medidas.
- ST3D é uma técnica restrita a alguns centros médicos e carece de validação por outras modalidades diagnósticas que avaliam a função cardíaca. Além disso, a variabilidade de medidas entre equipamentos, invalidam a extrapolação dos nossos resultados para outros *softwares* de análise, bem como para outras populações.

7. CONCLUSÕES

- 7.1 A fração de ejeção ventricular esquerda em pacientes com CH não alcoólica foi normal e semelhante ao grupo controle. Os pacientes apresentaram maior diâmetro e volume do AE. Pelo ecocardiograma tridimensional, os pacientes apresentaram maior massa ventricular esquerda, com parâmetros do ST3D semelhantes.
- 7.2 Quando comparados subgrupos levando-se em conta a presença ou ausência de FRC, aqueles com FRC apresentaram piores parâmetros de função diastólica, não tendo sido observado diferenças nos parâmetros de ST3D.
- 7.3 Somente no subgrupo de cirróticos sem FRC e com escore MELD <15, foi observado valores de *strain* global circunferencial e de *area tracking* global significativamente maiores. Esses parâmetros permaneceram negativamente associados ao escore MELD quando submetidos a análise de regressão múltipla e multivariada.

8. REFERÊNCIAS

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-61.
2. Fernandes Paulo MP. Dimensionamento dos transplantes no Brasil e em cada estado. In. Vol XXIV. Registro Brasileiro de Transplantes 2018:1-100.
3. Coss E, Watt KD, Pedersen R, Dierkhising R, Heimbach JK, Charlton MR. Predictors of cardiovascular events after liver transplantation: a role for pretransplant serum troponin levels. *Liver Transpl*. 2011;17:23-31.
4. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261-9.
5. Gish RG, Wong RJ, Honerkamp-Smith G, Xu R, Osorio RW. United Network for organ sharing regional variations in appeal denial rates with non-standard model for end-stage liver disease/pediatric end-stage liver disease exceptions: support for a national review board. *Clin Transplant*. 2015;29:513-22.
6. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest*. 1953;32:1025-33.
7. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology*. 1994;20:1356-8.
8. Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation of liver disease 40 years later: pathophysiology and clinical consequences. *Hepatology*. 1994;20:1359-63.

9. Lunzer MR, Newman SP, Bernard AG, Manghani KK, Sherlock SP, Ginsburg J. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet*. 1975;2(7931):382-5.
10. Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Mechin G, Assous M, Roche-Sicot J, Sicot C. Abnormal pressor response to vasopressin in patients with cirrhosis: evidence for impaired buffering mechanisms. *Hepatology*. 1990;12:7-12.
11. Grose RD, Nolan J, Dillon JF, Errington M, Hannan WJ, Bouchier IA, Hayes PC. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;22:326-32.
12. Gerbes AL, Remien J, Jungst D, Sauerbruch T, Paumgartner G. Evidence for down-regulation of beta-2-adrenoceptors in cirrhotic patients with severe ascites. *Lancet*. 1986;1(8495):1409-11.
13. Hall EM, Olsen AY, Davis FE. Portal cirrhosis; clinical and pathologic review of 782 cases from 16,600 necropsies. *Am J Pathol*. 1953;29:993-1027.
14. La Villa G, Romanelli RG, Casini Raggi V, Tosti-Guerra C, De Feo ML, Marra F, Laffi G, Gentilini P. Plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1992;16:156-61.
15. Pateron D, Beyne P, Laperche T, Logeard D, Lefilliatre P, Sogni P, Moreau R, Langlet P, Elman A, Bernuau J, Valla D, Erlinger S, Lebrec D. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29:640-3.

16. Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, Schepis F, Mandini M, Simoni P, Contin M, Raimondo G. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology*. 1998;27:28-34.
17. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, Bettencourt P, Fraga J, Gama V. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013;33:1158-65.
18. Baik SK, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:15.
19. Pellicori P, Torromeo C, Calicchia A, Ruffa A, Di Iorio M, Cleland JG, Merli M. Does cirrhotic cardiomyopathy exist? 50 years of uncertainty. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:859-64.
20. Miljkovic LV, Spiroska V. Heart failure with preserved ejection fraction - concept, pathophysiology, diagnosis and challenges for treatment. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015;3:521-7.
21. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1283-9.

22. Morris DA, Boldt LH, Eichstadt H, Ozcelik C, Haverkamp W. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5:610-20.
23. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J.* 2009;157:102.e101-5.
24. Onishi T, Saha SK, Delgado-Montero A, Ludwig DR, Onishi T, Schelbert EB, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd. Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:587-96.
25. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2009;104:312-7.
26. Wang D, Zhang L, Zeng Q, Xie M. Assessment of left ventricular performance in heart transplant recipients by three-dimensional speckle tracking imaging. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e8129.

27. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, Murphy RT. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96:701-7.
28. Jasaityte R, Heyde B, D'Hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:15-28.
29. Andrade J, Cortez LD, Campos O, Arruda AL, Pinheiro J, Vulcanis L, Shiratsuchi TS, Kalil-Filho R, Cerri GG. Left ventricular twist: comparison between two- and three-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy volunteers. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12:76-9.
30. Xu TY, Sun JP, Lee AP, Yang XS, Qiao Z, Luo X, Fang F, Li Y, Yu CM, Wang JG. Three-dimensional speckle strain echocardiography is more accurate and efficient than 2D strain in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol*. 2014;176:360-6.
31. Huang BT, Yao HM, Huang H. Left ventricular remodeling and dysfunction in systemic lupus erythematosus: a three-dimensional speckle tracking study. *Echocardiography*. 2014;31:1085-94.
32. Rimbaş RC, Baldea SM, Guerra RDGA, Visoiu SI, Rimbaş M, Pop CS, Vinereanu D. New definition criteria of myocardial dysfunction in patients with liver cirrhosis: a speckle tracking and tissue Doppler imaging study. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44:562-74.

33. Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:382-90.
34. Wang Q, Tan K, Xia H, Gao Y. Left ventricular structural alterations are accompanied by subclinical systolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients with concomitant hyperlipidemia: An analysis based on 3D speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2018;35:965-74.
35. Shetye A, Nazir SA, Squire IB, McCann GP. Global myocardial strain assessment by different imaging modalities to predict outcomes after ST-elevation myocardial infarction: A systematic review. *World J Cardiol*. 2015;7:948-60.
36. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-70.

37. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60.
38. Møller S, Sondegaard L, Mogelvang J, Henriksen O, Henriksen JH. Decreased right heart blood volume determined by magnetic resonance imaging: evidence of central underfilling in cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:472-8.
39. Isla LP, Millán M, Lenine V, Quezada M, Guinea J, Macaya C, Zamorano J. Area Strain: Normal values for a new parameter in healthy people. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1194-7.
40. Hammami R, Boudabbous M, Jdidi J, Trabelsi F, Mroua F, Kallel R, Amouri A, Abid D, Tahri N, Abid L, Kammoun S. Cirrhotic cardiomyopathy: is there any correlation between the stage of cardiac impairment and the severity of liver disease? *Lybian J Med*. 2017;12:1283162.
41. Sampaio F, Pimenta J. Left ventricular function assessment in cirrhosis: Current methods and future directions. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:112-25.


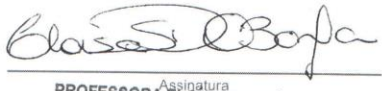
APÊNDICES

Apêndice 1



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

| | | | |
|--|--|---|---------------------|
| 1. Projeto de Pesquisa: Avaliação da Função Ventricular Esquerda pelo Speckle Tracking em Pacientes Cirróticos em Lista de Espera para Transplante Hepático | | 2. Número de Participantes da Pesquisa: 130 | |
| 3. Área Temática: | | | |
| 4. Área do Conhecimento: Grande Área 2. Ciências Biológicas , Grande Área 4. Ciências da Saúde | | | |
| PESQUISADOR RESPONSÁVEL | | | |
| 5. Nome: José Lazaro de Andrade | | | |
| 6. CPF: 991.295.748-20 | | 7. Endereço (Rua, n.º): DOUTOR RAFAEL DE BARROS 457 PARAISO 081 SAO PAULO SAO PAULO 04003043 | |
| 8. Nacionalidade: BRASILEIRO | | 9. Telefone: (11) 2661-6144 | 10. Outro Telefone: |
| | | 11. Email: jolandrade@uol.com.br | |
| 12. Cargo: | | | |
| <p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> | | | |
| Data: ____ / ____ / ____ | |  Prof. Dr. José Lazaro de Andrade Diretor Téc. de Serv. de Saúde inRad/HCFMUSP | |
| INSTITUIÇÃO PROPONENTE | | | |
| 13. Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P | | 14. CNPJ: 60.448.040/0001-22 | 15. Unidade/Órgão: |
| 16. Telefone: | | 17. Outro Telefone: | |
| <p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> | | | |
| Responsável: ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ | | CPF: 042.658.928-92 | |
| Cargo/Função: Diretora Clínica do HCFMUSP | | | |
| Data: 17 / 07 / 14 | |  Assinatura PROFESSORA ELOISA BONFÁ Diretora Clínica do HCFMUSP | |
| PATROCINADOR PRINCIPAL | | | |
| Não se aplica. | | | |


 Profª Dra. Maria Aparecida Azevedo Kolke Folgueira
 Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia-FMUSP

Apêndice 2



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

| | | | |
|--|--|---|---------------------|
| 1. Projeto de Pesquisa: Avaliação da Função Ventricular Esquerda pelo Speckle Tracking em Pacientes Cirróticos em Lista de Espera para Transplante Hepático | | 2. Número de Participantes da Pesquisa: 130 | |
| 3. Área Temática: | | | |
| 4. Área do Conhecimento: Grande Área 2. Ciências Biológicas, Grande Área 4. Ciências da Saúde | | | |
| PESQUISADOR RESPONSÁVEL | | | |
| 5. Nome: José Lazaro de Andrade | | | |
| 6. CPF: 991.295.748-20 | | 7. Endereço (Rua, n.º): DOUTOR RAFAEL DE BARROS 457 PARAISO 081 SAO PAULO SAO PAULO 04003043 | |
| 8. Nacionalidade: BRASILEIRO | | 9. Telefone: (11) 2661-6144 | 10. Outro Telefone: |
| | | 11. Email: jolandrade@uol.com.br | |
| 12. Cargo: | | | |
| <p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p> | | | |
| Data: ____ / ____ / ____ | |  Prof. Dr. José Lazaro de Andrade Diretor Téc. de Serv. de Saúde InRod/HCFMUSP | |
| INSTITUIÇÃO PROPONENTE | | | |
| 13. Nome: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP | | 14. CNPJ: 60.448.040/0001-22 | 15. Unidade/Órgão: |
| 16. Telefone: | | 17. Outro Telefone: | |
| <p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p> | | | |
| Responsável: <u>ELOÍSA SILVA DUTRA DE OLIVEIRA BONFÁ</u> | | CPF: <u>042.658.928-92</u> | |
| Cargo/Função: <u>Diretora Clínica do HCFMUSP</u> | | | |
| Data: <u>17, 07, 14</u> | |  Assinatura PROFESSORA ELOISA BONFÁ Diretora Clínica do HCFMUSP | |
| PATROCINADOR PRINCIPAL | | | |
| Não se aplica. | | | |


 Profª Dra. Maria Aparecida Azevedo Kolke Folgueira
 Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia-FMUSP

Apêndice 3



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 0010/11, intitulado: "EFEITO DO METOPROLOL NA REVERSÃO DA DISFUNÇÃO CARDÍACA EM CIRRÓTICOS NÃO-ALCOÓLICOS. ESTUDO RANDOMIZADO", apresentado pelo Departamento de GASTROENTEROLOGIA, 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: Prof. Dr. Fernando Bacal

Pesquisador (a) Executante: Odilson Marcos Silvestre

Co-autores: Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias, Prof. Dr. José Lázaro de Andrade, Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D'Albuquerque e Prof. Dr. Flair José Carrilho

CAPPesq, 13 de Maio de 2011


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

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492
e-mail: cappesq@hcfnet.usp.br

Apêndice 4

São Paulo, 5 de novembro de 2014.

Resposta à pendência do Parecer consubstanciado do CEP / Plataforma Brasil

CAAE: 37256114.3.0000.0068 Numero do parecer: 836.015

Prezados senhores,

O Projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da Função Ventricular Esquerda pelo Speckle Tracking em Pacientes Cirróticos em Lista de Espera para Transplante Hepático" é de natureza retrospectiva, resultado do desmembramento do projeto "Efeito do metoprolol na reversão da disfunção cardíaca nos cirróticos não-alcoólicos. Estudo Randomizado" já aprovado pela CEP bem como, seu termo de consentimento, de acordo com item 2 do REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE, que diz: **O (A) senhor (a) fará um ecodopplercardiograma (que é um ultra-som do coração)** e uma cintilografia do músculo do coração para avaliarmos a função e o comprometimento desse órgão. Colherá, ainda, amostras de sangue para dosagem de substâncias que estão relacionadas ao seu problema do coração. Esses exames serão colhidos na primeira consulta com o cardiologista e no seguimento em três e seis meses. Se o (a) senhor (a) estiver na fila do transplante do fígado, quando transplantar, continuará sendo seguido pelo cardiologista desse estudo no período de 3 e 6 meses após o transplante.

Por estas razões, entendemos não haver necessidade de novo termo de consentimento livre e esclarecido, para o projeto proposto.

Atenciosamente,


Dr. José Lazaro de Andrade
Pesquisador responsável

Apêndice 5



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Função Ventricular Esquerda pelo Speckle Tracking em Pacientes Cirróticos em Lista de Espera para Transplante Hepático

Pesquisador: José Lazaro de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37256114.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 836.015

Data da Relatoria: 15/10/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto examinará retrospectivamente exames ecocardiográficos de portadores de cirrose hepática em lista de espera de transplante hepático, por meio de uma técnica ultrassonográfica (speckle tracking). O estudo será feito em participantes de outro protocolo de pesquisa ("Succinato de metoprolol na reversão da disfunção cardíaca nos pacientes com cirrose de etiologia não alcoólica. Estudo randomizado e controlado).

Objetivo da Pesquisa:

O projeto examinará retrospectivamente exames ecocardiográficos de portadores de cirrose hepática em lista de espera de transplante hepático, por meio de uma técnica ultrassonográfica (speckle tracking).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto é de natureza retrospectiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O tema é de interesse para a área do conhecimento na qual se insere.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sendo o projeto retrospectivo, como informam documentos anexados ao projeto, o termo de consentimento livre e esclarecido pode ser dispensado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 836.015

Recomendações:

Verificar a aprovação prévia do outro estudo, e verificar o termo de consentimento anterior. Neste caso, não haveria a necessidade de novo termo de consentimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Verificar o estudo anterior para a aprovação deste estudo.

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 17 de Outubro de 2014

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 6



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Função Ventricular Esquerda pelo Speckle Tracking em Pacientes Cirróticos em Lista de Espera para Transplante Hepático

Pesquisador: José Lazaro de Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37256114.3.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 877.703

Data da Relatoria: 18/11/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de segunda avaliação de projeto retrospectivo que analisará dados de ultrassonografia cardíaca em participantes de projeto previamente aprovado.

O termo de consentimento do projeto aprovado previa o exame.

No primeiro parecer foram solicitados esclarecimentos.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de segunda avaliação de projeto retrospectivo que analisará dados de ultrassonografia cardíaca em participantes de projeto previamente aprovado.

O termo de consentimento do projeto aprovado previa o exame.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem comentários adicionais

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os esclarecimentos foram apresentados pelos investigadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sem considerações adicionais.

Recomendações:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 877.703

Sem recomendações adicionais

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

: 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.

SAO PAULO, 19 de Novembro de 2014

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Apêndice 7

ODILSON MARCOS SILVESTRE

**Succinato de metoprolol na reversão da disfunção cardíaca nos
pacientes com cirrose de etiologia não alcoólica. Estudo
randomizado e controlado.**

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

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal
Co-orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias

São Paulo

2014

pacote estatístico 3.0.2 R (R Core Team, R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria)

4.16. Custos

O estudo foi custeado por verba FAPESP e complementado com recursos próprios do Departamento de Gastroenterologia da USP.

4.17. Aspectos éticos e regulatórios

O estudo foi conduzido segundo os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinque. O protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em sessão de 11/05/2011, sob o número 0010/11. Todos os pacientes receberam informações claras, em linguagem acessível, acerca dos objetivos do estudo, procedimentos necessários, riscos e benefícios esperados, e assinaram o termo de consentimento pós-informado previamente à inclusão. O estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP processo número 2010/12223-6) e foi registrado no ClinicalTrials.gov com o título "Metoprolol Succinate in Cardiac Remodeling Related to Cirrhosis", identificador **NCT01676285** e acrônimo "CARE Cirrhosis".

Nesse estudo, não houve qualquer vinculação com os fabricantes do medicamento ou dos equipamentos utilizados. O succinato de metoprolol e o placebo foram adquiridos com verba do projeto de pesquisa, não havendo nenhuma forma de auxílio ou vinculação com a indústria farmacêutica. Desta forma, declaram

Apêndice 8



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

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 (.....) :

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Efeito do metoprolol na reversão da disfunção cardíaca nos cirróticos não-alcoólicos. Estudo Randomizado.

PESQUISADOR: Fernando Bacal

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 66061

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. O (A) senhor (a) é portador (a) de uma doença do fígado que chamamos cirrose hepática. Essa doença é caracterizada por diminuição do tamanho do fígado e comprometimento de sua função em fases avançadas de sua doença. Alguns pacientes, como consequência da doença do fígado, a cirrose, desenvolvem uma doença do coração que chamamos de cardiomiopatia cirrótica. Tal doença caracteriza-se por aumento do tamanho do coração e comprometimento de sua função, tanto na hora de bombear o sangue (ou seja, na sístole), quanto na hora de encher-se de sangue (ou seja, na diástole), o que traz repercussões importantes no seu quadro clínico e na sua qualidade de vida, aumentando seu cansaço e diminuindo sua capacidade de exercício. O objetivo desse estudo é observar se um remédio, o metoprolol, é eficaz em reverter o processo de dilatação do coração em pacientes com problemas de saúde como o seu. O metoprolol é um remédio já conhecido, amplamente utilizado pelos médicos, principalmente cardiologistas. Uma parte dos pacientes receberá um comprimido que chamamos placebo, que não possui a substância metoprolol. Isso é necessário para controlarmos a resposta dos senhores pacientes ao uso do medicamento, para compararmos se há diferença entre os pacientes que tomam e os que não tomam o remédio propriamente dito.

2. O (A) senhor (a) fará um ecodopplercardiograma (que é um ultra-som do coração) e uma cintilografia do músculo do coração para avaliarmos a função e o comprometimento desse órgão. Colherá, ainda, amostras de sangue para dosagem de substâncias que estão relacionadas ao seu problema do coração. Esses exames serão colhidos na primeira consulta com o cardiologista e no seguimento em três e seis meses. Se o (a) senhor (a) estiver na fila do transplante do fígado, quando transplantar, continuará sendo seguido pelo cardiologista desse estudo no período de 3 e 6 meses após o transplante.

3. Os efeitos colaterais mais comuns descritos com uso do metoprolol incluem : tonturas, cefaléia (dor de cabeça), fadiga (cansaço), bradicardia (diminuição do ritmo do coração), hipotensão postural (queda da pressão), broncoespasmo (chieira no peito) em pacientes predispostos, náuseas, dor abdominal, diarreia, o que deverá ser relatado ao médico.

4. Caso haja confirmação de que o metoprolol é capaz de ajudar a melhorar a função do coração em pacientes com cirrose hepática e conseqüente comprometimento da função do coração, tal medicamento poderá ser usado de forma precoce e segura em pacientes cirróticos, tanto para corrigir o problema cardíaco quanto para preveni-lo.

5. No caso deste estudo, ainda não há procedimentos alternativos estabelecidos em relação à proteção do coração do paciente com cirrose. Entretanto, pacientes que apresentam varizes de esôfago precisam receber algum tratamento preventivo para evitar a sua ruptura e sangramento. Quando o paciente nunca apresentou sangramento, ele poderá, em conjunto com o seu médico, optar entre receber medicamento (propranolol) ou tratamento endoscópico com ligadura elástica das varizes. Internacionalmente, a ligadura elástica é o método preferido pelos pacientes porque, apesar do risco de sangramento por

úlceras, não há os outros efeitos adversos associados ao medicamento propranolol como falta de ar, impotência, tontura, hipotensão etc., que contra-indicam seu uso em 15% dos pacientes ou provocam a suspensão do tratamento em outros 15%, de forma que pelo menos um terço dos pacientes que optam pelo medicamento propranolol não estão protegidos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1- Fernando Bacal – Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – CEP: 05403 900 – São Paulo-SP Brasil – Tel: 11 3069 5419

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Não há observações complementares a serem feitas.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)