FRANCISCO THIAGO TOMAZ DE SOUSA

**Avaliação ecocardiográfica da função do átrio esquerdo
como marcadora de eventos em pacientes com insuficiência
cardíaca**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada da Universidade de São Paulo,
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Francisco Thiago Tomaz de

Avaliação ecocardiográfica da função do átrio esquerdo como
marcadora de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca/
Francisco Thiago Tomaz de Sousa. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Universidade de São Paulo
Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Insuficiência cardíaca. 2. Átrio Esquerdo. 3.
Ecocardiografia. 4. *Strain* Bidimensional

USP/IDPC/Biblioteca/078/17

A Deus, que sempre esteve ao meu lado.

Aos meus pais, Judivam Arruda de Sousa e Conceição Tomaz de Sousa, e às minhas irmãs, Ana Thamiris Tomaz de Sousa e Thalita Maria Tomaz de Sousa, que sempre me apoiaram em todos os momentos.

A minha esposa Intã Bruna Cerqueira Silva Tomaz, pelo companheirismo, pela compreensão, pelo amor e pelo incentivo no desenvolvimento da tese.

Aos meus três pequenos, Gabriel Silva Tomaz de Sousa, Marina Silva Tomaz de Sousa e Mirela Silva Tomaz de Sousa, pelo sorriso diário, e pela transmissão de carinho e força pelo olhar.

A toda equipe do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e da Universidade de São Paulo.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, instituição que me acolheu e que me proporcionou grande aprendizado em Cardiologia.

Aos pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo, que nos proporcionam o interesse e o conhecimento diário.

Ao meu orientador Dr. Jorge Eduardo Assef, pelo apoio, pelo incentivo para a realização da pós-graduação e por todo o suporte durante o andamento da tese.

Ao meu coorientador Dr. Rodrigo Bellio de Matos Barretto, que me incentivou, me auxiliou imensamente no desenvolvimento da tese, e sempre me aconselhou na busca por melhorias e pelo aprendizado.

Ao Dr. David Le Bihan, por todos os conselhos, pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição à iniciação científica.

Às colegas Dalila Cândida Bonfim Saraiva e Marília Esther Benevides Abreu, pela imensa ajuda no andamento do projeto.

Ao João Ítalo Dias França, Estatístico do Laboratório de Epidemiologia e Estatística do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que colaborou nas análises estatísticas que realizamos nesse estudo.

A todos os funcionários da seção de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que sempre auxiliaram no que foi preciso, em especial, à Elaine Maturana, por estar sempre disposta a colaborar.

*“Deus não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos
Fazer ou não fazer algo só depende de nossa vontade e perseverança”.*

Albert Einstein

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. 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

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Insuficiência cardíaca.....	2
1.1.1 Definição.....	2
1.1.2 Epidemiologia	2
1.1.3 Fisiopatologia.....	4
1.1.4 Ecocardiografia.....	5
1.2 Átrio esquerdo	7
1.2.1 Aspectos gerais	7
1.2.2 Anatomia.....	7
1.2.3 Fisiologia	8
1.2.4 Ecocardiografia.....	9
2 HIPÓTESE.....	14
3 OBJETIVO.....	16
3.1 Primário	16
3.2 Secundário	16
4 METODOLOGIA.....	18
4.1 Tipo de estudo	18
4.2 População do estudo.....	18
4.3 Critérios de inclusão	18
4.4 Critérios de exclusão.....	19
4.5 Desenho do estudo.....	19
4.6 Variáveis analisadas.....	21
4.6.1 Dados clínicos.....	21
4.6.2 Análise eletrocardiográfica	22

4.6.3 Análise ecocardiográfica.....	22
4.7 Desfechos clínicos e evolução	28
4.8 Considerações estatísticas.....	29
4.9 Considerações éticas	30
5 RESULTADOS	32
5.1 População do estudo.....	32
5.2 Dados clínicos.....	32
5.3 Dados eletrocardiográficos.....	34
5.4 Dados ecocardiográficos	35
5.4.1 Medidas lineares	35
5.4.2 Medidas bidimensionais.....	35
5.4.3 Medidas do doppler, função diastólica e lesões valvares.....	36
5.5 Evolução e desfechos clínicos	37
5.5.1 Desfecho primário	38
5.5.1.1 Análise univariada.....	39
5.5.1.2 Análise multivariada	42
5.5.1.3 Avaliação da função atrial pela análise volumétrica.....	45
5.5.1.4 Pontos de corte para os <i>strains</i> do AE para o desfecho primário	46
5.5.1.5 <i>C statistic</i> dos <i>strains</i> do AE com outras variáveis.....	48
5.5.2 Desfecho secundário.....	49
5.5.2.1 Análise univariada.....	49
5.5.2.2 Análise multivariada	52
5.5.2.3 Avaliação da função atrial pela análise volumétrica relacionada aos desfechos secundários	54
5.5.2.4 Pontos de corte para os <i>strains</i> do AE para os desfechos secundários.....	56
5.5.2.5 <i>C statistic</i> dos <i>strains</i> do AE com outras variáveis relacionadas aos desfechos secundários	57
5.6 Reprodutibilidade das medidas de <i>strain</i> atrial	58
6 DISCUSSÃO.....	60
6.1 Aspectos gerais	60
6.2 Características da população do estudo	61
6.3 Variáveis ecocardiográficas.....	62
6.4 Função atrial esquerda.....	63
6.5 Implicações clínicas	69

7 LIMITAÇÕES	71
8 CONCLUSÃO	74
9 ANEXOS	76
9.1 Anexo A: Certificado de Aprovação pelo Comitê de Ética	76
9.2 Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	79
9.3 Anexo C: Formulário de Protocolo de Análise	83
9.4 Anexo D: Questionário de Avaliação dos Desfechos Clínicos	85
10 REFERÊNCIAS	87

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

a'	Velocidade da onda diastólica final do anel mitral
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AHA	<i>American Heart Association</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BRE	Bloqueio de Ramo Esquerdo
Cb	Correção de bias
CCC	Coeficiente de correlação de concordância
CVE	Cardioversão Elétrica
DAC	Doença arterial coronária
DAE	Diâmetro do átrio esquerdo
DAo	Diâmetro da Aorta
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DDVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DSVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
e'	Velocidade da onda diastólica inicial do anel mitral
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HR	Risco de Hazard
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IM	Insuficiência mitral

IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
LEE	Laboratório de Estatística e Epidemiologia
MESA	<i>Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	Região de Interesse
s'	Velocidade da onda sistólica do anel mitral
SOCESP	Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
SR	<i>Strain Rate</i>
SrA	Pico do <i>strain rate</i> na diástole tardia (contração atrial)
SrE	Pico do <i>strain rate</i> na diástole precoce
SrS	Pico do <i>strain rate</i> na sístole ventricular
ST	<i>Speckle Tracking</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
TP&R	Tempo até o pico do <i>strain</i> longitudinal do AE
USP	Universidade de São Paulo
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
Vol máx	Volume do átrio esquerdo máximo
Vol mín	Volume do átrio esquerdo mínimo
Vol pré P	Volume do átrio esquerdo pré-contração atrial
VP	Velocidade de propagação do fluxo mitral
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VTI	Integral da velocidade tempo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
ε_A	<i>strain</i> de contração ativa do AE
ε_C	<i>strain</i> de conduto do AE
ε_R	<i>strain</i> de reservatório do AE
<	menor que
$\geq$	maior ou igual
>	maior que
$\pm$	mais ou menos
°	graus
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
cm²	centímetro quadrado
g	grama
g/m²	grama por metro quadrado
kg	quilograma
kg/m²	quilograma por metro quadrado
m/s	metro por segundo
m²	metro quadrado
mL	mililitro
mL/m²	mililitro por metro quadrado
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
qps	quadros por segundo
s	segundo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Distribuição das etiologias de insuficiência cardíaca no registro BREATHE.....	4
Figura 2 -	Medidas volumétricas do átrio esquerdo	10
Figura 3 -	Curvas de <i>strain</i> do AE pelo método do ST.....	11
Figura 4 -	Fluxograma do estudo	20
Figura 5 -	Doppler pulsado sobre o topo das cúspides da valva mitral..	24
Figura 6 -	Avaliação passo a passo do <i>strain</i> atrial longitudinal pelo <i>speckle tracking</i>	26
Figura 7 -	Medida do <i>strain</i> global do AE (ϵ_R) e do tempo até o pico (TP ϵ_R).	27
Figura 8 -	Curva de <i>strain rate</i> (SR) do AE, identificação e medida do pico do SR na diástole tardia – SrA	27
Figura 9 -	Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.....	32
Figura 10 -	Curva de Kaplan Meyer dos desfechos primários	39
Figura 11 -	Variável sexo e desfechos primários	39
Figura 12 -	Variável disfunção diastólica e desfechos primários.....	40
Figura 13 -	Variável insuficiência mitral (IM) e desfechos primários	40
Figura 14 -	Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o <i>strain</i> de reservatório do AE para os desfechos primários	47
Figura 15 -	Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o <i>strain</i> de contração ativa do AE para os desfechos primários.....	47
Figura 16 -	Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o <i>strain rate</i> ativo do AE para os desfechos primários.....	48
Figura 17 -	Curva de Kaplan Meyer dos desfechos secundários.....	49
Figura 18 -	Variável classe funcional e desfechos secundários.....	50

Figura 19 -	Variável insuficiência mitral (IM) e desfechos secundários....	50
Figura 20 -	Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o <i>strain</i> de reservatório do AE e desfecho secundário	56
Figura 21 -	Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o <i>strain</i> de conduto do AE e desfecho secundário	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Avaliação da função atrial esquerda pela análise volumétrica	11
Tabela 2 -	Descrição das características clínicas dos pacientes.	33
Tabela 3 -	Distribuição das variáveis eletrocardiográficas.	34
Tabela 4 -	Distribuição das medidas lineares ao ecocardiograma.....	35
Tabela 5 -	Distribuição das medidas bidimensionais ao ecocardiograma	36
Tabela 6 -	Distribuição das medidas do Doppler, função diastólica e lesões valvares	36
Tabela 7 -	Distribuição dos desfechos clínicos	38
Tabela 8 -	Distribuição dos óbitos.....	38
Tabela 9 -	Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho primário ...	41
Tabela 10 -	Teste de correlação de Spearman para os parâmetros da função atrial esquerda avaliada pelo ST.....	42
Tabela 11 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain</i> de reservatório do AE para o desfecho primário	43
Tabela 12 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain</i> de conduto do AE para o desfecho primário	43
Tabela 13 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain</i> de contração ativa do AE para o desfecho primário.....	44
Tabela 14 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain rate</i> ativo do AE para o desfecho primário	44
Tabela 15 -	Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento total do AE para o desfecho primário.....	45
Tabela 16 -	Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento ativo do AE para o desfecho primário.....	46
Tabela 17 -	Modelo de análise do c <i>statistic</i> para o desfecho primário	48

Tabela 18 -	Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho secundário	51
Tabela 19 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain</i> de reservatório do AE para o desfecho secundário	52
Tabela 20 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain</i> de conduto do AE para o desfecho secundário	53
Tabela 21 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain</i> de contração ativa do AE para o desfecho secundário	53
Tabela 22 -	Modelo de análise multivariada para o <i>strain rate</i> ativo do AE para o desfecho secundário	54
Tabela 23 -	Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento total do AE para o desfecho secundário	55
Tabela 24 -	Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento ativa do AE para o desfecho primário	55
Tabela 25 -	Modelo de análise do c <i>statistic</i> para o desfecho secundário	57

RESUMO

Sousa FTT. *Avaliação ecocardiográfica da função do átrio esquerdo como marcadora de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: O *strain* do átrio esquerdo (AE) permite uma análise quantitativa da função do AE. A relevância clínica desta medida é dependente da informação incremental à análise da função do ventrículo esquerdo (VE), particularmente importante em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca (IC). O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto prognóstico da disfunção atrial em pacientes com IC. **Método:** Ecocardiograma foi realizado em 217 pacientes em ritmo sinusal com IC e fração de ejeção (FE) do VE <40%. A análise do *strain* do AE foi avaliada por meio do *speckle tracking*, usando o QRS como referência. O seguimento foi realizado prospectivamente para avaliar a ocorrência de morte e transplante cardíaco (desfecho primário), além de infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular encefálico (AVE) e internação por IC. A associação do *strain* de reservatório, de conduto e de contração ativa com os desfechos foram avaliados por meio de análise univariada e multivariada de regressão de Cox. **Resultados:** Pacientes apresentaram idade média de 58±12 anos, sendo 62% homens e FE média de 29%±6. O tempo de seguimento médio foi de 2,8 anos. Os desfechos primário e secundário ocorreram em 18 e 54%, respectivamente. O *strain* de reservatório e de contração ativa estiveram relacionados com os desfechos primários, e o *strain* de reservatório e conduto estiveram relacionados com o desfecho secundário independentemente da idade, sexo, FE, classe funcional, regurgitação mitral ou grau de disfunção diastólica ($p<0,05$). **Conclusão:** O *strain* de reservatório do AE é um marcador independente de eventos adversos em pacientes portadores de IC e disfunção ventricular moderada e importante. Nossos achados sugerem que o *strain* do AE pode auxiliar na estratificação de risco de pacientes com IC.

Descritores: Insuficiência cardíaca; Ecocardiografia; Átrio esquerdo; *Strain* bidimensional.

ABSTRACT

Sousa FTT. Correlation between the left atrial strain by two-dimensional speckle tracking and the clinical outcomes in patients with heart failure [Thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, Entity linked to the University of São Paulo, 2017.

Background: Left atrial (LA) strain imaging enables the quantitative assessment of LA function. The clinical relevance of these measurements is dependent on the provision of information incremental to the left ventricular (LV) evaluation, particularly important in heart failure (HF). The aim of this study was analyze the potential prognostic role of LA function in patients with HF. **Methods:** Echocardiography was undertaken in 217 patients with HF, left ventricular ejection fraction(EF)<40% and sinus rhythm. LA function was analyzed by speckle-tracking, using R-R gating. A prospective follow-up was conducted to report death and cardiac transplantation (primary endpoint), in addition to acute myocardial infarction, stroke and hospital admission (secondary endpoint). The association between LA reservoir, conduit and pump strain with adverse outcomes were assessed using univariate and multivariate Cox regression model. **Results:** Patients mean age 58 ± 12 years, 62% men and mean EF $29 \pm 6\%$. Mean follow-up time was 2,8 years. The primary and secondary endpoints occurred in 18 and 54%, respectively. LA reservoir and pump were associated with the primary endpoint, and LA reservoir and conduit were associated with secondary endpoint independently of age, sex, EF, functional class, mitral regurgitation or diastolic function ($p < 0,05$). **Conclusion:** LA reservoir strain is an independent predictor of adverse events in patients with moderate and severe HF. This finding suggests that LA strain can help as a marker in the risk stratification of patients with HF.

Descriptors: Heart failure; Echocardiography; Left atrial; Strain.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Insuficiência cardíaca

1.1.1 Definição

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma síndrome clínica complexa resultante de disfunção estrutural e/ou funcional do coração, que prejudica a habilidade do ventrículo de se encher e/ou ejetar sangue^{1,2}. É o estado fisiopatológico em que o coração é incapaz de bombear sangue em quantidade suficiente para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos ou só pode fazê-lo a elevadas pressões de enchimento³.

1.1.2 Epidemiologia

A IC constitui um importante problema de saúde pública. É um dos mais importantes desafios clínicos atuais na área da Saúde e trata-se de um problema epidêmico em progressão com alta morbidade e mortalidade apesar dos avanços na terapêutica atual⁴.

Aproximadamente 23 milhões de indivíduos no mundo são portadores de insuficiência cardíaca⁵. Dados da *American Heart Association* (AHA) estimam uma prevalência de 6,5 milhões de indivíduos acima de 20 anos de idade com IC nos Estados Unidos da América (EUA) segundo o banco de dados da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2011 a 2014⁶ e cerca de 960 mil casos novos diagnosticados ao ano. Projeções apontam que a prevalência da IC irá aumentar 46% entre 2012 e 2030, resultando em mais de 8 milhões de indivíduos acima de 18 anos⁷. Mais de 58 mil pacientes estadunidenses tiveram, como *causa mortis*, a IC em 2011 e mais de 279 mil tiveram-na como fator contribuinte de mortalidade. Em 2012,

o custo estimado da IC nos EUA foi de, aproximadamente, 30,7 bilhões de dólares⁸.

Na Europa, estima-se que haja cerca de 6,5 milhões de portadores de IC, com prevalência de 1-2% na população adulta⁹.

No Brasil, segundo o DATASUS, do Ministério da Saúde, pode-se estimar que 2% da população brasileira tenha IC, equivalente a cerca de 6,5 milhões de brasileiros e 200 mil casos novos por ano¹⁰. A IC é responsável por, aproximadamente, um terço das internações por doença cardiovascular, assim como, por um terço da mortalidade hospitalar destes pacientes, o que, no ano de 2012, representou em torno de 21% das 1.137.572 internações por doenças do sistema circulatório e 26.694 óbitos¹¹.

O ônus se torna ainda mais significativo quando consideramos que quase 50% de todos os pacientes internados com este diagnóstico são readmitidos dentro de 90 dias após a alta hospitalar e que essa readmissão é um dos principais fatores de risco para morte nesta síndrome^{12,13}.

A situação atual é um paradoxo: por um lado, a mortalidade por muitas doenças cardiovasculares vem diminuindo por causa dos recentes avanços no tratamento e na prevenção, com diminuição de morte prematura. Por outro lado, as pessoas tratadas com sucesso, embora apresentem melhor qualidade de vida, não atingem a cura e desenvolvem IC, levando, conseqüentemente, a aumento da incidência e nas internações hospitalares, determinando maior taxa de mortalidade e maior custo no tratamento¹⁴.

Dados recentes do estudo *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)* demonstram que diabetes e hipertensão são os responsáveis pela maior incidência de IC em afroamericanos¹⁵.

De acordo com o registro BREATHE¹¹, as etiologias isquêmica e hipertensiva foram predominantes em nosso país (Figura 1).

Figura 1 - Distribuição das etiologias de insuficiência cardíaca no registro BREATHE¹¹.

*CMPD: cardiomiopatia dilatada; †QT: secundária a quimioterápicos.

Em aproximadamente 50% dos portadores de IC há comprometimento do desempenho sistólico do coração manifestada por redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VE). Na cidade de Niterói, 64,2% das IC se caracterizaram como IC de fração de ejeção preservada em uma população com idade média de 61 anos¹⁶.

1.1.3 Fisiopatologia

A IC pode ser causada por morte ou disfunção dos miócitos, remodelamento ventricular ou combinação desses fatores em decorrência de doença hipertensiva, isquêmica, doença de Chagas, secundária ao Diabetes Mellitus, doença valvar, miocardiopatias, ao uso de quimioterápicos, dentre outras.

Quando o ventrículo é submetido a estresse, o desempenho cardíaco é mantido, inicialmente, pelos mecanismos adaptativos agudos compensatórios (retenção de sal e água, vasoconstrição, estimulação e dessensibilização simpática, hipertrofia). Quando a sobrecarga hemodinâmica é grave e

prolongada, porém, a contratilidade miocárdica é deprimida. O remodelamento miocárdico e a transição da hipertrofia compensada para a insuficiência miocárdica envolvem um complexo de eventos aos níveis molecular e celular¹⁷.

Deve-se enfatizar que IC não é sinônimo de cardiomiopatia ou disfunção do VE. Estes últimos termos descrevem possíveis razões estruturais ou funcionais para o seu desenvolvimento. A IC pode estar associada a um amplo espectro de anormalidades funcionais do VE, que podem variar desde pacientes com tamanho normal do VE e fração de ejeção (FE) preservada até aqueles com dilatação severa e/ou FE marcadamente reduzida. Na maioria dos pacientes, coexistem anormalidades de disfunção sistólica e diastólica, independentemente da FE². A FE é considerada importante na classificação dos pacientes com IC devido a seu papel na avaliação prognóstica e a resposta a terapias¹⁸, e porque a maioria dos ensaios clínicos selecionou pacientes com base na FE.

A IC é uma condição clínica associada à piora da capacidade funcional, à diminuição da qualidade de vida e ao aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes. Apesar de todos os avanços terapêuticos, o prognóstico dessa síndrome é ruim, com média de sobrevida após a instalação dos sintomas de somente 1,7 anos em homens e 3,2 anos em mulheres¹⁴. As manifestações mais frequentes da IC são dispneia e fadiga, que limitam a tolerância ao exercício, além da retenção hídrica responsável pela congestão pulmonar e edema periférico.

1.1.4 Ecocardiografia

O ecocardiograma bidimensional com Doppler é o exame mais utilizado para documentação de disfunção ventricular. Trata-se de uma ferramenta diagnóstica rápida, de baixo custo, não invasiva e amplamente disponível. Este método diagnóstico propicia a medida da fração de ejeção, e de outros parâmetros que apresentam associação com a gravidade e a evolução da

doença. Podem-se destacar medidas como os volumes ventriculares, a geometria e massa do ventrículo esquerdo, a contratilidade atrial e ventricular, alterações da função diastólica do ventrículo esquerdo, presença e quantificação das regurgitações valvares, e repercussão sobre a circulação pulmonar¹⁹⁻²¹.

Os dados obtidos por meio da ecocardiografia não somente possibilitam a confirmação diagnóstica da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, como também são marcadores evolutivos de óbito e de eventos cardíacos, tais como internações hospitalares e necessidade de transplante cardíaco¹⁹⁻²¹.

A realização do ecocardiograma bidimensional com Doppler tem fundamental importância e deve ser realizada durante a avaliação inicial de todos os pacientes com suspeita clínica de IC para avaliação da função ventricular, medidas de cavidades, espessamento e movimentação das paredes, além da análise morfofuncional das valvas cardíacas com grau de recomendação I^{2,22}.

A mensuração da contratilidade/deformação miocárdica não era possível até recentemente. O *speckle tracking* (ST) pelo método bidimensional é uma nova ferramenta de avaliação ecocardiográfica que permite avaliar o *strain* e o *strain rate* (SR) do ventrículo esquerdo^{23,24}. *Speckle* é um marcador acústico natural que aparece no miocárdio em uma imagem bidimensional como pontos escuros ou luminosos do resultado de interações (tal como reflexões, dispersões ou interferência) da emissão do ultrassom com o tecido miocárdico²⁵. O ST admite que os marcadores acústicos se movam junto com o tecido e não mudam seu padrão significativamente nos quadros/*frames* adjacentes. O *strain* representa o montante da deformação relativa a um ponto de referência, isto é, a mudança fracional no comprimento de um segmento miocárdico expressa em forma de porcentagem²⁶. Representa a deformação, o espessamento e a capacidade contrátil dos segmentos miocárdicos. O SR, por sua vez, é uma medida que fornece a diferença de velocidades entre dois pontos miocárdicos por unidade de tempo e representa a velocidade da deformação da fibra²⁷.

1.2 Átrio esquerdo

1.2.1 Aspectos gerais

O átrio esquerdo (AE) fornece uma importante contribuição na função cardíaca^{28,29}, além de impacto no enchimento ventricular. Ele serve como um reservatório volumétrico, abriga células importantes do sistema de condução (nó sinusal e nó atrioventricular, por exemplo) e secreta peptídeos natriuréticos que regulam a homeostase de fluidos. O miocárdio atrial é afetado por muitas condições cardíacas ou não³⁰ e, em parte, é mais sensível que o miocárdio ventricular³¹. As patologias atriais têm um impacto substancial na performance cardíaca, ocorrência de arritmias e risco de acidente vascular encefálico (AVE)^{28,32}.

1.2.2 Anatomia

O átrio esquerdo (AE) está localizado no mediastino, à esquerda e posterior ao átrio direito (AD). A estrutura do AE é caracterizada por um componente venoso pulmonar, um apêndice lateral, um componente vestibular inferior que circunda o orifício valvar mitral, e um proeminente corpo que compartilha o septo com o AD. O componente venoso é situado posterior e superiormente, e recebe as veias pulmonares nos quatro cantos, formando uma proeminente cúpula³³.

O apêndice atrial esquerdo é menor e mais estreito do que o direito, tendo diferentes morfologias descritas, as quais interferem no risco de trombogênese³⁴.

As paredes do AE são descritas como superior (teto), posterior (ífero-posterior), lateral esquerda, septal e anterior³⁵. As paredes são lisas, com exceção do apêndice atrial que tem suas paredes ásperas e musculatura pectínea, compostas de uma sobreposição de camadas de fibras miocárdicas alinhadas diferentemente, com variação regional de sua espessura³⁶.

1.2.3 Fisiologia

O AE tem uma função central na sequência de eventos que modulam o enchimento ventricular esquerdo por meio de três funções básicas:

- Função de reservatório: armazenamento do volume sanguíneo proveniente das veias pulmonares durante a sístole ventricular e diástole atrial. Sofre influência da contração e do relaxamento atrial^{37,38}, contração do VE que desloca o anel mitral no sentido caudal^{37,39}, complacência da câmara atrial⁴⁰⁻⁴³ e sístole ventricular direita que exerce influência no fluxo das veias pulmonares^{40,44}. Estima-se que 42% do volume sistólico (*stroke volume*) do VE estejam armazenados no AE durante a sístole ventricular, ressaltando a importância da função de reservatório do AE no débito cardíaco⁴⁵.
- Função de conduto: passagem do sangue para o ventrículo esquerdo durante o início da diástole. Com a abertura da valva mitral, o sangue armazenado no AE durante a fase de reservatório escoar rapidamente para o VE. Concomitantemente, o sangue proveniente das veias pulmonares entra para o AE, sem alterar substancialmente o volume atrial e, praticamente, flui para o VE através da valva mitral aberta. Esse volume não é atribuído à função de reservatório ou à contração atrial e caracteriza a função de conduto do AE^{46,47}. Essa fase termina antes da contração atrial.
- Função de bomba e contração atrial ativa: representa 15-30% do enchimento ventricular esquerdo no fim da diástole e contribui de forma significativa e efetiva no débito cardíaco, principalmente em portadores de cardiopatias, quando em ritmo sinusal⁴⁸. Deve-se ressaltar que a medida da função sistólica atrial, avaliada pelas medidas volumétricas da cavidade, é dependente de múltiplos fatores, incluindo tempo de contração atrial, estímulo vagal, magnitude do retorno venoso (pré-carga) e pressão diastólica final

do VE (pós-carga), não podendo, portanto, ser utilizada rigorosamente como índice do estado inotrópico do AE^{46,47}. A contribuição do AE para o enchimento do VE depende fundamentalmente das propriedades diastólicas desta cavidade⁴⁹.

Em indivíduos normais, a contribuição relativa das funções de reservatório, de conduto e de bomba é de, aproximadamente, 40%, 35% e 25%, respectivamente⁵⁰.

O relaxamento, a complacência atrial e ventricular, e a contratilidade influenciam, respectivamente, a função de reservatório, conduto e contração ativa⁴⁰.

Alterações estruturais, elétricas e iônicas interferem na função atrial e na susceptibilidade a arritmias, sendo a função atrial altamente relevante para a resposta terapêutica na fibrilação atrial⁵¹.

1.2.4 Ecocardiografia

O tamanho do AE correlaciona-se com sua função e com a do ventrículo esquerdo, sendo um forte determinante de morbimortalidade cardiovascular. O diâmetro ântero-posterior não é adequadamente representativo da dimensão verdadeira do AE. Por estas razões, a Sociedade Americana de Ecocardiografia em conjunto com a Sociedade Europeia de Ecocardiografia recomendam a medida do volume atrial avaliado pelo método de Simpson nas janelas apicais de 4 e 2 câmaras⁵².

O índice volumétrico do átrio esquerdo (AE) é um marcador prognóstico conhecido em diversas condições como na insuficiência cardíaca congestiva⁵³, infarto agudo do miocárdio⁵⁴ e na fibrilação atrial⁵⁵. A avaliação da função do átrio esquerdo vem emergindo como um importante componente na avaliação de diversas patologias como as arritmias atriais, insuficiência cardíaca e doença valvar mitral.

A ecocardiografia transtorácica permite a medida de todos os volumes do AE conforme demonstrado na Figura 2:

- Volume pré-contração atrial (Vol pré P), medido no início da onda P no eletrocardiograma (ECG);
- Volume mínimo do AE (Vol mín), medido no fechamento da valva mitral no final da diástole;
- Volume máximo do AE (Vol máx), medido imediatamente antes da abertura da valva mitral no final da sístole ventricular.

Figura 2 - Medidas volumétricas do átrio esquerdo. Volume pré-contração atrial (A); Volume mínimo do AE (B); Volume máximo do AE (C).

A partir dessas medidas volumétricas, pode-se obter algumas variáveis relacionadas às diferentes fases da função atrial (Tabela 1).

A análise pelo ST está sendo utilizada para um acesso direto à avaliação da contratilidade miocárdica do átrio esquerdo e sua deformação passiva tem sido recentemente proposta^{56,57}. Cameli e cols.⁵⁸ e Saraiva e cols.⁵⁹ validaram a análise do *strain* atrial como uma nova ferramenta para ser utilizada na avaliação da função atrial esquerda.

Tabela 1 - Avaliação da função atrial esquerda pela análise volumétrica

Função do AE	Fórmula
Função de reservatório	
Volume total de esvaziamento	Vol máx-Vol mín
Fração total de esvaziamento	(Vol máx-Vol mín) / Vol máx
Função de conduto	
Volume de esvaziamento passivo	Vol máx – Vol pré P
Fração de esvaziamento passivo	(Vol máx – Vol pré P) / Vol máx
Volume de conduto	VSVE – (Vol máx – Vol mín)
Função ativa	
Volume de esvaziamento ativo	Vol pré P – Vol mín
Fração de esvaziamento ativo	(Vol pré P – Vol mín) / Vol pré P

Vol máx.: volume máximo do AE, imediatamente antes da abertura da valva mitral; Vol pré-P: volume do AE antes da onda P do eletrocardiograma; Vol mín.: volume do AE no fechamento da valva mitral; VSVE: volume sistólico do VE.

Para a análise do *strain* atrial esquerdo, utiliza-se o mesmo *software* que foi desenvolvido originalmente para a análise do ventrículo esquerdo, com certas limitações. Estudos publicados previamente, entretanto, tem encorajado sua análise por meio desta tecnologia inovadora.

A função do AE pela técnica do ST pode ser realizada de duas formas a depender da referência: onda P ou QRS. A primeira obtém o pico negativo do *strain* longitudinal correspondente à contração atrial, seguida de um pico positivo correspondente à função de conduto. A soma dos dois picos corresponde à função de reservatório. A segunda tem como referência o QRS e mede o pico positivo do *strain* longitudinal atrial (correspondente à função de reservatório) e o *strain* no momento da contração atrial representada pela onda P no ECG²⁷ (Figura 3).

Figura 3 - Curvas de *strain* do AE pelo método do ST bidimensional. Esquerda: Análise sincronizada pela onda P. Direita: Análise sincronizada pelo QRS.

Uma vez que o átrio esquerdo é determinante de eventos cardiovasculares, ferramentas que forneçam uma abordagem confiável desta câmara são de grande relevância⁶⁰.

Miglioranza e cols.⁶¹ validaram e estabeleceram os valores normais do *strain* bidimensional e tridimensional do AE em indivíduos normais.

Alguns estudos mostram íntima correlação entre a estrutura e a performance do AE em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda e fração de ejeção normal e em indivíduos com disfunção diastólica⁶². Pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção do VE normal apresentaram redução significativa do *strain* longitudinal do AE durante o enchimento diastólico precoce e tardio. Estes resultados indicam alteração na fibras do endocárdio, uma vez que, na anatomia do AE, estas fibras estão dispostas, principalmente, no plano longitudinal⁶³.

O *strain* do AE também tem sido estudado no contexto de arritmias atriais como fibrilação atrial (FA) para avaliação de manutenção do ritmo após cardioversão elétrica (CVE). Thomas e cols. avaliaram o SR após cardioversão da FA e mostrou que o SR é reduzido logo após a CVE e se recupera subsequentemente, com máxima mudança observada nas primeiras quatro semanas após a CVE⁶⁴.

Ersboll e cols.⁶⁵ avaliaram o *strain* atrial esquerdo em indivíduos com infarto agudo do miocárdio (IAM) e relacionaram o pico do *strain* de reservatório com desfechos de morte e hospitalização por IC.

Helle-Valle e cols.⁶⁶ estudaram pacientes com miocardiopatia dilatada e demonstraram que o *strain* de reservatório do AE foi forte preditor independente de morte ou necessidade de transplante cardíaco.

O desenvolvimento de ferramentas sofisticadas e índices não invasivos de avaliação do tamanho e da função do AE devem auxiliar a explorar a importância da função do AE no prognóstico e na estratificação de risco^{28,67}.

A avaliação do *strain* atrial esquerdo no contexto da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida tem sido estudada recentemente, porém ainda existem poucos dados na literatura para determinar sua utilidade nesta patologia.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A função do átrio esquerdo analisada por meio do ST bidimensional pode ser um determinante prognóstico independente de mortalidade e demais eventos adversos em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida.

3 OBJETIVO

3 OBJETIVO

3.1 Primário

Correlacionar a função do átrio esquerdo, avaliada por meio do *strain* bidimensional, com a mortalidade e transplante cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.

3.2 Secundário

Correlacionar a função do átrio esquerdo, avaliada por meio do *strain* bidimensional, com os eventos adversos (morte, transplante cardíaco, internação por IC, infarto agudo do miocárdio e AVE) em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida.

Correlacionar a função do átrio esquerdo por meio da análise volumétrica com mortalidade e demais eventos adversos na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.

4 METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

Estudo realizado no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), cidade de São Paulo como objeto de Tese de Pós-Graduação na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC (Universidade de São Paulo – IDPC).

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, sob o Parecer número 325.249, em 04 de julho de 2013 (Anexo A).

4.1 Tipo de estudo

Estudo observacional do tipo coorte com avaliação prospectiva, com desfechos clínicos, conduzido na seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia de julho de 2013 a julho de 2017.

4.2 População do estudo

Pacientes acompanhados nos ambulatórios de Insuficiência Cardíaca e de Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em tratamento de insuficiência cardíaca.

4.3 Critérios de inclusão

- Ritmo sinusal;
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, estimada pelo método de *Simpson*, menor que 40%;

- Idade $\geq$ 18 anos, independentemente de sexo ou etnia, que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.4 Critérios de exclusão

- História de internação hospitalar, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou angina instável inferior a 90 dias da data de realização do exame;
- Pacientes em tratamento de miocardite;
- Portadores de valvopatia aórtica de grau maior que discreto;
- Portadores de estenose mitral;
- Pacientes com cirurgia valvar prévia;
- Portadores de marca-passo ou desfibrilador implantável;
- Gestantes;
- Imagem ecocardiográfica de qualidade inadequada.

4.5 Desenho do estudo

Pacientes dos ambulatórios de Insuficiência Cardíaca ou Miocardiopatias foram encaminhados, consecutivamente, para realização de ecocardiograma. Os indivíduos elegíveis para o estudo submeteram-se à coleta dos dados clínicos e ao eletrocardiograma.

Após a realização do exame, as imagens foram analisadas em *software* apropriado. As informações obtidas por esta análise foram catalogadas e utilizadas para posterior correlação com os desfechos.

A evolução clínica, em pelo menos um ano, foi realizada por meio da revisão do prontuário médico ou contato telefônico.

Segue, abaixo, fluxograma do estudo, ilustrado na Figura 4.

Figura 4 - Fluxograma do estudo

4.6 Variáveis analisadas

4.6.1 Dados clínicos

Os dados clínicos foram obtidos por meio de questionário, na Seção de anexos (Anexo C), o qual identificou a classe funcional dos pacientes, seus principais antecedentes e a classe de medicações utilizadas no seu tratamento. Estas informações eram checadas, quando necessário, nas anotações do prontuário do atendimento clínico imediatamente anterior à solicitação do exame. Foram analisados:

- Idade: relatada em anos completos;
- Sexo: masculino ou feminino;
- Peso: aferido na data do ecocardiograma por equipamento apropriado, medido em Kg;
- Altura: aferida na data do ecocardiograma por equipamento apropriado, medida em cm;
- Classe funcional: classificada de acordo com a *New York Heart Association – NYHA*⁶⁸. As quatro classes propostas são: Classe I - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais; Classe II - sintomas desencadeados por atividades cotidianas; Classe III - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou aos pequenos esforços; Classe IV - sintomas em repouso;
- *Diabetes Mellitus* (DM): se o paciente referisse ser portador da doença ou fizesse uso de hipoglicemiante oral ou insulina;
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS): se o paciente referisse ser portador da doença ou fizesse uso de medicamentos anti-hipertensivos;

- Doença Arterial Coronária (DAC): se o paciente referisse ser portador da doença, ter apresentado infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio e/ou realizado angioplastia ou revascularização miocárdica cirúrgica prévia;
- Doença de Chagas: se o paciente referisse ser portador da doença com sorologia positiva prévia;
- Miocardite: diagnóstico confirmado por análise de prontuário;
- Doença reumática prévia: diagnóstico confirmado por análise de prontuário;
- Medicamentos de uso domiciliar: todos aqueles em uso diário por um período mínimo de 1 mês foram incluídos;
- Outros antecedentes: miocardiopatia alcoólica, periparto ou após utilização de quimioterápicos confirmados por análise de prontuário.

4.6.2 Análise eletrocardiográfica

O eletrocardiograma (ECG) de doze derivações foi realizado na Seção de Eletrocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Realizaram-se medidas dos intervalos PR e do complexo QRS. Classificaram-se os distúrbios de condução e a presença de zonas eletricamente inativas segundo as Diretrizes Brasileira e Norte-Americana de Eletrocardiografia^{69,70}. Estas medidas foram aferidas por um único observador.

4.6.3 Análise ecocardiográfica

O ecocardiograma foi realizado em aparelhos Vivid 7 e Vivid E9 (GE *Healthcare*) por um único ecocardiografista. As imagens foram adquiridas com

o paciente em decúbito lateral esquerdo na forma de cliques digitais e armazenadas em CDs.

O exame ecocardiográfico seguiu as orientações, de planos de corte e de imagem preconizadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵². Estas recomendações também foram aplicadas para as medidas lineares, volumétricas do ventrículo e do átrio esquerdo, e as medidas convencionais das imagens ao Doppler. A fração de ejeção foi aferida pelo método de Simpson modificado. Os tempos de abertura e fechamento das valvas mitral e aórtica foram definidos pelos traçados do Doppler pulsado do influxo mitral e do fluxo da via de saída do VE. Para o cálculo da massa ventricular esquerda, foi adotada a fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵², corrigida pela convenção de Penn: $\text{Massa VE(g)} = 0,8 \times 1,04 \times [(SIV + DDVE + PP)^3 - (DDVE)^3] + 0,6$. Posteriormente, foi calculado o índice de massa do VE (g/m^2), que é a relação entre a massa ventricular esquerda e a área de superfície corpórea. Em escala de cinza bidimensional, foram analisados três planos apicais (duas, três e quatro câmaras) e dois planos paraesternais (eixo longo e curto). Somente exames com boa qualidade de imagem, profundidade suficiente para incluir todo o AE nas incidências apicais e adquiridos com *frame rate* entre 60 e 80 quadros por segundo foram utilizados para análise.

A avaliação da função diastólica foi categorizada em normal, grau I, grau II, grau III e indeterminada conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷¹. Iniciou-se na janela apical quatro câmaras por meio do Doppler pulsado com o feixe alinhado perpendicularmente ao plano do anel da valva mitral e o volume da amostra colocado na extremidade das cúspides durante a diástole. Foi avaliado o padrão de fluxo de entrada mitral, a relação E/A e o tempo de desaceleração da onda E. Os fluxos foram registrados no final da expiração durante uma respiração normal (Figura 5).

Figura 5 - Doppler Pulsado sobre o topo das cúspides da valva mitral. E – Onda E referente ao enchimento rápido e A – Onda A referente à contração atrial.

Utilizaram-se as velocidades derivadas da imagem 2D TDI (*Tissue Doppler Imaging*) para avaliar as velocidades do Doppler tecidual. A velocidade da onda e' foi obtida com o volume da amostra do Doppler pulsado localizado de 1 a 2mm acima do anel mitral por meio das janelas apical quatro e duas câmaras. A angulação entre o feixe do ultrassom e o plano de movimentação do músculo cardíaco foi minimizada (20°). Para o cálculo da relação E/e' , foi obtida uma média entre as velocidades das ondas e' dos segmentos septal e lateral.

A velocidade de propagação pelo modo M colorido foi registrada por meio de uma janela apical quatro câmaras, usando-se o mapeamento de fluxo em cores para posicionar o cursor do modo M colorido paralelamente ao fluxo mitral e no centro do fluxo. A velocidade, então, foi calculada a partir do declive da linha ao longo da borda do modo M colorido no período da diástole inicial até 4 cm do ventrículo esquerdo e aplicada sua relação com a onda E.

O padrão de fluxo da veia pulmonar foi avaliado a partir da incidência apical quatro câmaras, identificação do fluxo pelo Doppler colorido, colocação da amostra-volume posicionada entre 1-2 cm do óstio para o interior da veia e analisado o fluxo pelo Doppler pulsado. Avaliadas ondas S (sístole ventricular), D (diástole ventricular) e A reversa (contração atrial).

A pressão sistólica da artéria pulmonar foi avaliada por meio da velocidade máxima da regurgitação tricúspide pelo Doppler contínuo após alinhamento do fluxo analisado pelo Doppler colorido somada à pressão estimada do átrio direito pela análise da veia cava inferior.

Os volumes de átrio esquerdo em suas diferentes fases do ciclo cardíaco foram mensurados conforme as orientações de Abhayaratna e cols.⁴⁹ e Dominic e cols.⁷². Foram feitas três medidas em cada janela: Vol máx (final da sístole ventricular), Vol pré P (pré-onda p no eletrocardiograma) e Vol mín (final da diástole ventricular). Com estes valores, foram calculadas as frações de esvaziamento ativo, passivo e total.

A avaliação do *strain* atrial pelo ST foi realizada conforme as orientações de Cameli e cols.⁵⁸. Analisadas incidências apicais de quatro e duas câmaras em escala de cinza bidimensional com *frame rate* entre 60 e 80 quadros por segundo, durante breve apneia com monitorização eletrocardiográfica. Atenção particular foi dada para obter uma imagem adequada permitindo delineamento confiável do tecido miocárdico e estruturas extracardíacas. Estas recomendações combinam a resolução temporal com adequada definição espacial, aumentando a viabilidade da técnica de rastreamento quadro a quadro. Posteriormente, as medidas foram realizadas *offline* em estação de trabalho EchoPAC PC versão 11.2 (GE Vingmed Ultrasound), utilizando uma média de três ciclos consecutivos da seguinte forma (Figura 6):

1. Tracejada manualmente a superfície miocárdica do AE;
2. O traçado da superfície miocárdica foi automaticamente gerado pelo sistema, criando uma região de interesse (ROI);

3. Averiguada necessidade de ajuste manual da largura e forma da ROI;
4. Por meio da ferramenta *Automatic Function Imaging*, o programa identificou e dividiu a ROI em seis segmentos miocárdicos e rastreou, automaticamente, a deformação de cada um;

Figura 6 - Avaliação passo a passo do *strain* atrial longitudinal pelo *speckle tracking*. A) Etapa 1; B) Etapas 2 a 5; C) Etapa 6.

5. Avaliado se os seis segmentos foram aprovados automaticamente e, se não, realizado ajuste manual. Se algum dos segmentos não foi possível de ser obtido, este foi rejeitado. Se um número maior ou igual a dois segmentos foi reprovado, retornou-se à etapa 1. Caso isto não tenha ocorrido, a análise foi aprovada e o programa gerou uma curva média do *strain*;
6. Obtidos, por meio da curva média do *strain*, os valores referentes ao pico do *strain* longitudinal ou *strain* de reservatório (ϵ_R), tempo até o pico, medido do início do QRS ao pico conforme ilustrado na Figura 7, e o *strain* longitudinal de contração ativa do AE (ϵ_A),

referente ao início da onda p do ECG que representam as funções do AE de reservatório e de contração. O *strain* de conduto (ϵ_C) é a diferença entre o *strain* de reservatório (ϵ_R) menos o *strain* longitudinal de contração ativa do AE (ϵ_A);

Figura 7 - Medida do *strain* global do AE (ϵ_R) e do tempo até o pico ($TP_{\epsilon R}$).

7. Obtido, por meio da curva do *strain rate*, o pico negativo durante a sístole ventricular tardia após a onda P (Sr_A) conforme ilustrado na Figura 8;

Figura 8 - Curva de *strain rate* (SR) do AE, identificação e medida do pico do SR na diástole tardia – Sr_A . Sr_S : Pico do SR na sístole; Sr_E : Pico do SR na diástole precoce.

8. O procedimento foi realizado nas janelas apicais de quatro e duas câmaras, totalizando doze segmentos;
9. A reprodutibilidade do método foi avaliada em 20 pacientes randomicamente selecionados. Os coeficientes de correlação de concordância foram calculados.

O diagnóstico e a quantificação das lesões valvares seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁷³.

4.7 Desfechos clínicos e evolução

O desfecho clínico primário foi definido como óbito ou transplante cardíaco. Os desfechos secundários compreendem óbito, transplante cardíaco, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) ou internação hospitalar por descompensação da insuficiência cardíaca.

Quanto aos desfechos secundários, o AVE, foi definido como síndrome clínica caracterizada por um desenvolvimento abrupto de sinais e sintomas clínicos de perda da função cerebral, com sintomas que persistem por mais de 24 horas ou com evolução para o óbito, sem outra causa não vascular identificada – definição segundo a Organização Mundial de Saúde⁷⁴.

O IAM foi definido como elevação de marcadores de necrose miocárdica (preferencialmente troponinas) acima do percentil 99 do limite superior da referência e, pelo menos, um dos seguintes itens⁷⁵:

- a. Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica;
- b. Desenvolvimento de ondas Q no ECG;
- c. Novas ou presumivelmente novas alterações no ECG do segmento ST, na onda T ou bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo;
- d. Evidência em exame de imagem de nova alteração segmentar de contratilidade ou perda de miocárdio viável;

- e. Identificação de trombo intracoronário por angiografia ou necropsia.

As causas dos óbitos foram definidas por meio de atestados de óbito fornecidos por familiares dos pacientes ou diretamente de prontuários médicos, quando disponíveis. Os óbitos foram classificados como cardiovasculares se a causa foi relacionada ao espectro das síndromes coronariana aguda, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, ou morte súbita, e não cardiovasculares se não relacionados às causas anteriormente citadas.

O tempo de evolução mínimo para coleta de dados foi estabelecido em um ano, salvo quando o desfecho primário ocorreu em período inferior a este. Na evolução dos pacientes, além dos desfechos mencionados, o implante de marca-passo com capacidade de ressincronização e/ou de desfibrilador implantável foi analisado, posto que são alternativas de tratamento com benefícios clínicos comprovados⁷⁶.

Assim, a coleta das informações da evolução foi realizada primariamente por meio da revisão dos prontuários. Caso tenha sido necessária a coleta de mais dados, foi realizado contato telefônico utilizando-se questionário padrão demonstrado na seção de anexos (Anexo D).

4.8 Considerações estatísticas

O cálculo do tamanho amostral foi realizado por meio do trabalho de Helle-Valle e cols.⁶⁶ que avaliaram 143 pacientes por um período de 3 anos. O *strain* de reservatório do AE foi um preditor independente e incremental de morte ou necessidade de transplante cardíaco em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda de grau moderado a importante ($p=0,007$). Utilizamos um nível de significância de 5% e poder de 80%, dando um tamanho amostral de 165 pacientes.

As variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão. Os valores de referência interobservador foram avaliados por meio de

coeficientes de variabilidade. As variáveis categóricas foram expressas em seus valores absolutos, assim como frequências e/ou porcentagens. A análise dos desfechos clínicos foi baseada no tempo para ocorrência do evento esperado, e apresentada por curvas de *Kaplan-Meier* para os respectivos desfechos. Uma análise de regressão univariada de *Cox* reuniu todas as variáveis demográficas, clínicas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas, e somente os preditores univariados com p-valor $<0,05$ e/ou de importância clínica foram incluídos em modelos de regressão multivariada de *Cox* para identificar os fatores independentes dos desfechos primários e secundários. Os resultados foram expressos como risco de *Hazard* (*Hazard Ratio* – HR) com intervalo de confiança de 95% e a capacidade discriminativa do modelo multivariado foi expressa pelo *c-statistic* (ou *c-index*). As análises usaram testes bicaudais com nível de significância de 0,05. Os pontos de corte foram calculados segundo Lausen e cols.⁷⁷ e por meio da análise de curva ROC utilizando o critério de Youden⁷⁸. Os dados foram analisados em conjunto com a equipe de estatísticos e matemáticos do LEE (Laboratório de Estatística e Epidemiologia) do IDPC, por meio dos sistemas estatísticos IBM *SPSS for Windows*, versão 19.0 (IBM *SPSS Inc.*, *Chicago, Illinois*) e R versão 3.1.3 (Vienna, Áustria).

4.9 Considerações éticas

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC, sob o CAAE 18811113.6.0000.5462 e número do Parecer 325.249 em 04 de julho de 2013 (Anexo A).

Todos os pacientes receberam um termo de consentimento livre e esclarecido com orientações sobre o projeto, devendo estar devidamente assinado para participar do trabalho (Anexo B).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 População do estudo

A Figura 9 mostra o fluxograma de inclusão dos pacientes. Foram recrutados 239 pacientes, 2 pacientes se recusaram a participar e outros 20 pacientes foram excluídos devido à perda de dados ou à qualidade inadequada de imagem para avaliação do ST.

Figura 9 - Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.

5.2 Dados clínicos

A Tabela 2 descreve as características clínicas da população do estudo. A grande maioria homens (62,7%), com idade acima dos 50 anos (média de $58 \pm 12,7$ anos), e em classe funcional II e III (NYHA).

Em relação aos antecedentes, o mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica (60,8%), seguida de doença arterial coronária (39,8%), infarto do miocárdio prévio (36,8%) e Diabetes Mellitus (24,9%). Dentre os menos prevalentes, Doença de Chagas (12,9%), miocardiopatia alcoólica (9,2%), antecedente de miocardite (6,5%), periparto (4,6%), além de outras causas, como doença reumática, cardiotoxicidade após quimioterapia e uso de drogas ilícitas (cocaína).

Tabela 2 - Descrição das características clínicas dos pacientes

Variável, n(%)	
Sexo masculino	136 (62,7)
Idade (anos)	58,2±12,7
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)	26,3±4,75
Classe Funcional – NYHA	
I	22 (10,1)
II	94 (43,3)
III	65 (30)
IV	36 (16,6)
Antecedentes	
Hipertensão arterial sistêmica	132 (60,8)
<i>Diabetes Mellitus</i>	54 (24,9)
Não insulino dependente	37 (17,1)
Insulino dependente	17 (7,8)
Doença arterial coronária	86 (39,8)
Infarto do miocárdio	80 (36,8)
Doença de Chagas	28 (12,9)
Miocardiopatia alcoólica	20 (9,2)
Miocardite	14 (6,5)
Miocardiopatia periparto	10 (4,6)
Medicações	
Inibidores de enzima conversora da angiotensina	148 (68,2)
Bloqueadores dos receptores de angiotensina II	53 (24,4)
Betabloqueadores	193 (88,9)
Espironolactona	159 (73,3)
Digoxina	60 (27,6)
Diuréticos de alça	168 (77,4)
Diuréticos tiazídicos	19 (8,8)
Bloqueadores dos canais de cálcio	10 (4,6)
Nitratos	28 (12,9)
Hidralazina	3 (1,4)
Ácido acetilsalicílico	117 (53,9)
Estatinas	105 (48,6)
Amiodarona	33 (15,2%)

As medicações mais frequentemente utilizadas foram o grupo de inibidores de enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II, em mais de 92% dos indivíduos. A seguir, observou-se alta prevalência do uso de betabloqueadores (88,9%), diuréticos

(86,2%) e espironolactona (73,3%). Houve tratamento com ácido acetilsalicílico e estatinas em, aproximadamente, metade dos pacientes.

5.3 Dados eletrocardiográficos

O eletrocardiograma de doze derivações mostrou a alta prevalência de bloqueio atrioventricular de primeiro grau, em 192 (89,4%) pacientes. O intervalo QRS foi superior a 120ms em 179 (82,4%) pacientes, sendo mais frequente devido ao bloqueio de ramo esquerdo (57,1%). A distribuição das variáveis eletrocardiográficas segue descrita abaixo, na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição das variáveis eletrocardiográficas

Variável, n(%)	
Frequência cardíaca (bpm)	68,9±12,3
Intervalos (ms)	
PR	244,7±49,4
QRS	147,5±30,9
Distúrbio de Condução	
Normal	47 (21,8)
Bloqueio de ramo esquerdo	124 (57,1)
Bloqueio divisional ântero-medial esquerdo	1 (0,5)
Bloqueio divisional ântero-superior esquerdo	18 (8,3)
Bloqueio divisional pósterio-inferior esquerdo	1 (0,5)
Bloqueio de ramo direito	3 (1,4)
Bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional ântero-superior esquerdo	21 (9,7)
Zona eletricamente inativa	
Não interpretável – bloqueio de ramo esquerdo	124 (57,1)
Ausente	58 (26,7)
Parede inferior – D2, D3 e AVF	7 (3,2)
Parede ântero-septal – V1 a V3	5 (2,3)
Parede anterior – V1 a V4	12 (5,5)
Parede lateral – D1 e AVL	2 (1,0)
Parede ântero-lateral – V4 a V6 e D1 e AVL	2 (1,0)
Parede anterior e inferior – V1 a V4 e D2, D3 e AVF	2 (1,0)
Parede anterior extensa – V1 a V6 e D1 e AVL	2 (1,0)

5.4 Dados ecocardiográficos

5.4.1 Medidas lineares

As medidas lineares da cavidade ventricular esquerda, aorta e átrio esquerdo estão descritas na Tabela 4, assim como o cálculo da massa ventricular esquerda.

Tabela 4 - Distribuição das medidas lineares ao ecocardiograma

Variável	
DDVE (mm)	72,4±9,3
DSVE (mm)	61,9±9,4
Espessura do septo (mm)	8,6±1,3
Espessura da parede posterior (mm)	8,4±1,4
DAo (mm)	32,1±3,8
DAE (mm)	46,4±6,6
IMVE (g/m ²)	178,1±53,4

DDVE: Diâmetro diastólico final do VE; DSVE: Diâmetro sistólico final do VE; DAo: Diâmetro da aorta; DAE: Diâmetro do AE; IMVE: Índice de Massa do VE.

5.4.2 Medidas bidimensionais

O conjunto de medidas bidimensionais incluiu medidas do volume ventricular e atrial esquerdos, em diferentes momentos do ciclo cardíaco que possibilitou o cálculo da fração de ejeção do VE e de esvaziamento total, passivo e ativo do átrio esquerdo. Pela técnica do ST bidimensional, foram calculados o *strain* e o SR do AE, conforme disposto na Tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição das medidas bidimensionais ao ecocardiograma

Variável	
FEVE (%)	29,7±6,4
Volume diastólico final do VE	196±73
Volume sistólico final do VE	139,7±59
<i>Strain</i> bidimensional longitudinal global do VE (%)	-8,16±2,55
Volume AE máximo (mL/m ²)	44,9±16,6
Volume AE mínimo (mL/m ²)	27,3±14,8
Volume AE pré-P (mL/m ²)	36,3±15,1
Fração total de esvaziamento do AE (%)	41,9±14,8
Fração de esvaziamento ativo do AE (%)	22,1±13,7
<i>Strain</i> de reservatório do AE (%)	16,7±7,0
Tempo até o pico do <i>strain</i> do AE (ms)	468,4±84,4
<i>Strain</i> de contração ativa do AE (%)	8,3±4,5
<i>Strain</i> de conduto do AE (%)	8,1±4,2
<i>Strain rate</i> ativo do AE (s ⁻¹)	-0,97±0,5

FEVE: Fração de ejeção do VE; DSVE: AE: Átrio Esquerdo;

5.4.3 Medidas do doppler, função diastólica e lesões valvares

As medidas do Doppler da valva mitral isoladamente, bem como em associação com medidas do Doppler tecidual, do mapeamento de fluxo em cores e com o modo M, possibilitaram a caracterização da função diastólica e da presença de insuficiência valvar mitral, descritas na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição das medidas do doppler, função diastólica e lesões valvares

Variável	
Doppler da valva mitral	
Velocidade da onda E (cm/s)	83,7±28,8
Tempo de desaceleração (ms)	189,0±93,5
Velocidade da onda A (cm/s)	61,1±26,3
Relação velocidades onda E/A	1,7±1,1
VTI onda E (cm)	12,3±4,3
VTI onda A (cm)	6,53±2,7
Fração de enchimento atrial (VTI onda A/VTI fluxo mitral-%)	35,1±13,3
	continua

	conclusão
Variável	
Doppler tecidual do anel mitral	
s' – médio (cm/s)	2,9±1,0
e' – média (cm/s)	-4,0±1,5
a' – média (cm/s)	-3,6±1,6
Velocidade de propagação do fluxo – Modo M colorido	
Velocidade propagação do fluxo mitral - Vp (cm/s)	34,3±10,5
Função diastólica	
Relação onda E/e' média septal e lateral	23,5±12,5
Relação onda E/Vp	2,5±0,7
Grau da disfunção diastólica	
I	57 (26,3)
II	43 (19,8)
III	97 (44,7)
Indeterminado	14 (6,6)
Insuficiência valvar mitral	
Orifício efetivo de refluxo (cm ²)	0,15±0,12
Volume regurgitante (mL)	22,6±17,3
Grau da insuficiência	
Ausente	46 (21,7)
Discreta	124 (57,1)
Moderada	27 (12,4)
Grave	15 (6,9)
Doppler da valva tricúspide	
Gradiente sistólico máximo entre ventrículo e átrio direito (mmHg)	40,4±13,1

5.5 Evolução e desfechos clínicos

Na evolução, 217 pacientes foram acompanhados em um período de seguimento médio de 2,82±2,47 anos. Foi realizada revisão de prontuários em todos os pacientes, sendo necessário contato telefônico com 9 pacientes para complementação de informações. Ocorreu, pelo menos, um desfecho em 117 pacientes (53,9%). Os desfechos clínicos foram descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos desfechos clínicos

Desfechos	n (%)
Óbito	32 (14,7%)
Transplante cardíaco	8 (3,7%)
Internação por IC	79 (36,4%)
AVE	5 (2,3%)
IAM	3 (1,4%)

AVE = Acidente Vascular Encefálico; IAM = Infarto agudo do miocárdio

Na Tabela 8, podemos verificar a distribuição das causas de óbito durante o seguimento. Dos 32 óbitos, 11 foram por choque cardiogênico, 11 secundários a choque séptico, 3 por edema agudo de pulmão, 3 tiveram morte súbita e 4 de outras causas.

Tabela 8 - Distribuição dos óbitos

Desfechos	n (%)
Choque cardiogênico	11 (34,3%)
Choque séptico/misto	11 (34,3%)
Edema agudo de pulmão	3 (9,3%)
Morte súbita	3 (9,3%)
Outros	4 (12,5%)

5.5.1 Desfecho primário

O desfecho primário foi composto por óbito e transplante cardíaco. Do total da amostra, 40 pacientes (18,4%) tiveram o desfecho primário. A curva de Kaplan Meyer para o desfecho primário está ilustrada na Figura 10.

Figura 10 - Curva de Kaplan Meyer dos desfechos primários

5.5.1.1 Análise univariada

Das variáveis categóricas, estiveram associadas à maior chance de desenvolver o desfecho primário:

- Sexo masculino ($p: 0,0003$)

Figura 11 - Variável sexo e desfechos primários

- Disfunção diastólica (p:0,04)

Figura 12 - Variável disfunção diastólica e desfechos primários

- Insuficiência mitral (p: 0,032)

Figura 13 - Variável insuficiência mitral (IM) e desfechos primários

Variáveis como hipertensão (p: 0,298), *diabetes mellitus* (p: 0,624), doença arterial coronária com ou sem infarto prévio (p: 0,969), classe funcional (P: 0,26) e miocardiopatia chagásica (p: 0,23) não estiveram relacionadas ao desfecho primário.

Dentre as medicações utilizadas, somente o uso de diurético de alça (p: 0,03) esteve relacionado ao desfecho. Não estiveram relacionados: o uso de digital (p: 0,07), tiazídicos (p: 0,46), espironolactona (p: 0,16), inibidores de enzima de conversão da angiotensina (p: 0,28), bloqueadores do receptor da angiotensina (p: 0,55), betabloqueadores (p: 0,49), nitratos (p: 0,21), bloqueadores de canais de cálcio (p: 0,14), hidralazina (p: 0,69), aspirina (p: 0,55) e estatinas (p: 0,13).

As variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho primário estão relacionadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho primário

Variáveis	HR	IC (95%)	P
Idade, anos	0,988	0,96-1,01	0,325
IMC, Kg/m ²	0,933	0,86-1,009	0,08
Índice de massa do VE, g/m ²	1,01	1,004-1,015	<0,001
FEVE Simpson, %	0,914	0,87-0,96	<0,001
VDFVE	1,006	1,002-1,01	0,04
VSFVE	1,008	1,003-1,013	0,001
Onda E, cm/s	1,85	0,58-5,86	0,3
Onda A, cm/s	0,035	0,006-0,19	0,001
Relação E/A	1,81	1,43-2,3	<0,001
VTI onda E	1,001	0,92-1,09	0,97
VTI onda A	0,774	0,66-0,9	0,001
e' média	1,08	0,86-1,35	0,5
a' média	1,73	1,33-2,25	<0,001
E/e' média	1,01	0,98-1,04	0,46
Relação E/VP	1,25	0,8-1,94	0,33
Diâmetro do AE, mm	2,54	1,56-4,16	<0,001
Índice volumétrico do AE, ml/m ²	1,03	1,02-1,05	<0,001
Fração de esvaziamento total, %	0,0026	0,002-0,03	<0,001
Fração de esvaziamento passivo, %	0,47	0,26-8,5	0,61
Fração de esvaziamento ativo, %	0,0001	0,000002-0,004	<0,001
Strain de reservatório do AE	0,87	0,82-0,93	<0,001
Tempo até o pico do strain	0,993	0,99-0,998	0,01
Strain de conduto do AE	0,85	0,76-0,95	0,005
Strain de contração ativa do AE	0,83	0,75-0,93	<0,001
Strain rate ativo do AE	5,04	2,03-12,5	<0,001

IMC: Índice de massa corpórea; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VTI: Integral da velocidade e tempo; VP: Velocidade de propagação de fluxo mitral; AE: Átrio esquerdo.

Estiveram relacionadas ao desfecho primário o índice de massa do VE, a fração de ejeção do VE, algumas variáveis de análise da função diastólica, assim como praticamente todas as variáveis quantitativas relacionadas ao átrio esquerdo.

5.5.1.2 Análise multivariada

Avaliamos a correlação entre os parâmetros da função atrial pelo ST (Tabela 10) e realizamos os modelos de análise multivariada com cada um separadamente por conta da colinearidade entre eles.

Foram incluídas na análise multivariada as variáveis que tiveram significância estatística somadas às variáveis com relevância clínica, tais como: idade, sexo e classe funcional (Tabelas 11, 12, 13 e 14).

Tabela 10 - Teste de correlação de Spearman para os parâmetros da função atrial esquerda avaliada pelo ST.

Teste de Correlação de Spearman		Strain Reservatório	Tempo até o pico	Strain de contração	Strain Rate ativo	Strain de Conduto
Strain Reservatório	Correlação	1,000	0,388	0,744	-0,799	0,784
	Significância	.	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Tempo até o pico	Correlação	0,388	1,000	0,456	-0,408	0,132
	Significância	<0,001	.	<0,001	<0,001	0,084
Strain de conduto	Correlação	0,784	0,132	0,385	-0,447	1,000
	Significância	<0,001	0,084	<0,001	<0,001	.
Strain de contração	Correlação	0,744	0,456	1,000	-0,791	0,385
	Significância	<0,001	<0,001	.	<0,001	<0,001
Strain rate ativo	Correlação	-0,799	-0,408	-0,791	1,000	-0,447
	Significância	<0,001	<0,001	<0,001	.	<0,001

Tabela 11 - Modelo de análise multivariada para o *strain* de reservatório do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,057	0,966	0,932	1,001
Sexo	0,001	0,074	0,017	0,329
Disfunção Diastólica G1	0,738			
Disfunção Diastólica G2	0,974	1,020	0,309	3,369
Disfunção Diastólica G3	0,514	0,661	0,191	2,289
IM discreta	0,500	1,531	0,444	5,282
IM moderada	0,511	0,572	0,108	3,029
IM importante	0,080	4,749	0,829	27,219
Classe funcional	0,325	1,526	0,658	3,538
Índice de massa do VE	0,091	1,006	0,999	1,014
Fração de ejeção	0,023	0,922	0,860	0,989
Volume indexado do AE	0,440	1,010	0,985	1,036
<i>Strain</i> de reservatório AE	0,024	0,888	0,802	0,984

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 12 - Modelo de análise multivariada para o *strain* de conduto do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,047	0,962	0,927	0,999
Sexo	0,001	0,026	0,003	0,212
Disfunção Diastólica G1	0,684			
Disfunção Diastólica G2	0,474	0,597	0,145	2,453
Disfunção Diastólica G3	0,970	1,022	0,320	3,268
IM discreta	0,278	2,078	0,555	7,784
IM moderada	0,877	0,866	0,140	5,344
IM importante	0,038	8,102	1,119	58,659
Classe funcional	0,251	1,739	0,676	4,473
Índice de massa do VE	0,490	1,003	0,995	1,011
Fração de ejeção	0,010	0,908	0,843	0,977
Volume indexado do AE	0,535	1,009	0,981	1,037
<i>Strain</i> de conduto do AE	0,531	0,952	0,818	1,109

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 13 - Modelo de análise multivariada para o *strain* de contração ativa do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,018	0,955	0,919	0,992
Sexo	0,001	0,029	0,004	0,229
Disfunção Diastólica G1	0,300			
Disfunção Diastólica G2	0,204	0,387	0,090	1,673
Disfunção Diastólica G3	0,144	0,356	0,089	1,423
Sem IM	0,045			
IM discreta	0,200	2,501	0,615	10,176
IM moderada	0,546	0,567	0,090	3,565
IM importante	0,080	6,029	0,808	44,965
Classe funcional	0,382	1,483	0,613	3,586
Índice de massa do VE	0,102	1,008	0,998	1,017
Fração de ejeção do VE	0,009	0,906	0,841	0,976
Volume indexado do AE	0,779	1,004	0,978	1,030
<i>Strain</i> de contração ativa do AE	0,003	0,790	0,677	0,923

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 14 - Modelo de análise multivariada para o *strain rate* ativo do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,098	0,972	0,940	1,005
Sexo	<0,001	0,059	0,013	0,267
Disfunção Diastólica G1	0,503			
Disfunção Diastólica G2	0,439	0,608	0,172	2,147
Disfunção Diastólica G3	0,242	0,461	0,126	1,688
Sem IM	0,063			
IM discreta	0,405	1,688	0,492	5,790
IM moderada	0,549	0,609	0,120	3,090
IM importante	0,076	4,717	0,850	26,185
Classe funcional	0,160	1,769	0,798	3,920
Índice de massa do VE	0,108	1,006	0,999	1,014
Fração de ejeção do VE	0,004	0,903	0,842	0,968
Volume indexado do AE	0,325	1,012	0,988	1,038
<i>Strain rate</i> ativo do AE	0,008	6,796	1,644	28,105

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

O *strain* de reservatório, *strain* de contração ativa do AE e o *strain rate* ativo do AE estiveram relacionados com o desfecho primário na análise multivariada.

5.5.1.3 Avaliação da função atrial pela análise volumétrica

Foram incluídas na análise multivariada todas as variáveis que tiveram significância estatística somadas às variáveis com relevância clínica, tais como: idade, sexo e classe funcional (Tabelas 15 e 16). A fração de esvaziamento passivo não teve correlação com o desfecho primário na análise univariada.

Tabela 15 - Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento total do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,009	0,956	0,924	0,989
Sexo	0,001	0,071	0,016	0,316
Disfunção Diastólica G1	0,460			
Disfunção Diastólica G2	0,922	0,943	0,289	3,073
Disfunção Diastólica G3	0,271	0,509	0,152	1,696
Sem IM	0,010			
IM discreta	0,538	1,471	0,431	5,023
IM moderada	0,343	0,450	0,086	2,349
IM importante	0,021	6,856	1,339	35,109
Classe funcional	0,033	2,349	1,071	5,156
Índice de massa do VE	0,231	1,005	0,997	1,013
Fração de ejeção do VE	0,007	0,921	0,868	0,978
Volume indexado do AE	0,357	1,010	0,989	1,033
Fração de esvaziamento total do AE	0,002	0,002	0,00003	0,107

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 16 - Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento ativo do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,019	0,964	0,935	0,994
Sexo	0,0003	0,057	0,012	0,267
Disfunção Diastólica G1	0,132			
Disfunção Diastólica G2	0,549	0,696	0,213	2,273
Disfunção Diastólica G3	0,054	0,299	0,088	1,023
Sem IM	0,015			
IM discreta	0,266	1,982	0,594	6,613
IM moderada	0,558	0,625	0,130	3,011
IM importante	0,020	7,504	1,370	41,110
Classe funcional	0,006	3,182	1,405	7,208
Índice de massa do VE	0,099	1,006	0,999	1,014
Fração de ejeção do VE	0,001	0,895	0,837	0,957
Volume indexado do AE	0,560	1,008	0,982	1,034
Fração de esvaziamento ativo do AE	<0,001	0,00002	0,000006	0,001

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

As frações de esvaziamento total e ativa do AE estiveram relacionadas com o desfecho primário na análise multivariada.

5.5.1.4 Pontos de corte para os strains do AE para o desfecho primário

O *Strain* de reservatório teve como pontos de corte para os desfechos primários, segundo Lausen e cols. (77), de 9,75% e, após análise de curva ROC, de 9,54% com sensibilidade de 63,5% e especificidade de 88,5% com área sob a curva ROC de 0,814 para um ano de seguimento.

Figura 14 - Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o *strain* de reservatório do AE para os desfechos primários

O *Strain* de contração ativa do AE teve como pontos de corte para os desfechos primários, segundo Lausen e cols.⁷⁷, de 5,78% e, após análise de curva ROC, de 5,79% com sensibilidade de 88% e especificidade de 70,9% com área sob a curva ROC de 0,756 para um ano de seguimento.

Figura 15 - Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o *strain* de contração ativa do AE para os desfechos primários

O *Strain rate* ativo do AE teve como pontos de corte para os desfechos primários, segundo Lausen e cols.⁷⁷, de $-0,56s^{-1}$ e, após análise de curva ROC, de $-0,58s^{-1}$ com sensibilidade de 81% e especificidade de 80,6% com área sob a curva ROC de 0,78 para um ano de seguimento.

Figura 16 - Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o *strain rate* ativo do AE para os desfechos primários

5.5.1.5 C statistic dos strains do AE com outras variáveis

Foi realizado com a nossa amostra o *c statistic*, que corresponde a uma medida de acurácia na predição de eventos considerando a classe funcional, fração de ejeção, disfunção diastólica e os parâmetros do *strain* do AE analisados. Calculamos o *c statistic* para os prazos de 1, 2 e 3 anos de evolução para os desfechos primários, e foi avaliado o incremento após associação com os componentes do *strain* do AE conforme a Tabela 17.

Tabela 17 - Modelo de análise do *c statistic* para o desfecho primário

Modelo	C Statistic		
	1º ano	2º ano	3ºano
CF	0,5332	0,5514	0,5577
CF + FE	0,7059	0,6686	0,6909
CF + FE + Disfunção diastólica	0,7744	0,7146	0,7246
CF + FE + <i>Strain</i> reservatório do AE	0,7936	0,7387	0,7608
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> reservatório do AE	0,7998	0,7444	0,7634
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> ativo do AE	0,7727	0,7483	0,7653
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain rate</i> ativo do AE	0,7748	0,7206	0,7365
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> de conduto do AE	0,7603	0,7000	0,7154

CF: Classe funcional; FE: Fração de ejeção do VE; AE: Átrio esquerdo.

Apesar do *strain* de reservatório do AE descritivamente ter sido melhor do que a função diastólica, não houve diferença significativa entre eles (p : 0,54).

5.5.2 Desfecho secundário

O desfecho secundário foi composto por óbito, transplante cardíaco, internação por IC, além de ocorrência de IAM e AVE. Do total da amostra, 117 pacientes (53,9%) tiveram o desfecho secundário. A curva de sobrevida está ilustrada na Figura 17.

Figura 17 - Curva de Kaplan Meyer dos desfechos secundários

5.5.2.1 Análise univariada

Das variáveis categóricas, estiveram associadas à maior chance de desenvolver os desfechos secundários:

- Classe funcional ($p < 0,001$):

Figura 18 - Variável classe funcional e desfechos secundários

- Insuficiência mitral ($p = 0,008$)

Figura 19 - Variável insuficiência mitral (IM) e desfechos secundários

Variáveis como sexo ($p = 0,65$), hipertensão ($p = 0,49$), *diabetes mellitus* ($p = 0,63$), doença arterial coronária com ou sem infarto prévio ($p = 0,62$), miocardiopatia chagásica ($p = 0,07$) e disfunção diastólica ($p = 0,21$) não estiveram relacionadas ao desfecho secundário.

Dentre as medicações utilizadas, apenas o uso de diurético de alça ($p < 0,001$) e espironolactona ($p: 0,01$) estiveram relacionados ao desfecho. Não estiveram relacionadas o uso de digital ($p: 0,15$), tiazídicos ($p: 0,11$), inibidores de enzima de conversão da angiotensina ($p: 0,96$), bloqueadores do receptor da angiotensina ($p: 0,58$), betabloqueadores ($p: 0,26$), nitratos ($p: 0,98$), bloqueadores de canais de cálcio ($p: 0,19$), hidralazina ($p: 0,06$), aspirina ($p: 0,41$) e estatinas ($p: 0,1$).

As variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho secundário estão relacionadas na Tabela 18.

Tabela 18 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho secundário

Variáveis	HR	IC (95%)	p
Idade, anos	1,01	0,99-1,02	0,12
IMC, Kg/m ²	1,003	0,97-1,04	0,85
Índice de massa do VE, g/m ²	1,003	1-1,006	0,047
FEVE Simpson %	0,97	0,95-0,99	0,03
VDFVE	1,003	1,001-1,005	0,01
VSFVE	1,004	1,001-1,006	0,009
Onda E, cm/s	0,94	0,52-1,7	0,83
Onda A, cm/s	0,9	0,45-1,78	0,76
Relação E/A	1,09	0,93-1,09	0,27
VTI onda E	0,98	0,94-1,03	0,47
VTI onda A	1,008	0,95-1,008	0,81
e' média	1,12	0,99-1,25	0,06
a' média	1,13	1,02-1,25	0,02
E/e' média	1,007	0,99-1,02	0,27
Relação E/VP	1,13	0,92-1,41	0,25
Diâmetro do AE, mm	1,3	1,02-1,66	0,03
Índice volumétrico do AE, ml/m ²	1,005	0,99-1,01	0,36
Fração de esvaziamento total, %	0,116	0,03-0,43	0,001
Fração de esvaziamento passivo, %	0,31	0,06-1,66	0,17
Fração de esvaziamento ativo, %	0,14	0,026-0,71	0,018
Strain global do AE	0,96	0,94-0,98	0,004
Tempo até o pico do strain	1	0,998-1,002	0,73
Strain de conduto do AE	0,93	0,88-0,97	0,001
Strain de contração ativa do AE	0,97	0,93-1,01	0,14
Strain rate ativo do AE	1,36	0,96-1,91	0,08

IMC: Índice de massa corpórea; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo, VDFVE: Volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE: Volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VTI: Integral da velocidade e tempo; VP: Velocidade de propagação de fluxo mitral; AE: Átrio esquerdo.

Estiveram relacionadas ao desfecho secundário o índice de massa do VE, a fração de ejeção do VE, algumas variáveis de análise da função diastólica e boa parte das variáveis quantitativas relacionadas ao átrio esquerdo.

5.5.2.2 Análise multivariada

Foram incluídas na análise multivariada as variáveis que tiveram significância estatística somadas às variáveis com relevância clínica, tais como: idade, sexo e classe funcional.

Os modelos de análise multivariada estão descritos nas Tabelas 19, 20, 21 e 22.

Tabela 19 - Modelo de análise multivariada para o *strain* de reservatório do AE para o desfecho secundário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,993	1,000	0,981	1,019
Sexo	0,042	0,604	0,372	0,982
Disfunção Diastólica G1	0,054			
Disfunção Diastólica G2	0,024	0,464	0,239	0,902
Disfunção Diastólica G3	0,059	0,543	0,288	1,024
Sem IM	0,012			
IM discreta	0,086	1,723	0,927	3,204
IM moderada	0,071	2,235	0,932	5,356
IM importante	0,001	5,030	1,895	13,351
Classe funcional	0,003	1,937	1,255	2,989
Índice de massa do VE	0,365	1,002	0,998	1,006
Fração de ejeção do VE	0,173	0,973	0,936	1,012
Volume indexado do AE	0,317	0,992	0,977	1,008
<i>Strain</i> de reservatório do AE	0,037	0,951	0,907	0,997

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 20 - Modelo de análise multivariada para o *strain* de conduto do AE para o desfecho secundário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,704	0,996	0,976	1,017
Sexo	0,008	0,480	0,279	0,827
Disfunção Diastólica G1	0,084			
Disfunção Diastólica G2	0,027	0,436	0,209	0,909
Disfunção Diastólica G3	0,175	0,649	0,347	1,212
Sem IM	0,025			
IM discreta	0,175	1,608	0,809	3,197
IM moderada	0,125	2,096	0,814	5,402
IM importante	0,003	5,245	1,748	15,740
Classe funcional	0,008	1,907	1,184	3,071
Índice de massa do VE	0,657	1,001	0,996	1,006
Fração de ejeção do VE	0,149	0,971	0,932	1,011
Volume indexado do AE	0,377	0,993	0,977	1,009
<i>Strain</i> de conduto do AE	0,041	0,930	0,867	0,997

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 21 - Modelo de análise multivariada para o *strain* de contração ativa do AE para o desfecho secundário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,721	1,004	0,984	1,024
Sexo	0,002	0,426	0,248	0,731
Disfunção Diastólica G1	0,038			
Disfunção Diastólica G2	0,011	0,382	0,183	0,800
Disfunção Diastólica G3	0,138	0,595	0,299	1,182
Sem IM	0,033			
IM discreta	0,139	1,668	0,847	3,284
IM moderada	0,161	1,994	0,760	5,230
IM importante	0,004	5,125	1,709	15,371
Classe funcional	0,007	1,926	1,193	3,108
Índice de massa do VE	0,438	1,002	0,997	1,007
Fração de ejeção do VE	0,116	0,967	0,928	1,008
Volume indexado do AE	0,444	0,994	0,978	1,010
<i>Strain</i> de contração ativa do AE	0,304	0,963	0,896	1,035

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

Tabela 22 - Modelo de análise multivariada para o *strain rate* ativo do AE para o desfecho secundário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,711	1,003	0,985	1,022
Sexo	0,009	0,528	0,327	0,851
Disfunção Diastólica G1	0,059			
Disfunção Diastólica G2	0,021	0,456	0,234	0,888
Disfunção Diastólica G3	0,088	0,569	0,297	1,088
Sem IM	0,011			
IM discreta	0,062	1,792	0,972	3,303
IM moderada	0,057	2,328	0,974	5,568
IM importante	0,001	5,236	1,966	13,947
Classe funcional	0,001	2,023	1,315	3,113
Índice de massa do VE	0,347	1,002	0,998	1,006
Fração de ejeção do VE	0,127	0,970	0,933	1,009
Volume indexado do AE	0,374	0,993	0,977	1,009
<i>Strain rate</i> ativo do AE	0,113	1,704	0,881	3,295

IM: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo

O *strain* de reservatório e de conduto estiveram relacionados com o desfecho secundário na análise multivariada.

5.5.2.3 Avaliação da função atrial pela análise volumétrica relacionada aos desfechos secundários

Foram incluídas na análise multivariada as variáveis que tiveram significância estatística somadas às variáveis com relevância clínica, tais como: idade, sexo e classe funcional (Tabelas 23 e 24). A fração de esvaziamento passivo não teve correlação com o desfecho primário na análise univariada.

Tabela 23 - Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento total do AE para o desfecho secundário

Variáveis	p	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,911	0,999	0,981	1,017
Sexo	0,008	0,523	0,324	0,844
Disfunção Diastólica G1	0,104			
Disfunção Diastólica G2	0,037	0,516	0,277	0,961
Disfunção Diastólica G3	0,143	0,625	0,333	1,173
Sem IM	0,005			
IM discreta	0,029	1,934	1,071	3,492
IM moderada	0,048	2,343	1,008	5,443
IM importante	<0,001	5,568	2,162	14,339
Classe funcional	0,001	2,079	1,367	3,162
Índice de massa do VE	0,644	1,001	0,997	1,005
Fração de ejeção do VE	0,120	0,972	0,937	1,008
Volume indexado do AE	0,559	0,995	0,980	1,011
Fração de esvaziamento total do AE	0,338	0,366	0,047	2,861

Tabela 24 - Modelo de análise multivariada para a fração de esvaziamento ativa do AE para o desfecho primário

Variáveis	P	HR	IC 95,0% para HR	
Idade	0,940	1,001	0,983	1,018
Sexo	0,006	0,512	0,319	0,821
Disfunção Diastólica G1	0,080			
Disfunção Diastólica G2	0,040	0,526	0,285	0,971
Disfunção Diastólica G3	0,072	0,577	0,317	1,051
Sem IM	0,004			
IM discreta	0,023	1,969	1,098	3,530
IM moderada	0,036	2,409	1,057	5,491
IM importante	<0,001	5,698	2,212	14,678
Classe funcional	<0,001	2,122	1,392	3,235
Índice de massa do VE	0,500	1,001	0,997	1,005
Fração de ejeção do VE	0,113	0,971	0,936	1,007
Volume indexado do AE	0,423	0,994	0,978	1,009
Fração de esvaziamento ativa do AE	0,103	0,130	0,011	1,505

A avaliação da função atrial esquerda pela análise volumétrica não teve relação com o desfecho secundário.

5.5.2.4 Pontos de corte para os strains do AE para os desfechos secundários

O *Strain* de reservatório teve como pontos de corte para os desfechos secundários, segundo Lausen e cols.⁷⁷, de 20,34% e, após análise de curva ROC, de 20,11% com sensibilidade de 85,6% e especificidade de 36,4% com área sob a curva ROC de 0,673 para um ano de seguimento.

Figura 20 - Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o *strain* de reservatório do AE e desfecho secundário

O *Strain* de conduto teve como pontos de corte para os desfechos secundários, segundo Lausen e cols.⁷⁷, de 13,18% e, após análise de curva ROC, de 6,96% com sensibilidade de 65,9% e especificidade de 62,7% com área sob a curva ROC de 0,658 para um ano de seguimento.

Figura 21 - Modelo de análise do ponto de corte e curva ROC para o *strain* de conduto do AE e desfecho secundário

5.5.2.5 *C statistic dos strains do AE com outras variáveis relacionadas aos desfechos secundários*

Foi realizado com a nossa amostra o *c statistic*, que corresponde a uma medida de acurácia na predição de eventos considerando a classe funcional, fração de ejeção, disfunção diastólica e os parâmetros do *strain* do AE analisados. Calculamos o *c statistic* para os prazos de 1, 2 e 3 anos de evolução para os desfechos secundários e foi avaliado o incremento após associação com os componentes do *strain* do AE conforme a Tabela 25.

Tabela 25 - Modelo de análise do *c statistic* para o desfecho secundário

Modelo	C Statistic		
	1º ano	2º ano	3º ano
CF	0,5979	0,5878	0,5927
CF + FE	0,6382	0,6219	0,6265
CF + FE + Disfunção diastólica	0,6403	0,6310	0,6395
CF + FE + <i>Strain</i> reservatório do AE	0,6698	0,6595	0,6493
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> reservatório do AE	0,6761	0,6670	0,6590
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> ativo do AE	0,6356	0,6294	0,6320
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> rate ativo do AE	0,6538	0,6450	0,6483
CF + FE + Disfunção diastólica + <i>Strain</i> de conduto do AE	0,6421	0,6287	0,6289

CF: Classe funcional; FE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: Átrio esquerdo.

Apesar do *strain* de reservatório do AE descritivamente ter sido melhor do que a função diastólica, não houve diferença significativa entre eles (p : 0,08).

5.6 Reprodutibilidade das medidas de *strain* atrial

Foram selecionados de forma aleatória um grupo de 20 pacientes para a análise da variação interobservador. Os *strains* do AE foram obtidos por um outro profissional com análise cega em relação à análise anterior. Obteve-se uma boa correlação de todos os componentes.

O *strain* de reservatório teve coeficiente de correlação de concordância (CCC) de 0,99 e correção de bias (Cb) de 0,99. O *strain* de conduto teve CCC de 0,96 e Cb de 0,99. O *strain* de contração ativa do AE teve CCC de 0,98 e Cb de 0,99; e o *strain* rate ativo teve CCC de 0,98 e Cb de 0,99.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais

Segundo a *American Heart Association*, o risco de desenvolvimento de IC é de 20% para americanos acima dos 40 anos de idade⁷⁹. A incidência aumenta com a idade, alcançando, aproximadamente, 20 por 1.000 indivíduos de 65-69 anos para >80 por 1.000 entre indivíduos com 85 anos ou mais⁸⁰. Um em cada cinco americanos terão mais de 65 anos de idade em 2050⁸¹. A expectativa é que a prevalência de IC piore significativamente no futuro nos Estados Unidos². No Brasil, também se observa crescimento da população idosa e, portanto, com potencial crescimento de pacientes em risco ou portadores de IC²².

Embora a sobrevida tenha aumentado, as taxas de mortalidade absoluta para IC permanecem em torno de 50% no prazo de 5 anos do diagnóstico^{82,83}. Pacientes hospitalizados por IC têm alto risco de reinternação para todas as causas, com uma taxa de readmissão em 1 mês de 25%⁸⁴. Apesar de todos os avanços no diagnóstico e tratamento da IC, a morbimortalidade cardiovascular permanece bastante elevada. O refinamento de análise prognóstica desta população é importante para atuarmos prioritariamente nos pacientes com maior risco de eventos adversos, ainda mais no Brasil, tratando-se de um país com recursos escassos para terapias de alto custo como dispositivos de assistência ventricular e transplante cardíaco.

Apesar de todo o avanço tecnológico, o ecocardiograma é e continuará sendo uma ferramenta de avaliação essencial no diagnóstico e prognóstico dos pacientes com IC. Trata-se de um método amplamente disponível, de baixo custo, tem possibilidade de realização à beira leito, além de não utilizar radiação ionizante ou contraste endovenoso. Diversos parâmetros ecocardiográficos são associados à maior taxa de eventos⁸⁵.

A importância prognóstica da avaliação do átrio esquerdo no contexto da IC é conhecida, sendo o volume do AE um importante preditor de eventos adversos nesta população⁵³. A função atrial esquerda, no entanto, não é avaliada rotineiramente nesse perfil de pacientes. Com o desenvolvimento de novas tecnologias e refinamento para esta avaliação, diversos trabalhos têm demonstrado a importância da função atrial esquerda no contexto de diversas patologias^{62,64,65,86-88}, no entanto, no contexto da IC com fração de ejeção reduzida, existem poucos dados na literatura.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a avaliação ecocardiográfica da função atrial esquerda, por meio do ST, foi preditora independente de eventos adversos futuros em pacientes com IC e fração de ejeção do VE reduzida.

6.2 Características da população do estudo

O grupo de pacientes recrutados foi baseado na presença de condição clínica estável. Aqueles com presença de eventos adversos, nos últimos noventa dias anteriores a sua inclusão, foram excluídos da amostra. Assim sendo, trata-se de uma amostra de pacientes eminentemente ambulatoriais de um serviço de referência em cardiologia com sua terapia clínica otimizada. Fato demonstrado pelos altos índices de utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina/bloqueadores de receptor da angiotensina II, betabloqueadores e antagonistas da aldosterona comparativamente com outros estudos, como o MADIT II⁸⁹ ou CARE-HF⁹⁰.

Em nossa amostra, observou-se menor incidência de eventos no desfecho principal, óbito ou transplante cardíaco, apenas 18,4% comparativamente com outros estudos com populações semelhantes. Helle-Valle e cols.⁶⁶ tiveram 27% de eventos num tempo de seguimento semelhante de 3 anos. Uma possível causa tenha sido a menor prevalência de miocardiopatia isquêmica em nossa amostra (menos de 40%) comparativamente com outros trabalhos, como o Val-HeFT²¹ ou MERIT-HF⁹¹,

em que a prevalência de doença arterial coronária foi, aproximadamente, 2/3 dos pacientes. Outra possível causa pode ser atribuída à elevada prescrição de medicações que, comprovadamente, reduzem a morbidade destes pacientes com IC.

Os dados clínicos relacionados à pior evolução na análise univariada e em alguns modelos da análise multivariada da amostra corroboraram com os dados da literatura: idade, sexo masculino⁹² e classe funcional⁹³.

A grande maioria dos pacientes tinha um bloqueio atrioventricular de primeiro grau (89,4%) e/ou algum bloqueio de ramo (82,4%), sendo 57,4% destes relacionados ao bloqueio de ramo esquerdo. Setenta pacientes foram submetidos ao implante de marca-passo, ressincronizador e/ou cardiodesfibrilador implantável. Como esta conduta é sabidamente considerada uma terapêutica que modifica a história natural de pacientes com disfunção ventricular e IC⁹⁴, interrompemos o seguimento destes pacientes a partir da data do implante. O número de candidatos com indicação para este tratamento é seguramente maior do que observamos no presente estudo, entretanto, a despeito das indicações das diretrizes nacional e internacional, a frequência de implantes na prática clínica é inferior à desejada como demonstrado pelos dados do estudo IMPROVE-IT⁹⁵.

6.3 Variáveis ecocardiográficas

Os dados ecocardiográficos relacionados à pior evolução na análise univariada da amostra corroboraram com os dados da literatura: a disfunção diastólica^{96,97}, a insuficiência mitral⁹⁸, índice de massa ventricular esquerda²⁰, fração de ejeção^{21,99} e índice volumétrico do átrio esquerdo⁵³.

A função ventricular esquerda avaliada pela fração de ejeção é o principal determinante de risco cardiovascular e um parâmetro clássico de má evolução em pacientes com IC. Solomon e cols.⁹⁹ estudaram 7.599 pacientes e evidenciaram que a fração de ejeção ventricular esquerda é um potente preditor de desfechos cardiovasculares em pacientes com FE inferior a 45%.

Wong e cols.²¹ avaliaram 5.010 pacientes com IC e disfunção ventricular esquerda, e evidenciaram que o diâmetro da cavidade e a fração de ejeção do VE estão diretamente relacionados a piores desfechos nessa população. O estudo SOLVD²⁰ avaliou 1.172 pacientes com disfunção ventricular esquerda, e mostrou que os eventos adversos estão associados a maiores níveis de hipertrofia ventricular e diâmetro do átrio esquerdo.

Luërs e cols.⁹⁷ avaliaram 1.046 pacientes com IC, e evidenciaram a importância da função diastólica e suas informações prognósticas em pacientes com IC. Houve uma forte correlação do grau de disfunção sistólica e diastólica do VE, e, embora a disfunção sistólica tenha aumentado o risco de todos os eventos adversos, o grau de disfunção diastólica e seu impacto como marcador prognóstico para mortalidade geral e cardiovascular parecem ser particularmente relevantes em indivíduos com disfunção sistólica moderada do VE.

Trichon e cols.¹⁰⁰ avaliaram 2.057 pacientes com IC e FEVE < 40%. A insuficiência mitral foi um determinante independente de mortalidade em cinco anos nessa população.

Rossi e cols.⁵³ avaliaram 337 pacientes com IC e mostraram que o volume atrial esquerdo está associado ao remodelamento ventricular esquerdo, ao grau de disfunção diastólica e ao grau de regurgitação mitral. O volume máximo do átrio esquerdo foi um preditor prognóstico independente e incremental de eventos adversos.

6.4 Função atrial esquerda

O átrio esquerdo tem uma importante contribuição no desempenho cardíaco e tem impacto no enchimento ventricular²⁸. O aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo interfere diretamente no remodelamento e na mecânica atrial. Com o tempo, ocorre o aumento do volume atrial e a função atrial esquerda é comprometida. O volume do AE é um importante marcador que integra a magnitude e a duração da disfunção

diastólica do VE. O desenvolvimento de índices sofisticados e não invasivos de avaliação do tamanho e da função do AE podem ajudar a explorar clinicamente a importância desta no prognóstico e na estratificação de risco^{28,67}.

No nosso estudo, o índice volumétrico do AE esteve relacionado ao desfecho primário na análise univariada, porém não se manteve como um preditor independente de eventos na análise multivariada. Este resultado pode ser explicado pelo baixo número de eventos em nossa amostra e outra explicação plausível seria que a inclusão do *strain* de reservatório no modelo ter influenciado no resultado por ter um poder preditivo de eventos adversos maior.

A avaliação da função atrial pela análise volumétrica bidimensional teve associação estatisticamente significativa com os desfechos primários apesar da técnica ideal para a análise volumétrica ser pela ecocardiografia tridimensional^{101,102}. Os volumes do AE analisados por meio da técnica bidimensional são tipicamente menores que os valores avaliados pela tomografia computadorizada ou ressonância cardíaca^{52,103,104}. Com o advento da ecocardiografia tridimensional, a acurácia das medidas volumétricas tem tido boa correlação com a tomografia computadorizada¹⁰⁴ e com a ressonância magnética¹⁰⁵.

A análise ecocardiográfica bidimensional por meio do ST tem sido utilizada como o marcador mais sensível para detectar o precoce remodelamento funcional antes que as alterações anatômicas ocorram^{60,106,107}.

A avaliação do AE por meio do *strain* bidimensional é realizada pelo *software* desenvolvido para o VE e pode ser analisada de acordo com o ponto de referência do ECG pela onda P e pelo QRS. Utilizamos em nosso trabalho o QRS como ponto de referência por haver maior quantidade de trabalhos na literatura utilizando esta técnica, porém, ainda não há consenso na literatura a respeito da melhor forma a ser utilizada²⁷.

Recentemente, Pathan e cols.¹⁰⁸ publicaram uma metanálise com 2.542 indivíduos procurando determinar os valores normais do *strain* do AE. Os resultados sugeridos foram: ϵ_R : 39,4% (IC: 38-41%), ϵ_C : 23% (IC: 21-25%) e ϵ_A : 17% (IC: 16-19%). Morris e cols.¹⁰⁹ avaliaram 329 indivíduos saudáveis procurando determinar os valores normais do *strain rate* ativo do AE. O resultado sugerido foi de SrA : $-2,11 \pm 0,61 s^{-1}$, sendo o valor mais baixo esperado dessa análise calculado como -1,96 desvios padrões a partir da média foi de $-0,91 s^{-1}$.

Cameli e cols. avaliaram 312 indivíduos em ritmo sinusal e compararam a avaliação da função atrial esquerda por meio do ST com o volume indexado do AE, sua área, a fração de esvaziamento do átrio e a dimensão atrial pelo modo M na predição de eventos futuros. Todos os parâmetros do AE (tradicionais e avaliados pelo ST) foram preditores independentes de desfechos adversos ($p < 0,0001$), porém o *strain* de reservatório foi o que obteve melhor desempenho (área sob a curva ROC de 0,83 contra 0,71 do volume indexado do AE, 0,69 da fração de esvaziamento, 0,64 da área do AE e 0,59 do diâmetro do AE). Concluíram que o risco de eventos cardiovasculares adversos foi evidente apenas para o *strain* de reservatório e o volume indexado do AE, sendo o *strain* de reservatório um preditor forte e independente de eventos cardiovasculares, parecendo ser superior aos parâmetros convencionais de análise do AE¹⁰⁷.

Na literatura, existem inúmeros trabalhos mostrando a importância da avaliação do *strain* e *strain rate* do AE por meio do ST em diversas patologias: fibrilação atrial^{64,110-113}, estenose aórtica^{114,115}, amiloidose¹¹⁶, síndrome coronária aguda^{65,86,117}, pericardite constrictiva¹¹⁸ e IC com fração de ejeção preservada¹¹⁹⁻¹²². No contexto da IC e fração de ejeção reduzida, existem poucos trabalhos na literatura, ainda existindo uma lacuna no contexto da avaliação prognóstica do *strain* do AE nessa população.

Kurt e cols.⁶² avaliaram 64 pacientes por meio da ecocardiografia e cateterismo de câmaras direitas. Vinte e cinco com disfunção ventricular sistólica, 20 com IC diastólica, e 19 com FE normal e hipertrofia ventricular sem IC diastólica. Como grupo-controle, foram incluídos 27 indivíduos saudáveis. Todos os 3 grupos de pacientes tiveram aumento do volume atrial

esquerdo, além da diminuição da fração de esvaziamento, da *a'* pelo Doppler tecidual e do *strain* de contração ativa do AE. O *strain* de reservatório foi mais baixo em pacientes com IC diastólica e a pressão capilar pulmonar foi mais alta neste grupo. Os pacientes com IC diastólica tiveram massa ventricular e o volume atrial esquerdo aumentados em comparação com o grupo-controle de indivíduos normais, mas não comparativamente com os pacientes com hipertrofia ventricular sem IC. Por outro lado, o *strain* de reservatório do AE foi significativamente diminuído e foi o índice mais acurado na identificação dos pacientes com IC diastólica.

Cameli e cols.¹²³ avaliaram 36 pacientes com IC e disfunção sistólica do VE (FE<35%) com cateterismo de câmaras direitas e avaliação ecocardiográfica. O *strain* de reservatório e a pressão capilar pulmonar tiveram uma correlação negativa estreita ($r: -0,81$, $p<0001$). Além disso, o *strain* de reservatório demonstrou a maior precisão diagnóstica (área sob a curva ROC de 0,93), e excelente sensibilidade e especificidade de 100% e 93%, respectivamente, para prever uma pressão de enchimento elevada usando um corte inferior a 15,1%.

Helle-Valle e cols.⁶⁶ avaliaram o impacto prognóstico da avaliação da função atrial por meio do ST em 154 pacientes com IC e fração de ejeção reduzida evidenciando que o *strain* de reservatório foi um preditor independente de eventos adversos nesta população ($p: 0,007$). Quando o *strain* foi somado à idade, à fração de ejeção e ao peptídeo natriurético, demonstrou um bom poder preditivo com área sob a curva ROC de 0,73.

Em nosso estudo, o *strain* de reservatório foi um marcador prognóstico independente de eventos adversos em portadores de IC e fração reduzida tanto relacionado aos desfechos primários como secundários. Teve uma média bem abaixo dos valores de referência, como esperado, de $16,7\% \pm 7$ com ponto de corte de 9,54% para os desfechos primários com sensibilidade de 64% e especificidade de 88% com boa precisão (área sob a curva ROC de 0,814). Para os desfechos secundários, o ponto de corte foi de 20,1% com boa sensibilidade de 85%, porém com baixa especificidade de 36,4% com área sob a curva ROC de 0,67. Avaliamos o valor incremental do *strain* de

reservatório associando aos componentes da fração de ejeção e da classe funcional somados ou não à disfunção diastólica, e observamos que o *strain* teve capacidade discriminatória pouco superior à avaliação da disfunção diastólica (0,79 *versus* 0,77 e somando os dois de 0,80), porém sem diferença estatisticamente significativa entre ambos.

Em relação ao *strain* de reservatório, nosso estudo corrobora com resultados de trabalhos anteriores mostrando o comprometimento importante da função atrial de reservatório na IC com fração de ejeção reduzida⁶² e o valor prognóstico dessa ferramenta na população descrita⁶⁶.

A função de conduito do AE está relacionada com a fase de enchimento rápido do VE, ou seja, alterações do relaxamento e/ou complacência do VE interferem diretamente nesse componente²⁷. Ela está intimamente relacionada também com a função de reservatório com boa correlação entre ambas (em nosso trabalho r : 0,78).

Existem poucos dados na literatura sobre a importância da função de conduito já que esta é uma fase de função passiva atrial e reflete parâmetros hemodinâmicos do VE.

Ramkumar e cols.¹²⁴ avaliaram 576 pacientes e demonstraram que o *strain* de conduito é diretamente relacionado à função ventricular analisada pelo *strain* global longitudinal do VE (p : 0,01).

Em nosso estudo, o *strain* de conduito foi um marcador prognóstico independente de eventos adversos em portadores de IC e fração reduzida somente relacionado aos desfechos secundários. Teve uma média bem abaixo dos valores de referência de $8,1\% \pm 4,2$ com ponto de corte de 6,96% para os desfechos secundários com sensibilidade de 66% e especificidade de 63% com regular acurácia (área sob a curva ROC de 0,66). Avaliamos o valor incremental do *strain* de conduito associando aos componentes da fração de ejeção e da classe funcional somados ou não à disfunção diastólica, e observamos que o *strain* não modificou a capacidade discriminatória em relação à avaliação da disfunção diastólica (0,64 *versus* 0,64) em prever os eventos adversos.

A avaliação do *strain* de conduto em nossa amostra evidencia o comprometimento importante da função atrial de conduto na IC com fração de ejeção reduzida, porém com valor prognóstico limitado. Este resultado pode ser explicado devido à íntima ligação com a função do VE, e tinha pouco a acrescentar à análise das funções sistólica e diastólica do VE.

A função de contração ativa do AE é regida pela capacidade intrínseca de contração do átrio intimamente relacionada às pressões de enchimento do VE na última fase da diástole.

D'Andrea e cols.⁵⁶ avaliaram a função de contração atrial avaliada pelo ST em 90 pacientes com cardiomiopatia dilatada e isquêmica, e analisaram o impacto da terapia de ressincronização. A fração de esvaziamento ativa do AE e o *strain* de contração foram menores no grupo de pacientes com miocardiopatia dilatada, e houve aumento da função sistólica atrial após terapia de ressincronização somente no grupo dos pacientes isquêmicos.

Sanchis e cols.¹²⁵ avaliaram a função de contração atrial por meio do *strain rate* em 154 indivíduos com suspeita de IC e demonstraram que o SrA foi uma boa ferramenta de estratificação prognóstica para morte ou internação hospitalar.

Em nosso estudo, a função de contração atrial ativa avaliada por meio do *strain* ($p: 0,003$ e HR de 0,79 com IC de 0,67 a 0,92) e do *strain rate* ($p: 0,008$ e HR: 6,8 com IC de 1,64 a 28,1) foi marcadora prognóstica independente de eventos adversos em portadores de IC e fração reduzida somente relacionada aos desfechos primários. Tanto o *strain* de contração ativa quanto o *strain rate* ativo tiveram uma média bem abaixo dos valores de referência de $8,3\% \pm 4,5$ e de $-0,97s^{-1} \pm 0,5$, respectivamente. O *strain* ativo do AE teve como ponto de corte 5,79% para os desfechos primários com sensibilidade de 88% e especificidade de 71% com boa precisão (área sob a curva ROC de 0,756). O *strain rate* ativo do AE teve como ponto de corte $-0,58s^{-1}$ para os desfechos primários com sensibilidade de 81% e especificidade de 80% com boa precisão (área sob a curva ROC de 0,78). Avaliamos o valor incremental do *strain* ativo e do *strain rate* ativo do AE associando aos componentes da fração de ejeção e da classe funcional

somados ou não à disfunção diastólica, e observamos que o *strain* e *strain rate* ativos não modificaram a capacidade discriminatória em relação à avaliação da disfunção diastólica (0,77 para os três) em prever os eventos adversos primários.

Em relação à função atrial de contração ativa, nosso estudo corrobora com resultados de trabalhos anteriores mostrando o comprometimento importante da contração atrial na IC com fração de ejeção reduzida¹²⁵ e o valor prognóstico dessa ferramenta na população descrita.

6.5 Implicações clínicas

Nosso estudo buscou se aproximar da avaliação de mundo real de pacientes ambulatoriais portadores de IC e clinicamente estáveis, situação em que o ecocardiograma é imprescindível do diagnóstico ao seguimento.

A avaliação da função atrial esquerda não é realizada de rotina e poderia melhor estratificar os pacientes de maior risco para priorizá-los em terapias modificadoras de sobrevida como o transplante cardíaco, dispositivos de assistência ventricular ou implante de ressincronizador/cardiodesfibrilador implantável, principalmente em países com restrições financeiras.

7 LIMITAÇÕES

Uma das limitações do estudo foi a inclusão de pacientes em um único centro de referência de Cardiologia.

Apesar do alto índice de utilização de medicações que influenciam diretamente no prognóstico da IC, as doses utilizadas não foram avaliadas. No entanto, o seguimento destes pacientes foi realizado por profissionais extremamente experientes, fato que acreditamos não ter influenciado no resultado final do estudo.

O número de eventos no desfecho primário (óbito e transplante) foi menor do que o esperado para a gravidade da disfunção ventricular, talvez por incluir menos pacientes com miocardiopatia isquêmica comparada com outros trabalhos similares.

A realização e interpretação dos exames foi feita por um único observador, no entanto, não houve diferença significativa na análise no grupo-controle que foi avaliada a divergência entre observadores. As medidas seguiram normas internacionais de avaliação.

O seguimento dos pacientes e a detecção dos desfechos foram realizados por meio de revisão de prontuários e complementadas por contato telefônico. As perdas poderiam influenciar no resultado do estudo, entretanto, houve acompanhamento de quase totalidade dos indivíduos.

A avaliação volumétrica do AE pelo método bidimensional tem limitações como discutido anteriormente, porém não dispúnhamos da tecnologia tridimensional no início do trabalho.

Ainda não existem *softwares* desenvolvidos especificamente para avaliação do *strain* do AE pelo método bidimensional. Assim sendo, utilizamos o programa desenvolvido para a análise do VE como nos trabalhos internacionais.

Por tratar-se de uma técnica que exige um bom rastreamento miocárdico, a janela acústica foi fator limitante na avaliação das bordas atriais em alguns pacientes que tiveram que ser excluídos da amostra no momento da análise.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo em portadores de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo permitem-nos concluir que:

1. O *strain* de reservatório e de contração ativa assim como o *strain rate* ativo do AE foram marcadores prognósticos independentes de óbito e transplante cardíaco;
2. O *strain* de reservatório e de conduto do AE foram marcadores prognósticos independentes de óbito, transplante cardíaco, IAM, AVE e internação por IC;
3. A função atrial esquerda avaliada por meio da análise volumétrica foi marcadora prognóstica independente de óbito e transplante cardíaco.

9 ANEXOS

9.1 Anexo A: Certificado de Aprovação pelo Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação ecocardiográfica da função do átrio esquerdo como marcadora de eventos em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pesquisador: Francisco Thiago Tomaz de Sousa

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 18811113.6.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 325.249

Data da Relatoria: 03/07/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo tipo coorte prospectivo, analítico, com desfechos clínicos, conduzido no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, cidade de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar se a função do átrio esquerdo avaliada pela ecocardiografia pode ser marcadora de mortalidade ou eventos adversos futuros em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos não se aplica.

As informações obtidas pelo ecocardiograma serão repassadas ao cardiologista clínico. A realização deste exame auxilia a avaliação e conduta dos pacientes com insuficiência cardíaca.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- O projeto preenche os requisitos fundamentais da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Continuação do Parecer: 325.249

e Esclarecido.

c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos da Resolução CNS 466 de 12 de Dezembro de 2012, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

¿ Protocolo de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado ¿ Entregue

¿ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ¿ Entregue

¿ Declarações do Pesquisador: Declaração de orientação/ Dr. Jorge Eduardo Assef; Declaração de realização do estudo/ Dr. Jorge Eduardo Assef; Declaração de responsabilidade, direito e obrigações; Declaração de compromisso de notificação de EAS ao CEP; Declaração de confidencialidade; Declaração de riscos e benefícios; Declaração sobre currículo Lattes; Declaração de propriedade das informações; Declaração de manuseio de material biológico; Publicação dos resultados da pesquisa; Forma de recrutamento; Orçamento financeiro detalhado; Termo de compromisso do investigador; Lista de centros ¿ Entregue

¿ Carta de submissão ao CEP ¿ Entregue

¿ Folha de rosto ¿ Entregue

Recomendações:

- Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido
- Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.
- Elaborar e apresentar ao CEP os relatórios parcial e final sobre a pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em 04 de julho de 2013.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em 04 de julho de 2013.

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar

Bairro: Ibirapuera

CEP: 04.012-909

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)5085-6040

Fax: (11)5085-6040

E-mail: cep@dantepazzanese.org.br

INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

Continuação do Parecer: 325.249

SAO PAULO, 04 de Julho de 2013

Assinador por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: Ibirapuera **CEP:** 04.012-909
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)5085-6040 **Fax:** (11)5085-6040 **E-mail:** cep@dantepazzanese.org.br

9.2 Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera
04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA FUNÇÃO DO ÁTRIO ESQUERDO COMO MARCADORA DE EVENTOS EM PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADOR: Francisco Thiago Tomaz de Sousa

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque, várias pessoas apresentam doença cardíaca semelhante a sua e novos métodos de ecocardiografia, o ultra-som do coração, podem identificar grupos de maior ou menor risco.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo será realizado um ecocardiograma, isto é, um ultra-som do coração.

RISCOS E DESCONFORTOS

O exame de ecocardiograma não apresenta riscos a sua saúde. Não é necessário nenhum preparo para a realização do exame.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

A realização deste exame pode auxiliar sua saúde, já que as informações obtidas tanto pelo exame de ecocardiograma serão repassados ao seu médico, e este pode considerar os resultado do exame para ajuda no seu tratamento.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, você receberá o tratamento igual ao que vinha recebendo.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando o seu dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo, assim como o resultado destes dados.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas. Caso isso venha a acontecer seu tratamento continuará sendo feito pelo seu médico

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o exame, você deve entrar em contato imediatamente com o Dr. Francisco Thiago Tomaz de Sousa no telefone 5085-6060.

Ao assinar este termo você não abre mão de nenhum direito legal.

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Francisco Thiago Tomaz de Sousa, tel: 5085-6060 irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto ao seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia no tel 5085-6040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e

desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	____:____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

_____	_____	____:____ h
Testemunha (se necessário)	Data	Hora

_____	_____	____:____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

9.3 Anexo C: Formulário de Protocolo de Análise

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 – Ibirapuera
04012-180 – São Paulo
Fone: 5085-6000

Formulário – Protocolo de Análise

Dados do paciente

Iniciais do paciente: _____ Registro: _____ No. do paciente: _____

Sexo ☐ M ☐ F Data de nasc (dd/mm/aaaa): ____/____/____

Peso: _____ kg Altura _____ cm

TELEFONE: (____) _____, CELULAR (____)- _____

Classe Funcional atual (NYHA)

☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Diabetes melitus ☐ Não ☐ Sim, sem insulina ☐ Sim, com insulina

Hipertensão arterial ☐ Não ☐ Sim

Doença coronária ☐ Não ☐ Sim ☐ Sim, comprovado com cateterismo

Infarto do miocárdio ☐ Não ☐ Sim ☐ Sim, comprovado com cateterismo

Doença de Chagas ☐ Não ☐ Sim, com sorologia positiva

História conhecida de miocardite ☐ Não ☐ Sim

Doença reumática prévia ☐ Não ☐ Sim

Outro antecedente

(descrever): _____

Medicação em uso

☐ Digoxina ☐ Diurético alça ☐ Diurético tiazídico r

☐ Espironolactona ☐ Inibidor ECA ☐ Inibidor AT2

☐ Betabloqueador ☐ Bloqueador de canal de cálcio ☐ Nitrato

☐ Hidralazina ☐ Outro (descrever): _____

ECOCARDIOGRAMA

Data do exame (dd/mm/aaaa): ____/____/____

Checklist

1. PARAESTERNAL

- ☐ EIXO MAIOR SEM TVI
- ☐ EIXO MAIOR COM TVI
- ☐ MODO M CAVIDADE
- ☐ MODO M AE/AO
- ☐ EIXO MENOR VALVA MITRAL
- ☐ EIXO MENOR CAVIDADE
- ☐ DOPPLER PULMONAR

2. APICAL 4 CÂMARAS

- ☐ COM TVI
- ☐ SEM TVI
- ☐ COLOR
- ☐ EIXO CURTO DO ÁPICE
- ☐ DOPPLER V MITRAL PW
- ☐ DOPPLER V MITRAL CW
- ☐ DOPPLER V AORTICA
- ☐ DOPPLER V TRICÚSPIDE
- ☐ MODOD M COLOR
- ☐ DOPPLER VEIA PULMONAR

3. APICAL 2 CÂMARAS

- ☐ COM TVI
- ☐ SEM TVI

Médico responsável: _____

Centro realizado: _____

ANTES DE ENVIAR, ANEXAR AO FORMULÁRIO: ELETROCARDIOGRAMA DE 12 DERIVAÇÕES, E CD COM TODAS IMAGENS SOLICITADAS EM RAW-DATA.

9.4 Anexo D: Questionário de Avaliação dos Desfechos Clínicos

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE SERVIÇOS DE SAÚDE
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500
Ibirapuera – 04012-180 –
São Paulo - Fone: 5085-6000

Avaliação dos desfechos clínicos

Data do contato telefônico: ____/____/____

Data da inclusão do estudo: ____/____/____

Bom dia, meu nome é _____, e estou ligando do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia para obter informações a respeito da saúde do Sr. (a) nome do paciente, que é paciente do Instituto e que aceitou ser voluntário em uma pesquisa. Gostaria de formular algumas perguntas, que certamente não tomará o seu tempo.

Como está a saúde do Sr. (a) nome do paciente?

Se paciente foi a óbito: anotar data do óbito: ____/____/____, circunstância do óbito e possível causa: _____

Desde a Data da inclusão do estudo o Sr(a) necessitou ser internado?

Se positivo, qual foi a primeira vez após a inclusão Data da inclusão do estudo e por quê? Data: ____/____/____

☐ descompensação ICC ☐ Cirurgia (transplante) ☐ IAM ☐ AVE

Após Data da inclusão do estudo o Sr(a) implantou um marca-passo?

Se positivo, em que data? ____/____/____ qual o tipo de marca-passo? ☐ CDI ☐ Ressincronizador ☐ Nome do marca-passo (pedir para ver o cartão do marca-passo)

10 REFERÊNCIAS

10 REFERÊNCIAS

1. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira MC, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Suppl 3:49-94.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112(12):e154-e235.
4. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18(2):208-25.
5. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(1):30-41.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603.
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.

9. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure*. 2012;14(8):803-69.
10. Bocchi EA, Braga FG, Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. [III Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure]. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(1 Suppl 1):3-70.
11. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LE, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure - clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(6):433-42.
12. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circulation Res*. 2013;113(6):646-59.
13. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
14. Ramos RBF Jr. J, Mansur AP. *A insuficiência cardíaca no Brasil e no Mundo e avaliação de sua influência socioeconômica*. 2a. ed. 2009.
15. Butt AA, Chang CC, Kuller L, Goetz MB, Leaf D, Rimland D, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arc Int Med* 2011;171(8):737-43.
16. Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MB, Rosa ML, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(2):132-7.
17. Aoyagi T, Fujii AM, Flanagan MF, Arnold LW, Brathwaite KW, Colan SD, et al. Transition from compensated hypertrophy to intrinsic myocardial dysfunction during development of left ventricular pressure-overload hypertrophy in conscious sheep. Systolic dysfunction precedes diastolic dysfunction. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2415-25.

18. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
19. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(7):1064-71.
20. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1237-44.
21. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(11):2022-7.
22. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues Dde A, et al. [Updating of the Brazilian guideline for chronic heart failure - 2012]. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 Suppl 1):1-33.
23. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based *strain* and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2006;97(11):1661-6.
24. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Col ICardiol*. 2005;45(12):2034-41.
25. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation*. 2005;112(20):3149-56.
26. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. *Strain* rate and *strain*: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(9):1011-20.

27. Vieira MJ, Teixeira R, Goncalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):463-78.
28. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(6):493-505.
29. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325.
30. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circulation Res*. 2014;114(9):1453-68.
31. Burstein B, Libby E, Calderone A, Nattel S. Differential behaviors of atrial *versus* ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. *Circulation*. 2008;117(13):1630-41.
32. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strugala D, et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *Eur Heart J*. 2009;30(11):1411-20.
33. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(1):220-8.
34. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? Results from a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):531-8.
35. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L, et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eu Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(12):973-84.
36. Markides V, Schilling RJ, Ho SY, Chow AW, Davies DW, Peters NS. Characterization of left atrial activation in the intact human heart. *Circulation*. 2003;107(5):733-9.
37. Castello R, Pearson AC, Lenzen P, Labovitz AJ. Evaluation of pulmonary venous flow by transesophageal echocardiography in subjects with a normal heart: comparison with transthoracic echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18(1):65-71.

38. Toma Y, Matsuda Y, Moritani K, Ogawa H, Matsuzaki M, Kusukawa R. Left atrial filling in normal human subjects: relation between left atrial contraction and left atrial early filling. *Cardiovasc Res*. 1987;21(4):255-9.
39. Fujii K, Ozaki M, Yamagishi T, Ishine K, Furutani Y, Nagano H, et al. Effect of left ventricular contractile performance on passive left atrial filling--clinical study using radionuclide angiography. *Clin Cardiol*. 1994;17(5):258-62.
40. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation*. 1999;100(4):427-36.
41. Hoit BD, Shao Y, Tsai LM, Patel R, Gabel M, Walsh RA. Altered left atrial compliance after atrial appendectomy. Influence on left atrial and ventricular filling. *Circulation Res*. 1993;72(1):167-75.
42. Hoit BD, Walsh RA. Regional atrial distensibility. *Am J Physiol*. 1992;262(5 Pt 2):H1356-60.
43. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J*. 2001;22(1):22-36.
44. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1562-74.
45. Grant C, Bunnell IL, Greene DG. The Reservoir Function of the Left Atrium during Ventricular Systole. An Angiocardiographic Study of Atrial Stroke Volume and Work. *Am J Med*. 1964;37:36-43.
46. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. Influence of pericardium on left atrial compliance and pulmonary venous flow. *Am J Physiol*. 1993;264(6 Pt 2):H1781-7.
47. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology*. 2003;98(4):975-94.
48. Mitchell JH, Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol*. 1969;23(4):556-67.

49. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2357-63.
50. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol*. 1998;82(6):756-61.
51. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):e3-e40.
52. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
53. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1425.
54. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107(17):2207-12.
55. Osranek M, Fatema K, Qaddoura F, Al-Saileek A, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left atrial volume predicts the risk of atrial fibrillation after cardiac surgery: a prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(4):779-86.
56. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafile R, Riegler L, Salerno G, et al. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle *strain* study. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2738-48.
57. Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of *strain* and *strain* rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(3):199-208.

58. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal *strain* imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultras*. 2009;7:6.
59. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZB, Thomas JD, et al. Left atrial *strain* measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(2):172-80.
60. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(3):299-305.
61. Miglioranza MH, Badano LP, Mihaila S, Peluso D, Cucchini U, Soriani N, et al. Physiologic determinants of left atrial longitudinal *strain*: a two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiographic study in healthy volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(11):1023-34 e3.
62. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circulation Cardiovasc Imaging*. 2009;2(1):10-5.
63. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(11):1525-33.
64. Thomas L, McKay T, Byth K, Marwick TH. Abnormalities of left atrial function after cardioversion: an atrial *strain* rate study. *Heart*. 2007;93(1):89-95.
65. Ersboll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Waziri H, Moller JE, et al. The prognostic value of left atrial peak reservoir *strain* in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size. *Circulation Cardiovas Imaging*. 2013;6(1):26-33.
66. Helle-Valle TO, A.; Broch, K.; Gude, E.; Andreassen A.; Smiseth, O.A. Left atrial *strain* by speckle tracking echocardiography in patients with heart failure-an independent and incremental predictor of cardiac death or need of heart transplantation. *Circulation*. 2011(124(suppl 21):A8551).
67. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Cardin S, Pelletier P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Cur Op Cardiol*. 2005;20(1):21-5.

68. Brown L. *The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th. ed1994.
69. Pastore CA, Samesima N, Pereira-Filho HG. III SBC Guidelines on the Analysis and Issuance of Electrocardiographic Reports - Executive Summary. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(5):392-402.
70. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):976-81.
71. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
72. Dominic YL, nita B, Arnold AN, ecilia C, iza T. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J*. 2008;156(6):1056-642013.
73. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):303-71.
74. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*. 1976;54(5):541-53.
75. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
76. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, Vandermeer B, Spooner C, Dryden DM, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA*. 2007;297(22):2502-14.

77. Lausen BS, M.;. Maximally Selected Rank Statistics. *Biometrics*. 1992;48(1):73-85.
78. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
79. Djousse L, Driver JA, Gaziano JM. Relation between modifiable lifestyle factors and lifetime risk of heart failure. *JAMA*. 2009;302(4):394-400.
80. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, Hernandez AF, Anstrom KJ, Shea AM, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Int Med*. 2008;168(4):418-24.
81. The Booming Dynamics of Aging: From Awareness to Action. *The White House Conference on Aging*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. 2011.
82. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397-402.
83. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004;292(3):344-50.
84. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, et al. Patterns of hospital performance in acute myocardial infarction and heart failure 30-day mortality and readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):407-13.
85. Thohan V. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure. *Curr Op Cardiol*. 2004;19(3):238-49.
86. Antoni ML, ten Brinke EA, Atary JZ, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, et al. Left atrial *strain* is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011;97(16):1332-7.
87. Hwang HJ, Choi EY, Rhee SJ, Joung B, Lee BH, Lee SH, et al. Left atrial *strain* as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26(2):127-32.

88. Kaya EB, Tokgozoglu L, Aytemir K, Kocabas U, Tulumen E, Deveci OS, et al. Atrial myocardial deformation properties are temporarily reduced after cardioversion for atrial fibrillation and correlate well with left atrial appendage function. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(4):472-7.
89. Moss AJ, Daubert J, Zareba W. MADIT-II: clinical implications. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(4):463-5.
90. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(15):1539-49.
91. Hjalmarson A, Fagerberg B. MERIT-HF mortality and morbidity data. *Basic Res Cardiol.* 2000;95 Suppl 1:198-103.
92. Martinez-Selles M, Garcia Robles JA, Prieto L, Dominguez Munoa M, Frades E, Diaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(22):2046-53.
93. Investigators S, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
94. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):e1-62.
95. Curtis AB, Yancy CW, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Cardiac resynchronization therapy utilization for heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J.* 2009;158(6):956-64.
96. Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;103(2):175-81.

97. Luers C, Edelmann F, Wachter R, Pieske B, Mende M, Angermann C, et al. Prognostic impact of diastolic dysfunction in systolic heart failure-A cross-project analysis from the German Competence Network Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2017.
98. Garcia-Cosio Carmena MD, Roig Minguell E, Ferrero-Gregori A, Vazquez Garcia R, Delgado Jimenez J, Cinca J, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017.
99. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-44.
100. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;91(5):538-43.
101. Poutanen T, Ikonen A, Vainio P, Jokinen E, Tikanoja T. Left atrial volume assessed by transthoracic three dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging: dynamic changes during the heart cycle in children. *Heart*. 2000;83(5):537-42.
102. Caselli S, Canali E, Foschi ML, Santini D, Di Angelantonio E, Pandian NG, et al. Long-term prognostic significance of three-dimensional echocardiographic parameters of the left ventricle and left atrium. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(3):250-6.
103. Maceira AM, Cosin-Sales J, Roughton M, Prasad SK, Pennell DJ. Reference left atrial dimensions and volumes by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:65.
104. Rohner A, Brinkert M, Kawel N, Buechel RR, Leibundgut G, Grize L, et al. Functional assessment of the left atrium by real-time three-dimensional echocardiography using a novel dedicated analysis tool: initial validation studies in comparison with computed tomography. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(7):497-505.
105. Mor-Avi V, Yodanis C, Jenkins C, Kuhl H, Nesser HJ, Marwick TH, et al. Real-time 3D echocardiographic quantification of left atrial volume: multicenter study for validation with CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(8):769-77.

106. Cianciulli TF, Saccheri MC, Lax JA, Bermann AM, Ferreiro DE. Two-dimensional speckle tracking echocardiography for the assessment of atrial function. *World J Cardiol*. 2010;2(7):163-70.
107. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiology*. 2012;110(2):264-9.
108. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial *strain* by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):59-70 e8.
109. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohncke C, Bekfani T, Carstensen T, et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Im*. 2015;16(4):364-72.
110. Wang T, Wang M, Fung JW, Yip GW, Zhang Y, Ho PP, et al. Atrial *strain* rate echocardiography can predict success or failure of cardioversion for atrial fibrillation: a combined transthoracic tissue Doppler and transoesophageal imaging study. *Int J Cardiol*. 2007;114(2):202-9.
111. Schneider C, Malisius R, Krause K, Lampe F, Bahlmann E, Boczor S, et al. *Strain* rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1397-409.
112. Mirza M, Caracciolo G, Khan U, Mori N, Saha SK, Srivathsan K, et al. Left atrial reservoir function predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: a two-dimensional speckle *strain* study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011;31(3):197-206.
113. Saha SK, Anderson PL, Caracciolo G, Kiotsekoglou A, Wilansky S, Govind S, et al. Global left atrial *strain* correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. *J J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(5):506-12.
114. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(4):299-305.
115. O'Connor K, Magne J, Rosca M, Pierard LA, Lancellotti P. Impact of aortic valve stenosis on left atrial phasic function. *Am J Cardiol*. 2010;106(8):1157-62.

116. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, Lacy M, Khandheria BK, Pellikka PA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implications of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J*. 2005;26(2):173-9.
117. Liu YT, Li RJ, Fang F, Zhang Q, Yan BP, Lam YY, et al. Left atrial function assessed by tissue doppler imaging as a new predictor of cardiac events after non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Echocardiography*. 2012;29(7):785-92.
118. Liu S, Ma C, Ren W, Yang J, Zhang Y, Li S, et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic constrictive pericarditis: a study using speckle tracking and conventional echocardiography. *PloS one*. 2013;8(6):e68718.
119. Aung SM, Guler A, Guler Y, Huraibat A, Karabay CY, Akdemir I. Left atrial *strain* in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2017;42(2):194-9.
120. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial *strain*. *Circ Cardiovasc Imag*. 2016;9(3): pii: e003754.
121. Georgievska-Ismail L, Zafirovska P, Hristovski Z. Evaluation of the role of left atrial *strain* using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res*. 2016;13(6):384-94.
122. Jellis CL, Klein AL. Heart Failure with preserved ejection fraction: do you know your left atrial *strain*? *Circulation Cardiovasc Imag*. 2016;9(3).
123. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal *strain* by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultras*. 2010;8:14.
124. Ramkumar S, Yang H, Wang Y, Nolan M, Negishi T, Negishi K, et al. Association of the active and passive components of left atrial deformation with left ventricular function. *J Am SocEchocardiogr*. 2017 30(7):659-66.

125. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrino T, Montserrat S, Perez-Villa F, et al. Prognostic value of left atrial *strain* in outpatients with de novo heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(11):1035-42 e1.