LUCAS ARRAES DE FRANÇA

**Medida do *strain* bidimensional do ventrículo esquerdo
pré-implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica:
correlação com a evolução após o procedimento**

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

França, Lucas Arraes de

Medida do *Strain* bidimensional do ventrículo esquerdo pré-implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica / Lucas Arraes de França. -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Estenose da Valva Aórtica. 2. Substituição da Valva Aórtica Transcateter 3. Ecocardiografia/métodos. 4. *Strain* Bidimensional. 5. Função Ventricular Esquerda.

USP/IDPC/Biblioteca/071/17

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, Nina e Bernardo, meus presentes divinos.

*Aos meus pais, por seus ensinamentos, amor e companheirismo. Devo tudo
aquilo que sou hoje a eles.*

*À minha mãe, Nadja Arraes de Alencar Carneiro de França, pela paciência,
amor, carinho e pela presença em todos os momentos. Exemplo de caráter e
honestidade.*

*Ao meu pai, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de França, pelo
exemplo de homem e profissional. Imprescindível em minhas decisões.*

*Ao meu avô, Antônio Almino de Alencar Filho (in memoriam), homem
extraordinário, de caráter inabalável e exemplo de honestidade incomparável.*

*À minha avó, Dalka Teixeira Almino de Alencar, pelo amor, paciência e
ensinamentos que levo comigo até os dias de hoje.*

*À minha esposa, Ana Carolina Rozsa Arraes de França, pelo amor, apoio,
compreensão e ajuda no processo de estudo longo e árduo.*

Ao meu irmão, Tiago Arraes de França, pela amizade e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes do ambulatório de valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela confiança depositada neste estudo, propiciando a busca de conhecimento para que se possa aperfeiçoar a conduta médica.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, orientador desta tese, Diretor do Serviço de Cardiologia Não Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela contribuição profunda na minha formação profissional como médico ecocardiografista e por me inspirar com sua habilidade ímpar em ministrar aulas. Agradeço, também, pelo exemplo de liderança que procuro seguir, e o apoio durante toda a realização deste trabalho. Reitero minha amizade, meu respeito, minha admiração e minha gratidão.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto, amigo que conheci ao longo da minha formação médica, pela ajuda em todas as etapas deste projeto, pelos ensinamentos e pelo aperfeiçoamento científico. Gratidão eterna pela cooperação na realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. David Costa de Souza Le Bihan, pela amizade e ajuda fundamental na execução deste trabalho.

À Profa. Dra. Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa, Presidente da Comissão de Pós-Graduação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pessoa de competência ímpar, presente na ajuda em tornar este sonho realidade.

Às Seções de Hemodinâmica e Valvopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo inestimável auxílio no acompanhamento clínico dos pacientes incluídos neste projeto.

À Elaine Maturana, tecnóloga da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela indispensável e grandiosa ajuda na mensuração dos exames ecocardiográficos.

A Rogério Ruscitto do Prado, estatístico de competência e profissionalismo extremos, pelo auxílio nos cálculos realizados neste estudo.

Aos demais colegas assistentes da Seção Médica de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco, Andréa de Andrade Vilela, Carlos Alberto de Jesus, Cintia Galhardo Tressino, Daniel Petlik, José Eduardo Martins Barbosa, Leonardo Mello Guimarães de Toledo, Líria Maria Lima da Silva, Marcela Momesso, Marcela Paganelli do Vale, Mercedes Del Rosario M. Andrade, Mohamed Hassan Saleh e Walter Antônio Melchior.

Aos meus amigos de trabalho diário do Hospital Israelita Albert Einstein, Edgar Daminello, Rafael Piveta, Miguel Aguiar, Rodrigo Cordovil, Wercules Oliveira, Maria Luciana Trindade, Andrea Paula Ponchirolli, HsuPoChiang, Cláudio Fischer, Edgar Lira Filho, Marcelo Vieira, Adriana Cordovil, Cláudia Mônaco, Ana Clara Rodrigues, Gláucia Tavares, Alessandro Lianza, Renata Cassar e Samira Morhy.

A todos os funcionários da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, especialmente a Rosângela Armando e Marta Kimura, pessoas gentis e dedicadas que contribuíram nesse momento da minha vida profissional.

Às funcionárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Valquíria Cristina dos Santos Dias, Janeide Alves dos Santos e Rita Lopes, pelo convívio prazeroso e pela enorme colaboração na disponibilização das informações durante todo processo de pós-graduação.

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 Annelise 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 ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1.	INTRODUÇÃO	2
1.1.	Hipótese	18
1.2.	Objetivos	18
1.2.1.	Objetivo primário	18
1.2.2.	Objetivos secundários.....	19
2.	MÉTODOS.....	21
2.1.	Tipo do estudo	21
2.2.	População do estudo	21
2.3.	Critérios de inclusão	22
2.4.	Critérios de exclusão	22
2.5.	Estimativa do tamanho da amostra	23
2.6.	Análise estatística	24
2.7.	Delineamento do estudo	25
2.8.	Fluxograma.....	26
2.9.	Dados clínicos	27
2.10.	Ecocardiografia.....	28
2.10.1.	Medidas ecocardiográficas estruturais e análise da fração de ejeção do VE	30
2.10.2.	Doppler contínuo, pulsátil e mapeamento de fluxo em cores.....	33
2.10.3.	Doppler tecidual	35
2.10.4.	<i>Strain</i> longitudinal	36
2.10.5.	<i>Strain</i> radial	37
2.10.6.	<i>Strain</i> circunferencial	39

3.	RESULTADOS.....	41
3.1.	Dados clínicos	41
3.2.	Achados ecocardiográficos	44
3.3.	Desfechos	46
3.3.1.	Insuficiência cardíaca	46
3.3.2.	Necessidade de reinternação cardiovascular	49
3.3.3.	Mortalidade global.....	52
3.3.4.	Mortalidade cardiovascular	55
3.3.5.	Variação da FEVE	57
3.3.6.	Variação do volume atrial esquerdo	58
3.3.7.	Variação da relação E/e'	59
3.3.8.	Variação do índice de massa do VE	60
3.4.	Variabilidade intraobservador e interobservador	61
4.	DISCUSSÃO.....	64
4.1.	Dados clínicos	65
4.2.	Achados ecocardiográficos	67
4.3.	Desfechos clínicos	69
4.3.1.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos vs. insuficiência cardíaca.....	69
4.3.2.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos vs. reinternação cardiovascular.....	71
4.3.3.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos vs.mortalidade global.....	72
4.3.4.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos vs. mortalidade cardiovascular	75
4.3.5.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos vs. aumento da FEVE.....	76
4.3.6.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos vs. redução do volume atrial esquerdo.....	77
4.3.7.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos vs. queda da relação E/e'	79
4.3.8.	<i>Strain</i> e outros parâmetros ecocardiográficos vs. índice de massa ventricular esquerdo	81

4.4.	Limitações do estudo	82
4.5.	Perspectivas	83
5.	CONCLUSÃO.....	85
6.	ANEXOS.....	87
6.1.	Anexo A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	87
6.2.	Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido	88
6.3.	Anexo C - Ficha de avaliação clínica da seção médica de valvopatias.....	91
7.	REFERÊNCIAS.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
ATC assoc.	Angioplastia coronária prévia ao procedimento (durante a mesma internação)
AVAo	Área valvar aórtica
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
Avsve	Área da via de saída do ventrículo esquerdo
CCI	Correlação intraclasse (<i>intraclass correlation coefficient</i>)
CL	<i>Clearance</i> de Creatinina
CV	Cardiovascular
DAC	Doença arterial coronária
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSVE	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
DT	Doppler tecidual
DVP	Doença arterial vascular periférica
EAo	Estenose valvar aórtica
et al.	e outros
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Intervalo de confiança
ICC	Insuficiência cardíaca
IDPC	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IMC	Índice de massa corpórea
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PP	Parede posterior
Pré	Prévio (a) ao implante de endoprótese valvar aórtica
r	Raio
SC	<i>Strain</i> circunferencial

SGC	<i>Strain</i> global circunferencial
SGL	<i>Strain</i> global longitudinal
SGR	<i>Strain</i> global radial
SIV	Septo interventricular
SL	<i>Strain</i> longitudinal
SR	<i>Strain</i> rate
SRa	<i>Strain</i> radial
ST	<i>Speckle tracking</i>
SV	<i>Stroke volume</i>
TAB	Tabagismo
TAVI	Implante de endoprótese valvar aórtica por via percutânea
TVA	Troca valvar aórtica
VAE	Volume atrial esquerdo
VARC-2	<i>Valve Academic Research Consortium-2</i>
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	Ventrículo esquerdo
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VSVE	Via de saída do ventrículo esquerdo
VTIVAo	Integral da velocidade de fluxo transvalvar aórtico
VTIvsve	Integral da velocidade de fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo
Zva	Impedância válvulo-arterial

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
±	mais ou menos
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
cm ²	centímetro quadrado
g	grama
g/m ²	grama por metro quadrado
Hz	Hertz
m	metro
m/s	metro por segundo
m ²	metro quadrado
MHz	MegaHertz
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
°	graus
qps	quadros por segundo
s	segundo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação da gravidade da EAo.....	3
Tabela 2 -	Características pessoais, clínicas e do procedimento dos pacientes do estudo.....	43
Tabela 3 -	Dados ecocardiográficos pré-implante de endoprótese valvar aórtica	45
Tabela 4 -	Parâmetros do <i>strain</i> e do ecocardiograma antes e após 1 mês do TAVI.....	46
Tabela 5 -	Distribuição da ICC nas variáveis clínicas.....	47
Tabela 6 -	Distribuição da ICC nas variáveis ecocardiográficas.....	48
Tabela 7 -	Resultado do modelo múltiplo para avaliação da ICC.....	48
Tabela 8 -	Distribuição da reinternação cardiovascular nas variáveis clínicas e resultados dos testes bivariados.....	49
Tabela 9 -	Distribuição da reinternação cardiovascular nas variáveis ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados.....	51
Tabela 10 -	Resultado do modelo múltiplo para avaliação das reinternações cardiovasculares.....	52
Tabela 11 -	Tempo médio de vida global e sua correlação com variáveis clínicas e ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados..	53
Tabela 12 -	Resultado do modelo múltiplo para avaliação da mortalidade.....	55
Tabela 13 -	Tempo médio de sobrevida cardiovascular e sua correlação com variáveis clínicas e resultados dos testes bivariados	56
Tabela 14 -	Tempo médio de sobrevida cardiovascular e sua correlação com variáveis ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados...	57
Tabela 15 -	Parâmetros do <i>strain</i> e do ecocardiograma e suas correlações com o aumento da FEVE no seguimento e resultado dos testes comparativos.....	58
Tabela 16 -	Parâmetros do <i>strain</i> e do ecocardiograma e suas correlações com a redução do volume atrial esquerdo no seguimento e resultado dos testes comparativos.....	59

Tabela 17 - Parâmetros do <i>strain</i> e do ecocardiograma e suas correlações com a redução da relação E/e' no seguimento e resultado dos testes comparativos	60
Tabela 18 - Parâmetros do <i>strain</i> e do ecocardiograma e suas correlações com a melhora do índice de massa ventricular esquerdo e resultado dos testes comparativos.....	61
Tabela 19 - Variabilidade intraobservador e interobservador	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Curva de sobrevida correlacionada ao início dos sintomas.....	4
Figura 2 -	Doppler tecidual (A) e <i>strain</i> miocárdico (B).....	7
Figura 3 -	Gráfico demonstrando a relação entre o SGL e a gravidade da EAO em pacientes com fração de ejeção preservada (FEVE>50%)	11
Figura 4 -	Curva de Kaplan–Meier ilustrando a interação entre o SGL e a FEVE como elementos prognósticos relacionados às causas de mortalidade.....	12
Figura 5 -	Sobrevida livre de eventos de acordo com as variáveis categóricas selecionadas na análise de regressão de riscos proporcionais de Cox.....	14
Figura 6 -	Seguimento de pacientes com EAO com <i>Strain</i> basal maior e menor que -13% (valor absoluto).....	15
Figura 7 -	Fluxograma do estudo.....	26
Figura 8 -	Fração de ejeção estimada pelo método de Simpson Biplanar...	31
Figura 9 -	Volume atrial esquerdo calculado pelo método de Simpson Biplanar.....	32
Figura 10 -	Doppler contínuo do fluxo transvalvar aórtico (A), doppler pulsátil do fluxo da VSVE (B), diâmetro da VSVE (C).....	34
Figura 11 -	Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral.....	35
Figura 12 -	Doppler tecidual do anel valvar mitral (região septal).....	36
Figura 13 -	Medida do <i>strain</i> longitudinal aferida pelo <i>Speckle Tracking</i>	37
Figura 14 -	Medida do <i>strain</i> radial ao nível dos músculos papilares.....	38
Figura 15 -	Medida do <i>strain</i> circunferencial ao nível dos músculos papilares	39

RESUMO

França LAF. *Medida do strain bidimensional do ventrículo esquerdo pré implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica: correlação com a evolução após o procedimento* [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O implante transcater de prótese valvar aórtica (TAVI) surge nos dias atuais como uma opção terapêutica para os pacientes sintomáticos portadores de estenose aórtica grave. Cerca de 200 mil pacientes em todo o mundo já foram submetidos ao TAVI. Não há grandes estudos que tenham avaliado a correlação prognóstica entre parâmetros ecocardiográficos antes do TAVI e eventos cardiovasculares a longo prazo. É relevante analisar se o *strain* pré-procedimento e outros parâmetros se comportam como fatores preditores independentes de eventos após o procedimento. **MÉTODOS:** Foram avaliados, de novembro de 2009 a outubro de 2016, 86 pacientes, submetidos a avaliação ecocardiográfica antes do TAVI e 30 dias após o procedimento, com análise do *strain* do ventrículo esquerdo pelo *speckle tracking* bidimensional e outros parâmetros ecocardiográficos. Esses pacientes foram acompanhados clinicamente e avaliados quanto aos desfechos: mortalidade global, mortalidade cardiovascular, classe funcional de insuficiência cardíaca e necessidade de reinternação cardiovascular. **RESULTADOS:** O *strain* global longitudinal pré-TAVI reduzido (valor absoluto) aumentou a chance de reinternação cardiovascular (OR: 0,87; 0,77 $\pm$ 0,99; P= 0,038). A redução da relação E/e' em 30 dias após o TAVI associou-se à queda da mortalidade

global (OR: 0,97; 0,95 $\pm$ 0,99; P = 0,006), bem como valores elevados pré procedimento dessa relação se associaram a maiores taxas de insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV da New York Heart Association após a intervenção (OR: 1,08; 1 $\pm$ 1,18; P = 0,049). **CONCLUSÃO:** Os resultados deste trabalho indicam que o *strain* global longitudinal pré-procedimento demonstrou ser um preditor de reinternação cardiovascular pós-intervenção a longo prazo. A relação E/e' pré-procedimento apresentou correlação diretamente proporcional com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV a longo prazo, assim como sua queda acentuada 30 dias após o procedimento correlacionou-se com menor mortalidade global.

Descritores: Estenose da Valva Aórtica; Substituição da Valva Aórtica Transcateter; Ecocardiografia; *strain*; Função Ventricular Esquerda

ABSTRACT

França LAF. *Measurement of bidimensional strain of left ventricle before percutaneous implantation of aortic valve endoprosthesis: correlation with evolution after the procedure* [thesis]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Affiliated to the University of São Paulo; 2017.

INTRODUCTION: Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is a therapeutic option for symptomatic patients with severe aortic stenosis. Approximately 200,000 patients around the world have already undergone TAVR. No large studies have evaluated prognostic correlation between echocardiographic parameters before TAVR and long-term cardiovascular events. It is relevant to analyze *strain* before procedure and how other parameters work as independent predictors of events after the procedure.

METHODS: A total of 86 patients were evaluated from November 2009 to October 2016. They underwent echocardiographic evaluation before TAVR and 30 days after the procedure with analysis of *strain* of the left ventricle by bidimensional speckle tracking and other echocardiographic parameters. Patients were followed clinically and evaluated in relation to outcomes: global mortality, cardiovascular mortality, functional class of heart failure and need for cardiovascular readmissions. **RESULTS:** Global longitudinal *strain* before reduced TAVR (absolute value) increased the chance of cardiovascular readmission (odds ratio: 0.87; 0.77 ± 0.99 ; $p = 0.038$). Reduction of E/e' relationship 30 days after TAVI was associated with a drop in global mortality (odds ratio: 0.97; 0.95 ± 0.99 ; $p = 0.006$). In addition, high values for this

relation before the procedure were associated with higher rates of New York Heart Association functional class III or IV heart failure after the intervention (odds ratio: 1.08; 1.00 ± 1.18 ; $p = 0.049$). **CONCLUSIONS:** Results of this study indicate that global longitudinal *strain* before the procedure is a predictor of cardiovascular readmission after TAVR. The E/e' relationship before the procedure presented a correlation directly proportional to the development of long-term functional class III or IV heart failure as well as its accentuated drop 30 days after the procedure was correlated with lower global mortality.

Keywords: Aortic Valve Stenosis, Transcatheter Aortic Valve Replacement, Echocardiography, strain, Left Ventricular Function

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

As doenças valvares são uma importante causa de morbidade e mortalidade. A estenose valvar aórtica (EAo) merece destaque pela sua relevância clínica e pelo impacto socioeconômico crescente. O envelhecimento da população e o aumento da complexidade do manejo clínico dos pacientes com idade avançada tornam essa afecção uma importante questão de saúde pública^{1,2}. Dados epidemiológicos estimam que 3% da população com idade > 75 anos apresentam EAo grave de etiologia degenerativa^{3,4}.

Atualmente, a EAo representa a valvopatia mais frequente em países desenvolvidos, sendo a doença degenerativa senil sua principal etiologia em indivíduos com faixa etária avançada e a degeneração da valva aórtica bivalvular, em pacientes jovens⁵. No Brasil, destaca-se como etiologia relevante a doença reumática, responsável por até 70% das doenças que acometem as valvas cardíacas¹.

A EAo é caracterizada como uma doença crônica e progressiva. Seu processo fisiopatológico consiste na fibrocalcificação e fusão das válvulas e redução progressiva do orifício efetivo de abertura valvar. Como consequência hemodinâmica, observa-se a hipertrofia ventricular esquerda (HVE), que constitui importante mecanismo adaptativo. O diagnóstico é baseado na história clínica, no exame físico e nos métodos de imagem, sendo o ecocardiograma o principal exame complementar. Permite estabelecer o diagnóstico, a etiologia e a gravidade da doença, pois fornece

dados como anatomia e morfologia valvares, presença e grau da HVE, e funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE), sendo uma ferramenta acurada e não invasiva⁶.

A EAo é classificada em discreta, moderada ou grave, de acordo com as últimas Diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (Tabela 1)⁶.

Tabela 1- Classificação da gravidade da estenose valvar aórtica

Parâmetros de gravidade	Discreta	Moderada	Grave
Velocidade de pico, m/s	2,6-2,9	3-4	> 4
Gradiente médio, mmHg	< 20	20-40	> 40
Área valvar, cm ²	> 1,5	1-1,5	< 1
Área valvar indexada, cm ² /m ²	> 0,85	0,6-0,85	< 0,6
Índice Doppler	> 0,5	0,25-0,5	< 0,25

cm² = centímetro quadrado; m² = metro quadrado; mmHg = milímetro de mercúrio; m/s = metro por segundo

(Adaptado de Baumgartner et al.⁶)

Clinicamente os pacientes podem permanecer assintomáticos por tempo variável. Entretanto, o aparecimento de sintomas clássicos (dispneia, angina e síncope) correlaciona-se com piora significativa do prognóstico. Em 1968, Ross Jr e Braunwald já demonstraram, em observação pós-morte, a duração média entre o início dos sintomas e o óbito: 3 a 5 anos para angina, 3 anos para síncope, 2 anos para dispneia, e 1 ano a 2 anos para insuficiência cardíaca (ICC) (Figura 1)⁷.

Figura 1 - Curva de sobrevivência correlacionada ao início dos sintomas
(Adaptado de: Ross Jr e Braunwald⁷)

O procedimento cirúrgico ou o implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica (TAVI) são as únicas intervenções capazes de alterar a evolução natural da doença. O TAVI está relacionado a mortalidade operatória estimada em 3,2%, somado ao risco de 1% ao ano de complicações relacionadas à prótese valvar. A abordagem de pacientes com idade >75 anos e com comorbidades associadas implica mortalidade hospitalar estimada em 2% a 10%, com piores desfechos quando realizada revascularização miocárdica concomitante⁸.

A cirurgia de troca valvar aórtica (TVA) é o tratamento de escolha para pacientes sintomáticos com EAo grave. Entretanto, com o aumento da expectativa de vida, as morbidades associadas elevam significativamente o risco cirúrgico. Atualmente, 33% dos pacientes sintomáticos com EAo grave não são tratados cirurgicamente, seja pela idade avançada ou pela presença

de outras afecções que elevam sobremaneira o risco de complicações pós-operatórias^{9,10}.

O TAVI surge nesse cenário como uma opção terapêutica alternativa para os pacientes sintomáticos portadores de EAo grave não elegíveis ao tratamento cirúrgico convencional. Cerca de 200 mil pacientes em todo o mundo já foram submetidos ao TAVI e, com o aperfeiçoamento da técnica de implante e da seleção dos pacientes, o número de indivíduos beneficiados tende a crescer progressivamente¹¹. Atualmente, nos grandes centros, as taxas de sucesso do TAVI chegam a aproximadamente 95%, com uma mortalidade relacionada ao procedimento variando entre 5% e 18%¹². Para o sucesso da intervenção, é necessária uma avaliação precisa das dimensões do anel valvar aórtico, pois uma seleção incorreta do tamanho da prótese pode resultar em graves complicações. Quando a prótese é grande em relação ao anel, o implante pode levar a ruptura anular ou a obstruções coronárias. Já em casos de próteses pequenas, as complicações mais relevantes são o surgimento de regurgitações paravalvares e o deslocamento da prótese¹³.

Atualmente, existem no mundo vários tipos de bioprótese implantável de forma percutânea. No entanto, apenas dois modelos foram liberados para utilização clínica no Brasil: uma expansível por balão, chamada Edwards SAPIEN XT[®] (Edwards Lifesciences, Irvine, Estados Unidos), e outra autoexpansível, chamada CoreValve Revalving System CRS[®] (Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos). Os resultados decorrentes da experiência acumulada com o implante percutâneo desses dois tipos de

prótese em pacientes com alto risco cirúrgico ou com contraindicações à cirurgia são extremamente promissores^{10,14}.

A ecocardiografia surge como uma das ferramentas diagnósticas fundamentais para a realização dessa intervenção. Antes do procedimento, ela é importante para o diagnóstico da EAO e para a aferição das medidas do chamado “complexo aórtico”, dados anatômicos que permitem o adequado planejamento do implante, incluindo o tamanho da prótese a ser escolhida. Além disso, a ecocardiografia também é muito importante no acompanhamento intraoperatório do TAVI e na avaliação de complicações precoces e tardias relacionadas ao procedimento^{15,16}.

O Doppler tecidual (DT) tem importância na avaliação da função sistólica do VE, aferindo a velocidade de movimentação dos tecidos miocárdicos. Porém, não é capaz de avaliar a deformação das fibras miocárdicas, um importante componente na avaliação da contratilidade tanto regional como global. Entre outras propriedades, o miocárdio apresenta a incompressibilidade, ou seja, a capacidade de se deformar sem alterar seu volume. A deformação miocárdica pode ser aferida em três planos ortogonais e em seis planos de cisalhamento, dos quais se utilizam, na prática, três planos. Ela pode ser aferida por meio da ecocardiografia com o uso de novas técnicas, o *strain rate*(SR) e o *strain*^{17,18}.

O *strain* e o SR foram, inicialmente, desenvolvidos na Norwegian University of Science and Technology, e descritos, em 1973, por Mirsky e Parmley¹⁹. O termo *strain*, que, na linguagem cotidiana, significa “estiramento”, é utilizado na ecocardiografia para descrever a deformação

das fibras miocárdicas, quando sobre elas é aplicada uma força. Expressa o espessamento endocárdico e a capacidade contrátil dos segmentos miocárdicos^{17,20,21}.

O SR é uma medida que fornece a diferença de velocidades entre dois pontos miocárdicos por unidade de tempo e representa a velocidade da deformação da fibra. É definido pela fórmula: $(V2-V1)/d$, onde V2 e V1 são as velocidades de movimentação do miocárdio (cm/s) em dois pontos distintos e separados por uma distância “d” em cm. A medida do *strain* nada mais é que a integral do SR no tempo e é mais usada na prática para avaliação da deformidade miocárdica quando comparada ao SR, pois as curvas processadas para seu estudo são mais limpas (Figura 2).

Figura 2 - Doppler tecidual (A) e *strain* miocárdico (B)

O *strain* e o SR podem ser obtidos por meio do DT, mas apresentam características distintas, quando comparados a este último. Enquanto o DT quantifica a velocidade de movimentação de um ponto do miocárdio em relação ao transdutor, o SR quantifica a velocidade de movimentação de um

ponto do miocárdio em relação a outro ponto próximo, localizado a uma distância conhecida¹⁸.

Outra forma de se calcular o *strain* é por meio da técnica do *speckle tracking* (ST), que mede a deformação miocárdica baseada na identificação de *speckles* (diferentes tonalidades de cinza do tecido miocárdico). Inicialmente o DT foi muito utilizado para aferir o *strain* e o SR, porém sua medida é fortemente influenciada pelo ângulo de incidência do feixe ultrassônico. Com o advento do ST, que avalia a deformação miocárdica pelas ecocardiografias bidimensional e, mais recentemente, tridimensional, surgiu uma nova perspectiva. O ST é uma técnica validada que permite, de modo altamente reprodutível, ângulo independente, avaliar a função sistólica tanto regional como global do VE nas formas longitudinal, radial e circunferencial²².

O *strain* longitudinal (SL) é medido nos cortes apicais e os *strains* radial (SRa) e circunferencial (SC) são aferidos por meio do eixo curto do VE. As curvas de *strain* são representadas em porcentagem de deformação, ou seja, o quanto aquela região alongou ou encurtou em relação ao estado inicial. A contração que encurta da base para o ápice, no SL, fornece porcentagens negativas e inscreve-se abaixo da linha de base. Já a contração no sentido radial à cavidade ventricular fornece porcentagens positivas, inscrevendo-se acima da linha de base. O SC corresponde ao movimento rotacional do coração e oferece valores negativos durante a sístole²³.

No que diz respeito à técnica tridimensional, o *speckle* é controlado dentro do volume de digitalização tridimensional e, independentemente de sua direção, a movimentação do miocárdio e a deformação do VE podem ser avaliadas nas três dimensões espaciais durante todo o ciclo cardíaco²⁴.

A reprodutibilidade do *strain* medido por meio do DT e do ST é aceitável, porém com o DT há maior variação intra e interobservador, tornando a aferição pelo ST mais confiável²⁵.

O *strain* e o SR são, portanto, ferramentas promissoras para a avaliação da função miocárdica. Em razão da alta sensibilidade do *strain*, sobretudo derivado do ST, para avaliar a presença de disfunção miocárdica, esse método não invasivo deve ser incorporado ao uso clínico rotineiro, podendo auxiliar na detecção de disfunção miocárdica incipiente, não identificada pelos métodos ecocardiográficos convencionais, em diversas afecções cardíacas, incluindo a EAo²⁶.

A maioria dos estudos que avaliaram a deformação miocárdica longitudinal em pacientes com EAo tem usado o DT. Entretanto, a utilização do ST como ferramenta na avaliação prognóstica de pacientes portadores de EAo está cada vez mais difundida. Atualmente, ela é alvo de diversos estudos, já que permite estudar a deformação longitudinal, a qual é mais sensível na avaliação de disfunção ventricular subclínica e de doença do miocárdio incipiente^{22,27,28}.

A análise ecocardiográfica por meio de *strain* e suas derivações nos pacientes com EAo permite demonstrar alguns mecanismos, que, de forma compensatória, mantêm a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

preservada^{29,30}. O SC, a rotação e a torção apical sofrem mudanças para compensação da sobrecarga de pressão intracavitária e da isquemia subendocárdica. A rotação apical e a torção do VE são aumentadas e o retorno às condições basais (*untwist*) é atrasado, em comparação com indivíduos normais. Tais mecanismos são perdidos com a deterioração da função ventricular. Carasso et al., em um estudo realizado com 45 pacientes (média de idade de 65 anos), pesquisaram sobre as respostas da deformação miocárdica em pacientes com EAo grave³¹. Algumas mudanças de impacto da deformação tanto longitudinal como circunferencial foram detectadas. Nas imagens analisadas, pacientes compensados apresentaram ângulos de rotação apical aumentados e elevadas taxas de SC, enquanto nos descompensados ocorreu o inverso. Diante disso, a análise desses elementos pode servir como importante parâmetro para avaliar o grau de compensação dos pacientes com EAo grave³¹. Com a evolução da doença, o miocárdio perde seus mecanismos compensatórios e, com isso, os valores absolutos de *strain* e de suas variantes tendem a diminuir, bem como a rotação apical e a torção do VE³².

Nget al., em um estudo com 420 pacientes com EAo e FEVE preservada (média de idade de 66,7 anos), demonstraram que a progressiva deterioração na medida do SL, radial e circunferencial, está proporcionalmente relacionada com a gravidade da progressão da EAo ($P < 0,001$)²⁸. Resultado semelhante também foi relatado por Delgado et al., que demonstraram diminuição das deformações multidirecionais, com exceção do SR³³. Além disso, Marechauxet al., em estudo com 82 pacientes,

demonstraram correlação proporcionalmente inversa entre impedância válvulo-arterial (Zva) e *strain* global longitudinal (SGL), os quais, interpretados de maneira conjunta, mostraram ser preditores de pior prognóstico ($r = -0,41$; $P < 0,0001$)³⁴.

Em recente estudo prospectivo, pacientes assintomáticos com EAo moderada ou grave foram avaliados pelo SGL²². Os pacientes foram acompanhados por dois anos, com retornos anuais. Utilizou-se como linha de corte o valor de -15% para o SGL, ou seja, quanto menor seu valor absoluto, menor a capacidade contrátil miocárdica (Figura 3)²².

Figura 3 - Relação entre o *strain* global longitudinale a gravidade da estenose valvar aórtica em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (>50%). Relação inversamente proporcional: quanto menor o valor absoluto do *strain*, maior é a gravidade da estenose valvar aórtica. * $P = 0,01$; † $P = 0,001$
(Adaptado de Kearney et al.²²)

Nesse estudo, um limiar de SGL de -15% traduziu um risco 30 vezes maior de todas as causas de mortalidade. A associação entre SGL e todas as causas de mortalidade foi independente da coexistência de outras variáveis, como idade, sexo, sintomas cardíacos e não cardíacos, gradientes transvalvares aórticos, área valvar aórtica (AVAo) e FEVE. Isso indica que o SGL é um parâmetro auxiliar na identificação de portadores de EAo com pior prognóstico, podendo ser um índice a ser utilizado na seleção de pacientes para uma abordagem invasiva mais precoce (Figura 4)²².

Figura 4 - Curva de Kaplan-Meier ilustrando a interação entre o *strain* global longitudinal e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo como elementos prognósticos relacionados às causas de mortalidade. *Strain* global longitudinal $> -15\%$ (valor absoluto); *strain* global longitudinal baixo $\leq -15\%$ (valor absoluto) ($P = 0,001$)
(Adaptado de Kearney et al.²²)

Em estudo prospectivo publicado em 2010, Lancellotti et al. analisaram a estratificação de risco em pacientes assintomáticos com EAo moderada a grave (área valvar $<0,7\text{cm}^2/\text{m}^2$ e FEVE preservada)³⁵. Foram avaliados 163 pacientes, com acompanhamento médio de 19 meses e retornos semestrais ou anuais. Os desfechos analisados foram desenvolvimento de sintomas (angina, dispneia, síncope ou ICC), morte de causa cardíaca e necessidade de TVA. Ocorreram 74 desfechos, incluindo 6 mortes e 57 indicações para TVA. Onze pacientes desenvolveram sintomas, mas não foram submetidos a cirurgia (3 recusaram o procedimento e 8 aguardavam até o final do acompanhamento). Das 6 mortes de causa cardíaca, 3 foram por ICC relacionada à EAo e 3 por morte súbita. A TVA foi indicada pelo desenvolvimento de sintomas em 44 pacientes dentro de 15 meses após a inclusão no estudo. Os sintomas predominantes foram dispneia grave, angina e síncope em 26, 6 e 3 pacientes, respectivamente. Nove pacientes desenvolveram tanto angina como dispneia. Nos 13 pacientes restantes, a cirurgia foi realizada pelo surgimento de fibrilação atrial sintomática (n=1), teste de esforço positivo durante o acompanhamento (n=6) e surgimento de sintomas duvidosos (n = 6). Oitenta e nove pacientes permaneceram livres de eventos clínicos após acompanhamento de 22 meses. Os autores analisaram os desfechos e concluíram que, tanto na análise univariada ($P < 0,0001$) como na multivariada ($P = 0,03$), o $\text{SGL} < -15,9\%$ (valor absoluto) foi preditor significativo de desenvolvimento dos sintomas, intervenção cirúrgica ou morte³⁵ (Figura 5).

Figura 5 - Sobrevida livre de eventos de acordo com as variáveis categóricas selecionadas na análise de regressão de riscos proporcionais de Cox
(Adaptado de Lancellotti et al.³⁵)

A análise do SGL através do ST tem o potencial de fornecer informações mais precisas sobre a função do VE e sua reserva contrátil durante os testes de estresse (dobutamina ou teste ergométrico). Lafitte et al. estudaram pacientes com EAo grave assintomática, com FEVE preservada ($n=60$), os quais foram acompanhados durante 12 meses, e verificaram diminuição do SGL tanto em repouso como durante o exercício em pacientes com EAo quando comparados com o grupo controle²⁷. Por meio desse estudo, demonstraram associação entre o SGL e a necessidade de hospitalização cardíaca, eventos cardíacos e morte cardiovascular (Figura 6)²⁷.

Figura 6 - Acompanhamento de pacientes com estenose valvar aórtica com *strain* basal maior e menor que -13% (valor absoluto). Nota-se acentuada diferença entre os grupos, sugerindo que a análise pelo *strain* pode ser uma ferramenta prognóstica.

(Adaptado de Lafitte et al.²⁷)

Valores anormais de SGL, que refletem disfunção sistólica do VE, são comumente encontrados em pacientes com EAo moderada e grave. Frequentemente precedem os sintomas e, em muitas ocasiões, precedem também a redução da FEVE. A aferição do SGL é rápida, altamente reprodutível, e é um forte preditor de eventos cardíacos adversos, incluindo todas as causas de mortalidade. Fornece valor prognóstico adicional aos marcadores de risco validados nas diretrizes, tais como gravidade hemodinâmica, sintomas e queda da FEVE. Assim, a incorporação do SGL à estratificação de risco pode ser útil na identificação do momento ideal da intervenção terapêutica invasiva em pacientes portadores de EAo grave³⁶.

Diversos estudos foram publicados recentemente, avaliando a variação da função sistólica do VE em pacientes submetidos ao TAVI. A maioria demonstra melhora de parâmetros da função sistólica já nos

primeiros meses após a intervenção. As variáveis mais frequentemente analisadas foram as variações da FEVE e dos tipos de *strain*.

Schattke et al., em um estudo que envolveu 30 pacientes, demonstraram incremento absoluto do valor do SGL de $-15,1 \pm 3\%$ para $-17,5 \pm 2,4\%$ ($P < 0,001$), com intervalo de uma semana após a intervenção³⁷. Não se observou variação da FEVE, do *strain* global radial (SGR) e do *strain* global circunferencial (SGC). Os autores justificaram o aumento apenas no SGL, por ser um parâmetro que se altera mais precocemente após redução abrupta da pós-carga imposta ao VE³⁷.

O estudo publicado por Giannini et al., avaliou 33 pacientes submetidos ao TAVI e revelou aumento absoluto do SL (septal e lateral) após 72 horas (septal: $-14,2 \pm 5,1\%$ vs. $-16,7 \pm 3,7\%$, $P < 0,001$; lateral: $-9,4 \pm 3,9\%$ vs. $-13,1 \pm 4,5\%$, $P < 0,001$, respectivamente) e também após 3 meses do implante protético (septal: $-18,1 \pm 4,6\%$, $P < 0,0001$; lateral: $-14,8 \pm 4,4\%$, $P < 0,0001$, respectivamente)³⁸. Houve também discreto aumento da FEVE ($51,2 \pm 11,8\%$ vs. $52,9 \pm 6,4\%$; $P < 0,02$), observado apenas após 3 meses da intervenção. Esses dados sugerem que o incremento do SL ocorre mais precocemente que o aumento da FEVE, sendo um método mais sensível para avaliar a melhora da função sistólica do VE³⁸.

Trabalhos avaliando as variações tardias do *strain* e da FEVE após o implante protético também têm sido publicados, entre os quais destaca-se o estudo de Logstrup et al., que mensurou as variações da FEVE e do SGL após 12 meses do procedimento em 100 pacientes³⁹. Houve aumento absoluto do SGL de $-15,3 \pm 3,4\%$ para $-17,1 \pm 3,6\%$ ($P = 0,04$) e em pacientes

com FEVE prévia ao implante < 50% observou-se variação do SGL de $-10 \pm 2,8\%$ para $-13,8 \pm 3,8\%$ ($P < 0,0001$) e na FEVE, de $39 \pm 9,4\%$ para $52 \pm 12,5\%$ ($P < 0,0001$)³⁹.

Os efeitos do TAVI sobre a função do VE, a morfologia e a função atrial também têm sido alvo de alguns estudos recentes. D'Andrea et al. avaliaram 55 pacientes sintomáticos submetidos ao TAVI por meio de implante da prótese do tipo CoreValve^{®40}. Após 6 meses do procedimento, houve redução da massa do VE e do volume do átrio esquerdo (AE) e melhora da FEVE ($P < 0,0001$). Além disso, o SGL demonstrou incremento absoluto de $-11,8 \pm 3,2\%$ para $-16,3 \pm 4,2\%$ ($P < 0,0001$)⁴⁰.

Estudos envolvendo as mudanças nos parâmetros da função diastólica do VE após o TAVI vêm sendo publicados nos últimos anos. Maayan et al. verificaram, em um estudo que envolveu 70 pacientes submetidos ao TAVI, que a massa do VE e a espessura relativa da parede ventricular reduziram cerca de 10% em 6 meses⁴¹. Houve redução do volume do AE e da relação E/e' de aproximadamente 10%, sugerindo redução da pressão do AE⁴¹. Dobson et al., também verificaram, em um estudo com 57 pacientes submetidos a TAVI, que a massa do VE apresentou redução de $10,1 \pm 7,1\%$ já nos primeiros dias do implante⁴².

Pode-se perceber que muitos estudos já demonstram benefícios relevantes do TAVI em diversos parâmetros ecocardiográficos, como melhora das funções sistólica e diastólica ventriculares, e redução do volume do AE e da massa ventricular. No entanto, até o momento não há grandes estudos avaliando a correlação prognóstica entre parâmetros

ecocardiográficos antes do TAVI e eventos cardiovasculares a longo prazo. Tampouco se a melhora desses parâmetros impactou em melhor evolução clínica. Dentre essas medidas ecocardiográficas, destaca-se o *strain* como uma entidade capaz de revelar alterações iniciais na função sistólica ventricular não detectadas por métodos convencionais. É relevante analisar se o *strain* pré-procedimento é um fator preditor independente de eventos após TAVI, permitindo uma indicação mais precisa, precoce e benéfica ao TAVI.

1.1 Hipótese

O emprego do *strain* em pacientes com EAo permite a identificação de indivíduos com disfunção miocárdica do VE incipiente não detectada pelas técnicas ecocardiográficas convencionais. Sua medida pode ser um fator preditor de eventos cardiovasculares e de mortalidade após o TAVI.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo primário

– Correlacionar o *strain* do VE pré-TAVI com mortalidade global, mortalidade cardiovascular, ICC e necessidade de reinternações cardiovasculares após o implante.

1.2.2 Objetivos secundários

– Correlacionar o *strain* do VE pré-TAVI com as variações, após 30 dias do implante, da FEVE, do índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE), do volume do AE e da relação E/e´.

– Correlacionar variáveis ecocardiográficas pré-implante e suas variações após 30 dias do procedimento (volumes do VE, FEVE e IMVE, volume do AE e relação E/e´) com desfechos clínicos a longo prazo (mortalidade global, mortalidade cardiovascular, ICC e necessidade de reinternações cardiovasculares).

– Correlacionar variáveis ecocardiográficas pré-TAVI (volumes do VE, FEVE e IMVE, volume do AE e relação E/e´) com suas variações após 30 dias do implante protético.

2 MÉTODOS

2 MÉTODOS

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

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC, sob número 4251 (ANEXO A).

2.1 Tipo do Estudo

Estudo tipo coorte prospectivo, analítico, conduzido de 10 de novembro de 2009 a 29 de outubro de 2016.

2.2 População do Estudo

Pacientes atendidos no ambulatório da Seção Médica de Valvopatias do IDPC com diagnóstico de EAo grave com contraindicações ao procedimento cirúrgico e/ou elevado risco pré-operatório selecionados para tratamento por meio de TAVI. As indicações ao TAVI seguiram a Diretriz Brasileira de Valvopatias da Sociedade Brasileira de Cardiologia, publicada em 2011⁴³.

2.3 Critérios de Inclusão

- Portadores de EAo selecionados pela Seção Médica de Valvopatias do IDPC para o TAVI.

- Para participação no estudo foi obrigatória a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

2.4 Critérios de Exclusão

- Pacientes que por alguma razão não foram submetidos ao implante.

- Complicações relacionadas ao procedimento baseadas no *Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2)*⁴⁴: infarto agudo do miocárdio (IAM) periprocedimento (ocorrido dentro das primeiras 72 horas do implante protético), óbito de corrente de complicações imediatas e precoces do implante (IAM periprocedimento, acidente vascular cerebral periprocedimento, sangramentos maiores, insuficiência renal aguda, complicações vasculares, bradiarritmias ou taquiarritmias graves), insuficiência mitral aguda significativa (de grau moderado ou superior) decorrente de comprometimento valvar e complicações que necessitaram de intervenção cirúrgica imediata⁴⁴.

- Pacientes com resultados subótimos ou insatisfatórios: insuficiência aórtica de grau moderado ou superior (paraprotética ou protética) e estenose protética.

- Pacientes com insuficiência mitral pré-implante de grau moderado ou superior.

- Janela ecocardiográfica limitada para aquisição de imagens.

2.5 Estimativa do Tamanho da Amostra

O tamanho mínimo da amostra foi estimado por meio de comparação entre duas médias para amostras pareadas. Calculou-se a diferença padronizada que representa a razão entre a menor diferença clinicamente importante entre as médias dos grupos e o desvio padrão das observações.

$$\text{Diferença Padronizada} = \text{Diferença alvo} / \text{desvio padrão}$$

Para obter os dados necessários, foram utilizadas publicações recentes com metodologia, população e objetivos semelhantes aos do presente estudo. Foi utilizado o trabalho de Urena et al.⁴⁵, que avaliou fatores prognósticos que influenciaram a mortalidade a longo prazo de pacientes submetidos ao TAVI.

Particularizando-se os valores da FEVE do trabalho dos autores anteriormente citados, obteve-se a razão da diferença entre as médias pelo desvio padrão das diferenças das médias, com valor de 0,61.

Empregando-se o normograma de Altman⁴⁶, para uma diferença padronizada de 0,61 e com poder de 80%, obtivemos uma estimativa amostral mínima de 80 pacientes.

2.6 Análise Estatística

Foram descritas as características quantitativas com o uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e as características qualitativas, com o uso de frequências absolutas e relativas.

Foram discriminadas a ICC (classe funcional III ou IV da New York Heart Association – NYHA) e a necessidade de reinternação cardiovascular segundo cada característica de interesse e verificada a associação das variáveis qualitativas com os desfechos por meio de testes de qui-quadrado, testes exatos de Fisher ou testes da razão de verossimilhanças⁴⁷. As variáveis quantitativas foram comparadas com os desfechos com o uso de testes t de Student. Os *odds ratios* (OR) não ajustados e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foram estimados com o uso de regressões logísticas bivariadas⁴⁷. Foram estimados modelos de regressão logística múltipla⁴⁸ para cada um dos desfechos, selecionando-se as variáveis que nos testes bivariados apresentaram níveis de significância < 0,20 ($P < 0,20$).

Para a mortalidade geral e a mortalidade cardiovascular, foram estimados os tempos médios de sobrevida segundo cada característica de interesse com o uso de funções Kaplan-Meier e comparados os tempos entre as categorias das variáveis com o uso de testes *log-rank*⁴⁹. Para as características quantitativas e para estimar os *hazard ratios* (HR) e os respectivos IC 95%, foram realizadas regressões de risco proporcionais de Cox bivariadas⁴⁹, sendo estimados modelos de regressões de risco

proporcionais de Cox múltiplas, selecionando as variáveis que apresentaram significância estatística nas análises bivariadas.

Foram comparados os dados ecocardiográficos anteriores ao procedimento (*strain* e demais achados) com a melhora dos parâmetros do ecocardiograma após 30 dias do implante protético, usando-se testes t de Student. Foram calculadas as correlações de Pearson⁴⁷ entre os valores pré-implantado *strain*, bem como de outros achados da ecocardiografia e suas respectivas variações precoces (30 dias). Da mesma forma, foram avaliadas as correlações entre as mudanças precoces do *strain* e outros dados da ecocardiografia.

As análises foram realizadas com o uso do *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0 e as tabelas foram elaboradas por meio do *software* Microsoft-Excel 2003. Os testes foram executados com nível de significância de 5%.

2.7 Delineamento do Estudo

Durante a avaliação ambulatorial prévia ao implante, os pacientes foram atendidos na Seção Médica de Valvopatias do IDPC e submetidos a anamnese e exame físico por um médico cardiologista. Posteriormente, foram encaminhados para avaliação por meio de métodos diagnósticos de imagem (ecocardiografia bidimensional com Doppler colorido, tomografia computadorizada da aorta torácica, da aorta abdominal e de seus ramos, e cineangiocoronariografia com ventriculografia).

Durante o procedimento, os pacientes foram submetidos a monitorização ecocardiográfica por meio de exame transesofágico, permitindo a detecção de complicações imediatas relacionadas ao implante, resultados subótimos ou insatisfatórios (conforme critérios de exclusão descritos anteriormente) e avaliação do resultado final após a intervenção.

Após a alta hospitalar, os pacientes foram acompanhados no ambulatório da Seção Médica de Valvopatias do IDPC. Foi executado um novo estudo ecocardiográfico transtorácico após 30 dias do implante da prótese.

2.8 Fluxograma

O fluxograma do estudo está ilustrado na Figura 7.

CATE = cateterismo cardíaco; EAo = estenose valvar aórtica; IDPC = Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia; TAVI: implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica

Figura 7 - Fluxograma do estudo

2.9 Dados Clínicos

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio de avaliação clínica padronizada pela Seção Médica de Valvopatias do IDPC (ANEXO C), acompanhada de verificação do prontuário hospitalar e análise de exames laboratoriais e de imagem (ecocardiograma, tomografia computadorizada e cineangiocoronariografia com ventriculografia). As variáveis clínicas consideradas para análise foram sexo, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), idade, presença de ICC prévia ao procedimento (graduada conforme a classificação da NYHA)⁵⁰, presença de dislipidemia⁵¹, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS)⁵², doença arterial vascular periférica (DVP)⁵³, insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 50 ml/min), doença arterial coronária (DAC)⁵⁴ (obstrução coronária > 50% em qualquer vaso definida pela cineangiocoronariografia), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) prévio ao implante da prótese⁵⁵, diabetes (DM)⁵⁶, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁵⁷, angioplastia coronária prévia ao implante (durante a mesma internação) e tipo de prótese implantada (CoreValve®, Edwards SAPIENXT® e ACURATE® – Symetis, Ecublens, Suíça).

Os desfechos analisados foram mortalidade global, mortalidade cardiovascular, desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV, e necessidade de reinternações cardiovasculares.

A mortalidade cardiovascular foi definida de acordo com o VARC-2. Foram incluídas como causas de morte cardiovascular: IAM, tamponamento cardíaco, piora da ICC, morte causada por doença vascular não coronária

(eventos neurológicos, embolia pulmonar, ruptura de aneurisma aórtico, dissecação aórtica ou outra vasculopatia), morte súbita e morte de causa desconhecida⁴⁴. As mortes cardíacas relacionadas ao procedimento foram excluídas da análise, conforme descrito nos critérios de exclusão.

As reinternações cardiovasculares foram definidas como decorrentes de IAM, arritmias cardíacas, ICC, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar ou doenças da aorta, conforme descrição do VARC-2⁴⁴.

2.10 Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico foi realizado em aparelho Vivid 7[®] ou Vivid E9[®] (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Noruega), equipado com transdutor setorial, matricial, de banda larga de frequência, do tipo M4S ou M5S. O exame ecocardiográfico seguiu as orientações de planos de corte e de imagem, publicadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, assim como as recomendações quanto às medidas lineares volumétricas do VE e as medidas convencionais das imagens ao Doppler⁵⁸.

As aquisições das imagens bidimensionais, com propósito de avaliação da deformidade miocárdica (*strain*), foram realizadas pelas janelas ecocardiográficas paraesternais, utilizando-se os cortes de eixo curto do VE (na altura da valva mitral, dos músculos papilares e da região apical) e apical, usando-se os cortes de quatro câmaras, duas câmaras e três câmaras, com resolução temporal (*frame rate*) entre 40-80 quadros por

segundo, conforme recomendado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵⁹.

As imagens ecocardiográficas dos pacientes foram adquiridas na forma de clipes digitais e armazenadas em DVDs para posterior análise. As medidas foram realizadas em estação de trabalho, sendo utilizado o programa EchoPAC PC versão 113 (GE Vingmed Ultrasound).

O programa é provido de um sistema semiautomático de delineamento miocárdico, com demarcação manual da borda endocárdica e do limite epicárdico e ajustamento da região de interesse. Dentro da região de interesse, os pontilhados miocárdicos (*speckles*) são detectados e rastreados automaticamente quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco. Uma avaliação automática do padrão do acompanhamento dos *speckles* é fornecida pelo programa, podendo ser aceita ou não. No caso de não ser aprovada, ajustes são possíveis para propiciar resultados mais acurados. Essa análise é realizada segmento a segmento e as curvas geradas são codificadas por cores.

O EchoPAC mapeia e divide o VE em 18 segmentos, sendo essa caracterização baseada, porém não idêntica, à preconizada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, que divide em 17 segmentos. Os segmentos apicais septal e lateral, por esse programa, são divididos em septal anterior, septal inferior, anterolateral e inferolateral.

Um primeiro examinador procedeu à análise das imagens ecocardiográficas na estação de trabalho, desconhecendo o paciente avaliado. Após 2 meses, o mesmo examinador avaliou novamente as

imagens sem o conhecimento dos resultados iniciais, para se determinar a variabilidade intraobservador. Na mesma ocasião, um segundo examinador, "cego" para os resultados do primeiro, realizou a análise, estabelecendo a variabilidade interobservador.

2.10.1 Medidas ecocardiográficas estruturais e análise da fração de ejeção do VE

Os parâmetros ecocardiográficos aferidos pelo método bidimensional foram: volumes finais diastólico e sistólico do VE, FEVE, IMVE e volume sistólico do AE (valores corrigidos para área de superfície corpórea). As medidas foram adquiridas segundo as diretrizes atuais da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵⁸.

Para o cálculo da massa do VE, foi adotada a fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, corrigida pela convenção de Penn: $\text{massa do VE(g)} = [(\text{DDVE} + \text{SIV} + \text{PP})^3 - (\text{DDVE})^3] \times 1,04 \times 0,8 + 0,6$, em que DDVE = diâmetro diastólico do VE, SIV = septo interventricular, e PP = parede posterior. Em seguida, foi calculado o IMVE (g/m^2), que é a relação entre a massa do VE e a área de superfície corpórea⁵⁸.

A FEVE foi estimada pelo método biplanar de Simpson, com aquisição dos volumes ventriculares sistólico e diastólico em cortes apicais de 4 e 2 câmaras⁵⁸ (Figura 8).

Figura 8 -Fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimada pelo método biplanar de Simpson

O volume sistólico do AE também foi medido por meio do método biplanar de Simpson. Foram realizadas aquisições dos volumes sistólicos finais em 4 câmaras e 2 câmaras e considerada, como volume do AE, a média aritmética desses volumes⁵⁸ (Figura 9).

Figura 9 - Volume do átrio esquerdo calculado pelo método biplanar de Simpson

Reconhece-se como significativo o aumento da FEVE na variação positiva > 5 pontos percentuais⁶⁰. Conforme já observado em outros trabalhos publicados recentemente com TAVI, considera-se redução significativa do IMVE, da relação E/e' e do volume do AE uma variação percentual negativa $> 10\%$ ⁴⁰⁻⁴².

2.10.2 Doppler contínuo, pulsátil e mapeamento de fluxo em cores

Por meio do Doppler contínuo, foram medidos os gradientes sistólicos transvalvares aórticos máximo e médio e a integral da velocidade de fluxo transvalvar aórtico (VTIVAo). Com a utilização do Doppler pulsátil, foram aferidas a velocidade de fluxo na via de saída do VE (VSVE) e a integral da velocidade de fluxo na via de saída do VE (VTIvsve). Foi medida a área da via de saída do VE (Avsve), considerando-a circular, sendo usada a fórmula apresentada a seguir, onde o raio (r) é a metade do diâmetro da VSVE. Esse diâmetro foi aferido a cerca de 0,5 cm do plano valvar aórtico, na mesossístole, utilizando-se o corte paraesternal longitudinal do VE⁶:

$$Avsve = \pi r^2$$

A AVAo foi posteriormente calculada por meio da seguinte equação de continuidade:

$$AVAo = Avsve \times VTIvsve / VTIVAo$$

Também foi calculado o índice Doppler, que é a relação entre as velocidades máximas da VSVE e do fluxo transvalvar aórtico. O *stroke volume* (SV) foi determinado por meio do produto da área da VSVE pela integral da velocidade de fluxo na VSVE⁶ (Figura 10).

Figura 10 - Doppler contínuo do fluxo transvalvar aórtico (A), Doppler pulsátil do fluxo da via de saída do ventrículo esquerdo(B) e diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (C).

Ainda por meio do Doppler pulsátil, foi aferida a velocidade de pico do enchimento ativo do VE (onda E) para medida da relação E/e' (Figura 11)⁶¹.

Figura 11 - Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral.

Por meio do mapeamento de fluxo em cores foi possível estimar a gravidade das regurgitações aórtica e mitral. Foram usados os cortes paraestenais em eixos longo e curto e os cortes apicais de 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras, visando à graduação dos refluxos valvares baseados nas atuais diretrizes das Sociedades Americana e Europeia de Ecocardiografia^{62,63,64}.

2.10.3 Doppler tecidual

A avaliação do DT foi adquirida pela mensuração das velocidades de excursão do anel valvar mitral em seus segmentos septal e lateral. As velocidades máximas do deslocamento durante a sístole (s'), no início (e') e no final (a') da diástole foram determinadas utilizando-se as medidas obtidas pelo recurso do processamento das imagens bidimensionais com informações agregadas das velocidades dos tecidos (Figura 12)⁶¹.

Figura 12 - Doppler tecidual do anel valvar mitral (região septal)

Para análise da função diastólica com ênfase na presença de aumento das pressões de enchimento do VE foi calculada a relação entre a onda E do fluxo mitral e a média das ondas e' do anel mitral septal e e' do anel mitral lateral⁶¹. Nos portadores de fibrilação atrial utilizou-se a média das velocidades obtidas em 10 batimentos consecutivos^{61,65}.

2.10.4 *Strain* longitudinal

Pelos cortes ecocardiográficos apicais de 4 câmaras, 3 câmaras e 2 câmaras, foram obtidos os valores máximos do *strain* sistólico (componente SL) em cada um dos 18 segmentos miocárdicos do VE (6 segmentos basais, 6 médios e 6 apicais). Foi calculado o *strain* global da deformação miocárdica longitudinal para as posições apicais de 4 câmaras, 2 câmaras e 3 câmaras. A partir da média aritmética das três posições, obtém-se o SGL do VE (Figura 13)⁵⁹. O SL sistólico mede a deformação das fibras

miocárdicas no sentido base-ápice da cavidade do VE, ou seja, o encurtamento da câmara. Como a movimentação das fibras miocárdicas situadas mais apicalmente é menor que a das fibras situadas mais basalmente, a diferença de velocidades entre as fibras é negativa e, portanto, o SL também é negativo⁵⁹.

Figura 13 - Medida do *strain* longitudinal aferida por meio *despeckle tracking*

Nos casos de fibrilação atrial, devido a irregularidade do ritmo cardíaco, a medida do SGL foi feita nos cortes apicais de 3 câmaras, 4 câmaras e 2 câmaras em batimentos com as frequências cardíacas mais próximas entre elas, para que fosse possível a leitura pelo programa.

2.10.5 *Strain* radial

Pela abordagem paraesternal em eixo curto do VE, na altura da valva mitral e dos músculos papilares foram analisados 12 segmentos do VE em dois níveis (basal e médio), obtendo-se o valor do SGR. Apesar de o

programa calcular o SRa de 6 segmentos apicais, como não há fibras miocárdicas que tenham deformação no sentido radial nessa região optou-se por não incluir esses segmentos na análise do SGR⁵⁹.

O SRa avalia a deformação miocárdica das paredes ventriculares no sentido radial, sendo aferido por meio do eixo transverso do VE. Como essa medida é o resultado da diferença entre os deslocamentos miocárdicos dos segmentos mais centrais menos os mais periféricos e a movimentação dos segmentos mais centrais é maior, o SRa apresenta valores positivos⁵⁹ (Figura 14).

Figura 14 - Medida do *strain* radial na altura dos músculos papilares.

Nos casos de fibrilação atrial, não há ajustes necessários para o cálculo do SGR. Por meio do programa utilizado, é possível calcular esse tipo de *strain*, independentemente da irregularidade do ritmo cardíaco.

2.10.6 *Strain* circunferencial

Também pela abordagem paraesternal em eixo curto do VE, na altura da valva mitral, dos músculos papilares e da região apical, foram analisados 18 segmentos do VE em três níveis (basal, médio e apical), obtendo-se o valor do SGC⁵⁹.

O SC é obtido por meio do eixo menor do VE e mede a variação da circunferência do VE. Como a circunferência sistólica é menor que a diastólica, a porcentagem da deformação tem valores negativos (Figura 15)⁵⁹.

Figura 15 - Medida do *strain* circunferencial na altura dos músculos papilares.

Assim como para o cálculo do SRa, nos casos de fibrilação atrial não há ajustes necessários para o cálculo do SGC. Por meio do programa utilizado, é possível calcular esse tipo de *strain*, independentemente da irregularidade do ritmo cardíaco.

3 RESULTADOS

3 RESULTADOS

Foram avaliados, de novembro de 2009 a outubro de 2016, 103 pacientes. Destes, 17 foram excluídos do acompanhamento por se enquadrarem nos critérios de exclusão: 3 casos de insuficiência paraprotética moderada, 3 casos de óbito intraoperatório (1 por tamponamento cardíaco e 2 por sangramento), 6 casos de janelas ecocardiográficas limitadas, 4 casos de valvopatias mitrais pré-procedimento associadas (de grau moderado ou superior) e 1 caso de IAM periprocedimento.

Houve, ao fim do estudo, a análise completa de 86 pacientes.

3.1 Dados Clínicos

O conjunto de informações a respeito das características clínicas da população estudada está demonstrado na Tabela 2, no final desta subseção.

A maioria da população do estudo foi constituída de mulheres (58,1%) e a média da idade populacional foi de 82,5 anos. O peso médio, a altura média e o IMC médio foram, respectivamente, de 66,5 kg, 1,6 m e 25,9 kg/m². O tempo de acompanhamento médio foi de 41,8 meses. ICC classe funcional III ou IV foi observada em 80,2% dos pacientes antes do procedimento. As prevalências pré-implante de dislipidemia, tabagismo, HAS, DVP, *clearance* de creatinina < 50 ml/min, DAC, AVCI, diabetes e DPOC encontram-se detalhadas na Tabela 2. Angioplastia coronária prévia

ao implante da prótese foi necessária em 14% dos casos (12 pacientes). Destes, 9 casos (75%) apresentavam 2 ou mais vasos com lesões coronárias obstrutivas > 70%.

Foram implantados 3 tipos de prótese de fabricantes distintos. A prótese do tipo CoreValve® compreendeu 37,2% dos implantes, a Edwards SAPIEN XT®, 30,2%, e a ACURATE®, 32,6%.

Foram observados 19 óbitos (22,1% dos casos) durante o acompanhamento, sendo 9 (47,4% das mortes) dentro do primeiro mês da intervenção (1 por morte súbita, 1 por IAM, 4 por ICC e 3 por infecções respiratórias). Após o primeiro mês, foram verificados 9 óbitos (47,4% das mortes) de causas cardiovasculares (1 por endocardite infecciosa, 2 por IAM, 1 por morte súbita e 5 por ICC). Desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV foi visto em 16 casos (18,6%) e necessidade de reinternação ocorreu em 32 casos (37,2%). As causas das reinternações cardiovasculares foram ICC (50%), arritmias cardíacas (21,9%), síndromes coronárias agudas (25%) e endocardite infecciosa (3,1%).

Quanto aos achados relevantes do ecocardiograma realizado após 30 dias do procedimento, observou-se aumento da FEVE em 49,3% dos casos, 40,3% apresentaram redução do volume do AE e 50,9%, redução da relação E/e'. Além disso, 51,4% dos pacientes apresentaram redução do IMVE.

Tabela 2 - Características pessoais, clínicas e do procedimento dos pacientes do estudo

Variável	Descrição (N = 86)
Idade (anos)	
média ± DP	82,5 ± 6,6
mediana (mín.; máx.)	84 (59; 93)
Sexo (Feminino), n (%)	50 (58,1)
Peso (Kg)	
média ± DP	66,5 ± 11,9
mediana (mín.; máx.)	65 (40; 99)
Altura (m)	
média ± DP	1,6 ± 0,1
mediana (mín.; máx.)	1,6 (1,4; 1,8)
IMC (kg/m²)	
média ± DP	25,9 ± 4,1
mediana (mín.; máx.)	25,8 (17,6; 34,4)
Tempo de seguimento (meses)	
média ± DP	41,8 ± 23,4
mediana (mín.; máx.)	44 (1; 83)
ICC Pré (III ou IV), n (%)	69 (80,2)
DLP, n (%)	62 (72,1)
TAB, n (%)	18 (20,9)
HAS, n (%)	72 (83,7)
DVP, n (%)	25 (29,1)
CL<50, n (%)	61 (70,9)
DAC>50, n (%)	48 (55,8)
AVCI, n (%)	7 (8,1)
DM, n (%)	29 (33,7)
DPOC, n (%)	14 (16,3)
ATC assoc., n (%)	12 (14)
Tipo Prótese, n (%)	
CoreValve®	32 (37,2)
SAPIEN XT®	26 (30,2)
ACURATE®	28 (32,6)
Óbito, n (%)	19 (22,1)
Óbito cardiovascular, n (%)	9 (10,5)
ICC (III ou IV), n (%)	16 (18,6)
Reinternação, n (%)	32 (37,2)
Aumento FEVE, n/Total (%)	36/73 (49,3)
Redução AE, n/Total (%)	29/72 (40,3)
Redução E/e', n/Total (%)	29/57 (50,9)
Redução IMVE, n/Total (%)	37/72 (51,4)

AE = átrio esquerdo; ATC assoc. = angioplastia coronária prévia ao procedimento; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; CL = clearance de creatinina; DM = diabetes; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DLP = dislipidemia; DAC = doença arterial coronária; DVP = doença arterial vascular periférica; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; ICC = insuficiência cardíaca; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; IMC = índice de massa corpórea; HAS = hipertensão arterial sistêmica; TAB = tabagismo

3.2 Achados Ecocardiográficos

O valor médio do SGL foi de -13% e 93% dos pacientes apresentaram valores absolutos abaixo da normalidade ($< -20\%$)⁵⁸. Os valores médios do SGC e do SGR foram, respectivamente, -13% e 11,8%, encontrando-se abaixo da normalidade em números absolutos (valores absolutos anormais $< -21\%$ e $< 35\%$, respectivamente)⁶⁶. A FEVE média da população foi de 58% e 76,65% apresentaram valores normais ($\geq 52\%$ para homens e $\geq 54\%$ para mulheres)⁵⁸. Quanto ao volume do AE, o valor médio encontrado foi de 42,4 ml/m² e 72,1% dos pacientes tinham AE com volume aumentado (≥ 35 ml/m²)⁵⁸. A relação E/e' apresentou média de 25,2, com 85,5% dos casos demonstrando números anormais (>14)⁶¹, e o IMVE médio foi de 130,6 g/m², com valores anormais encontrados em 86,1% dos pacientes (> 95 g/m² para mulheres e > 115 g/m² para homens)⁵⁸. Esses achados encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3 - Dados ecocardiográficos pré-implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica

Variável	Pré	Comvalor normal	Comvalor anormal
SGL, %			
média ± DP	-13 ± -4,5	7%	93%
mediana (mín.; máx.)	-12,6 (-4,4; -24)		
SGC, %			
média ± DP	-13 ± -4,9	5,3%	94,7%
mediana (mín.; máx.)	-12,7 (-3,7; -28,3)		
SGR, %			
média ± DP	11,8 ± 7,1	0%	100%
mediana (mín.; máx.)	10,2 (1,4; 42,6)		
FEVE, %			
média ± DP	58 ± 13,9	76,65%	23,35%
mediana (mín.; máx.)	60,5 (30; 92)		
Volume do AE, ml/m²			
média ± DP	42,4 ± 13,7	27,9%	72,1%
mediana (mín.; máx.)	41,3 (15,6; 75)		
Relação E/e'			
média ± DP	25,2 ± 12,3	14,5%	85,5%
mediana (mín.; máx.)	21,2 (11; 71)		
IMVE, g/m²			
média ± DP	130,6 ± 30,9	13,9%	86,1%
mediana (mín.; máx.)	126 (76; 263)		

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial;

Observaram-se aumentos percentuais médios dos valores absolutos do SGL, do SGC e do SGR de, respectivamente, 9,5%, 4,6% e 22,5%. Houve incremento médio de 4,5% da FEVE, com redução dos volumes diastólico final e sistólico final do VE. No que se refere à análise da função diastólica do VE, não ocorreu redução da média da relação E/e'. O IMVE apresentou redução média de 6,3% (Tabela 4).

Tabela 4 - Parâmetros do *strain* e da ecocardiografia antes e após 30 dias do implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica

Variável	Pré	Pós (30 dias)	Delta (pré - pós) (%)
SGL, %			
Média ± DP	13 ± 4,5	14,3 ± 4,2	-9,5 ± 18,1
Mediana (mín.; máx.)	12,6 (4,4; 24)	14,1 (5,2; 25,5)	-5,7 (-69,9; 19,4)
SGC, %			
Média ± DP	13 ± 4,9	13,2 ± 4,8	-4,6 ± 30,3
Mediana (mín.; máx.)	12,7 (3,7; 28,3)	12,3 (4; 29,3)	-3,4 (-125,3; 81)
SGR, %			
Média ± DP	11,8 ± 7,1	12,4 ± 5,7	-22,5 ± 61,1
Mediana (mín.; máx.)	10,2 (1,4; 42,6)	11,6 (2,1; 32,4)	-9,1 (-251; 73)
FEVE, %			
Média ± DP	58 ± 13,9	60,1 ± 14,4	-4,5 ± 19
Mediana (mín.; máx.)	60,5 (30; 92)	63 (1; 87)	-3,4 (-60,5; 98,9)
VDFV, ml			
Média ± DP	89,5 ± 47,4	82,9 ± 43,1	4,3 ± 19,7
Mediana (mín.; máx.)	77 (22; 275)	71,5 (23; 277)	1,7 (-66,7; 50)
VSFVE, ml			
Média ± DP	42 ± 34,3	36,2 ± 31,5	6,2 ± 32,1
Mediana (mín.; máx.)	28 (2; 193)	24,5 (5; 192)	5,7 (-150; 66,7)
Volume do AE, ml/m²			
Média ± DP	42,4 ± 13,7	41,4 ± 13,2	0,5 ± 18,9
Mediana (mín.; máx.)	41,3 (15,6; 75)	38,3 (22,3; 82,1)	1,7 (-49,9; 64,8)
SV, ml/m²			
Média ± DP	44,9 ± 9,8	47,1 ± 10	-6,9 ± 19,8
Mediana (mín.; máx.)	44,4 (25,6; 69,6)	45,4 (28,6; 72,5)	-2,5 (-67,1; 31,6)
E/e'			
Média ± DP	25,2 ± 12,3	23,1 ± 10,5	-0,9 ± 39
Mediana (mín.; máx.)	21,2 (11; 71)	20,7 (10; 56)	5,8 (-221,3; 50,8)
IMVE, g/m²			
Média ± DP	130,6 ± 30,9	122 ± 27,8	6,3 ± 17
Mediana (mín.; máx.)	126 (76; 263)	117,5 (67; 192)	3,6 (-57,7; 100)

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; SV = *stroke volume*; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo

3.3 Desfechos

3.3.1 Insuficiência cardíaca

Verificou-se que nenhuma variável apresentou, isoladamente, influência no desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV, conforme descrito nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5 - Distribuição da ICC nas variáveis clínicas avaliadas

Variável	ICC		OR Não ajustado	IC (95%)		P
	I ou II (N = 70)	III ou IV (N = 16)		Inferior	Superior	
Sexo, n (%)						0,340
Feminino	39 (78)	11 (22)	1,00			
Masculino	31 (86,1)	5 (13,9)	0,57	0,18	1,82	
ICC pré, n (%)						>0,999*
I ou II	14 (82,4)	3 (17,6)	1,00			
III ou IV	56 (81,2)	13 (18,8)	1,08	0,27	4,33	
DLP, n (%)						0,539*
Não	21 (87,5)	3 (12,5)	1,00			
Sim	49 (79)	13 (21)	1,86	0,48	7,20	
TAB, n (%)						>0,999*
Não	55 (80,9)	13 (19,1)	1,00			
Sim	15 (83,3)	3 (16,7)	0,85	0,21	3,36	
HAS, n (%)						0,452*
Não	13 (92,9)	1 (7,1)	1,00			
Sim	57 (79,2)	15 (20,8)	3,42	0,41	28,27	
DVP, n (%)						0,221*
Não	52 (85,2)	9 (14,8)	1,00			
Sim	18 (72)	7 (28)	2,25	0,73	6,91	
CL<50, n (%)						0,770*
Não	21 (84)	4 (16)	1,00			
Sim	49 (80,3)	12 (19,7)	1,29	0,37	4,45	
DAC>50, n (%)						0,248
Não	33 (86,8)	5 (13,2)	1,00			
Sim	37 (77,1)	11 (22,9)	1,96	0,62	6,24	
AVCI, n (%)						0,116*
Não	66 (83,5)	13 (16,5)	1,00			
Sim	4 (57,1)	3 (42,9)	3,81	0,76	19,06	
Não	48 (84,2)	9 (15,8)	1,00			
Sim	22 (75,9)	7 (24,1)	1,70	0,56	5,15	
DPOC, n (%)						0,719*
Não	59 (81,9)	13 (18,1)	1,00			
Sim	11 (78,6)	3 (21,4)	1,24	0,30	5,07	
ATC assoc., n (%)						>0,999*
Não	60 (81,1)	14 (18,9)	1,00			
Sim	10 (83,3)	2 (16,7)	0,86	0,17	4,36	
Tipo Prótese, n (%)						0,707#
CoreValve®	26 (81,2)	6 (18,8)	1,00			
SAPIEN XT®	20 (76,9)	6 (23,1)	1,30	0,36	4,64	
ACURATE®	24 (85,7)	4 (14,3)	0,72	0,18	2,88	
Idade (anos)	82,7 ± 6,6	81,3 ± 6,5	0,97	0,90	1,05	0,417
IMC (kg/m²)	26 ± 4,1	25,6 ± 4	0,97	0,85	1,11	0,698

AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; ATC assoc. = angioplastia coronária prévia ao procedimento; CL = *clearance* de creatinina; DAC = doença arterial coronária; DM = diabetes; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença arterial vascular periférica; DLP = dislipidemia; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICC = insuficiência cardíaca; IMC = índice de massa corpórea; TAB = tabagismo;

*Teste de qui-quadrado ou teste t de Student; *Teste exato de Fisher; #Teste da razão de verossimilhanças

Tabela 6 - Distribuição da insuficiência cardíaca nas variáveis ecocardiográficas

Variável	ICC		OR Não ajustado	IC (95%)		P
	I ou II	III ou IV		Inferior	Superior	
	(N = 70)	(N = 16)				
SGL Pré, %	13,3 ± 4,7	11,8 ± 3,8	0,93	0,82	1,05	0,240
SGC Pré, %	12,9 ± 5,1	13,6 ± 4,2	1,03	0,91	1,16	0,642
SGR Pré, %	11,5 ± 7,3	13,2 ± 5,5	1,03	0,95	1,12	0,447
FEVE Pré, %	57,8 ± 13,8	58,8 ± 14,4	1,01	0,97	1,05	0,799
VDFVE Pré, ml	91,6 ± 50	80,5 ± 33,5	0,99	0,98	1,01	0,402
VSFVE Pré, ml	43,3 ± 36	36,4 ± 25,4	0,99	0,98	1,01	0,473
Volume AE Pré, ml/m ²	43 ± 14,1	39,5 ± 11,6	0,98	0,94	1,02	0,350
SV Pré, ml/m ²	45,2 ± 10	43,7 ± 9,3	0,98	0,93	1,04	0,584
E/e' Pré	23,9 ± 11,5	30 ± 14,7	1,04	0,99	1,08	0,098
IMVE Pré, g/m ²	130,6 ± 27,7	130,2 ± 43,4	1,00	0,98	1,02	0,959
Delta SGL, %	-9,6 ± 18,4	-9,1 ± 17,2	1,00	0,97	1,04	0,939
Delta SGC, %	-6,2 ± 31,7	6,3 ± 12,7	1,02	0,99	1,05	0,277
Delta SGR, %	-27,1 ± 63,1	10,6 ± 30,3	1,02	1,00	1,04	0,103
Delta VDFVE, %	3 ± 19,4	11 ± 20,3	1,02	0,99	1,06	0,199
Delta VSFVE, %	6,1 ± 33,1	6,5 ± 27,5	1,00	0,98	1,02	0,970
Delta Volume AE, %	0 ± 19	3,1 ± 19	1,01	0,98	1,04	0,609
		-11,8 ±				
Delta SV, %	-5,9 ± 20,7	13,8	0,99	0,96	1,02	0,348
Delta E/E', %	-2,6 ± 41,1	9,4 ± 21,5	1,01	0,98	1,05	0,399
Delta IMVE, %	7,3 ± 16,1	1,1 ± 21,4	0,97	0,93	1,02	0,247

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; SV = *stroke volume*; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo

*Teste de qui-quadrado ou teste t de Student; *Teste exato de Fisher; #Teste da razão de verossimilhanças

Após análise multivariada, que incluiu as variáveis que mais se aproximaram da significância estatística para o desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV, notou-se que quanto maior a relação E/e' antes do procedimento, maior foi a chance de desenvolvimento de ICC (Tabela 7).

Tabela 7 - Resultado do modelo múltiplo para avaliação da insuficiência cardíaca

Variável	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
AVCI	5,73	0,33	100,68	0,233
E/e' pré	1,08	1	1,18	0,049
Delta SGR, %	1,04	0,99	1,09	0,113
Delta VDFVE, %	1,09	1,01	1,18	0,128

AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; SGR = *strain* global radial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo.* Modelo de regressão logística múltipla

Não houve correlação entre os diferentes tipos de *strain* antes do implante protético e o desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV após a intervenção.

3.3.2 Necessidade de reinternação cardiovascular

Verificou-se que portadores de DAC com lesões obstrutivas e redução luminal > 50% apresentaram maior risco de reinternações após o procedimento ($P = 0,021$). O SGL mostrou correlação com a necessidade de reinternação cardiovascular. Pacientes com menores valores absolutos de SGL apresentaram maior probabilidade de reinternação cardiovascular ($P = 0,036$). Observou-se também que o aumento > 10% do volume do AE após 30 dias do procedimento se correlacionou com maior chance de reinternação cardiovascular ($P = 0,047$). Esses dados estão demonstrados nas Tabelas 8 e 9.

Tabela 8 - Distribuição da reinternação cardiovascular nas variáveis clínicas e resultados dos testes bivariados

Variável	Reinternação		OR Não ajustado	IC (95%)		P
	Não (N = 54)	Sim (N = 32)		Inferior	Superior	
Sexo, n (%)						0,468
Feminino	33 (66)	17 (34)	1,00			
Masculino	21 (58,3)	15 (41,7)	1,39	0,57	3,36	
ICC pré, n (%)						0,348
I ou II	9 (52,9)	8 (47,1)	1,00			
III ou IV	45 (65,2)	24 (34,8)	0,60	0,21	1,76	
DLP, n (%)						0,337
Não	17 (70,8)	7 (29,2)	1,00			
Sim	37 (59,7)	25 (40,3)	1,64	0,59	4,53	
TAB, n (%)						0,702
Não	42 (61,8)	26 (38,2)	1,00			
Sim	12 (66,7)	6 (33,3)	0,81	0,27	2,42	

"Continuação"

Tabela 8 - Distribuição da reinternação cardiovascular nas variáveis clínicas e resultados dos testes bivariados (“conclusão”)

Variável	Reinternação		OR Não ajustado	IC (95%)		P
	Não (N = 54)	Sim (N = 32)		Inferior	Superior	
HAS, n (%)						0,182
Não	11 (78,6)	3 (21,4)	1,00			
Sim	43 (59,7)	29 (40,3)	2,47	0,63	9,64	
DVP, n (%)						0,185
Não	41 (67,2)	20 (32,8)	1,00			
Sim	13 (52)	12 (48)	1,89	0,73	4,89	
CL<50, n (%)						0,522
Não	17 (68)	8 (32)	1,00			
Sim	37 (60,7)	24 (39,3)	1,38	0,52	3,69	
DAC>50, n(%)						0,021
Não	29 (76,3)	9 (23,7)	1,00			
Sim	25 (52,1)	23 (47,9)	2,96	1,16	7,57	
AVCI, n (%)						0,416*
Não	51 (64,6)	28 (35,4)	1,00			
Sim	3 (42,9)	4 (57,1)	2,43	0,51	11,63	
DM, n (%)						0,130
Não	39 (68,4)	18 (31,6)	1,00			
Sim	15 (51,7)	14 (48,3)	2,02	0,81	5,06	
DPOC, n (%)						0,092
Não	48 (66,7)	24 (33,3)	1,00			
Sim	6 (42,9)	8 (57,1)	2,67	0,83	8,56	
ATC assoc, n (%)						0,350*
Não	48 (64,9)	26 (35,1)	1,00			
Sim	6 (50)	6 (50)	1,85	0,54	6,30	
Tipo Prótese, n (%)						0,808
CoreValve®	21 (65,6)	11 (34,4)	1,00			
SAPIEN XT®	15 (57,7)	11 (42,3)	1,40	0,48	4,07	
ACURATE®	18 (64,3)	10 (35,7)	1,06	0,37	3,07	
Idade (anos)	82,4 ± 6,3	82,6 ± 7,1	1,01	0,94	1,08	0,890
IMC (kg/m²)	25,9 ± 3,8	26 ± 4,6	1,01	0,91	1,12	0,892

ATC assoc. = angioplastia coronária prévia ao procedimento; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; CL = *clearance* de creatinina; DAC = doença arterial coronária; DM = diabetes; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença arterial vascular periférica; DLP = dislipidemia; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IMC = índice de massa corpórea, ICC = insuficiência cardíaca; TAB = tabagismo;

*Teste de qui-quadrado ou teste t de Student; *Teste exato de Fisher.

Tabela 9 - Distribuição da reinternação cardiovascular nas variáveis ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados

Variável	Reinternação		OR Não ajustado	IC (95%)		P
	Não (N = 54)	Sim (N = 32)		Inferior	Superior	
SGL Pré, %	13,8 ± 4,8	11,7 ± 3,7	0,90	0,81	1,00	0,036
SGC Pré, %	13,8 ± 5,2	11,8 ± 4,1	0,91	0,82	1,02	0,086
SGR Pré, %	11,7 ± 7,5	11,9 ± 6,5	1,00	0,94	1,07	0,934
FEVE Pré, %	58,9 ± 14,2	56,6 ± 13,4	0,99	0,96	1,02	0,468
VDFVE Pré, ml	87,5 ± 48	93 ± 47	1,00	0,99	1,01	0,607
VSFVE Pré, ml	41 ± 36,7	43,8 ± 30,2	1,00	0,99	1,02	0,712
Volume do AE Pré, ml/m ²	44,7 ± 14,8	38,4 ± 10,8	0,96	0,93	1,00	0,026
SV Pré, ml/m ²	45,6 ± 8,9	43,8 ± 11,3	0,98	0,94	1,03	0,427
E/e' Pré	25,1 ± 12,5	25,3 ± 12,3	1,00	0,96	1,04	0,934
IMVE Pré, g/m ²	128,2 ± 27,8	134,6 ± 35,8	1,01	0,99	1,02	0,357
Delta SGL (%)	-8,7 ± 17,5	-11,1 ± 19,6	0,99	0,97	1,02	0,595
Delta SGC (%)	-0,8 ± 22,1	-13,8 ± 43,7	0,99	0,97	1,01	0,230
Delta SGR (%)	-21,1 ± 55	-25,7 ± 75,5	1,00	0,99	1,01	0,784
Delta FEVE (%)	-4,6 ± 11,7	-4,3 ± 29,6	1,00	0,98	1,03	0,967
Delta VDFVE (%)	2 ± 17,7	9,3 ± 23	1,02	0,99	1,05	0,177
Delta VSFVE (%)	2,6 ± 32	14 ± 31,7	1,01	1,00	1,03	0,153
Delta Volume do AE (%)	3,4 ± 17,7	-5,8 ± 20,4	0,97	0,95	1,00	0,047
Delta SV (%)	-5,1 ± 19,4	-10,8 ± 20,5	0,99	0,96	1,01	0,243
Delta E/E' (%)	4,8 ± 27,6	-12,9 ± 54,9	0,99	0,97	1,00	0,095
Delta IMVE (%)	6,9 ± 16,6	5,1 ± 18,2	0,99	0,96	1,02	0,660

AE = átrio esquerdo; FEVE VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; SV = *stroke volume*; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo;

* Teste de qui-quadrado ou teste t de Student; *Teste exato de Fisher

Após análise multivariada, envolvendo os fatores que apresentaram correlação com a necessidade de reinternação cardiovascular nas análises iniciais, verificou-se que apenas o SGL influenciou nesse desfecho (P = 0,038). A cada aumento absoluto em uma unidade do SGL antes do procedimento correspondeu uma redução de 13% na chance de reinternação cardiovascular (Tabela 10). Não houve correlação entre o SGC e o SGR aferidos antes do procedimento e a necessidade de reinternação por causas cardiovasculares.

Tabela 10 - Resultado do modelo múltiplo para avaliação das reinternações cardiovasculares

Variável	OR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
DAC>50	2,48	0,81	7,58	0,112
SGLpré	0,87	0,77	0,99	0,038
Delta volume do AE (%)	0,98	0,94	1,01	0,185

DAC = doença arterial coronária; SGL = *strain* global longitudinal; VAE = volume atrial esquerdo
 *Modelo de regressão logística múltipla

3.3.3 Mortalidade global

Observou-se que diabetes e necessidade de angioplastia prévia ao procedimento aumentaram o risco de mortalidade global ($P = 0,044$ e $P = 0,008$, respectivamente). Verificou-se ainda que a redução do volume do AE, da relação E/e' e do IMVE após 30 dias do implante da prótese correlacionou-se com a redução da mortalidade geral ($P = 0,001$, $P = 0,023$ e $P = 0,020$, respectivamente). Esses achados estão demonstrados na Tabela 11.

Tabela 11 - Tempo médio de vida global e sua correlação com variáveis clínicas e ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados

Variável	Tempo médio estimado (meses)	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbitos (n)	Total N	%	P
		I	S		I	S				
Sexo										0,565
Feminino	68,3	60,1	76,5	1,00			10	50	20,0	
Masculino	63,2	52,5	73,9	1,29	0,53	3,19	9	36	25,0	
ICC pré										0,674
I ou II	62,0	48,7	75,4	1,00			3	17	17,6	
III ou IV	65,9	58,5	73,3	1,29	0,38	4,44	16	69	23,2	
DLP										0,735
Não	65,0	52,2	77,8	1,00			6	24	25,0	
Sim	66,3	58,7	73,9	0,85	0,32	2,24	13	62	21,0	
TAB										0,582
Não	65,7	58,2	73,2	1,00			16	68	23,5	
Sim	58,5	46,6	70,4	0,71	0,21	2,45	3	18	16,7	
HAS										0,155
Não	68,8	58,9	78,6	1,00			1	14	7,1	
Sim	64,3	56,8	71,9	3,78	0,50	28,33	18	72	25,0	
DVP										0,149
Não	69,7	62,6	76,9	1,00			11	61	18,0	
Sim	57,4	43,3	71,5	1,90	0,77	4,74	8	25	32,0	
CL<50										0,394
Não	71,0	60,3	81,8	1,00			4	25	16,0	
Sim	62,1	54,1	70,0	1,59	0,53	4,80	15	61	24,6	
DAC>50										0,065
Não	71,8	65,0	78,5	1,00			5	38	13,2	
Sim	60,1	49,9	70,2	2,48	0,89	6,90	14	48	29,2	
AVCI										0,701
Não	66,8	59,9	73,7	1,00			17	79	21,5	
Sim	59,9	36,0	83,7	1,32	0,31	5,73	2	7	28,6	
DM										0,044
Não	71,5	64,5	78,5	1,00			9	57	15,8	
Sim	56,0	42,8	69,1	2,40	0,97	5,91	10	29	34,5	
DPOC										0,095
Não	69,0	62,4	75,7	1,00			14	72	19,4	
Sim	33,9	21,1	46,6	2,29	0,82	6,41	5	14	35,7	
ATCassoc.										0,008
Não	69,9	63,4	76,4	1,00			13	74	17,6	
Sim	44,9	23,4	66,4	3,36	1,28	8,88	6	12	50,0	
Prótese										0,724
Corevalve®	69,1	58,9	79,3	1,00			6	32	18,8	
SAPIEN XT®	46,0	36,8	55,2	1,54	0,52	4,60	7	26	26,9	
ACURATE®	46,0	38,8	53,1	1,25	0,40	3,91	6	28	21,4	
Idade,anos				0,995	0,931	1,063				0,881
IMC, kg/m²				0,952	0,847	1,069				0,404
SGL Pré,%				0,919	0,830	1,018				0,106
SGC Pré,%				0,953	0,859	1,059				0,372

(continuação)

Tabela 11 - Tempo médio de vida global e sua correlação com variáveis clínicas e ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados (“conclusão”)

Variável	Tempo médio estimado	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbitos	Total N	%	P
		I	S		I	S				
SGR Pré, %				0,974	0,903	1,050				0,491
FEVE Pré, %				0,982	0,951	1,013				0,241
VDFVE Pré, ml				1,002	0,993	1,011				0,729
VSFVE Pré, ml				1,004	0,992	1,016				0,558
VAE Pré, ml/m ²				0,974	0,939	1,010				0,157
SV Pré, ml/m ²				0,998	0,952	1,046				0,926
E/E' Pré				1,000	0,962	1,039				0,991
IMVE Pré, g/m ²				1,008	0,994	1,022				0,278
Delta SGL, %				1,009	0,974	1,046				0,612
Delta SGC, %				0,985	0,971	0,998				0,024
Delta SGR, %				0,997	0,988	1,007				0,558
Delta FEVE, %				1,010	0,977	1,044				0,546
Delta VDFVE, %				0,993	0,962	1,025				0,649
Delta VSFVE, %				1,006	0,985	1,028				0,549
Delta VAE, %				0,951	0,922	0,981				0,001
Delta SV, %				1,001	0,971	1,032				0,948
Delta E/E', %				0,987	0,975	0,998				0,023
Delta IMVE, %				0,954	0,917	0,993				0,020
Total	66,4	59,8	73,1				19	86		

AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; AE = átrio esquerdo; ATC assoc. = angioplastia coronária prévia ao procedimento; CL = *clearance* de creatinina; DAC = doença arterial coronária; DM = diabetes; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DVP = doença arterial vascular periférica; DLP = dislipidemia; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICC = insuficiência cardíaca; I = inferior; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; IMC = índice de massa corpórea; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SV = *stroke volume*; S = superior; SGR = *strain* global radial; TAB = tabagismo; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo;

*Teste log-rank; modelo de regressão Cox bivariada

Ajustadas as variáveis em um teste multivariado, diabetes e necessidade de angioplastia antes do procedimento correlacionaram-se ao aumento da mortalidade global (P = 0,007 e P = 0,017, respectivamente). Já a queda da relação E/e' após 30 dias do implante protético associou-se à redução da mortalidade global (P = 0,006). Verificou-se que para cada queda de 1% na relação E/e', houve uma redução de 3% do risco de morte global (Tabela 12). Os diferentes tipos de *strain* medidos antes do procedimento não apresentaram correlação com a mortalidade geral no acompanhamento.

Tabela 12 - Resultado do modelo múltiplo para avaliação da mortalidade global

Variável	HR	IC 95%		P
		Inferior	Superior	
DM	35,91	2,66	485,40	0,007
ATC assoc.	21,44	1,73	265,03	0,017
Delta E/e', %	0,97	0,95	0,99	0,006

DM = diabetes; ATC assoc. = angioplastia coronária prévia ao procedimento

*Modelo de regressão de Cox múltipla

3.3.4 Mortalidade cardiovascular

Observou-se, após testes bivariados, que apenas a redução do IMVE apresentou influência na mortalidade cardiovascular (P = 0,013). Para cada 1% de redução do IMVE, houve uma queda de 10% no risco de morte cardiovascular. Não foi possível criar um modelo ajustado para explicar a mortalidade cardiovascular em decorrência do baixo número de óbitos cardiovasculares no acompanhamento (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Tempo médio de sobrevida cardiovascular, sua correlação com variáveis clínicas e resultados dos testes bivariados

Variável	Tempo médio estimado (meses)	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbito CV	Total N	%	P
		Inferior	Superior		Inferior	Superior				
Sexo										0,627
Feminino	73,7	66,7	80,7	1,00			6	50	12,0	
Masculino	75,1	67,7	82,6	0,71	0,18	2,85	3	36	8,3	
ICC pré										0,519
I ou II	70,6	62,4	78,9	1,00			1	17	5,9	
III ou IV	73,8	67,8	79,8	1,94	0,24	15,51	8	69	11,6	
DLP										0,690
Não	72,8	61,9	83,6	1,00			3	24	12,5	
Sim	74,4	68,6	80,2	0,76	0,19	3,03	6	62	9,7	
TAB										0,904
Não	74,8	69,0	80,6	1,00			7	68	10,3	
Sim	62,3	52,3	72,4	1,10	0,23	5,30	2	18	11,1	
HAS										0,172
Não				1,00			0	14	0,0	
Sim				26,70	0,01	51,29	9	72	12,5	
DVP										0,253
Não	76,4	70,9	82,0	1,00			5	61	8,2	
Sim	68,6	56,7	80,6	2,10	0,56	7,81	4	25	16,0	
CL<50										0,212
Não	79,7	73,4	86,0	1,00			1	25	4,0	
Sim	69,9	63,3	76,4	3,42	0,43	27,34	8	61	13,1	
DAC>50										0,066
Não	78,3	75,1	81,6	1,00			1	38	2,6	
Sim	69,2	60,6	77,9	7,05	0,88	56,44	8	48	16,7	
AVCI										0,739
Não	74,8	69,4	80,2	1,00			8	79	10,1	
Sim	69,7	51,2	88,2	1,42	0,18	11,32	1	7	14,3	
DM										0,125
Não	77,5	72,3	82,7	1,00			4	57	7,0	
Sim	67,7	56,4	79,1	2,66	0,71	9,92	5	29	17,2	
DPOC										0,105
Não	76,5	71,5	81,5	1,00			6	72	8,3	
Sim	40,4	28,8	52,0	2,94	0,73	11,81	3	14	21,4	
ATC assoc										0,070
Não	76,6	71,7	81,5	1,00			6	74	8,1	
Sim	61,8	41,9	81,6	3,61	0,90	14,52	3	12	25,0	
Tipo Prótese										0,526
CoreValve®	77,7	70,6	84,8	1,00			2	32	6,3	
SAPIEN XT®	51,4	43,6	59,2	2,55	0,47	13,92	4	26	15,4	
ACURATE®	50,4	44,5	56,4	1,69	0,28	10,12	3	28	10,7	
Idade (anos)				0,959	0,882	1,042				0,319
IMC (kg/m²)				0,924	0,780	1,095				0,363
Total	74,6	69,4	79,8				9	86		

ATC assoc. = angioplastia coronária prévia ao procedimento; AVCI = acidente vascular cerebral isquêmico; CL = *clearance* de creatinina; DM = diabetes; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DAC = doença arterial coronária; DVP = doença arterial vascular periférica; DLP = dislipidemia; HAS = hipertensão arterial sistêmica; IMC = índice de massa corpórea; ICC = insuficiência cardíaca; TAB = tabagismo
 *Teste log-rank; Modelo de regressão de Cox bivariada

Tabela 14 - Tempo médio de sobrevida cardiovascular, sua correlação com variáveis ecocardiográficas e resultados dos testes bivariados

Variável	Tempo médio estimado (meses)	IC (95%)		HR	IC (95%)		Óbito CV	Total N	%	P
		Inferior	Superior		Inferior	Superior				
SGL Pré, %				0,893	0,766	1,041				0,149
SGC Pré, %				0,994	0,862	1,146				0,932
SGR Pré, %				1,007	0,917	1,106				0,878
FEVE Pré, %				0,995	0,950	1,043				0,838
VDFVE Pré, ml				1,000	0,986	1,014				0,979
VSFVE Pré, ml				1,002	0,983	1,020				0,863
Volume do AE Pré, ml/m ²				0,979	0,930	1,031				0,423
SV Pré, ml/m ²				1,038	0,970	1,110				0,283
E/e' Pré				0,989	0,929	1,053				0,732
IMVE Pré, g/m ²				1,008	0,988	1,028				0,437
Delta SGL, %				1,020	0,954	1,090				0,558
Delta SGC, %				0,993	0,963	1,024				0,668
Delta SGR, %				1,001	0,982	1,020				0,929
Delta FEVE, %				1,023	0,984	1,063				0,256
Delta VDFVE, %				0,978	0,936	1,021				0,305
Delta VSFVE, %				0,991	0,969	1,013				0,422
Delta Volume do AE, %				0,979	0,929	1,032				0,423
Delta SV, %				1,007	0,955	1,062				0,796
Delta E/E', %				0,986	0,954	1,019				0,407
Delta IMVE, %				0,900	0,829	0,978				0,013
Total	74,6	69,4	79,8				9	86		

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; SV = *stroke volume*

*Teste log-rank; Modelo de regressão de Cox bivariada

3.3.5 Variação da FEVE

Observou-se aumento médio de 4,5% da FEVE 30 dias após o tratamento, conforme demonstrado na Tabela 4. Em análises iniciais, houve correlação entre o aumento da FEVE em 30 dias e o SGL, o SGC, a FEVE e o SV aferidos antes do procedimento. Verificou-se que os pacientes que aumentaram a FEVE em mais de 5 pontos percentuais após o implante protético apresentavam valores absolutos menores de SGL, SGC, FEVE e SV antes do tratamento ($P < 0,05$). Notou-se, ainda, que o aumento da FEVE

em 30 dias esteve associado ao aumento dos valores absolutos de SGL, SGC, FEVE e SV e à redução da relação E/e' (Tabela 15). É importante ressaltar que, na amostra avaliada, apenas 6 pacientes apresentavam FEVE < 35% e que, quando esse subgrupo foi analisado, não foi observado aumento da FEVE.

Tabela 15 - Parâmetros do *strain* e da ecocardiografia, suas correlações com o aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no acompanhamento e resultado dos testes comparativos

Variável	Aumento da FEVE		P
	Não (n = 34)	Sim (n = 33)	
SGL pré, %	15,2 ± 4,7	11,6 ± 4,2	0,002
SGC pré, %	14,8 ± 4,7	11,6 ± 4,4	0,010
SGR pré, %	13,2 ± 7,1	10,7 ± 8	0,203
FE SIMPSON pré, %	64 ± 13,4	53,7 ± 13,1	0,002
Volume do AE pré, ml/m ²	43,9 ± 13,6	43,2 ± 15,1	0,840
SV pré, ml/m ²	48,7 ± 8	41,2 ± 9,1	0,001
E/e' pré	22,1 ± 9,2	27,6 ± 14,5	0,113
Delta SGL, %	-2,3 ± 11,2	-17,8 ± 21,3	0,001
Delta SGC, %	6,2 ± 22,8	-9,7 ± 29	0,025
Delta SGR, %	-7,6 ± 59,2	-36 ± 66	0,096
Delta VDFVE (%)	2,8 ± 15,6	6,3 ± 22,5	0,468
Delta VSFVE (%)	-7,9 ± 36,4	18,8 ± 21	0,001
Delta Volume do AE (%)	-1,1 ± 11,2	7,5 ± 21,8	0,053
Delta SV (%)	-2 ± 17,9	-12 ± 19,9	0,037
Delta E/e' (%)	-5,8 ± 34,3	10,6 ± 20,7	0,039
Delta IMVE (%)	9,5 ± 19,9	5,5 ± 10,5	0,314

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; SV = *stroke volume*

*Teste t de Student

3.3.6 Variação do volume do átrio esquerdo

Houve uma redução média do volume do AE após 30 dias da intervenção de 0,5%, conforme descrito na Tabela 4. Observou-se que os pacientes que apresentaram redução do volume do AE de mais de 10%

após 30 dias do tratamento possuíam menor valor absoluto de SGL antes do procedimento. Não houve correlação entre os demais tipos de *strain* e a redução do volume do AE em 30 dias. Esses dados estão descritos na Tabela 16.

Tabela 16 - Parâmetros do *strain* e da ecocardiografia, suas correlações com a redução do volume do átrio esquerdo no acompanhamento e resultado dos testes comparativos

Variável	Redução do AE superior a 10%		P
	Não (N = 39)	Sim (N = 28)	
SGL Pré, %	14,6 ± 4,7	11,8 ± 4,4	0,019
SGC Pré, %	14,2 ± 4,9	12,1 ± 4,5	0,099
SGR Pré, %	13,5 ± 8,2	10,2 ± 6,2	0,096
FEVE Pré, %	61,4 ± 14,5	55,5 ± 13,2	0,096
VDFVE Pré, ml	81,2 ± 42,7	98,9 ± 52,5	0,133
VSFVE Pré, ml	35,1 ± 28,7	49 ± 40,7	0,105
Volume do AE Pré, ml/m ²	40,8 ± 14,2	47,4 ± 13,6	0,059
E/e' Pré	22,6 ± 10,8	28 ± 14,1	0,122
IMVE, g/m ²	125,2 ± 27	133,6 ± 30	0,236
Delta SGL (%)	-7,6 ± 15,5	-13,1 ± 22	0,244
Delta SGC (%)	-0,8 ± 31,4	-1,8 ± 19,8	0,891
Delta SGR (%)	-6,9 ± 55	-39,3 ± 70,2	0,058
Delta FEVE (%)	-3,4 ± 14	-7,2 ± 12,3	0,260
Delta SV (%)	-4,2 ± 15	-10,8 ± 24,1	0,211
Delta E/e' (%)	-3,4 ± 32	10,6 ± 22,9	0,080
Delta IMVE (%)	7,1 ± 19,2	8,2 ± 10,2	0,788

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; SV = *stroke volume*

*Teste t de Student

3.3.7 Variação da relação E/e'

Observou-se que não houve redução da média da relação E/e' após 30 dias da intervenção. Não houve correlação entre SGL, SGC e SGR antes do procedimento e a redução da relação E/e' nos pacientes que a

apresentaram, porém verificou-se associação entre SGL pré-procedimento reduzido (valor absoluto) e relação E/e' aumentada antes do procedimento ($P = 0,036$). Neste último grupo de pacientes, houve redução da relação E/e' em mais de 10% no acompanhamento. A descrição desses resultados encontra-se na Tabela 17.

Tabela 17 - Parâmetros do *strain* e da ecocardiografia, suas correlações com a redução da relação E/e' no acompanhamento e resultado dos testes comparativos

Variável	Redução E/E'superior a 10%		P
	Não (N = 26)	Sim (N = 27)	
SGL Pré, %	13,5 ± 4,9	13,1 ± 4,3	0,793
SGC Pré, %	12,9 ± 5	13,4 ± 5	0,727
SGR Pré, %	12,3 ± 8,7	11,7 ± 7,7	0,803
FEVE Pré, %	59,2 ± 13	56 ± 14,1	0,396
VDFVE Pré, ml	94,5 ± 52,1	88,5 ± 40,6	0,640
VSFVE Pré, ml	42,2 ± 37,2	42,5 ± 31,5	0,976
Volume do AE Pré, ml/m ²	39,9 ± 14,6	44,3 ± 12,5	0,249
E/e' Pré	18,9 ± 7,1	31 ± 13,9	<0,001
IMVE, g/m ²	134,4 ± 25,1	122,4 ± 30,2	0,123
Delta SGL (%)	-12,4 ± 20,4	-11,1 ± 19,6	0,814
Delta SGC (%)	-4 ± 31,5	-4,7 ± 18,5	0,928
Delta SGR (%)	-32,8 ± 78,8	-26,3 ± 54,4	0,750
Delta FEVE (%)	-6,5 ± 16,7	-6 ± 12	0,891
Delta Volume do AE (%)	5,7 ± 21,4	1,1 ± 15,2	0,370
Delta SV (%)	-4,8 ± 19,2	-8,5 ± 21,1	0,507
Delta IMVE (%)	7,9 ± 12,8	4,4 ± 10	0,278

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SGR = *strain* global radial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; SV = *stroke volume*;
*Teste t de Student

3.3.8 Variação do índice de massa do ventrículo esquerdo

Observou-se redução da média do IMVE após 30 dias do procedimento de 6,3% (Tabela 4). Os pacientes que apresentaram redução do IMVE em 30 dias obtiveram maior redução do volume do AE ($P = 0,010$),

conforme demonstrado na Tabela 18. Também não foi observada correlação entre os diferentes tipos de *strain* aferidos antes do procedimento e a redução do IMVE (Tabela 18).

Tabela 18 - Parâmetros do *strain* e da ecocardiografia, suas correlações com a melhora do índice de massa do ventrículo esquerdo e resultado dos testes comparativos

Variável	Redução IMVE		P
	Não (N = 32)	Sim (N = 35)	
SGL Pré, %	13,5 ± 4,5	13,4 ± 5	0,973
SGC Pré, %	14,2 ± 5,2	12,5 ± 4,4	0,184
SGR Pré, %	12 ± 6,9	12,1 ± 8,2	0,966
FEVE Pré, %	58,6 ± 14,3	59,3 ± 14,3	0,837
VDFVE Pré, ml	92,3 ± 57,1	85,2 ± 37,2	0,546
VSFVE Pré, ml	43,4 ± 40,7	38,6 ± 28,4	0,569
Volume do AE Pré, ml/m ²	42,9 ± 14,8	44,1 ± 13,9	0,743
E/e' Pré	26,3 ± 15	23,9 ± 9,9	0,499
IMVE Pré, g/m ²	123,4 ± 29	133,5 ± 27,3	0,145
Delta SGL (%)	-6,7 ± 16,5	-13,1 ± 20	0,164
Delta SGC (%)	-2,5 ± 32,4	0,1 ± 20,3	0,718
Delta SGR (%)	-23,1 ± 64	-18,5 ± 64,1	0,788
Delta FEVE (%)	-3,5 ± 12,9	-6,4 ± 13,8	0,398
Delta Volume AE (%)	-2,5 ± 16	8,6 ± 17,7	0,010
Delta SV (%)	-7,8 ± 18,9	-6,2 ± 20,1	0,737
Delta E/e' (%)	0,7 ± 30	5,4 ± 27,9	0,557

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SGC = *strain* global circunferencial; SV = *stroke volume*; SGR = *strain* global radial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo;

*Teste t de Student

3.4 Variabilidade Intraobservador e Interobservador

No presente estudo, dois examinadores experientes foram responsáveis pela análise das imagens ecocardiográficas. O primeiro examinador procedeu à verificação de 10 parâmetros das imagens dos 86 pacientes avaliados, e após 2 meses reavaliou os exames, sem reconhecer

o sujeito avaliado, para se obter a variabilidade intraobservador. Nessa mesma ocasião, um segundo examinador realizou a avaliação das imagens nas mesmas condições do primeiro examinador, tornando possível determinar a variabilidade interobservador.

Utilizou-se o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) para mensuração da confiabilidade entre as medidas, estimando-se a grandeza da proporção da variabilidade total atribuída ao objeto medido⁶⁷.

Verificou-se elevada concordância na variabilidade intraobservador e interobservador, como demonstrado na Tabela 19.

Tabela 19 - Variabilidade intraobservador e interobservador

Parâmetro	Intraobservador	Interobservador
	CCI – (IC 95%)	CCI – (IC 95%)
SGL	0,98 (0,97 – 0,99)	0,99 (0,99-0,99)
SGR	0,99 (0,99 – 0,99)	0,99 (0,99 – 0,99)
SGC	0,87 (0,81 – 0,92)	0,99 (0,99 – 0,99)
FEVE	0,98 (0,97 – 0,99)	0,98 (0,97 – 0,99)
VDFVE	0,98 (0,97 – 0,99)	0,98 (0,97 – 0,99)
VSFVE	0,98 (0,97 – 0,99)	0,98 (0,97 – 0,99)
Volume do AE	0,97 (0,95 – 0,99)	0,96 (0,94 – 0,98)
SV	0,98 (0,97 – 0,99)	0,98 (0,97 – 0,99)
Relação E/e'	0,99 (0,99 – 0,99)	0,99 (0,99 – 0,99)
IMVE	0,99 (0,99 – 0,99)	0,99 (0,99 – 0,99)

AE = átrio esquerdo; FEVE = fração de ejeção ventricular esquerda; IMVE = índice de massa do ventrículo esquerdo; SGL = *strain* global longitudinal; SV = *stroke volume*; SGR = *strain* global radial; SGC = *strain* global circunferencial; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo

4 DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

O TAVI surge como uma terapêutica alternativa e promissora no tratamento da EAo em pacientes idosos e com risco cirúrgico elevado. Pouco é conhecido sobre fatores ecocardiográficos pré-implante que possam influenciar a evolução clínica tardia dos pacientes submetidos ao TAVI. Urena et al., em um grande estudo multicêntrico, avaliaram 3.726 pacientes submetidos ao TAVI com acompanhamento médio de 22 ± 18 meses⁴⁵. Foi verificado que 15,2% das mortes ocorreram por ICC, equivalendo a 46,1% das mortes por causas cardíacas, e 5,6% das mortes ocorreram por morte súbita, correspondendo a 16,9% das mortes cardíacas. Alguns parâmetros pré-implante foram identificados como preditores independentes de morte por ICC. Foram eles: DPOC, fibrilação atrial, FEVE < 40%, gradiente transvalvar aórtico médio baixo e pressão sistólica pulmonar > 60 mmHg. Os pacientes que evoluíram com regurgitação aórtica moderada ou grave após o procedimento também apresentaram maior mortalidade por ICC. Dentre os pacientes que faleceram por morte súbita, FEVE < 40% antes do procedimento e novo bloqueio de ramo esquerdo persistente surgiram como preditores independentes⁴⁵.

Não há grandes estudos na literatura correlacionando outros parâmetros ecocardiográficos além da FEVE e da pressão sistólica da artéria pulmonar com mortalidades global e cardiovascular e desenvolvimento de ICC após TAVI bem-sucedido.

4.1 Dados Clínicos

Os achados populacionais do presente estudo mostraram-se concordantes com os descritos no grande trabalho de Urena et al.⁴⁵. A média de idade populacional foi de 82,5 anos, estando dentro do esperado para a intervenção proposta. Antes do tratamento, 80,2% dos pacientes apresentavam ICC classe funcional III ou IV, demonstrando a gravidade clínica da EAo. Outras comorbidades, como dislipidemia, tabagismo, HAS, DVP, insuficiência renal crônica, DAC, AVCI e DPOC apresentaram prevalência populacional elevada, corroborando para maior morbimortalidade tanto global como cardiovascular. Como se pode perceber, pela média de idade elevada da população e pelos elevados fatores que se associam à EAo senil, diversas são as variáveis clínicas que podem interferir na evolução prognóstica após o implante protético. Entre esses fatores, a DAC apresenta destaque, mostrando-se presente em 55,8% dos casos, podendo comprometer as funções sistólica e diastólica do VE em conjunto com o aumento substancial da pós-carga imposto pela EAo grave. Dessa forma, é provável que as alterações nas fibras miocárdicas que levam às disfunções sistólica e diastólica decorram de um conjunto de fatores, sendo um grande desafio determinar porcentualmente a influência de cada um deles.

Foram implantados três tipos de prótese, conforme descrito nos resultados, não havendo conflito de interesses em sua seleção. As próteses do tipo CoreValve® e Edwards SAPIEN XT®, os modelos mais implantados

no mundo, são implantes liberados no Brasil⁴³. A prótese ACURATE® é alvo de diversos estudos com excelentes resultados, sendo o IDPC um de seus introdutores no Brasil. Mais de 3 mil pacientes já se beneficiaram com o TAVI por meio do implante dessa prótese, com resultados hemodinâmicos semelhantes aos das próteses do tipo CoreValve® e Edwards SAPIEN XT®⁶⁸. Os diferentes tipos de dispositivo, portanto, não implicam um viés para os desfechos avaliados neste estudo.

Quanto aos desfechos clínicos, foram observados 19 óbitos (22,1% dos casos) ao longo de 41,8 meses de acompanhamento médio, sendo 9 óbitos de causa cardiovascular (10,5% dos pacientes). No estudo de Urena et al., a taxa de mortalidade global foi próxima a encontrada em nosso trabalho (27,4%)⁴⁵. Ao se avaliarem as causas dos óbitos cardiovasculares, a ICC foi responsável por 5 óbitos (55,5%), IAM por 2 (22,2%), morte cardíaca súbita por 1 (11,1%) e endocardite infecciosa por 1 (11,1%). Esses achados são concordantes com os encontrados por Urena et al., em seu grande estudo multicêntrico⁴⁵.

A prevalência de ICC classe funcional III ou IV após o procedimento foi de 18,6%, demonstrando melhora substancial da classe funcional dos pacientes após intervenção. O tratamento da EAo por meio do TAVI provavelmente resulta em redução abrupta da pós-carga imposta pela obstrução fixa à ejeção ventricular, levando à redução das pressões de enchimento, com queda da pressão capilar pulmonar, melhorando substancialmente os sintomas de dispneia dos pacientes. É interessante

perceber que esse efeito persistiu por longo prazo, pois o acompanhamento médio da população deste estudo foi de mais de 3 anos.

A reinternação cardiovascular foi de 37,2% durante o acompanhamento, sendo 16 casos por ICC (50%), 7 por arritmias (21,9%), 8 por síndromes coronárias agudas (25%) e 1 por endocardite infecciosa com envolvimento da prótese (3,1%). A elevada taxa tardia de reinternação cardiovascular demonstra a gravidade clínica populacional, sendo metade das internações por ICC. Provavelmente, os pacientes que evoluíram para ICC fazem parte de um grupo em que os outros fatores existentes, como DAC, HAS e diabetes, contribuíram para piora clínica, a despeito do tratamento da doença valvar.

4.2 Achados Ecocardiográficos

A população avaliada no presente estudo apresentou valores de FEVE pré-implante protético em sua maioria normais (76,65% dos casos), com valores absolutos de SGL em grande parte (93%) reduzidos. Isso demonstra que os pacientes submetidos ao TAVI são, preponderantemente, indivíduos com função ventricular deprimida apenas detectada por valores de *strain* reduzidos, sugerindo que essa nova tecnologia ecocardiográfica é mais sensível na identificação de disfunção miocárdica inicial que a FEVE. O volume do AE e a relação E/e' anteriores ao procedimento apresentaram valores aumentados em 72,1% e 85,5% dos casos, sugerindo a presença de disfunção diastólica do VE com redução da complacência ventricular. O

IMVE prévio à intervenção encontrava-se aumentado em 86,1%, provavelmente em decorrência da elevada pós-carga imposta ao VE pela EAo grave.

Conforme descrito na Tabela 2, observou-se melhora substancial dos principais parâmetros ecocardiográficos funcionais e estruturais após 30 dias do TAVI. Houve aumento da FEVE de mais de 5 pontos percentuais em 49,3% dos casos, e redução do volume do AE em mais de 10% em 40,3%, da relação E/e' em mais de 10% em 50,9%, e do IMVE em mais de 10% em 51,4%.

Imediatamente após a intervenção, provavelmente já se tem uma queda abrupta da pós-carga imposta ao VE, com melhora da deformidade sistólica da fibra miocárdica e incremento da contratilidade ventricular, levando ao aumento da FEVE. Possivelmente, tem-se, ainda, redução das pressões de enchimento ventricular, com redução da relação E/e' e posteriormente redução do volume do AE. Pela redução da pós-carga, há uma melhora dos padrões geométricos do VE, com consequente redução da espessura miocárdica e da massa ventricular⁴⁰.

É interessante perceber que mais da metade dos pacientes não apresentou esse padrão de melhora. É fundamental detectar fatores prévios que predisponham a má resposta terapêutica, podendo ser fatores clínicos associados, como DAC, HAS, diabetes ou fatores decorrentes da própria doença valvar avançada, como fibrose do tecido miocárdico. Valores absolutos de *strain* muito reduzidos poderiam sinalizar a presença dessa entidade marcadora de má evolução.

Verificou-se aumento dos valores absolutos médios do *strain* em 30 dias após a intervenção em seus três tipos, conforme detalhado na Tabela 4. Esses achados são compatíveis com os trabalhos recentemente publicados na literatura³⁷⁻³⁹. É provável que, precocemente, haja, pela queda da Zva e da pós-carga, melhora real da contratilidade das fibras miocárdicas, com aumento de sua deformidade sistólica, representada matematicamente por aumento absoluto do valor do *strain*. Este trabalho é pioneiro na literatura em avaliar se a melhora na deformação miocárdica se correlaciona com a melhora de outros parâmetros ecocardiográficos, com redução da mortalidade, sintomas de ICC e necessidade de reinternação cardiovascular.

4.3 Desfechos Clínicos

4.3.1 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos vs. insuficiência cardíaca

Não houve correlação entre os parâmetros de *strain* e o desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV. Esperava-se que pudesse haver menor chance de desenvolvimento de sintomas significativos de ICC nos pacientes que apresentassem valores absolutos de *strain* pré procedimento maior, porém isso não foi observado. Independentemente do grau de deformidade das fibras miocárdicas detectado por essa nova tecnologia, o surgimento de dispneia relevante esteve associado ao grau de

aumento das pressões de enchimento do VE antes da intervenção, demonstrado pela relação E/e' pré-procedimento elevada.

Observou-se que a menor relação E/e' pré-procedimento apresentou proteção para o desenvolvimento de ICC, conforme descrito na Tabela 7. Isso pode ser explicado pelo fato de que, imediatamente após o procedimento, já há redução da pós-carga imposta ao VE, com queda das pressões de enchimento ventricular e, conseqüentemente, da pressão capilar pulmonar, com melhora dos sintomas de dispneia. Essa resposta clínica foi mais intensamente observada nos pacientes que, previamente ao procedimento, apresentam menores pressões de enchimento ventricular, demonstradas pela relação E/e' menor. Ou seja, esses pacientes já possuem, antes do procedimento, pressões de enchimento ventricular menores, que, provavelmente, se tornam mais reduzidas após a intervenção, refletindo menor desenvolvimento clínico de ICC.

Além da relação E/e', nenhum outro parâmetro ecocardiográfico guardou correlação com o desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV durante o acompanhamento.

Urena et al. demonstraram, em seu grande estudo multicêntrico, que a FEVE < 40% e a pressão sistólica pulmonar > 60 mmHg se associaram a maior mortalidade por ICC⁴⁵. Neste estudo, não houve associação entre FEVE reduzida e ICC classe funcional III ou IV pós-intervenção, provavelmente pelo número reduzido de pacientes com FEVE < 40% (10 casos, 11,6%) e não foi objetivo deste estudo avaliar a correlação entre a

elevação da pressão sistólica pulmonar e a classe funcional da ICC pós procedimento.

Este estudo é, portanto, fundamental em demonstrar que a relação E/e' elevada antes do procedimento é um fator preditor para ICC classe funcional III ou IV após o TAVI. Assim, é de fundamental relevância clínica a aferição desse parâmetro antes do TAVI, com identificação mais precisa do momento da intervenção, visando a melhores desfechos clínicos pós procedimento.

4.3.2 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos vs. reinternação cardiovascular

Conforme demonstrado na Tabela 9, o SGL pré-procedimento apresentou correlação com a necessidade de reinternação cardiovascular. Quanto menor o SGL em valor absoluto, maior a chance de reinternação após intervenção. Das 32 reinternações cardiovasculares, 50% foram por ICC, 21,9% por arritmias, 25% por síndromes coronárias agudas, e 3,1% por endocardite infecciosa relacionada à prótese.

A média da FEVE pré-procedimento da população foi de 58%, ou seja, um valor dentro da normalidade. O SGL, porém, que é mais sensível para detecção de disfunção miocárdica incipiente²⁴, mostrou valor médio populacional anormal (-13%). Isso revelou que, apesar de a FEVE média se encontrar dentro da normalidade, o valor absoluto do SGL já se encontrava diminuído, demonstrando que a população estudada apresentava, antes da

intervenção, função ventricular deprimida, não detectada pelos métodos ecocardiográficos convencionais.

O presente estudo teve como objetivo avaliar se valores absolutos de *strain* reduzidos se correlacionam com pior prognóstico cardiovascular pós procedimento nos pacientes com EAo grave submetidos ao TAVI. É importante ressaltar que o *strain* pode se encontrar alterado, não só por EAo como também por comorbidades associadas, como DAC, HAS e diabetes. Não houve correlação do *strain* com a ICC pós-implante protético, mas houve com a necessidade de reinternação cardiovascular. Assim, o *strain* parece ser um preditor de eventos cardiovasculares pós-intervenção que exigem internação por outras causas diferentes da ICC.

Este estudo, portanto, é pioneiro na literatura em demonstrar que a ICC pós-intervenção não guarda correlação com os valores de *strain* pré procedimento, porém se associa a níveis elevados de pressões de enchimento ventricular prévios ao TAVI, evidenciados pela relação E/e' pré implante aumentada.

4.3.3 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos vs. mortalidade global

O presente estudo não revelou correlação entre os diversos tipos de *strain* e a mortalidade global (Tabelas 11 e 12). Esperava-se que os pacientes que apresentassem valores absolutos de *strain* reduzidos, por serem portadores de uma disfunção miocárdica mais acentuada, evoluíssem

com maior mortalidade a longo prazo após intervenção, o que não foi verificado. Os pacientes que apresentavam disfunção miocárdica mais acentuada, representada por FEVE e *strain* mais reduzidos, apresentaram evolução, no que se refere à mortalidade, semelhante à dos pacientes com melhores índices de função miocárdica sistólica. No que se refere à FEVE, esses dados são discordantes dos publicados por Urena et al. em seu grande estudo multicêntrico⁴⁵. Provavelmente, isso se deve ao baixo número de casos incluídos neste estudo com FEVE < 40% (11,6% dos casos). Quanto ao *strain*, a população avaliada neste trabalho apresentou, em sua maioria, valores absolutos reduzidos (93% dos casos com SGL < 20%), sendo possível avaliar que não houve correlação entre *strain* e mortalidade global.

O tratamento intervencionista da EAo grave com TAVI promove redução precoce da pós-carga imposta ao VE pela abrupta redução da Zva, levando à diminuição precoce do estresse parietal das fibras miocárdicas com melhora dos parâmetros do *strain* e FEVE já no primeiro mês da intervenção³⁸. O benefício a longo prazo, no que se refere ao principal desfecho clínico (mortalidade global), foi semelhante em pacientes com valores absolutos de *strain* com acentuada redução quando comparados aos pacientes com *strain* com valores absolutos maiores. Isso sugere que os pacientes que apresentam dano miocárdico maior, representados por um *strain* absoluto menor, responderam de maneira semelhante àqueles com valores absolutos de *strain* maiores, no que diz respeito ao desfecho óbito global.

Outras variáveis clínicas e ecocardiográficas foram analisadas, visando à detecção de fatores predisponentes pré-procedimento para um pior prognóstico. Verificou-se que a presença de diabetes e a necessidade de angioplastia pré-procedimento foram marcadores de pior evolução quanto à mortalidade global (Tabelas 11 e 12). Dos pacientes que necessitaram de angioplastia pré-procedimento, 75% eram multiarteriais, sugerindo que quanto maior o número de coronárias envolvidas na DAC, pior é a evolução clínica após TAVI. Diferentemente do encontrado no estudo de Urena et al., não houve correlação entre DPOC e maior mortalidade global⁴⁵. Talvez isso se deva ao baixo número de pacientes portadores de DPOC na amostra para avaliação dessa associação.

A queda da relação E/e' após 30 dias da intervenção associou-se a menor mortalidade global. Isso leva a crer que os pacientes que apresentaram maior queda da relação E/e' foram aqueles que tiveram melhor resposta clínica ao TAVI, provavelmente por queda mais significativa das pressões de enchimento do VE, com queda da pressão capilar pulmonar, apresentando menor mortalidade global. A grande dificuldade é detectar quais pacientes apresentarão melhor resposta ao tratamento, com maior queda das pressões de enchimento e, conseqüentemente, redução mais acentuada da relação E/e'.

Há estudos na literatura que demonstram queda média de 10% da relação E/e' após o TAVI, porém sem evidências de que essa queda implique melhor prognóstico^{40,41}. Novamente, o presente estudo se mostra

pioneiro em detectar a importância da avaliação da relação E/e' pré procedimento e de sua queda após o TAVI no prognóstico a longo prazo.

4.3.4 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos e clínicos vs. mortalidade cardiovascular

Foram avaliadas variáveis ecocardiográficas e clínicas, com o objetivo de detectar possíveis fatores preditores para mortalidade cardiovascular. O que limitou o presente estudo foi o baixo número de pacientes que apresentaram morte cardiovascular (9 casos, 10,5% do total).

Sabe-se que quanto mais alterado é o *strain*, maior é o dano miocárdico. Esperava-se, portanto, que quanto mais baixo fosse o *strain* (valor absoluto), pior fosse a evolução clínica após a intervenção. No entanto, não foi possível avaliar adequadamente esse desfecho pelo baixo número de óbitos de causa cardiovascular.

A única variável que guardou correlação com maior mortalidade cardiovascular foi o maior IMVE prévio ao procedimento (Tabela 14), porém apenas em uma análise bivariada. É possível que os pacientes que sofram de maior pós-carga pré-procedimento imposta ao VE evoluam com mecanismos adaptativos mais exuberantes, apresentando aumento mais significativo da espessura miocárdica e da massa ventricular, implicando pior prognóstico após intervenção.

Há trabalhos na literatura que demonstram que o TAVI é capaz de promover queda do IMVE nos primeiros meses após o procedimento⁴². Não

há relatos, porém, que associem a queda desse índice à redução da mortalidade cardiovascular. Estudos com maior número de pacientes são necessários para avaliar a influência da massa do VE no prognóstico a longo prazo em pacientes submetidos ao TAVI.

4.3.5 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos vs. aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo

No presente estudo, verificou-se aumento médio da FEVE de 4,5%. Observou-se correlação entre o aumento da FEVE em mais de 5 pontos percentuais e valores absolutos de SGL, SGC, FEVE e SV baixos antes do tratamento. Notou-se, também, que os pacientes que apresentaram maior aumento absoluto do SGL e do SGC apresentaram maior variação positiva da FEVE. Esses achados sugerem que, na maior parte da população estudada, quanto mais deprimidos estavam esses parâmetros da função sistólica do VE, maior foi o incremento em 30 dias da FEVE. O tratamento com TAVI para EAO grave promove redução substancial do componente valvar responsável pela elevada Zva. Com isso, já no primeiro mês do implante protético, observa-se queda abrupta da pós-carga à qual o VE é submetido. Provavelmente, isso já leva à queda do estresse parietal imposto às fibras miocárdicas, com consequente recuperação de sua deformação e melhora da contratilidade. Isso é demonstrado pelo incremento absoluto do SGL, do SGC e da FEVE. Esses achados são concordantes com estudos recentemente publicados na literatura^{37,38}. É interessante perceber que o

maior incremento da FEVE foi observado nos pacientes que apresentam esses parâmetros previamente reduzidos, demonstrando quão importante é o benefício da intervenção mesmo nos pacientes com função sistólica comprometida. É importante ressaltar, porém, que, nos pacientes com comprometimento sistólico acentuado ($FEVE < 35\%$), não houve aumento significativo da FEVE após intervenção. Como na população deste estudo apenas 6 casos apresentavam FEVE pré-procedimento $< 35\%$, será necessária uma análise com maior número de pacientes para melhor conclusão sobre a variação da FEVE nesse subgrupo.

Grandes estudos recentemente publicados demonstraram que a $FEVE < 40\%$ aumenta o risco de mortalidade cardiovascular por ICC⁴⁵. Este estudo não encontrou resultado semelhante, talvez pelo número reduzido de pacientes na amostra com FEVE abaixo desse valor (11 casos). Será necessária a análise de maior número de pacientes com essas características para conclusões mais precisas.

4.3.6 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos vs. redução do volume do átrio esquerdo

O volume do AE é uma variável ecocardiográfica prognóstica importante em pacientes com disfunção ventricular. Estima-se que quanto maiores as dimensões em pacientes com EAo grave, maiores são as pressões de enchimento ventricular e as próprias pressões atriais em pacientes sem arritmias frequentes, insuficiência mitral com grau superior ao

discreto ou outras causas que possam aumentar seus volumes⁵⁰. O volume do AE apresentou variação média em 30 dias após o tratamento da ordem de -0,5%. A única variável que guardou correlação com redução do volume do AE em mais de 10% foi o SGL. Quanto menor seu valor absoluto pré procedimento, mais se observou redução do volume do AE.

No presente estudo, a FEVE média esteve dentro dos parâmetros normais, ou seja, em torno de 58%. Já o SGL, que é o tipo de *strain* que mais precocemente se reduz, era da ordem de -13% (abaixo dos valores normais em termos absolutos). Isso mostra que, apesar de a FEVE pré procedimento se encontrar preservada na maioria dos casos, já havia uma disfunção miocárdica inicial detectada pelo SGL. Observou-se que os pacientes que apresentaram esse índice alterado foram os que mais demonstraram redução do volume do AE em 30 dias após a intervenção. Ou seja, os casos que possuíam função sistólica reduzida detectada pelo *strain* apresentaram melhor remodelamento atrial após intervenção, mesmo não tendo havido correlação entre SGL absoluto reduzido e queda da relação E/e'. Nota-se que a redução da relação E/e' esteve perto de apresentar correlação com a redução do volume do AE. Talvez com maior número de casos nesta amostra essa correlação também possa ser evidenciada.

É preciso considerar que os pacientes que apresentam valores absolutos de SGL mais reduzidos responderiam adequadamente ao tratamento, com melhora de suas funções sistólica e diastólica ventriculares já no primeiro mês após intervenção. Isso se deveria à queda abrupta da pós-carga, à redução das pressões de enchimento ventriculares à melhora do

remodelamento do AE, sugerindo o benefício do TAVI mesmo em pacientes com *strain* mais deprimido.

Há estudos na literatura que demonstram aumento dos valores absolutos do SGL após o TAVI³⁷ e queda dos volumes atriais esquerdos⁴⁰ e da relação E/e' ⁴¹, porém este estudo é pioneiro em sugerir que pacientes com valores de SGL reduzidos respondem ao tratamento com melhor remodelamento do AE, revelado pela queda de seu volume.

4.3.7 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos vs. queda da relação E/e'

A relação E/e' é uma variável ecocardiográfica utilizada para se avaliar as pressões de enchimento ventricular, guardando correlação com a pressão capilar pulmonar. Quanto maior é a relação E/e' , mais grave é a disfunção diastólica ventricular, denotando pior prognóstico⁶¹. No presente estudo, não houve redução da média populacional da relação E/e' após intervenção, porém é interessante avaliar que cerca de metade dos pacientes apresentou queda desse índice. Seria fundamental a detecção de possíveis fatores preditores pré-procedimento para essa queda.

Não houve correlação entre parâmetros de função sistólica pré procedimento (*strain* e FEVE) e redução da relação E/e' em mais de 10% em 30 dias após a intervenção. A única variável que apresentou influência na queda da relação E/e' foi a própria relação E/e' antes da intervenção. Os pacientes que possuíam maior relação E/e' foram os que apresentaram

maior prevalência de redução > 10% dessa relação, sugerindo queda mais significativa das pressões de enchimento do VE nesse grupo. Verificou-se, porém, associação entre valores absolutos reduzidos de SGL e relação E/e' aumentada, sugerindo que os pacientes com maiores pressões de enchimento ventricular possuíam maior déficit sistólico detectado pelo *strain*. Os pacientes com maior relação E/e' foram justamente os que melhor responderam com queda das pressões de enchimento ventricular.

Isso sugere, em relação à disfunção diastólica, que os pacientes que apresentaram maiores pressões de enchimento ventricular foram os que mais apresentaram redução dessas pressões após intervenção. E apesar de não haver correlação direta entre o SGL pré-procedimento reduzido e a redução da relação E/e' pós-intervenção, os pacientes que apresentavam SGL reduzido antes da intervenção eram os que apresentavam maior relação E/e' pré-procedimento.

A queda de relação E/e' após o TAVI é descrita por outros estudos na literatura⁴¹, porém este trabalho é pioneiro em sugerir que os pacientes que apresentam queda desse índice > 10% após o procedimento são, sobretudo, aqueles com valores de relação E/e' mais elevados. Assim, a queda das pressões de enchimento do VE seria mais acentuada nos pacientes com elevadas pressões de enchimento prévias ao tratamento.

4.3.8 *Strain* e outros parâmetros ecocardiográficos vs. índice de massa ventricular esquerdo

Sabe-se que os pacientes com EAo grave apresentam mecanismos adaptativos tardios, visando a suportar um regime de pós-carga elevada. O principal deles é o aumento da massa ventricular com aumento da espessura miocárdica, levando a uma hipertrofia miocárdica do tipo concêntrica. A presença dessa hipertrofia, sobretudo de magnitude acentuada, eleva sobremaneira o risco cardiovascular^{6,35}.

No presente estudo, verificou-se redução média da massa do VE em 30 dias após a intervenção de 6,3% (Tabela 4), demonstrando melhora precoce em decorrência da redução da pós-carga ventricular. Observou-se ainda que os pacientes que obtiveram redução do IMVE > 10% apresentaram também redução do volume do AE em mais de 10%. Não houve correlação entre índices de função sistólica (*strain* e FEVE) e redução do IMVE.

O TAVI é capaz de promover redução precoce da pós-carga ventricular, levando a provável redução das pressões de enchimento em alguns pacientes, com redução da relação E/e' e melhora do remodelamento do AE, com redução de seu volume. A redução da massa ventricular acompanha a mudança neste último parâmetro anatômico, sendo necessários outros estudos com maior número de pacientes para avaliar essas correlações.

4.4 Limitações do Estudo

Foram identificadas algumas limitações na realização deste estudo. Uma diz respeito ao acompanhamento clínico dos pacientes. Como a população avaliada era de idade bastante elevada, houve dificuldade no acompanhamento clínico presencial em consulta. Boa parte dos dados clínicos adquiridos foi obtida por meio de ligações telefônicas a familiares e contato com outras instituições de saúde nas quais os pacientes estiveram internados ou faleceram.

Outra limitação esteve presente na aquisição das imagens para obtenção dos parâmetros de *strain*. Como a idade dos pacientes era, em média, > 80 anos, as janelas ecocardiográficas em boa parte dos casos apresentavam limitações em suas aquisições. Apesar disso, dos 103 pacientes avaliados inicialmente, apenas 6 foram excluídos completamente por janela ecocardiográfica inadequada para o estudo.

É importante salientar que alguns desfechos estudados, como a mortalidade cardiovascular e o aumento da FEVE após o procedimento, tiveram suas análises limitadas em decorrência do reduzido número de pacientes na amostra. Quanto à mortalidade cardiovascular, foram registrados apenas 9 casos e para uma interpretação mais adequada sobre a correlação entre a FEVE pré-procedimento e o aumento da FEVE no acompanhamento, seria fundamental um maior número de casos no estudo com FEVE < 40% anteriormente ao implante.

4.5 Perspectivas

O tratamento da EAO grave com o TAVI surge, nos dias atuais, como a grande alternativa à cirurgia de TVA nos pacientes com elevado risco cirúrgico ou contraindicações a sua realização. Cerca de 200 mil pacientes em todo o mundo já foram submetidos ao TAVI e, com o aperfeiçoamento da técnica de implante e da seleção dos pacientes elegíveis, o número de indivíduos beneficiados tende a crescer progressivamente¹¹.

Poucos estudos na literatura avaliaram a correlação entre fatores ecocardiográficos pré-implante e evolução clínica dos pacientes após a intervenção. Há um longo caminho de pesquisa nessa área a ser percorrido, visando à detecção de variáveis que possam se correlacionar a melhor prognóstico a longo prazo. Este trabalho mostra-se promissor, sobretudo em um futuro próximo, em que a ampla difusão dessa nova terapia permitirá a inclusão de maior número de casos e, assim, uma análise mais acurada da influência dos fatores ecocardiográficos sobre os desfechos clínicos.

5 CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

– O SGL pré-procedimento demonstrou ser um preditor de reinternação cardiovascular pós-intervenção a longo prazo.

– O SGL apresentou correlação inversamente proporcional com a relação E/e' obtida antes do procedimento, assim como, em análises iniciais, identificou os pacientes que apresentaram maior recuperação da FEVE e redução do volume do AE após o procedimento.

– A relação E/e' pré-procedimento apresentou correlação diretamente proporcional com o desenvolvimento de ICC classe funcional III ou IV a longo prazo, assim como sua queda acentuada 30 dias após o procedimento correlacionou-se com menor mortalidade global.

– Para os pacientes com FEVE pré-TAVI $> 35\%$, em análises iniciais, observou-se que quanto menor a FEVE pré-procedimento, maior é sua variação positiva pós-tratamento.

6 ANEXOS

6.1 ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa

Ao
Lucas Arraes de França
Investigador Principal
Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef
Orientador
Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4251

(este nº deverá citar nas correspondências referentes a este projeto)

Título Atual/ Projeto de Pesquisa Clínica: "Medida do Strain bidimensional do ventrículo esquerdo pré-implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica: correlação com a evolução após o procedimento".

Título Anterior/ Projeto de Pesquisa Clínica: "Comparação entre o Strain Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo antes e após o Implante de Endoprótese Aórtica Percutânea".

Referente: Emenda

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia vem por meio deste documento notificar a aprovação da emenda ao projeto de pesquisa supracitado.

Atualização de Título:

De: "Comparação entre o Strain Global Longitudinal do Ventrículo Esquerdo antes e após o Implante de Endoprótese Aórtica Percutânea".

Para: "Medida do Strain bidimensional do ventrículo esquerdo pré-implante percutâneo de endoprótese valvar aórtica: correlação com a evolução após o procedimento".

Justificativa: Identificação de um possível fator preditor de melhor resposta prognóstica ao tratamento percutâneo da estenose valvar aórtica, visando um estudo com maior impacto clínico.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073
Pedro S. Farsky

São Paulo, 09 de dezembro de 2014.

Dr. Pedro Silvio Farsky
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

6.2 ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: MEDIDA DO *STRAIN* BIDIMENSIONAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO PRÉ-IMPLANTE PERCUTÂNEO DE ENDOPRÓTESE VALVAR AÓRTICA: CORRELAÇÃO COM A EVOLUÇÃO APÓS O PROCEDIMENTO

CENTRO: SEÇÃO DE ECOCARDIOGRAFIA

INVESTIGADOR: LUCAS ARRAES DE FRANÇA

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado a participar deste estudo porque queremos avaliar a correlação do *strain* do ventrículo esquerdo (índice de contração do músculo do coração) antes do implante de sua endoprótese valvar aórtica com mortalidade, sintomas de insuficiência cardíaca e necessidade de reinternações após o implante por meio de ecocardiografia.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

A ecocardiografia é solicitada rotineiramente pela Seção de Valvopatias do hospital. Durante esse exame faremos medidas adicionais da capacidade de contração do coração antes e após 30 dias da troca da valva. Seu exame será gravado para posterior análise e fins de pesquisa.

RISCOS E DESCONFORTOS

Trata-se de ecocardiografia transtorácica (semelhante ao ultrassom comum, só que feito pelo tórax), não sendo necessário nenhum preparo e não gerando qualquer risco à sua saúde.

Investigador

Paciente

6.2 ANEXO B (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O estudo em questão proporciona uma coleta de dados pelo ecocardiograma, que permitirá avaliar a correlação entre *strain* do ventrículo esquerdo antes do implante da prótese aórtica e fatores prognósticos após a troca valvar.

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. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado sobre sua participação neste estudo.

NOVOS ACHADOS

Você será informado sobre novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo e 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 receberá, muito menos sofrerá qualquer tipo de penalidade. Caso isso venha a acontecer, seu tratamento continuará sendo feito normalmente pelo seu médico.

Investigador

Paciente

6.2 ANEXO B (Continuação) – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Lucas Arraes de França (telefone: 11 5085-6060), irá responder a todos os questionamentos que você possa ter sobre sua participação neste estudo.

Em caso de dúvidas ou preocupações quanto a seus direitos como participante, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (telefone: 11 5085-4040). Uma cópia deste termo será entregue a 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, desconfortos e benefícios que posso apresentar. As alternativas a minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	____/____/____	_____
Assinatura do Paciente	Data	Hora
_____	____/____/____	_____
Testemunha (se necessário)	Data	Hora
_____	____/____/____	_____
Assinatura do Investigador	Data	Hora

6.3 ANEXO C – Ficha de Avaliação Clínica da Seção Médica de Valvopatias

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE Coordenadoria de Serviços de Saúde INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA Seção Médica de Valvopatias	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
FICHA PRÉ-OPERATÓRIA	
NOME: _____	DATA: ____/____/____
IDADE: _____	PROFISSÃO: _____ RG: _____
ANTECEDENTES FAMILIARES	
• Doença Arterial Coronária? ☐ Sim ☐ Não	• Hipertensão? ☐ Sim ☐ Não
• Diabetes? ☐ Sim ☐ Não	• Obesidade? ☐ Sim ☐ Não
ANTECEDENTES PESSOAIS	
• Doença de Chagas? ☐ Sim ☐ Não	• Febre Reumática? ☐ Sim ☐ Não
• Infarto do miocárdio? ☐ Sim ☐ Não	• Doença coronária? ☐ Sim ☐ Não
• Outros? ☐ Sim ☐ Não	
• Tabagismo: ☐ Ex-Fumante	☐ Fumante Atual? ☐ Nunca Fumou
• Ingesta de álcool: ☐ Social	☐ Regular ☐ Ex-etilista
ANAMNESE: _____ _____ _____ _____ _____ _____ _____	
ÚLTIMO ECO: _____ _____ _____ _____ _____	
MEDICAÇÃO EM USO: _____ _____ _____ _____	
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 • Ibirapuera • São Paulo – SP • CEP: 04012-909 • Fone: (11) 5085 6000	
FORM 002VALV Out/09 rev. 1 Fm	

6.3 ANEXO C (Continuação) – Ficha de Avaliação Clínica da Seção Médica de Valvopatias

EXAME FÍSICO:

ESTADO GERAL: _____ PESO: _____ ALTURA: _____

ESTASE JUGULAR: _____ CARÓTIDAS: _____ PULSOS: _____

PRECORDIO E AUSCULTA: _____

PULMÕES: _____ FÍGADO: _____

EDEMA: _____ BAÇO: _____

FC: _____ PA: _____ RC: _____

CLASSE FUNCIONAL: _____

ECG: _____

RAIO X: _____

DIAGNÓSTICO: _____

COMENTÁRIOS: _____

MEDICAÇÃO: _____

CONDUTA: _____

São Paulo, ____ de ____ de ____.

Assinatura e Carimbo do Médico

6.3 ANEXO C (Continuação) – Ficha de Avaliação Clínica da Seção Médica de Valvopatias

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Coordenadoria de Serviços de Saúde
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA

Nome do Paciente: _____ Reg.: _____

Endereço: _____

Data da cirurgia: ____/____/____ Pós-operatório de: ____ anos e ____ meses

Diagnóstico Cirúrgico: _____

Tipo cirurgia: _____

1 – Alteração dos hábitos:

Fumo: _____

Álcool: _____

Atividade física: _____

Ocupação profissional: _____

Stress: _____

Tipo de alimentação: _____

2 – Anamnese:

☐ Dispnéia de esforço	☐ Disp. parox. noturna	☐ Tosse	☐ Cianose
☐ Edema agudo do pulmão	☐ Cefaléia	☐ Tonturas	☐ Desmaios
☐ Angina	☐ Edema de membros	☐ Escarro hemoptóico	☐ Tromboembolismo
☐ Infarto miocárdio	☐ Infarto pulmonar	☐ Outros: _____	

Medicamentos em uso: _____

6.3 ANEXO C (Continuação) – Ficha de Avaliação Clínica da Seção Médica de Valvopatias

3 - Anamnese: _____ Peso: _____ Altura: _____

Estado geral: _____ Cianose: _____

Aorta: _____ Carótidas: _____

Estase jugular: _____ Pulsos periféricos: _____

Exame do coração: _____

Pulmões: _____ Fígado: _____

Baço: _____ Edema: _____

F.C.: _____ P.A.: _____ R.C.: _____

4 - Grupo funcional: _____

5 - ECG: _____

6 - RX: _____

7 - Diagnóstico Clínico: _____

8 - Diagnóstico Hemodinâmico: _____

9 - Terapêutica: _____

10 - Conclusões e Comentários: _____

11 - Conduta: _____

São Paulo, _____ de _____ de _____

ASSINATURA DO MÉDICO

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Grinberg M, Tarasoutchi F, Sampaio RO. Roadmap for resolution of valvular heart disease (Resolva). *Arq Bras Cardiol*.2011;97:e86-90.
2. Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52:1279-92.
3. Katz M, Tarasoutchi F, Grinberg M. [Severe aortic stenosis in asymptomatic patients: the dilemma of clinical versus surgical treatment]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:541-6.
4. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J. Am. Coll. Cardiol*.1993;21:1220-5.
5. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac* .2012;42:S1-44.

6. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1-23;101-2.
7. Ross J Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circ Res.*1968;38:61-7.
8. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circ Res.*1997;95:2262-70.
9. Brinkman WT, Mack MJ. Transcatheter cardiac valve interventions. *Surg Clin North Am.* 2009;89:951-66.
10. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.*2008;29:1463-70.
11. Puri R, Rodes-Cabau J. Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Revolution in Evolution. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9:364-6.

12. Goncalves A, Marcos-Alberca P, Zamorano JL. Echocardiography: guidance during valve implantation. *EuroIntervention*. 2010;6 Suppl G:G14-9.
13. Cerillo AG, Mariani M, Berti S, Glauber M. Sizing the aortic annulus. *AnnThorac Cardiovasc Surg*. 2012;1:245-56.
14. Zamorano JL, Badano LP, Bruce C, Chan KL, Goncalves A, Hahn RT, et al. EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:937-65.
15. Le Bihan DCS, Souza TMO, Cintra RA, Barreto RBM, Assef JE. Importância da Ecocardiografia no Tratamento Percutâneo das Valvopatias. In: Silva CES. *Ecocardiografia: Princípios e Aplicações Clínicas*. Rio de Janeiro: Revinter; 2012. Cap. 4. p.17-31.
16. Lluberas S, Abizaid A, Siqueira D, Ramos A, Costa Jr JR, Arrais M, et al. Initial experience of two national centers in transcatheter aortic prosthesis implantation. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:336-44.
17. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;49:1903-14.

18. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *J Am Soc Echocardiog.*2000;1:154-70.
19. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ. Res.*1973;33:233-43.
20. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial *strain* by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.*2000;102:1158-64.
21. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional *strain* imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiog.*2007;20:234-43.
22. Kearney LG, Lu K, Ord M, Patel SK, Profitis K, Matalanis G, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*2012;13:827-33.
23. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. *Strain* and *strain* rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5:133-48.

24. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:1401-13.

25. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Pierard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation.* 2009;120:69-75.

26. Gelsomino S, Luca F, Parise O, Lorusso R, Rao CM, Vizzardi E, et al. Longitudinal *strain* predicts left ventricular mass regression after aortic valve replacement for severe aortic stenosis and preserved left ventricular function. *Heart Vessels.* 2013;28:775-84.

27. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:414-9.

28. Ng AC, Delgado V, Bertini M, Antoni ML, van Bommel RJ, van Rijnsoever EP, et al. Alterations in multidirectional myocardial functions in patients with aortic stenosis and preserved ejection fraction: a two-dimensional speckle tracking analysis. *Eur Heart J.* 2011;32:1542-50.

29. Wang B, Chen H, Shu X, Hong T, Lai H, Wang C, et al. Emerging role of echocardiographic *strain/strain* rate imaging and twist in systolic function evaluation and operative procedure in patients with aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17:384-91.

30. Miyazaki S, Daimon M, Miyazaki T, Onishi Y, Koiso Y, Nishizaki Y, et al. Global longitudinal strain in relation to the severity of aortic stenosis: a twodimensional speckle-tracking study. *Echocardiography*. 2011;28:703-8.

31. Carasso S, Cohen O, Mutlak D, Adler Z, Lessick J, Reisner SA, et al. Differential effects of afterload on left ventricular long- and short-axis function: insights from a clinical model of patients with aortic valve stenosis undergoing aortic valve replacement. *Am. Heart J*. 2009;158:540-5.

32. Bauer F, Mghaieth F, Dervaux N, Donal E, Derumeaux G, Cribier A, et al. Preoperative tissue Doppler imaging differentiates beneficial from detrimental left ventricular hypertrophy in patients with surgical aortic stenosis. A postoperative morbidity study. *Heart*. 2008;94:1440-5.

33. Delgado V, Tops LF, van Bommel RJ, van der Kley F, Marsan NA, Klautz RJ, et al. *Strain* analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 2009;30:3037-47.

34. Marechaux S, Carpentier E, Six-Carpentier M, Asseman P, LeJemtel TH, Jude B, et al. Impact of valvulo arterial impedance on left ventricular longitudinal deformation in patients with aortic valve stenosis and preserved ejection fraction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103:227-35.

35. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart*.2010;96:1364-71.
36. Bartko PE, Heinze G, Graf S, Clavel MA, Khorsand A, Bergler-Klein J, et al. Two-dimensional strain for the assessment of left ventricular function in low flow-low gradient aortic stenosis, relationship to hemodynamics, and outcome: a substudy of the multicenter TOPAS study. *Circ Cardiovasc Imaging*.2013;6:268-76.
37. Schattke S, Baldenhofer G, Prauka I, Zhang K, Laule M, Stangl V, et al. Acute regional improvement of myocardial function after interventional transfemoral aortic valve replacement in aortic stenosis: a speckle tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*.2012;10:15.
38. Giannini C, Petronio AS, Talini E, De Carlo M, Guarracino F, Grazia M, et al. Early and late improvement of global and regional left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: an echocardiographic study. *Am J Cardiovasc Dis*.2011;1:264-73.
39. Logstrup BB, Andersen HR, Thuesen L, Christiansen EH, Terp K, Klaaborg KE, et al. Left ventricular global systolic longitudinal deformation and prognosis 1 year after femoral and apical transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*.2013;26:246-54.

40. D'Andrea A, Padalino R, Cocchia R, Di Palma E, Riegler L, Scarafio R, et al. Effects of transcatheter aortic valve implantation on left ventricular and left atrial morphology and function. *Echocardiography*. 2015;32:928-36.

41. Maayan K, Simon B, Yan T, Yigal A, Ofer H, Eyal BA, et al. Predictors of improvement in diastolic function after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;12:17-23.

42. Dobson LE, Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Swoboda PP, Erhayem B, et al. Acute reverse remodelling after transcatheter aortic valve implantation: A link between myocardial fibrosis and left ventricular mass regression. *Can J Cardiol*. 2016;32:1411-8.

43. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Pineiro DJ, Sanchez CR, Bacelar AC, et al. [Brazilian Guidelines for Valve Disease - SBC 2011 / I Guideline Inter-American Valve Disease - 2011 SIAC]. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:1-67.

44. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J*. 2012;33:2403-18.

45. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Munoz-Garcia AJ, Bouleti C, Tamburino C, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors of advanced heart failure and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:437-48.

46. Altman DG. *Statistics in medical journals*. Stat. Med. 1982;1:59-71.

47. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential medical statistics*. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.

48. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivan RX. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley; 2000.

49. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: a self-learning text*. New York: Springer; 1996.

50. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013;62:e147-239.

51. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63:2889-934.

52. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57:2037-114.

53. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:2020-45.

54. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.

55. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with

acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870-947.

56. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract*. 2015;21 Suppl 1:1-87.

57. Rieger-Reyes C, Garcia-Tirado FJ, Rubio-Galan FJ, Marin-Trigo JM. Classification of chronic obstructive pulmonary disease severity according to the new Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 guidelines: COPD assessment test versus modified Medical Research Council scale. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:129-34.

58. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39 e14.

59. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking

echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.*2015;28:183-93.

60. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J. Am. Coll. Cardiol.*2008;52:1834-43.

61. 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;29:277-314.

62. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.*2003;16:777-802.

63. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.*2010;11:223-44.

64. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:307-32.
65. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation.* 1996;94:2138-45.
66. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:185-91.
67. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol. Bull.* 1979;86:420-8.
68. Schafer U, Conradi L, Diemert P, Deuschl F, Schofer N, Seiffert M, et al. Symetis ACURATE TAVI: review of the technology, developments and current data with this self-expanding transcatheter heart valve. *Minerva Cardioangiol.* 2015;63:359-69.