RAFAEL MODESTO FERNANDES

**Correlação entre o *strain* bidimensional do átrio esquerdo
com os desfechos clínicos da síndrome coronariana aguda
sem supradesnivelamento do segmento ST**

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. Ari Timerman

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Rafael Modesto

Correlação entre o *strain* bidimensional do átrio esquerdo com os desfechos clínicos da síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST/Rafael Modesto Fernandes. -- 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. Ari Timerman

Descritores: 1. Síndrome Coronariana Aguda. 2. Átrio Esquerdo. 3. Ecocardiografia. 4. *Strain* Bidimensional

USP/IDPC/Biblioteca/69/17

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

Aos meus pais, Normando Macedo Fernandes (*in memorian*) e Rita
de Cassia Modesto Fernandes, pelo carinho e amor. Sempre grandes
incentivadores e a base para que tudo isso se tornasse possível.

Aos meus irmãos Berta e Normando, pelo carinho, pelo
companheirismo e pela compreensão sempre.

A minha esposa, Viviane Dias Fernandes, pelo amor, pelo
companheirismo e pelo incentivo na realização desse sonho.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que, em 2010, me acolheu e me proporcionou o ingresso na vida da Cardiologia e Ecocardiografia, e que, em todos os momentos, me incentivou para a atividade científica.

Aos pacientes que aceitaram fazer parte deste estudo, os quais são parte fundamental do nosso conhecimento e do aperfeiçoamento da nossa conduta médica.

A toda equipe do pronto-socorro, em especial, à Dra. Elizabete Silva dos Santos, que me acolheu e me ajudou a desenvolver esse projeto.

A Universidade de São Paulo, que me recebeu como pós-graduando e me deu a oportunidade de concretizar este sonho.

Ao meu orientador Dr. Ari Timerman, pelo incentivo à realização da pós-graduação, à busca do conhecimento e ao aperfeiçoamento científico; minha gratidão e meu respeito.

Aos colegas Dr. Jorge Eduardo Assef, Dr. David Le Bihan, e Dr. Rodrigo Bellio de Matos Barretto; pelos ensinamentos e pela valiosa contribuição à iniciação científica. Agradeço, em particular, ao Dr. David Le Bihan, pela amizade, dedicação e ajuda constante em todas as etapas desta tese.

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

A todos os funcionários da seção de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, que sempre estiveram dispostos a ajudar, com bom humor e amizade, em especial, à Martinha, por estar sempre disposta a colaborar.

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer”.

Albert Einstein

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Aspectos gerais	2
1.2 Síndrome coronariana aguda	3
1.2.1 Fisiopatologia.....	5
1.2.2 Modelos de estratificação de risco	7
1.2.3 Ecocardiografia na SCA	12
1.3 Átrio esquerdo	14
1.3.1 Anatomia.....	14
1.3.2 Fisiopatologia.....	14
1.3.3 Avaliação da função atrial esquerda.....	16
1.3.4 Aplicabilidade clínica	21
2 HIPÓTESE.....	24
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo primário	26
3.2 Objetivos secundários.....	26
4 MÉTODOS.....	28
4.1 Tipo de estudo	28
4.2 População alvo.....	28
4.3 Critérios de inclusão	28
4.4 Critérios de exclusão.....	29
4.5 Desenho do estudo.....	29
4.6 Variáveis analisadas	31
4.6.1 Dados clínicos.....	31

4.6.2 Eletrocardiografia	32
4.6.3 Exames laboratoriais	33
4.6.4 Cinecoronariografia	34
4.6.5 Análise ecocardiográfica.....	34
4.7 Desfechos clínicos e seguimento	37
4.8 Análise estatística.....	38
4.9 Aspectos éticos	40
5 RESULTADOS	42
5.1 Determinação final da amostra	42
5.2 Características basais	43
5.3 Dados da cinecoronariografia	46
5.4 Dados ecocardiográficos	47
5.5 Seguimento	49
5.6 Desfecho primário	50
5.6.1 Análise univariada	50
5.6.2 Análise multivariada	53
5.7 Desfecho combinado 1.....	55
5.7.1 Análise univariada	55
5.7.2 Análise multivariada	58
5.8 Desfecho combinado 2.....	61
5.8.1 Análise univariada	61
5.8.2 Análise multivariada	64
5.9 Desfechos combinados 3.....	66
5.9.1 Análise univariada	66
5.9.2 Análise multivariada	69
5.10 Óbito.....	71
5.10.1 Análise univariada	71
5.10.2 Análise multivariada	74
5.11 <i>Cut off</i> para os <i>strains</i> do AE	75
5.12 Correlação entre as variáveis de função atrial com outras variáveis	79
5.13 <i>C statistic</i> dos escores prognósticos de SCA.....	80
5.14 Curva <i>ROC</i> dos <i>strains</i> para os desfechos em 1 ano	84
5.15 Reprodutibilidade das medidas de strain atrial	87

6 DISCUSSÃO	90
6.1 Aspectos gerais	90
6.2 Variáveis clínicas	93
6.3 Variáveis ecocardiográficas	95
6.3.1 Avaliação do ventrículo esquerdo	95
6.3.2 Avaliação do AE	97
6.3.2.1 Parâmetros convencionais do AE	97
6.3.2.2 <i>Strain</i> atrial esquerdo	99
6.4 Correlação do <i>strain</i> atrial esquerdo com os escores de risco cardiovascular	104
6.5 Correlação do <i>strain</i> atrial esquerdo com a lesão coronária	105
7 LIMITAÇÕES	108
8 CONCLUSÕES	110
9 ANEXOS	112
9.1 Anexo A- Termo de consentimento livre e esclarecido	112
9.2 Anexo B- Formulário de coleta de dados	116
9.3 Anexo C- <i>Check list</i> das imagens ecocardiográficas	118
9.4 Anexo D- Certificado da aprovação do Comitê de Ética	120
9.5 Anexo E- Emenda aprovada em 02/2015 pelo Comitê de Ética	122
9.6 Anexo F- Emenda aprovada em 11/2016 pelo Comitê de Ética	124
10 REFERÊNCIAS	127

LISTA DE ABREVIATURAS

AE –	Átrio esquerdo
AI –	Angina instável
Arev-	Onda atrial reversa do fluxo da veia pulmonar
AVC-	Acidente vascular cerebral
BRA-	Bloqueador do receptor de angiotensina
CRM –	cirurgia de revascularização miocárdica
DAC -	Doença arterial coronariana
DCV –	Doenças cardiovasculares
DM-	Diabetes <i>mellitus</i>
ECG –	Eletrocardiograma
FEAE-	Fração de esvaziamento do átrio esquerdo
FEVE-	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS-	Hipertensão arterial sistêmica
HR-	<i>hazard ratio</i>
IAM –	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST –	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
IAMSSST –	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
IC-	Intervalo de confiança
ICC-	Insuficiência cardíaca congestiva
IDPC-	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
IECA-	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC-	índice de massa corpórea
IMVE-	índice de massa do ventrículo esquerdo
MBNM –	Marcadores biológicos de necrose miocárdica
PAE –	Pressão do átrio esquerdo
ROC -	<i>Receiver Operating Characteristic</i>

SAE-	<i>Strain</i> global do átrio esquerdo
SAE _a -	Valor do <i>strain</i> do AE referente à onda p do eletrocardiograma
SAE _{CD} -	<i>Strain</i> global do AE de conduto
SAE _{CT} -	<i>Strain</i> global do AE de contração
SAE _R -	<i>Strain</i> global do AE de reservatório
SAE _S -	Valor do pico positivo da curva do <i>strain</i> do AE
SC-	Superfície corpórea
SCA –	Síndrome coronariana aguda
SCASSST–	Síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST
STE –	<i>Speckle Tracking Echocardiography</i>
TDE-	Tempo de desaceleração da onda E
VAE –	Volume do átrio esquerdo
VAEmáx-	Volume do átrio esquerdo máximo
VAEmín-	Volume do átrio esquerdo mínimo
VAEpre-	Volume do átrio esquerdo pré-onda p
VE –	Ventrículo esquerdo
VTI –	Integral velocidade tempo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
$\geq$	maior ou igual
$\leq$	menor ou igual
$<$	menor que
$>$	maior que
$\pm$	mais ou menos
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
cm ²	centímetro quadrado
g	grama
g/dL	gramas por decilitros
g/m ²	grama por metro quadrado
Kg	quilograma
m	metro
m/s	metro por segundo
m ²	metro quadrado
mg	miligrama
min	minutos
ml	mililitro
mmHg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
mV	milivolts
ng/ml	nanogramas por mililitro
°	graus
p	nível descritivo de probabilidade do teste
qps	quadros por segundo

r	coeficiente de correlação
s	segundo
ug/L	microgramas por litro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma diagnóstico da síndrome coronariana aguda	4
Figura 2 -	Fisiopatologia da síndrome coronariana aguda. Secção longitudinal e transversal de uma artéria coronária demonstrando a aterogênese e a instabilidade da placa ao longo do tempo.....	7
Figura 3 -	Calculadora eletrônica disponibilizada para o cálculo da probabilidade de desfechos adversos de acordo com os dados de admissão do paciente ¹⁸	11
Figura 4 -	Escore de risco Dante Pazzanese e namograma para a probabilidade do evento de morte ou (re)infarto em 30 dias....	12
Figura 5 -	Doppler pulsátil no topo das cúspides da valva mitral	17
Figura 6 -	Fluxo da veia pulmonar superior direita obtido pelo ecocardiograma transtorácico.....	18
Figura 7 -	Curva de variação volumétrica do átrio esquerdo ao longo do ciclo cardíaco obtida por meio da ecografia tridimensional.....	19
Figura 8 -	<i>Strain</i> do átrio esquerdo por meio da técnica de STE ³⁵ . Para fins de análise, a curva que representa a média do <i>strain</i> de 6 segmentos do AE é utilizada	21
Figura 9 -	Fluxograma da pesquisa.....	30
Figura 10 -	Fluxograma da população estudada.....	42
Figura 11 -	Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho primário .	51
Figura 12 -	Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho combinado 1	56
Figura 13 -	Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho combinado 2.....	62
Figura 14 -	Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho combinado 3.....	67
Figura 15 -	Variáveis categóricas mais associadas ao óbito.....	72

Figura 16 -	Curvas de Kaplan-Meier com o <i>cut off</i> do <i>strain</i> de reservatório do AE para cada desfecho.....	76
Figura 17 -	Curvas de Kaplan-Meier com o <i>cut off</i> do <i>strain</i> de conduto do AE para cada desfecho.....	77
Figura 18 -	Curvas de Kaplan-Meier com o <i>cut off</i> do <i>strain</i> de contração do AE para cada desfecho.....	78
Figura 19 -	Curva ROC do <i>strain</i> de reservatório do AE para todos os desfechos	85
Figura 20 -	Curva ROC do <i>strain</i> de conduto do AE para todos os desfechos	86
Figura 21 -	Curva ROC do <i>strain</i> de contração do AE para todos os desfechos.	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Terceira definição universal de infarto agudo do miocárdio ¹²	5
Tabela 2 -	Causas de isquemia miocárdica no contexto de uma síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST ¹⁰	6
Tabela 3 -	Escore de risco Braunwald para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST	8
Tabela 4 -	Escore de risco TIMI para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST ¹⁷	9
Tabela 5 -	Dados demográficos da população total.....	44
Tabela 6 –	Dados clínicos da admissão da população geral.....	45
Tabela 7 -	Escore de risco cardiovascular da população geral na admissão.	45
Tabela 8 -	Dados da cinecoronariografia da população geral.....	46
Tabela 9 -	Dados ecocardiográficos da população geral.....	47
Tabela 10 -	Desfechos clínicos em até um ano de seguimento.....	49
Tabela 11 -	Causa dos óbitos em até 1 ano de seguimento	50
Tabela 12 -	Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho primário.	52
Tabela 13 -	Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de reservatório para o desfecho primário.	53
Tabela 14 -	Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de conduto para o desfecho primário.	54
Tabela 15 -	Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de contração para o desfecho primário.	54
Tabela 16 -	Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho combinado 1.....	57

Tabela 17 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de reservatório para o desfecho combinado 1.....	59
Tabela 18 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de conduto para o desfecho combinado 1.....	60
Tabela 19 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de contração para o desfecho combinado 1.....	60
Tabela 20 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho combinado 2.....	63
Tabela 21 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de reservatório para o desfecho combinado 2.....	64
Tabela 22 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de conduto para o desfecho combinado 2.....	65
Tabela 23 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de contração para o desfecho combinado 2.....	65
Tabela 24 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho combinado 3.....	68
Tabela 25 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de reservatório para o desfecho combinado 3.....	69
Tabela 26 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de conduto para o desfecho combinado 3.....	70
Tabela 27 - Modelos da análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de contração para o desfecho combinado 3.....	71
Tabela 28 - Variáveis quantitativas relacionadas a óbito.....	73
Tabela 29 - Modelo de análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de reservatório para óbito.....	74
Tabela 30 - Modelo de análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de conduto para óbito.....	74
Tabela 31 – Modelo de análise multivariada com o <i>strain</i> global do AE de contração para óbito.....	75
Tabela 32 - Correlação com as variáveis de função atrial esquerda pelo método de <i>Spearman</i>	79
Tabela 33 - <i>C statistic</i> para o desfecho primário.....	80
Tabela 34 - <i>C statistic</i> para Óbito.....	81

Tabela 35 - <i>C statistic</i> para o desfecho combinado 1.	82
Tabela 36 - <i>C statistic</i> para o desfecho combinado 2.	83
Tabela 37 - <i>C statistic</i> para o desfecho combinado 3.	84

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Risco de desfecho em 14 dias de acordo com a pontuação obtida no escore TIMI.....	10
Gráfico 2 - Relação pressão-volume do átrio esquerdo no ciclo cardíaco.	16
Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho primário.	50
Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado 1.....	55
Gráfico 5 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado 2.....	61
Gráfico 6 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado 3.....	66
Gráfico 7 - Curva de Kaplan-Meier para Óbito.	72

RESUMO

Fernandes RM. *Correlação entre o strain bidimensional do átrio esquerdo com os desfechos clínicos da síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST* [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: A disfunção atrial esquerda está associada a pior prognóstico em diversas situações clínicas. O método de *strain* bidimensional do átrio esquerdo permite avaliar de forma direta todas as fases da função atrial. Pouco se conhece sobre o comportamento das fases da função atrial esquerda em pacientes com síndrome coronariana aguda. O objetivo desse estudo foi correlacionar as funções de reservatório, conduto e contração do átrio esquerdo com desfechos adversos cardiovasculares em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

Método: Esse estudo recrutou prospectivamente 109 pacientes com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST e de angina instável de risco moderado ou alto pelo escore GRACE para realização de ecocardiograma nas primeiras 72 horas. A função atrial foi avaliada por parâmetros ecocardiográficos convencionais e pelo *strain* bidimensional obtido pela média das janelas apicais 2 e 4 câmaras. O desfecho primário foi avaliado em até um ano de seguimento e foi composto pelos seguintes eventos adversos: óbito, insuficiência cardíaca nova, nova internação por síndrome coronariana aguda ou por insuficiência cardíaca, angina estável com necessidade de nova intervenção coronariana, arritmia (fibrilação atrial ou taquicardia ventricular) e acidente vascular cerebral. Os desfechos secundários foram os combinados desses eventos.

Resultados: As médias do *strain* de reservatório, conduto e contração foram de $25\% \pm 8$, $12\% \pm 5$ e $12\% \pm 4$, respectivamente. O desfecho primário teve uma incidência de 31,8% em até um ano e apresentou uma correlação significativa com o *strain* de reservatório (HR= 0,92; IC95% 0,88-0,96; $p<0,001$), de conduto (HR= 0,87; IC95% 0,81-0,94; $p<0,001$) e de contração (HR= 0,90; IC95% 0,84-0,98; $p=0,011$). Análise multivariada envolvendo variáveis clínicas e as de função atrial esquerda demonstraram que o *strain* de reservatório ($p=0,03$) e de conduto ($p=0,046$) se mantiveram significativos como preditores do desfecho primário. O *strain* de conduto se manteve significativo no desfecho combinado de óbito e insuficiência cardíaca (HR= 0,82; IC95% 0,74-0,91;

$p < 0,001$) mesmo após análise multivariada com parâmetros clínicos ($p < 0,001$) e ecocardiográficos ($p = 0,049$). **Conclusão:** A avaliação da função atrial esquerda por meio do *strain* bidimensional se correlacionou significativamente com desfechos adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda sem elevação do segmento ST. O *strain* de reservatório e de conduto foram marcadores prognósticos independentes para o desfecho primário quando comparados às variáveis clínicas. Já para o desfecho combinado de óbito e insuficiência cardíaca, o *strain* de conduto foi um preditor independente mesmo após ajustado para variáveis clínicas e ecocardiográficas.

Descritores: Síndrome Coronariana Aguda; Átrio Esquerdo; Ecocardiografia; *Strain* Bidimensional.

SUMMARY

Fernandes RM. *Correlation between the left atrial strain by two-dimensional speckle tracking and the clinical outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome* [Thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology - Entity linked to the University of Sao Paulo, 2017.

Background: Left atrial dysfunction is associated with worse prognosis in several clinical situations. The left atrial two-dimensional strain method allows direct evaluation of all phases of atrial function. There are few studies on the behavior of the various stages of left atrial function in patients with acute coronary syndrome. The aim of this study was to correlate the functions of reservoir, conduit and contraction of the left atrium with adverse cardiovascular outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome.

Method: This study prospectively recruited 109 patients with a non-ST-segment elevation myocardial infarction and unstable angina with moderate or high risk by GRACE score and echocardiography parameters were collected within the first 72 hours of admission. The atrial function was evaluated by conventional echocardiographic parameters and the two-dimensional strain obtained by the mean of the apical two- and four-chamber views. The primary endpoint was assessed during the 1 year follow-up period and was composed of these adverse events: death, heart failure, rehospitalization for acute coronary syndrome or heart failure, stable angina requiring new coronary intervention, arrhythmia (atrial fibrillation or ventricular tachycardia) and stroke.

Secondary outcomes were those combined for these events. **Results:** The means of reservoir, conduit and contraction strain were $25\% \pm 8$, $12\% \pm 5$ and $12\% \pm 4$, respectively. The primary endpoint occurred in 31.8% patients during the 1 year follow-up period and had a statistically significant correlation with the reservoir strain (HR = 0.92, 95% CI: 0.88-0.96, $p < 0.001$), conduit strain (HR = 0.87, 95% CI: 0.81-0.94, $p < 0.001$) and contraction strain (HR = 0.90, 95% CI: 0.84-0.98, $p = 0.011$). Multivariate analysis involving clinical variables and left atrial function showed that the reservoir strain ($p = 0.03$) and conduit ($p = 0.046$) were independent predictors of endpoint primary. The conduit strain were statistically significant in the combined outcome of death and heart failure (HR = 0.82, 95% CI: 0.74-0.91, $p < 0.001$) even after multivariate analysis with clinical ($p < 0.001$) and echocardiography parameters ($p = 0.049$).

Conclusion: Evaluation of left atrial function by two-dimensional strain correlated significantly with adverse outcomes in patients with non-ST

elevation acute coronary syndrome. The reservoir and conduit strain were independent prognostic markers for the primary endpoint when compared to clinical parameters. For the combined outcome of death and heart failure, the conduit strain was an independent predictor even after adjusting for clinical and echocardiographic variables.

Descriptors: Acute Coronary Syndrome; Left atrium; Echocardiography; Two-dimensional Strain.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais

A incidência das Doenças Cardiovasculares (DCV) vem aumentando em paralelo com os fatores de risco associados. É a principal causa de morte em países desenvolvidos e em desenvolvimento segundo a Organização Mundial da Saúde, podendo ser explicado pela maior expectativa de vida e aumento da população idosa¹.

As DCV são responsáveis por 17 milhões de mortes no mundo a cada ano (30% do total) e esse número deve crescer para 23,6 milhões em 2030 segundo estimativas².

Pesquisas mostram que a taxa relativa de morte por DCV tem diminuído nos Estados Unidos (redução de 32,7% de 1999 a 2009). Esse fato pode ser explicado pelos avanços no tratamento e na prevenção da doença. Porém, com o crescimento dos fatores de risco e o envelhecimento populacional, a prevalência permaneceu alta causando consequências impactantes na sociedade³.

A doença arterial coronária (DAC) é a maior contribuinte para as DCV, sendo responsável por 7 milhões de mortes no mundo em 2010. Sua incidência e prevalência variam muito conforme a região geográfica, o sexo e a etnia⁴.

Nos Estados Unidos, a DAC sozinha é responsável por uma de cada sete mortes. Estimativas apontam que, a cada 34 segundos, um americano sofre um infarto agudo do miocárdio (IAM)⁵. No ano de 2009, por exemplo, 386.324 americanos morreram por DAC³.

No Brasil, a prevalência da DAC na população adulta está estimada entre 5% a 8%⁶. Em 2015, as DCV foram responsáveis por 1.047.953 internações no Brasil, sendo que 92.522 pessoas morreram por IAM⁷.

A DAC pode ser definida como condição caracterizada por anormalidades funcionais ou estruturais das artérias coronárias, resultando em diminuição da oferta de oxigênio para o miocárdio, que pode gerar isquemia miocárdica. Esta isquemia pode se manifestar na forma crônica (angina estável crônica) ou aguda. (denominada de SCA)⁸.

1.2 Síndrome coronariana aguda

Em 1923, Wearn descreveu a primeira série consecutiva de 19 pacientes com diagnóstico clínico-patológico de IAM. Cinco anos após, Parkinson e Bedford relataram sua experiência com o uso de morfina no alívio da dor, em uma série de 100 pacientes. Nesta época, o tratamento e as ferramentas diagnósticas ainda eram escassas⁹.

Em 1929, Samuel Levine editava o primeiro livro voltado exclusivamente ao tema. Nele, se descrevia a frequência e o risco das arritmias e a importância de sua detecção precoce. O sinal de Levine é tido, ainda hoje, como uma importante ferramenta semiológica⁹.

Na década de 50, o IAM já era considerado a maior causa de morte nos países desenvolvidos e um grande problema de saúde pública⁹.

A SCA constitui a manifestação aguda da isquemia miocárdica caracterizada clinicamente por dor torácica associada ou não com alterações eletrocardiográficas e laboratoriais. Pode ser dividida em angina instável (AI), IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSSST) ou IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), Figura 1¹⁰.

Figura 1 - Fluxograma diagnóstico da síndrome coronariana aguda.

ECG = eletrocardiograma; MBNM = marcadores biológicos de necrose miocárdica; IAMCSSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnívelamento do segmento ST; IAMSSSST = infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST; AI = angina instável.

A SCA sem supradesnívelamento do segmento ST (SCASSST) é mais frequente do que o IAMCSST. A incidência anual é de três por 1000 habitantes, mas varia entre os diversos países. A mortalidade varia nestas duas condições conforme o momento da doença. No período hospitalar, é maior naqueles com IAMCSST (7% vs. 3,5%); aos seis meses, são semelhantes em ambas as condições (12%-13%) e, em longo prazo, é maior naqueles com SCASSST¹¹.

O IAM pode ser diagnosticado de acordo com as manifestações clínicas, alterações eletrocardiográficas, pelo aumento dos marcadores biológicos de necrose miocárdica (MBNM), por exames de imagem ou por achados anatomopatológicos¹².

Em 2000, foi publicada a primeira definição universal de IAM em que foram determinados os critérios para o seu diagnóstico¹³. Em 2007, foi feita uma revisão em que foram enfatizadas as diferentes condições clínicas que

poderiam levar ao IAM¹⁴. Por fim, foi apresentada, em 2012, a terceira definição universal do IAM modificando, principalmente, os valores de corte para os infartos associados à intervenção coronariana percutânea e à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM), ver Tabela 1¹².

Tabela 1 - Terceira definição universal de infarto agudo do miocárdio¹².

Critérios para o diagnóstico

- 1) Elevação de MBNM (preferencialmente troponinas) acima do percentil 99 do limite superior da referência e, pelo menos, um dos seguintes itens:
 - a. Sintomas sugestivos de isquemia miocárdica;
 - b. Desenvolvimento de ondas Q no ECG;
 - c. Novas ou presumivelmente novas alterações no ECG do segmento ST, na onda T ou BRE novo;
 - d. Evidência em exame de imagem de nova alteração segmentar de contratilidade ou perda de miocárdio viável;
 - e. Identificação de trombo intracoronário por angiografia ou necropsia.
- 2) Infarto relacionado à intervenção coronariana percutânea:
 - a. Elevação de MBNM cinco vezes acima do percentil 99 do limite superior da referência;
- 3) Infarto relacionado à cirurgia de revascularização miocárdica:
 - a. Elevação de MBNM dez vezes acima do percentil 99 do limite superior da referência.

MBNM= marcadores biológicos de necrose miocárdica; ECG= eletrocardiograma; BRE= bloqueio de ramo esquerdo

1.2.1 Fisiopatologia

A SCA, por definição, é ocasionada pela isquemia miocárdica devido ao desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio. A necrose do miócito não ocorre de forma imediata após o início da isquemia. Isso irá depender da presença de circulação colateral, da sensibilidade dos miócitos à isquemia, da reserva miocárdica, e da demanda individual de oxigênio e nutrientes¹².

Diversas são as causas de isquemia miocárdica (Tabela 2). Porém, iremos nos ater à causa mais comum: a redução da perfusão miocárdica devido à obstrução da luz do vaso pela aterosclerose.

Tabela 2 - Causas de isquemia miocárdica no contexto de uma síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST¹⁰.

Causas
Trombo ou tromboembolismo, geralmente causada por ruptura da placa ou erosão da placa
Obstrução dinâmica (espasmo coronário ou vasoconstricção) de vasos coronários epicárdicos ou microvasculares
Obstrução mecânica progressiva do fluxo coronário
Inflamação arterial coronária
Angina instável secundária (sepse, anemia)
Dissecção da artéria coronária

Sabe-se que a aterosclerose se inicia precocemente na vida e, ao longo do tempo, é influenciada pela interação entre suscetibilidade genética e meio ambiente. Evidências científicas já associam risco cardiovascular com processo hipertensivo e aterosclerose acelerada na infância e na adolescência¹⁵.

Foram observadas lesões ateromatosas reversíveis (estrias gordurosas) na aorta de crianças de 10 anos de idade e nas artérias coronárias já na segunda década de vida. Relatórios semelhantes, como o *Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth* (PDAY), confirmaram a presença de placas ateromatosas em, aproximadamente, 15% dos indivíduos com 20 anos de idade¹⁵.

Apesar de diversos estudos e avanços no entendimento da aterogênese, ainda existem diversas lacunas a respeito do que levaria uma placa de ateroma a se instabilizar e desencadear uma SCA.

A teoria mais aceita é a da instabilidade da placa devido a um processo inflamatório, não infeccioso, que pode levar à expansão, ruptura ou erosão da placa associada à ativação da cascata de coagulação e trombogênese (Figura 2)¹⁰.

Figura 2 - Fisiopatologia da síndrome coronariana aguda. Secção longitudinal e transversal de uma artéria coronária demonstrando a aterogênese e a instabilidade da placa ao longo do tempo. (1) artéria normal; (2) acúmulo de lipídeos extracelulares na íntima; (3) progressão da lesão e evolução para o estágio fibrogorduroso; (4) aumento da expressão de procoagulantes e enfraquecimento da capa fibrosa; (5) ruptura ou erosão da capa fibrosa ativando a cascata de coagulação e a trombogênese; (6) reabsorção do trombo com acúmulo de colágeno e crescimento das células do músculo liso.¹⁰ A ruptura da placa pode determinar oclusão parcial ou total do vaso, em geral, evoluindo com quadro clínico de síndrome coronária aguda com ou sem elevação de ST, respectivamente.

1.2.2 Modelos de estratificação de risco

A complexidade da apresentação inicial da SCASSST torna indispensável a individualização de cada paciente. A arte de discernir os pacientes mais graves não é simples e diversos modelos para estratificação de risco foram criados.

Em 2000, as diretrizes americanas de SCASSST já adotavam o modelo de risco publicado por Braunwald. As variáveis utilizadas se relacionavam aos

dados da história clínica e exame físico, além de alterações no eletrocardiograma (ECG) e MBNM (Tabela 3). Os pacientes eram divididos em baixo, intermediário ou alto risco para eventos adversos¹⁰.

Tabela 3 - Escore de risco Braunwald para síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

Variável	Risco alto	Risco intermediário	Risco baixo
Achados	Pelo menos, uma das características abaixo deve estar presente.	Nenhuma das características de alto risco, mas com algumas das abaixo citadas.	Nenhuma característica de risco intermediário ou alto, mas com alguma das que se seguem.
História	Sintomas isquêmicos nas últimas 48 horas	Infarto prévio, doença cerebrovascular ou periférica, DM, cirurgia de RM e uso prévio de AAS	
	Idade > 75 anos	Idade de 70 a 75 anos	
Características da dor	Dor prolongada (>20 min) persistente em repouso	Dor prolongada (>20min) em repouso resolvida, mas com moderada ou alta probabilidade de DAC; angina em repouso (≤20min) aliviada espontaneamente ou com nitrato.	Novo episódio de angina classe III ou IV da CCS nas duas últimas semanas com moderada ou alta probabilidade de DAC.
Exame físico	Edema pulmonar, piora ou surgimento de sopro sistólico, estertores, hipotensão, bradicardia, taquicardia.		
ECG	Infradesnívelamento do SST ≥0,5mm (com ou sem angina), alteração dinâmica do SST, bloqueio de ramo novo, TV sustentada.	Inversão de onda T > 2mm, ondas Q patológicas	Normal ou não alterado durante a dor torácica.
MBNM	Moderadamente elevados (TnI ou TnT >0,1ng/mL)	Discretamente elevados (TnI ou TnT entre 0,03ng/mL e 0,1ng/mL)	Normal

ECG = eletrocardiograma; TV = taquicardia ventricular; TnI = troponina cardíaca I; TnT = troponina cardíaca T; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*; RM = revascularização miocárdica; AAS = ácido acetil salicílico; DAC = doença arterial coronariana; DM = Diabetes Mellitus; MBNM = marcadores biológicos de necrose miocárdica.

Desde esta época, a categorização precoce do risco dos pacientes na sala de emergência era considerada indicação Classe I. Portanto, os pacientes deveriam ser manejados de acordo com a sua categoria de risco¹⁶.

O escore TIMI¹⁷ foi desenvolvido pelo banco de dados do estudo TIMI 11b. Os desfechos analisados foram morte por todas as causas, IAM ou revascularização urgente no período de 14 dias. Após análise multivariada, foram identificadas 7 variáveis prognósticas descritas na Tabela 4. Cada variável conta um ponto, os pacientes de risco intermediário são aqueles com 3 ou 4 pontos. Acima disso, eram classificados como alto risco e, abaixo, como baixo risco. No Gráfico 1, é possível verificar a probabilidade dos desfechos adversos de acordo com a pontuação encontrada. A grande vantagem do escore TIMI é a praticidade do seu uso na sala de emergência.

Tabela 4 - Escore de risco TIMI para síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST¹⁷.

Variável	Pontos
Idade > 65 anos	1
Três ou mais fatores de risco para DAC	1
Lesão coronária significativa (estenose > 50%)	1
Uso prévio de AAS nos últimos 7 dias	1
Sintomas anginosos (mais de 2 episódios nas últimas 24 horas)	1
Desvio do segmento ST > 0,5mm	1
Elevação dos MBNM	1

DAC= doença arterial coronariana; AAS= ácido acetil salicílico; MBNM= marcadores biológicos de necrose miocárdica

Gráfico 1 - Risco de desfecho em 14 dias de acordo com a pontuação obtida no escore TIMI. Baixo risco = 0 a 2; Risco intermediário = 3 a 4; Alto risco = 5 a 7¹⁷.

Por meio de dados do registro GRACE, um modelo de estratificação mais complexo e acurado foi elaborado. O escore de risco GRACE utiliza as seguintes variáveis: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, classificação Killip, nível de creatinina sérica, desvio do segmento ST no ECG, elevação da troponina e parada cardiorrespiratória na admissão. Cada variável apresenta um peso diferente de acordo com o valor informado, categorizando os pacientes em baixo, intermediário ou alto risco para mortalidade hospitalar¹⁸. Estudos posteriores validaram seu uso em até 1 ano após o evento agudo coronário¹⁹.

Foi elaborada, pelos responsáveis pelo modelo, uma calculadora eletrônica, disponível em <http://gracescore.org/WebSite/WebVersion.aspx>, a fim de facilitar seu cálculo no contexto de uma SCA (Figura 3).

GRACE ACS Risk Model
Global Registry of Acute Coronary Events

At Admission (in-hospital/to 6 months) | At Discharge (to 6 months)

Age:

HR:

SBP:

Creat.:

CHF:

☐ Cardiac arrest at admission

☐ ST-segment deviation

☐ Elevated cardiac enzymes/markers

Probability of	Death	Death or MI
In-hospital	--	--
To 6 months	--	--

Calculator | Instructions | GRACE Info | References | Disclaimer

Figura 3 - Calculadora eletrônica disponibilizada para o cálculo da probabilidade de desfechos adversos de acordo com os dados de admissão do paciente¹⁸.

Recentemente, o Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) elaborou um escore de risco pela análise prospectiva de 1.027 pacientes com SCASSST admitidos no próprio pronto-socorro. Os desfechos determinados foram morte ou reinfarto em 30 dias. Pela análise de regressão logística múltipla, foram determinadas cinco variáveis de risco com diferentes pontuações dentro delas (Figura 4). A área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*) do escore de risco foi comparada à área sob a curva ROC da probabilidade do evento combinado em até 30 dias. O *C statistic* para a escala de pontuação foi de 0,74 (IC 0,67 - 0,81; $p < 0,001$), demonstrando uma boa acurácia para discriminar quem terá ou não o evento²⁰.

Figura 4 - Escore de risco Dante Pazzanese e nomograma para a probabilidade do evento de morte ou (re)infarto em 30 dias.

IECA = inibidor da enzima conversora de angiotensina; ECG = eletrocardiograma²⁰.

1.2.3 Ecocardiografia na SCA

A realização do ecocardiograma na fase aguda da SCASSST tem fundamental importância. Ajuda na complementação diagnóstica, fornece variáveis com conhecido valor prognóstico, avalia a extensão do infarto e pode detectar possíveis complicações, tais como insuficiência mitral e derrame pericárdico²¹⁻²⁵.

Os protocolos existentes para estratificação de risco dos pacientes com SCASSST são feitos para identificar aqueles de alto risco para eventos adversos. No entanto, todos os modelos se baseiam em dados clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais, não incluindo a avaliação de parâmetros ecocardiográficos^{17,18,20,26}.

A realização de ecocardiografia para avaliação diagnóstica da dor torácica tem indicação Classe IIa segundo a Diretriz Brasileira de SCASSST¹⁶. A presença de alteração segmentar da contratilidade miocárdica reforça o diagnóstico de infarto. Entretanto, um exame sem alterações não o descarta.

Em 1978, Heyndrickx *et al.* descreveram a sequência fisiopatológica da isquemia miocárdica. A cascata isquêmica é representada pelos seguintes eventos: heterogeneidade de perfusão, alteração metabólica, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), dissinergia regional, alterações do ECG, e, por fim, dor precordial²¹.

Na evolução dos pacientes com SCASSST, pode-se encontrar disfunção sistólica, diastólica, ambas ou nenhuma alteração ecocardiográfica. A disfunção diastólica, quando presente, é encontrada em fases mais precoces do IAM.

A disfunção sistólica do VE tem sido pesquisada por décadas e diversos estudos têm demonstrado uma associação com pior prognóstico²⁷. Fleischman *et al.* concluíram em seu estudo que a presença de disfunção ventricular esquerda e insuficiência mitral importante tiveram um risco relativo para eventos adversos de 3,8 e 2,4; respectivamente²⁸.

Por outro lado, a disfunção diastólica do VE vem tendo destaque nos últimos anos e alguns parâmetros, tais como a relação E/e', demonstraram ser importantes fatores prognósticos naqueles pacientes com IAMSSST²⁹.

O tempo de desaceleração da onda E (TDE) mitral ≤ 140 ms, outro parâmetro de avaliação diastólica, está associado a maior risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e morte por causa cardiovascular em pacientes com IAM³⁰.

A disfunção do átrio esquerdo (AE) foi relacionada a pior prognóstico nos pacientes com ICC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada, porém existem poucos trabalhos na literatura avaliando-o no contexto da SCA³¹.

1.3 Átrio esquerdo

1.3.1 Anatomia

O AE, em relação às câmaras cardíacas, é a estrutura que está situada mais posterior e superiormente. Possui relação direta com o esôfago, o nervo vago, a aorta torácica e o seio coronário. Suas paredes são muscularizadas. Porém, sua espessura não é uniforme, podendo variar de 1,2mm a 4,5mm; dependendo da localização. Apresentam cinco paredes anatômicas: superior, posterior, lateral esquerda, septo (ou medial) e anterior³².

Podem ser divididos de uma forma anatômico-funcional em componentes vestibular, venoso, septal e relacionado ao apêndice. Excetuando este último, todos os outros componentes não apresentam demarcações anatômicas bem definidas³³.

As veias pulmonares esquerdas estão localizadas mais superiores que as veias direitas e, através delas, o átrio recebe o sangue oxigenado provido dos pulmões. Já seu apêndice atrial é pequeno, estreito e de formato tubular³².

O componente septal é aquele que separa o AE do átrio direito. Sua parte anterior está intimamente relacionada com a raiz da aorta por meio do seio pericárdico transversos³³.

A região vestibular corresponde à menor área circunferencial do AE. É caracterizada por paredes finas e lisas acentuando esta característica quanto mais se aproxima da valva mitral. O anel mitral separa anatomicamente o músculo atrial da valva³³.

1.3.2 Fisiopatologia

O AE tem um papel fundamental para a manutenção da função cardíaca normal. Correlaciona-se, intimamente, com o funcionamento do VE, ambos trabalhando em harmonia³⁴.

Durante o ciclo cardíaco, o AE desempenha três funções básicas: função de reservatório (colecção do sangue das veias pulmonares que ocorre durante a sístole ventricular), função de conduto (passagem do sangue do AE para o VE na fase inicial da diástole) e função de contração (15% a 30% do enchimento do VE no final da diástole que ocorre por meio da contração do AE)³⁵.

O entendimento de como cada componente da função do AE interfere no desempenho do VE e na manutenção de um volume sistólico adequado é fundamental.

Durante a sístole ventricular e o período de relaxamento isovolumétrico, o AE exerce a função de reservatório. Nesse momento, o AE recebe o sangue arterial vindo das veias pulmonares devido ao gradiente pressórico formado entre esses dois territórios. Este gradiente sofre influência dos seguintes fatores: contração e relaxamento atrial, sístole do VE que desloca o anel mitral no sentido caudal, rigidez e complacência da câmara atrial, e sístole ventricular direita que contribui para o fluxo das veias pulmonares³⁶.

A função de conduto se relaciona com a fase diastólica de enchimento rápido do VE. Além de todo sangue já armazenado no AE, neste período, ocorre também uma transferência de sangue das veias pulmonares para o AE³⁶. O principal fator que influencia essa fase é o gradiente pressórico formado entre o AE e VE. Alteração no relaxamento do VE, por exemplo, afeta de forma substancial este gradiente.

Coincidindo com a última fase da diástole aparece a função de contração do AE, período este que contribui de forma significativa e efetiva para o débito cardíaco. A complacência do VE e a função sistólica do AE são os principais determinantes deste período. Em indivíduos normais, a contribuição relativa das funções de reservatório, de conduto e de contração é de, aproximadamente, 40%, 35% e 25%, respectivamente³⁶.

Para o entendimento fisiopatológico do AE, é importante compreender o comportamento entre as variáveis de volume e pressão do AE (PAE) ao longo do ciclo cardíaco (Gráfico 2). Com a contração atrial, a PAE aumenta, com diminuição do volume do átrio esquerdo (VAE), formando a alça A (função de

contração). Com o fechamento da valva mitral, inicia-se a sístole ventricular com diminuição da PAE e aumento do VAE (função de reservatório). Logo em seguida, o VAE e PAE aumentam rapidamente formando a porção ascendente da alça V. Com a abertura da valva mitral, o VAE e PAE caem rapidamente, formando a porção descendente da alça V, terminando o ciclo no ponto d (função de conduto)³⁷.

Gráfico 2 - Relação pressão-volume do átrio esquerdo no ciclo cardíaco. PAE = pressão do átrio esquerdo; VAE = volume do átrio esquerdo; fvm = fechamento da válvula mitral; avm = abertura da válvula mitral³⁷.

Após um fator estressor externo, o AE modifica-se estruturalmente com o intuito de manter a homeostase do funcionamento cardíaco. Este processo é chamado de remodelamento atrial e se expressa anatomicamente com aumento do volume intracavitário. O surgimento e o grau da disfunção do AE irão depender da intensidade e da duração deste fator estressor³⁸.

1.3.3 Avaliação da função atrial esquerda

A forma mais eficiente de avaliar a função do AE é por meio de medidas diretas de volume e pressão. Porém, diversos parâmetros ecocardiográficos podem ser utilizados para avaliar os componentes da função atrial³⁹.

O Doppler pulsátil do ecocardiograma permite a análise da velocidade do sangue em uma localização específica do coração. Quando colocado no topo das cúspides da valva mitral, é capaz de registrar as velocidades do influxo mitral (Figura 5). A onda E representa a fase de enchimento rápido do VE e a onda A se refere à fase de contração atrial. Estes parâmetros são, classicamente, utilizados para avaliação da função diastólica do VE^{40,41}. Porém, alguns estudos mostraram uma boa correlação entre o pico da velocidade e a integral velocidade tempo (VTI) da onda A com a função de contração do AE³⁴.

Figura 5 - Doppler pulsátil no topo das cúspides da valva mitral. E = onda E referente à fase de enchimento rápido; A = onda A da contração atrial⁴⁰.

As ondas sistólica (S), diastólica (D) e atrial reversa (Arev), obtidas pelo Doppler pulsátil da veia pulmonar, são reguladas pelas alterações que ocorrem na PAE ao longo do ciclo cardíaco (Figura 6).

Figura 6 - Fluxo da veia pulmonar superior direita obtido pelo ecocardiograma transtorácico. S = onda sistólica; D = onda diastólica; Arev = onda atrial reversa⁴⁰.

A onda S representa o período da sístole ventricular. As fases de aceleração e desaceleração da onda S são influenciadas pelo relaxamento e complacência atrial, respectivamente. Portanto, a onda S pode proporcionar informações importantes no que tange a função de reservatório do AE³⁶.

Durante a fase diastólica de enchimento rápido do VE, ocorre um fluxo anterógrado de sangue das veias pulmonares para o AE devido à queda pressórica desse. A onda D, que é registrada nesta fase, tem a velocidade de pico e a desaceleração semelhantes à onda E do influxo mitral e representa, basicamente, a função de conduto do AE³⁶.

Por fim, a onda Arev representa o fluxo retrógrado gerado pela contração do AE. De forma semelhante à onda A do influxo mitral, a onda Arev está intimamente relacionada à complacência do VE e à função de contração do AE³⁴.

Outra forma bastante utilizada para avaliar a função do AE é por meio da mensuração do VAE. Pode ser obtida de forma mais simples pelo modo bidimensional, utilizando-se o método da área-comprimento ou de Simpson modificado, nas janelas apicais de 2 e 4 câmaras⁴². O volume máximo do AE (VAEmáx), o volume mínimo (VAEmin) e o volume pré-onda p do ECG

(VAEpre) são as variáveis necessárias para calcular os três componentes da função atrial esquerda, conforme fórmulas abaixo³⁴.

$$\text{Fração de esvaziamento total} = \frac{VAE_{\max} - VAE_{\min}}{VAE_{\max}}$$

$$\text{Fração de esvaziamento passivo} = \frac{VAE_{\max} - VAE_{\text{pre}}}{VAE_{\max}}$$

$$\text{Fração de esvaziamento ativo} = \frac{VAE_{\text{pre}} - VAE_{\min}}{VAE_{\text{pre}}}$$

A mensuração do VAE por meio da técnica tridimensional⁴³ permitiu medir diretamente o VAE ao longo de todo o ciclo cardíaco, com excelente resolução temporal e maior acurácia quando comparado ao método bidimensional (Figura 7).

Figura 7 - Curva de variação volumétrica do átrio esquerdo ao longo do ciclo cardíaco obtida por meio da ecografia tridimensional. Vmáx = volume máximo do átrio esquerdo; Vmín = volume mínimo do átrio esquerdo; Vpre = volume pré-onda p do eletrocardiograma⁴³.

O Doppler tecidual é uma técnica ecocardiográfica que possibilita a obtenção das velocidades do músculo cardíaco em diferentes segmentos, utilizando-se amostras do Doppler pulsátil⁴⁴. Sua primeira publicação na ecocardiografia surgiu no ano de 1995 e, desde então, novas técnicas foram desenvolvidas.

O *strain* e o *strain rate* foram, inicialmente, desenvolvidos na Noruega e descritos, em 1973, por Mirsky e Parmley. Em termos gerais, *strain* representa a deformação de um tecido quando a ele é aplicada uma determinada força. Expressa o espessamento endocárdico e a capacidade contrátil dos segmentos miocárdicos, sendo representada em forma de porcentagem⁴⁴.

O *strain rate* é uma medida que fornece a diferença de velocidades entre dois pontos miocárdicos por unidade de tempo, representando a velocidade da deformação da fibra. Ele é definido pela fórmula: $(V2-V1)/d$, em que V2 e V1 são as velocidades de movimentação do miocárdio (cm/s) em dois pontos distintos e separados por uma distância “d” em centímetros⁴⁴.

O *strain* e *strain rate* podem ser obtidos por meio do Doppler tecidual ou pela técnica do *Speckle Tracking Echocardiography* (STE). Esse último mede a deformação miocárdica baseada na identificação de *speckles* (diferentes tonalidades de cinza do tecido miocárdico), de forma semelhante à ressonância magnética. A medida da deformidade miocárdica pelo STE é obtida por meio de uma técnica bidimensional. Apresenta diversas vantagens em relação ao modo tecidual, tais como independência do ângulo, melhor relação sinal-ruído e capacidade de mensurar qualquer vetor de contração. Porém, apresenta como limitações a necessidade de uma qualidade de imagem bidimensional boa. Além disso, é ruim para pacientes taquicárdicos⁴⁴.

Existem, atualmente, duas formas de medir a função do AE pela técnica de STE (Figura 8). A primeira toma como referência o QRS do ECG e mede o pico positivo do *strain* longitudinal atrial (correspondente à função de reservatório) e o *strain* no momento da contração atrial representada pela onda p no ECG. O segundo usa como referência a onda p do ECG obtendo o pico negativo do *strain* longitudinal atrial (correspondente à contração atrial), o pico positivo (associado à função de conduto) e a soma dos dois que corresponde à função de reservatório³⁵.

Figura 8 - *Strain* do átrio esquerdo por meio da técnica de STE³⁵. Para fins de análise, a curva que representa a média do *strain* de 6 segmentos do AE é utilizada. (A) Método utilizando a onda p como referência, (B) Método utilizando o QRS como referência.

SAE_{neg} = pico negativo associado à função de contração do AE (SAE_{CT}); SAE_{pos} = pico positivo referente à função de conduto do AE (SAE_{CD}); SAE_{total} = somatório dos dois picos e representa a função do reservatório do AE (SAE_R); SAE_s = pico positivo que representa o período da sístole ventricular e corresponde à SAE_R . SAE_a = ponto referente à onda p do eletrocardiograma e associa-se a SAE_{CT} . A SAE_{CD} , na figura B, é obtida por meio da diferença entre SAE_R e SAE_{CT} .

1.3.4 Aplicabilidade clínica

Muitos estudos têm demonstrado o poder prognóstico da disfunção do AE em prever o risco de fibrilação atrial, ICC e mortalidade nos mais variados contextos clínicos cardiovasculares.

Helle-Valle *et al.* concluíram que a função de reservatório do AE, calculado pelo STE, foi um importante fator prognóstico independente de morte ou necessidade de transplante cardíaco ($p=0,007$) numa coorte de 143 pacientes com miocardiopatia sintomática⁴⁵.

Caso *et al.* avaliaram a função atrial esquerda de 53 pacientes assintomáticos com estenose mitral reumática de grau moderado. A disfunção do AE foi um fator prognóstico de eventos adversos em 3 anos de seguimento, independentemente do VAE, da idade e da área da valva mitral⁴⁶.

A função do AE também tem sido utilizada para avaliar a manutenção do ritmo sinusal após ablação da fibrilação atrial. Di Salvo *et al.* analisaram o *strain* global do AE (SAE) de 65 pacientes com fibrilação atrial antes do procedimento de ablação. Os autores do estudo concluíram que aqueles

pacientes com valores de *strain* mais elevados tinham uma chance maior de permanecer em ritmo sinusal no período de até 9 meses após o procedimento⁴⁷.

A avaliação da função do AE no contexto da SCA tem sido pouco estudada. Liu *et al.* recrutaram 164 pacientes com SCASSST e avaliaram o fator prognóstico da disfunção do AE pela técnica de *strain*, obtido pelo Doppler tecidual. O desfecho primário foi um composto de mortalidade cardiovascular e/ou reospitalização por SCA ou ICC em até 6 meses da alta hospitalar. Os pacientes com disfunção do AE tiveram mais eventos cardíacos (30,9% vs 9,6%, $p < 0,01$). Mesmo após análise multivariada, a disfunção do AE foi um fator prognóstico independente de eventos cardiovasculares (razão de chance = 2,79, IC 95%: 1,07-7,3; $p = 0,04$)⁴⁸.

Um estudo recente feito por Mads *et al.* incluiu, prospectivamente, 843 pacientes com IAM que foram referenciados para realização de angiografia coronariana⁴⁹. Apenas 30% da amostra total era composta por pacientes com IAMSSST. O ecocardiograma foi realizado em até 48 horas da admissão do paciente no hospital de destino. O SAE, medido por meio do STE, associou-se significativamente com morte e reospitalização por ICC (HR = 0,88; IC 95% 0,85-0,90; $p < 0,001$) em um seguimento médio de 23 meses. Porém, quando ajustado para o *strain* longitudinal do VE, idade e VAEmáx, o SAE não se manteve um preditor independente dos desfechos primários analisados. Apesar do resultado encontrado, este estudo apresentava limitações importantes. O diagnóstico inicial dos pacientes era feito no serviço de origem e poderiam, a depender de cada caso, demorar até uma semana para serem transferidos para o serviço responsável pelo estudo, em que era realizado o ecocardiograma. Segundo, o ecocardiograma poderia ser feito após a intervenção coronariana, o que poderia prejudicar o achado de uma possível disfunção atrial de causa isquêmica.

Finalmente, devido à relevância clínica e ecocardiográfica do tema exposto, somado à escassez de trabalhos na literatura, nos motivamos a realizar um estudo para avaliar o valor prognóstico dos três componentes da função atrial em pacientes com SCASSST.

2 HIPÓTESE

A avaliação dos diversos componentes da função atrial esquerda, por meio do *strain* bidimensional derivado do STE, pode ser um fator prognóstico de eventos cardiovasculares e de mortalidade em pacientes com SCASSST.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

Correlacionar os diversos componentes da função do AE (reservatório, conduto e contração), analisados pelo *strain* bidimensional, com o desenvolvimento de desfechos adversos em pacientes com SCASSST.

3.2 Objetivos secundários

- Correlacionar parâmetros convencionais relacionados à função do AE e à função diastólica do VE com o desenvolvimento de desfechos adversos em pacientes com SCASSST;
- Correlacionar os componentes da função do AE (reservatório, conduto e contração), analisados pelo *strain* bidimensional, com a topografia da lesão coronária em pacientes com SCASSST;
- Avaliar o incremento do *c-statistic* dos escores prognósticos (GRACE, TIMI e escore Dante Pazzanese) quando associados aos componentes da função do AE, analisados pelo *strain* bidimensional, em pacientes com SCASSST.

4 MÉTODOS

Esse estudo foi realizado no IDPC, como objeto de Tese de Pós-Graduação, nível Doutorado, na área de Medicina/Tecnologia e Intervenção em Cardiologia, no programa USP-IDPC (Universidade de São Paulo – IDPC).

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo (coorte) conduzido no IDPC de novembro de 2012 a fevereiro de 2017.

4.2 População alvo

Pacientes admitidos no PS do IDPC com diagnóstico clínico de SCASSST, incluindo aqueles com IAMSSST e AI de moderado ou alto risco pelo escore GRACE (pontuação maior que 108)¹⁸.

4.3 Critérios de Inclusão

- Pacientes com idade maior que 18 anos;
- Diagnóstico clínico de IAMSSST ou de AI de moderado ou alto risco pelo escore GRACE (pontuação maior ou igual a 108)¹⁸;
- Tempo entre a admissão e o exame ecocardiográfico menor que 72 horas;
- Ausência de antecedente clínico de fibrilação/flutter atrial, prótese valvar ou intracardíaca (marcapasso, CDI, ressincronizador);

- Ausência de doença neuropsíquica que impossibilite o acompanhamento;
- Pacientes que aceitaram a participação no estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

4.4 Critérios de Exclusão

- Estenose mitral de qualquer grau;
- Insuficiência mitral ou valvopatia aórtica de grau maior que discreta;
- AI de causa secundária (sepse, anemia);
- Janela acústica inadequada;
- Mudança de diagnóstico após a inclusão do paciente no estudo;
- Presença de arritmias frequentes durante o exame.

4.5 Desenho do estudo

Os pacientes elegíveis ao estudo foram submetidos ao preenchimento do formulário da pesquisa (Anexo B) e ao ecocardiograma transtorácico.

Foram colhidas as informações referentes aos dados clínicos do paciente, exames laboratoriais, medicamentos de uso domiciliar e hospitalar; além do exame físico, apresentação clínica e ECG da admissão.

O diagnóstico de IAM foi definido pela elevação transitória e documentada de CKMB massa e/ou troponina, e pela presença de sintomas clínicos e/ou alterações eletrocardiográficas típicas, de acordo com as definições universais de IAM¹². A AI foi definida por angina de início recente, progressiva ou em repouso, com ou sem alterações isquêmicas do ECG e sem elevação dos MBNM¹⁰.

Após a realização do exame, as imagens foram analisadas *off line* em *software* apropriado. As informações obtidas por esta análise foram

catalogadas e utilizadas para posterior correlação com os desfechos apresentados pelos pacientes.

Não houve interferência na conduta médica adotada pelo PS em decorrência da participação do paciente na pesquisa. As condutas adotadas pelo PS do IDPC basearam-se nas diretrizes americana¹⁰ e brasileira¹⁶ para o tratamento de pacientes com SCASSST. A Figura 9 ilustra o fluxograma do estudo.

Figura 9 - Fluxograma da pesquisa.

FA = fibrilação atrial; MP = marca-passo; IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; AI = angina instável; IAMSSST = infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST; CDI = cardiodesfibrilador implantável.

4.6 Variáveis analisadas

4.6.1 Dados clínicos

- Idade: foi relatada em anos completos.
- Sexo: foram incluídos pacientes de ambos os sexos.
- Altura: aferida no ato da admissão por equipamento apropriado, medida em cm.
- Peso: aferida no ato da admissão por equipamento apropriado, medida em Kg.
- Medicamentos de uso domiciliar: todos aqueles em uso diário por um período mínimo de 1 mês foram incluídos.
- Medicamentos de uso hospitalar: todos aqueles utilizados na prescrição inicial do paciente.
- Antecedentes clínicos do paciente:
 - Diabetes: se o paciente referisse ser portador da doença ou fizesse uso de hipoglicemiante oral ou insulina;
 - Hipertensão arterial sistêmica (HAS): se o paciente referisse ser portador da doença ou fizesse uso de medicamentos anti-hipertensivos;
 - História familiar positiva: se tivesse história de DAC em parentes de primeiro grau (pai, mãe e irmãos) com idade igual ou menor que 55 anos para o sexo masculino e igual ou menor que 65 anos para o sexo feminino;
 - Tabagismo: para o paciente que consumia regularmente, no mínimo, um cigarro por dia ou que tivesse parado de fumar há menos de 30 dias. Não fumante aquele paciente que nunca fumou. Ex-tabagista aquele paciente que cessou o fumo há mais de 30 dias;
 - Sedentarismo: definida como dedicação a atividade física menor que 150 minutos por semana;

- Dislipidemia: todo paciente que referisse níveis elevados de colesterol ou triglicérides ou submetido a tratamento dietético e/ou farmacológico;
- IAM prévio: presença de onda Q patológica no ECG ou de imagem ecocardiográfica com segmentos miocárdicos de aspecto fibrótico (finos, acinéticos e hiperrefringentes) ou se relatado em prontuário do IDPC;
- Insuficiência cardíaca: informado pelo paciente ou relatado no prontuário do IDPC;
- Acidente vascular cerebral (AVC) prévio: associado à presença ou não de sequela neurológica, foi considerado quando informado pelo paciente, presente em relatório médico de outro serviço ou documentado em prontuário do IDPC;
- Doença renal crônica: foi considerado quando documentado em prontuário do IDPC ou na presença de exame prévio com *Clearance* de Creatinina menor que 60mL/min/1,73m²;
- Outros antecedentes: procedimento de CRM ou angioplastia coronária percutânea prévia (se houvesse relato no prontuário médico do IDPC ou se o paciente apresentasse relatório médico de outro serviço).

4.6.2 Eletrocardiografia

As variáveis do ECG que foram avaliadas neste estudo incluem: infradesnívelamento do segmento ST, inversão de onda T, bloqueio de ramo e distúrbios de condução. Todas definidas de acordo com a diretriz brasileira de interpretação do ECG⁵⁰.

As alterações eletrocardiográficas foram caracterizadas da seguinte forma:

- Infradesnivelamento do segmento ST: considerada a partir de 80ms do ponto J, tendo como base o segmento TP precedente. Considerou-se alteração o infradesnivelamento do segmento ST igual ou maior que 0,5mm em, pelo menos, uma derivação.
- Inversão da onda T: quantificada pela medida de seu nadir em mm. Considerada alterada quando a inversão tivesse amplitude igual ou maior que 2 mm em, pelo menos, uma derivação.
- Alterações inespecíficas do segmento ST e onda T: definidas como desvios do segmento ST menor que 5 mm e inversão da onda T menor que 2 mm em, pelo menos, uma derivação.

4.6.3 Exames laboratoriais

Os seguintes exames laboratoriais foram colhidos na admissão do paciente e de forma seriada conforme normas de conduta do PS do IDPC: hemograma, troponina I cardíaca, creatinina e CKMB massa. O maior valor dos MBNM e o valor da admissão dos demais exames foram considerados para análise estatística.

Pelo menos duas coletas de sangue para dosagem de MBNM foram realizadas, com intervalo de 6 horas entre elas.

O hemograma foi realizado pelo método citoquímico/isovolumétrico. O valor de referência para hemoglobina foi de 13 a 17g/dL para homens e de 12 a 15g/dL para mulheres.

A troponina I cardíaca foi detectada pelo método de quimioluminescência amplificada e automatizada pelo Sistema Vitros® (*Ortho Clinical Diagnostic, Johnson & Johnson Company*). O valor de referência para a troponina I cardíaca foi menor ou igual que 0,12 ng/ml.

A creatinina sérica foi analisada pelo método enzimático-colorimétrico, automatizado, *Dimension® RXL, Dade Behring*. Para o cálculo do *Clearence* de creatinina, foi utilizado a fórmula de Cockcroft & Gault⁵¹.

A CKMB massa foi detectada pelo método de quimioluminescência amplificada. Valor de referência menor que 3,38ug/L

4.6.4 Cinecoronariografia

Os pacientes foram submetidos ao cateterismo cardíaco conforme indicação do médico assistente do pronto-socorro. Os exames foram arquivados na forma de cliques digitais e gravados em CDs para reavaliação quando necessário.

As lesões foram classificadas quanto ao grau de estenose em: sem lesão, lesão discreta (estenose menor que 50%), moderada (estenose entre 50 e 70%), grave (estenose maior ou igual a 70%), suboclusão ou oclusão total.

4.6.5 Análise ecocardiográfica

Os exames ecocardiográficos foram realizados com os aparelhos Vivid E9 (*GE Healthcare*). Quando necessária a realização do exame no leito, foi utilizado o aparelho S6 ou Vivid 7 (*GE Healthcare*). Todos os exames foram realizados antes de qualquer intervenção percutânea e em até 72 horas da admissão.

O *frame rate* foi ajustado para 50 a 80 *frames/segundo* para imagem bidimensional e para acima de 100 *frames/segundo* quando utilizado o Doppler tecidual. Para o Doppler colorido, o PRF foi mantido entre 60 e 70 m/s.

Foram obtidos por ecocardiografia convencional (Anexo C), em escala de cinza bidimensional, três planos apicais (2, 3 e 4 câmaras) e dois planos paraesternais (eixo longo e curto). *Loops* foram armazenados digitalmente e posteriormente analisados *off-line*, usando o *EchoPAC PC* versão 13.0.0. (*GE Vingmed*). Todos os exames foram analisados por apenas um operador e

estarão de acordo com as diretrizes da *American Society of Echocardiography*⁴².

A avaliação da função diastólica foi realizada pela relação E/A e pelo TDE que foram obtidas na janela apical 4 câmaras utilizando-se o Doppler pulsátil, com o feixe alinhado perpendicularmente ao plano do anel da válvula mitral e o volume da amostra colocada entre as pontas das cúspides durante a diástole. Os fluxos foram registrados no final da expiração durante uma respiração normal.

Para o cálculo da massa ventricular esquerda, foi adotada a fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁴², corrigida pela convenção de Penn: $\text{Massa VE(g)} = [(\text{DDVE} + \text{SIV} + \text{PP})^3 - (\text{DDVE})^3] \times 1,04 \times 0,8 + 0,6$. Posteriormente, foi calculado o índice de massa do VE (IMVE) (g/m^2), que é a relação entre a massa ventricular esquerda e a área de superfície corpórea (SC). Tanto os volumes diastólico e sistólico do VE quanto a FEVE foram calculados por meio do método biplanar de discos (método de Simpson).

O tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi mensurado utilizando-se a janela apical 4 câmaras, posicionando o volume amostra do Doppler pulsátil entre as valvas aórtica e mitral. O TRIV foi calculado como o tempo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral.

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

O VAE foi definido pela média das medidas realizadas nas janelas apicais quatro e duas câmaras por meio do método área-comprimento. Foram feitas três medidas em cada janela: VAE_{máx} (final da sístole ventricular), VAE_{pre} (pré-onda p no ECG) e VAE_{mín} (final da diástole ventricular). Com estes valores, foram calculadas as frações de esvaziamento do AE (FEAE) ativo, passivo e total.

A velocidade da onda e' foi obtida pelo Doppler tecidual com o volume da amostra do pulsátil localizado de 1 a 2mm acima do anel mitral através da janela 4 câmaras. Teve-se o cuidado de manter a angulação entre o feixe do ultrassom e o plano de movimentação do músculo cardíaco $<20^\circ$. Para o cálculo da relação E/e' , foi obtida uma média entre as velocidades das ondas e' do segmento septal e lateral do anel mitral.

A pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) foi mensurada por meio do refluxo tricúspide somada à pressão estimada do átrio direito. Esta última foi definida de acordo com o diâmetro e a variação inspiratória da veia cava inferior.

A função diastólica foi categorizada em normal, grau I, grau II e grau III, conforme recomendações da *American Society of Echocardiography*⁴⁰, levando-se em conta a relação E/A , TDE, ondas e' septal e lateral, relação E/e' e o VAE indexado.

A função do AE foi avaliada pelo *strain*, por meio da técnica do STE. Os seguintes passos foram realizados no programa *EchoPAC*:

1. Marcação do evento sistólico (abertura e fechamento da valva aórtica) por meio do Doppler pulsátil do fluxo aórtico.
2. Tracejar a borda endocárdica do AE de forma manual.
3. O programa calcula, automaticamente, a deformação de cada um dos seis segmentos do miocárdio do AE.
4. Avaliar se os seis segmentos foram aprovados e tracejados de forma adequada. Se um número maior ou igual a dois segmentos forem reprovados, deverá ser realizada, novamente, a etapa 2. Caso isto não ocorra, a análise seria aprovada e o programa iria gerar uma curva média do *strain*.
5. Obter da curva média do *strain* os valores referentes à SAE_s (pico positivo) e SAE_a (referente à onda p do ECG) que representam as funções do AE de reservatório e de contração, respectivamente (ver Figura 8). O *strain* de conduto é a diferença entre estes dois valores.

6. Foi realizado todo esse procedimento no AE nas janelas apicais 4 e 2 câmaras.

Foram obtidas as seguintes variáveis calculadas por meio da média dos valores do *strain* nas janelas apicais 4 e 2 câmaras: *strain* global do AE de reservatório (SAE_R), *strain* global do AE de conduto (SAE_{CD}), *strain* global do AE de contração (SAE_{CT}).

4.7 Desfechos clínicos e seguimento

Os eventos clínicos analisados foram: óbito, ICC nova, reospitalização por SCA (reinfarto ou AI) ou por ICC, angina estável com necessidade de nova intervenção coronariana, arritmia (fibrilação atrial ou taquicardia ventricular) e AVC.

O desfecho primário foi definido como o composto de todos os eventos analisados. Os desfechos secundários abrangeram três combinações de eventos: combinado 1 (óbito, ICC nova e reospitalização por SCA ou por ICC), combinado 2 (óbito e reospitalização por SCA ou por ICC), combinado 3 (óbito e ICC nova).

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

A internação por SCA ou por ICC e o AVC foram averiguados por meio da avaliação do prontuário ou resposta do questionário padronizado no contato telefônico.

A angina estável com necessidade de nova intervenção coronária e a arritmia foram averiguados por meio da avaliação do prontuário com a necessidade do laudo do procedimento e do ECG, respectivamente.

Os pacientes e familiares foram orientados após a alta hospitalar a manterem o acompanhamento no ambulatório de coronariopatias do IDPC e a procurarem, de preferência, o pronto-socorro da mesma instituição caso ocorresse alguma intercorrência.

O tempo de evolução mínimo para o seguimento foi estabelecido em um ano, salvo quando o desfecho analisado ocorresse em um período inferior a este.

A coleta dos desfechos durante o seguimento foi realizada por meio da análise de prontuários de todos os pacientes e complementada, quando houvesse necessidade, por contato telefônico utilizando-se questionário padrão.

4.8 Análise estatística

O cálculo do tamanho mínimo da amostra foi realizado por meio do trabalho de Liu *et al.* que acompanharam, por um período de até 6 meses, 164 pacientes. A disfunção do AE foi correlacionada ao desfecho combinado de mortalidade cardiovascular e nova internação por angina ou insuficiência cardíaca. No grupo de pacientes com disfunção do AE (n=81), observou-se a ocorrência de evento cardiovascular significativamente maior que nos pacientes sem disfunção (30,9% vs 9,6%; $p < 0,001$)⁴⁸.

Com este resultado, foi possível estimar um tamanho de amostra mínimo de 100 pacientes para este estudo para comparação de duas proporções, assumindo nível de significância do teste de 5% e poder de 80%.

As variáveis categóricas foram apresentadas pela frequência absoluta e relativa. As variáveis quantitativas foram demonstradas pela média e pelo desvio padrão ou pela mediana e pelos intervalos interquartis, dependendo se apresentavam distribuição normal ou não.

Utilizamos o método não paramétrico proposto por *Spearman* para avaliar a correlação entre as variáveis de interesse.

Para análise univariada das variáveis associadas aos desfechos, foi utilizado o modelo de Cox univariado e o teste de *Log rank* com as curvas Kaplan-Meier. Os preditores univariados com valor de $p < 0,05$ foram incluídos em modelos de regressão múltipla de Cox, para identificar os fatores independentes dos desfechos principal e secundários. Os resultados foram expressos como *hazard ratio* (HR) com intervalo de confiança (IC) de 95%⁵²⁻⁵⁴.

Foi realizada uma análise estatística para determinar um ponto de corte (*cut off*) que distinguisse aqueles pacientes que evoluíram de maneira desfavorável. Para isso, foi utilizado como critério o valor de *strain* que gerasse a curva de Kaplan-Meier com o valor de p mais significativo para o desfecho primário.

Foi realizada análise por meio da curva ROC para avaliar o desempenho dos componentes do SAE em identificar os pacientes que iriam evoluir com os eventos adversos em até um ano de seguimento.

Calculamos, também, o *c statistic*, com IC de 95%, dos escores prognósticos de SCA (GRACE, TIMI e escore Dante Pazzanese) com o intuito de medir a acurácia na predição dos desfechos analisados na nossa amostra. Fizemos isso nos prazos de 6 meses e 1 ano de evolução, e foi avaliado o incremento do *c statistic* após associação desses escores com os componentes do SAE.

A reprodutibilidade da medida dos três componentes do SAE foi avaliada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Lin, envolvendo tanto o seu componente de precisão (*Concordance Correlation Coefficient- CCC*) quanto de acurácia (*Measure of Accuracy- Cb*)⁵⁵⁻⁵⁷.

Os dados foram analisados em conjunto com a equipe de estatísticos e matemáticos do LEE (Laboratório de Estatística e Epidemiologia) do IDPC, por meio dos sistemas estatísticos IBM SPSS for Windows, versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) e do programa R versão 3.3.2 (*R Core Team* 2016).

As análises usaram testes bicaudais com nível de significância estipulado em $\alpha = 0,05$.

4.9 Aspectos éticos

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

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC, sob o CAAE 09202912.0.0000.5462 e número do Parecer 142.284 em 11/2012 (Anexo D).

Nosso trabalho foi submetido a duas emendas, ambas aprovadas, para mudanças de título e metodologia conforme demonstrada nos anexos (Anexos E e F).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Determinação final da amostra

Houve o recrutamento de 132 pacientes no período compreendido entre novembro de 2012 e setembro de 2015. Destes, 14 pacientes foram excluídos durante o processo de aquisição das imagens (5 por apresentarem arritmia durante o exame, 3 devido à valvopatia significativa, 6 por janela acústica inadequada); 7 pacientes foram excluídos durante a análise ecocardiográfica *offline* (3 por questões técnicas na gravação do CD e 4 devido ao ECG sem identificação ideal da onda p); 2 pacientes foram excluídos devido à mudança do diagnóstico durante a internação. Portanto, o grupo foi constituído, efetivamente, por 109 pacientes (Figura 10).

Figura 10 - Fluxograma da população estudada.

SCA= síndrome coronariana aguda; ECG= eletrocardiograma. *angina instável de moderado ou alto risco pelo escore GRACE ou infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST

5.2 Características basais

Na população estudada, a idade média foi de 63 anos $\pm$ 11 e um total de 80 homens (73,4%). A maioria dos pacientes era da cor branca (60,4%), sendo o pardo (23,1%) a segunda cor mais frequente. O índice de massa corpórea (IMC) médio foi de $27,5 \text{ Kg/cm}^2 \pm 4$, sendo que a SC média foi de $1,88\text{m}^2 \pm 0,18$. O fator de risco mais frequente para DAC foi a dislipidemia (78%), seguido da HAS (77,1%), sedentarismo (65,9%), diabetes *mellitus* (DM) (45,9%), história familiar precoce para DAC (42,2%), tabagismo (25,7%) e a doença renal crônica (11,9%). Dos pacientes que já realizaram alguma intervenção coronariana prévia (62,4%), a maioria foi submetida à angioplastia percutânea (37,6%), vide Tabela 5.

Ambulatorialmente, os pacientes estavam medicados com IECA (47%), bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) (21%), ácido acetil salicílico (67%), clopidogrel (12%), diurético (34%), nitrato (22%), estatina (62%) e betabloqueador (56%).

Dos sinais vitais colhidos no momento da admissão (Tabela 6), a pressão arterial sistólica e diastólica média foram de $136\text{mmHg} \pm 28$ e $78\text{mmHg} \pm 15$, respectivamente; a frequência cardíaca média foi de $79\text{bpm} \pm 15$. O valor da Troponina I e CKMB massa pico foram, respectivamente, de $2,9\text{ng/mL} \pm 5,9$ e $10,9\text{ug/L} \pm 18,8$. A alteração eletrocardiográfica mais comum na admissão foi a inversão de onda T (45%), sendo que o infradesnívelamento do segmento ST estava presente em 24% dos pacientes. O diagnóstico clínico mais comum da população estudada foi de IAM (74%), seguida de AI de moderado (20%) e alto risco (6%) de acordo com o escore GRACE.

Na prescrição inicial dos pacientes os seguintes medicamentos, estavam presentes: IECA (69%), BRA (17%), ácido acetil salicílico (99%), clopidogrel (99%), diurético (23%), nitrato (28%), estatina (98%), betabloqueador (92%), heparina (100%) e inibidor de bomba de prótons (59%).

Tabela 5 - Dados demográficos da população total.

Características basais	Número de pacientes (%) ou Média ($\pm$ DP)
Idade, anos	63 ($\pm$ 11)
Sexo masculino	80 (73,4)
Cor	
Branco	55 (60,4)
Negro	10 (11)
Pardo	21 (23,1)
Superfície corpórea, m ²	1,88 ($\pm$ 0,18)
IMC, Kg/cm ²	27,5 ($\pm$ 4)
Diabetes <i>mellitus</i>	50 (45,9)
Dislipidemia	85 (78)
Hipertensão arterial sistêmica	84 (77,1)
Tabagismo	
Atual	28 (25,7)
Ex-tabagista	53 (48,6)
Sedentarismo	60 (65,9)
Doença renal crônica	13 (11,9)
Histórico familiar positivo para DAC	46 (42,2)
ICC prévia	13 (11,9)
Intervenção prévia	
CRM	27 (24,8)
ATC	41 (37,6)
IAM prévio	41 (37,6)
Medicamentos de uso crônico	
IECA	51 (47)
BRA	23 (21)
AAS	73 (67)
Clopidogrel	13 (12)
Diurético	37 (34)
Nitrato	24 (22)
Estatina	67 (62)
Betabloqueador	61 (56)

IMC= índice de massa corpórea; DAC= doença arterial coronariana; ICC= insuficiência cardíaca; CRM= cirurgia de revascularização miocárdica; ATC= angioplastia percutânea coronária; IAM= infarto agudo do miocárdio; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; AAS= ácido acetil salicílico; DP= desvio padrão.

A maioria dos pacientes foi classificada como Killip I (93,5%) na admissão. A média dos escores de risco cardiovascular foi: GRACE para óbito hospitalar de 121 ± 25 , TIMI *risk* de 4 ± 1 e Dante Pazzanese de 8 ± 3 . A maioria dos pacientes foi classificada como moderado risco pelos escores GRACE e TIMI (Tabela 7).

Tabela 6 – Dados clínicos da admissão da população geral.

Características basais	Número de pacientes (%) ou Média ($\pm$ DP)
PAS / PAD, mmHg	136 ($\pm$ 28) / 78 ($\pm$ 15)
FC, bpm	79 ($\pm$ 15)
Killip	1 ($\pm$ 0,2)
Laboratório	
Troponina I, ng/mL*	2,9 ($\pm$ 5,9)
CKMB massa, ug/L*	10,9 ($\pm$ 18,8)
Creatinina, mg/dL**	1,2 ($\pm$ 1)
Alterações do ECG	
Distúrbio de condução	28 (26)
Inversão de onda T	49 (45)
Infradesnivelamento ST	26 (24)
Diagnóstico clínico	
IAM	81 (74)
AI de moderado risco	22 (20)
AI de alto risco	6 (6)
GRACE óbito	121 ($\pm$ 25)
TIMI <i>risk</i>	4 ($\pm$ 1)
Escore Dante Pazzanese	8 ($\pm$ 3)
Medicamentos de uso hospitalar	
IECA	75 (69)
BRA	19 (17)
AAS	108 (99)
Clopidogrel	108 (99)
Diurético	25 (23)
Nitrato	30 (28)
Estatina	107 (98)
Betabloqueador	100 (92)
Heparina	109 (100)
HBPM	105 (96)
HNF	4 (3,7)
IBP	64 (59)

PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; FC= frequência cardíaca; ECG= eletrocardiograma; IAM= infarto agudo do miocárdio; AI= angina instável; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; AAS= ácido acetil salicílico; HBPM= heparina de baixo peso molecular; HNF= heparina não fracionada; IBP= inibidor de bomba de prótons; DP= desvio padrão. * valor de pico dos marcadores de necrose miocárdica seriados na admissão; **valor do primeiro exame colhido na admissão.

Tabela 7 - Escores de risco cardiovascular da população geral na admissão.

Escores	Baixo risco n (%)	Moderado risco n (%)	Alto risco n (%)
GRACE óbito	27 (25)	62 (57)	20 (18)
GRACE óbito ou infarto	12 (11)	62 (57)	54 (50)
GRACE óbito em 6 meses	30 (28)	58 (53)	21 (19)
TIMI <i>risk</i>	17 (16)	73 (67)	19 (17)

5.3 Dados da cinecoronariografia

A cinecoronariografia foi realizada em 91 pacientes (83,5%) com tempo médio entre admissão e a cinecoronariografia de 3,6 dias $\pm$ 6,6. Na Tabela 8, estão discriminados os números absolutos e as frequências relativas dos principais achados da cinecoronariografia.

A maioria dos pacientes apresentava lesões multiarteriais (64%). Em relação ao tratamento, após a realização da cinecoronariografia, 41 pacientes (38%) foram submetidos à angioplastia, 11 (10%) a CRM e em 56 (52%) foi optado por tratamento clínico isoladamente. Um paciente apresentou durante a angioplastia coronária percutânea dissecação da artéria circunflexa, sendo tentado CRM de urgência, porém o paciente foi a óbito. Nos demais procedimentos, não ocorreram complicações significativas.

Tabela 8 - Dados da cinecoronariografia da população geral.

Características	Número de pacientes (%) ou Média ($\pm$ DP)
Realizados	91 (83,5)
Tempo para o CATE, dias	3,6 ($\pm$ 6,6)
Coronárias acometidas, $\geq$ 70%	
TCE, $\geq$ 50%	7 (8)
DA	44 (48)
CX	27 (30)
CD	43 (47)
Distribuição da DAC	
Uniarterial	10 (11)
Biarterial	17 (18)
Multiarterial	58 (64)
Tratamento	
ATC	41 (38)
CRM	11 (10)
Clínico	56 (52)

TCE= tronco da coronária esquerda; DA= artéria descendente anterior; CX= artéria circunflexa; CD= artéria coronária direita; DAC= doença arterial coronariana; ATC= angioplastia coronária percutânea; CRM= cirurgia de revascularização miocárdica.

5.4 Dados ecocardiográficos

Todos os pacientes do estudo foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico. A média e a mediana do tempo entre a admissão do paciente no pronto-socorro e a realização do exame foram de 26,9 horas $\pm$ 15 e 25,8 horas (Q1-Q3: 15-37 horas), respectivamente. Os parâmetros ecocardiográficos estão demonstrados na Tabela 9.

O diâmetro diastólico médio do VE foi de 52mm $\pm$ 7, enquanto que o IMVE foi de 102g/m² $\pm$ 30. Pelo menos uma alteração segmentar da contratilidade do VE estava presente em 47% dos exames realizados e a média da FEVE foi de 58% $\pm$ 13.

Em relação aos parâmetros da função diastólica do VE, a maioria dos pacientes encontrava-se com disfunção diastólica grau I (57%). A média da relação E/A foi de 1,06 $\pm$ 0,62, a relação E/e' de 11,6 $\pm$ 5,9 e a relação S/D do fluxo pulmonar de 1,27 $\pm$ 0,42. Disfunção diastólica do VE de grau II e III estava presente em 18% e 7% da amostra, respectivamente.

Tabela 9 - Dados ecocardiográficos da população geral.

Parâmetros	Número de pacientes (%) ou Média ($\pm$ DP)
Aorta, mm	33 ($\pm$ 3)
AE, mm	40 ($\pm$ 4)
Volume de AE indexado, ml/m ²	30 ($\pm$ 10)
DDVE, mm	52 ($\pm$ 7)
DSVE, mm	34 ($\pm$ 9)
Volume diastólico do VE*, ml	84 ($\pm$ 36)
Volume sistólico do VE*, ml	34 ($\pm$ 29)
IMVE, g/m ²	102 ($\pm$ 30)
ERP	0,37 ($\pm$ 0,07)
FEVE Simpson, %	58 ($\pm$ 13)
Alteração segmentar do VE	51 (47)
Onda E, cm/s	78 ($\pm$ 22)
Onda A, cm/s	82 ($\pm$ 23)
E/A	1,06 ($\pm$ 0,62)
Função diastólica	
Normal	20 (18)
DD grau I	62 (57)
DD grau II	19 (18)
DD grau III	7 (7)

continua

conclusão

Parâmetros	Número de pacientes (%) ou Média ($\pm$ DP)
TDE, ms	224 ($\pm$ 61)
e' média, cm/s	7,5 ($\pm$ 2,4)
a' média, cm/s	9,0 ($\pm$ 2,5)
E/e'	11,6 ($\pm$ 5,9)
VPM, cm/s	55 ($\pm$ 21)
TRIV, ms	99 ($\pm$ 32)
FEAE total, %	58 ($\pm$ 15)
FEAE ativo, %	40 ($\pm$ 14)
FEAE passivo, %	32 ($\pm$ 14)
SAE _R , %	24,7 ($\pm$ 8)
SAE _{CD} , %	12,3 ($\pm$ 5)
SAE _{CT} , %	12,4 ($\pm$ 4)
S pulmonar, cm/s	54 ($\pm$ 13)
D pulmonar, cm/s	46 ($\pm$ 14)
S/D pulmonar	1,27 ($\pm$ 0,42)
A reversa, cm/s	28 ($\pm$ 7)
Índice de colapsibilidade da VCI, >50%	89 (92)
Disfunção de VD	3 (3)
PSAP, mmHg	25 ($\pm$ 11)

AE= átrio esquerdo; DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; ERP= espessura relativa das paredes; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VE= ventrículo esquerdo; DD= disfunção diastólica; TDE= tempo de desaceleração da onda E; VPM= velocidade de propagação pelo modo M colorido do fluxo mitral; TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico; VCI= veia cava inferior; VD= ventrículo direito; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente. *valor médio das janelas 4 e 2 câmaras.

Em relação aos parâmetros convencionais do AE, o diâmetro médio foi de 40mm $\pm$ 4, VAEmáx indexado foi de 30ml/m² ($\pm$ 10), VAEpre foi de 35ml $\pm$ 18,8 e VAEmín foi de 21ml $\pm$ 17,2.

A FEAE total teve uma média de 58% $\pm$ 15, enquanto que a média de FEAE ativo e passivo foi de 40% $\pm$ 14 e de 32% $\pm$ 14, respectivamente.

As médias do SAE foram: reservatório de 25% $\pm$ 8, conduto de 12% $\pm$ 5 e contração de 12% $\pm$ 4.

5.5 Seguimento

O tempo médio entre a admissão e a alta hospitalar foi de 5 dias. Durante o seguimento, 101 pacientes (93%) tiveram acompanhamento de, pelo menos, 1 ano. Para todos os pacientes, foi feita a revisão de prontuário, sendo necessário contato telefônico em 26% dos casos para complementar as informações.

Em 34 pacientes (31,8%), ocorreu, pelo menos, um desfecho em até um ano de seguimento. Todos os desfechos estão demonstrados na Tabela 10.

Tabela 10 - Desfechos clínicos em até um ano de seguimento.

Desfechos	Número de pacientes (%)
Pelo menos um desfecho	34 (31,8)
Óbito	9 (8,4)
ICC nova	13 (12,2)
Arritmia nova	5 (4,6)
FA	3 (2,8)
TV	2 (1,8)
Nova hospitalização	15 (14)
SCA	13 (12,1)
ICC	2 (1,9)
AVC	1 (0,9)
Combinado 1*	32 (29,9)
Combinado 2*	22 (20,6)
Combinado 3*	21 (19,6)

ICC= insuficiência cardíaca congestiva; FA= fibrilação atrial; TV= taquicardia ventricular; SCA= síndrome coronariana aguda; AVC= acidente vascular cerebral; combinado 1= óbito, ICC nova ou nova hospitalização por SCA ou ICC; combinado 2= óbito ou nova hospitalização por ICC ou SCA; combinado 3= óbito ou ICC nova. *considerado apenas o primeiro evento de cada paciente.

Daqueles pacientes com nova hospitalização por SCA, 77% foram por IAM e os demais por AI.

Na Tabela 11, podemos verificar as causas de óbito durante o seguimento de até 1 ano. A causa mais frequente foi IAM (67%). As demais causas de óbito foram sepse (11%), AVC (11%) e complicações após CRM realizada de forma eletiva (11%).

Tabela 11 - Causa dos óbitos em até 1 ano de seguimento

Causas	Número de pacientes (%)
Infarto agudo do miocárdio	6 (67)
Sepse	1 (11)
AVC	1 (11)
Pós-CRM eletiva	1 (11)

AVC= acidente vascular cerebral; CRM= cirurgia de revascularização miocárdica.

5.6 Desfecho primário

5.6.1 Análise univariada

O desfecho primário foi composto por um combinado de todos os eventos. Foi considerado apenas o primeiro evento ocorrido com o paciente ao longo de 1 ano. Do total da amostra, 34 pacientes (31,8%) tiveram o desfecho primário (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho primário.

As seguintes variáveis categóricas se associaram à maior chance de desenvolver o desfecho primário: uso domiciliar de nitrato ($p=0,056$), pacientes de alto risco pelo escore TIMI ($p=0,088$), multiarteriais ($p=0,003$), alteração segmentar da contratilidade do VE ($p=0,026$), disfunção diastólica

do VE de grau III ($p= 0,002$), índice de colapsibilidade da veia cava inferior menor que 50% ($p= 0,025$) e disfunção do ventrículo direito ($p= 0,065$), vide Figura 11.

Figura 11 - Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho primário. DAC= doença arterial coronariana; VE= ventrículo esquerdo; VCI= veia cava inferior.

Na Tabela 12, podemos verificar as correlações das variáveis quantitativas com o desfecho primário, dentre elas, podemos destacar: pressão arterial diastólica ($HR= 0,96$; $p= 0,006$), escore de GRACE para óbito hospitalar ($HR= 1,01$; $p=0,046$), o volume médio diastólico ($HR= 1,01$; $p<0,001$) e sistólico ($HR= 1,02$; $p<0,001$) do VE, IMVE ($HR= 1,01$; $p=0,037$),

FEVE (HR= 0,97; p=0,002), relação E/A do fluxo mitral (HR= 1,01; p=0,002), relação E/e' (HR= 1,11; p<0,001), VAE indexado (HR= 1,06; p<0,001), onda a' média (HR= 0,83; p=0,008) e PSAP (HR= 1,04; p=0,021).

Tabela 12 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho primário.

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	p
Idade, anos	1,02	0,98 – 1,05	0,32
IMC, Kg/cm ²	0,97	0,89 – 1,06	0,486
Troponina, ng/mL	1,00	0,99 – 1,00	0,39
Creatinina, ug/L	1,00	0,99 – 1,00	0,87
PAS, mmHg	0,99	0,98 – 1,00	0,17
PAD, mmHg	0,96	0,94 – 0,99	0,006
FC, bpm	1,00	0,98 – 1,02	0,757
GRACE óbito	1,01	1,00 – 1,03	0,046
GRACE óbito em 6 meses	1,02	0,99 – 1,03	0,062
Escore Dante Pazzanese	1,03	0,92 – 1,14	0,64
AE, mm	1,11	1,03 – 1,20	0,005
DDVE, mm	1,07	1,02 – 1,11	0,004
DSVE, mm	1,06	1,02 – 1,09	< 0,001
IMVE, g/m ²	1,01	1,01 – 1,02	0,037
Volume diastólico do VE*, ml	1,01	1,01 – 1,02	< 0,001
Volume sistólico do VE*, ml	1,02	1,01 – 1,03	< 0,001
AE (volume indexado), ml/m ²	1,06	1,03 – 1,09	< 0,001
FEVE Simpson, %	0,97	0,95 – 0,99	0,002
Onda E, cm/s	1,03	1,01 – 1,05	0,001
Onda A, cm/s	0,99	0,98 – 1,01	0,51
Relação E/A	1,01	1,01 – 1,02	0,002
TDE, ms	0,99	0,99 – 1,01	0,126
e' média, cm/s	0,82	0,69 – 0,96	0,012
a' média, cm/s	0,83	0,72 – 0,95	0,008
E/e' média	1,11	1,06 – 1,16	< 0,001
TRIV, ms	0,99	0,99 – 1,01	0,697
SAE _R , %	0,92	0,88 – 0,96	< 0,001
SAE _{CD} , %	0,87	0,81 – 0,94	< 0,001
SAE _{CT} , %	0,90	0,84 – 0,98	0,011
Volume do AE pré-onda p, mL	1,03	1,02 – 1,05	< 0,001
Volume do AE mínimo, mL	1,03	1,02 – 1,05	< 0,001
FEAE total, %	0,97	0,95 – 0,99	0,005
FEAE passivo, %	0,98	0,95 – 1,00	0,062
FEAE ativo, %	0,97	0,95 – 0,99	0,011
PSAP, mmHg	1,04	1,01 – 1,07	0,021

PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca, DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo, ERP= espessura relativa das paredes, VE= ventrículo esquerdo, FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TDE= tempo de desaceleração da onda E, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico, AE= átrio esquerdo; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo. * média dos volumes da janela 4 e 2 câmaras.

Em relação aos parâmetros da função atrial esquerda, todos os componentes do SAE se associaram a uma pior evolução em até um ano de seguimento: SAE_R (HR= 0,92; p<0,001), SAE_{CD} (HR= 0,87; p<0,001) e SAE_{CT} (HR= 0,90; p=0,011). As FEAE total e ativo também se associaram, enquanto que FEAE passivo não teve correlação estatisticamente significativa.

5.6.2 Análise multivariada

Para o modelo de análise multivariada, foram incluídas todas as variáveis com significância estatística e relevância clínica, tais como: sexo, idade, grau de DAC, pressão arterial diastólica, escore GRACE para óbito hospitalar, IMVE, VAE indexado, FEVE, relação E/A, onda a' média, relação E/e' e o SAE (reservatório, conduto e contração).

Diante da grande quantidade de variáveis, foram realizados 2 modelos para cada componente do SAE: modelo com variáveis clínicas e modelo com variáveis ecocardiográficas (Tabela 13, 14 e 15).

Tabela 13 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de reservatório para o desfecho primário.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,036	0,97 (0,91 – 1,02)	0,234
Sexo, masculino	0,445	1,56 (0,66 – 3,53)	0,30
PAD, mmHg	-0,035	0,97 (0,93 – 0,99)	0,029
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,63	0,53 (0,01 – 98,9)	0,75
Biarterial	0,63	1,88 (0,17 – 257)	0,66
Multiarterial	1,28	3,62 (0,47 – 466)	0,275
Escore GRACE óbito	0,012	1,01 (0,98 – 1,03)	0,304
SAE _R , %	-0,073	0,93 (0,87 – 0,99)	0,03
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,005	0,99 (0,98 – 1,01)	0,553
AE volume indexado, ml/m ²	0,031	1,03 (0,98 – 1,09)	0,238
FEVE Simpson, %	-0,022	0,98 (0,94 – 1,01)	0,222
Relação E/A	-0,087	0,91 (0,48 – 1,77)	0,796
Relação E/e'	0,049	1,05 (0,98 – 1,12)	0,151
Onda a' média, cm/s	0,010	1,01 (0,80 – 1,26)	0,932
SAE _R , %	-0,032	0,97 (0,90 – 1,05)	0,412

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SAE_R= strain global do átrio esquerdo de reservatório.

Apenas no modelo clínico o SAE_R mostrou-se significativo (HR= 0,93; p=0,03), assim como a PAD (HR= 0,97; p= 0,029). Nenhuma variável se mostrou significativa no modelo ecocardiográfico, incluindo SAE_R.

Tabela 14 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de conduto para o desfecho primário.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0414	0,96 (0,90 – 1,02)	0,17
Sexo, masculino	0,44	1,55 (0,63 – 3,61)	0,327
PAD, mmHg	-0,036	0,96 (0,93 – 0,99)	0,032
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,64	0,53 (0,01 – 99,1)	0,754
Biarterial	0,62	1,86 (0,16 – 254)	0,66
Multiarterial	1,25	3,52 (0,47 – 451)	0,283
Escore GRACE óbito	0,012	1,01 (0,99 – 1,04)	0,32
SAE _{CD} , %	-0,094	0,91 (0,83 – 0,99)	0,046
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,005	0,99 (0,98 – 1,01)	0,484
AE volume indexado, ml/m ²	0,030	1,03 (0,98 – 1,09)	0,247
FEVE Simpson, %	-0,021	0,98 (0,95 – 1,01)	0,246
Relação E/A	-0,002	0,99 (0,51 – 1,94)	0,996
Relação E/e'	0,045	1,05 (0,98 – 1,12)	0,202
Onda a' média, cm/s	-0,007	0,99 (0,81 – 1,21)	0,944
SAE _{CD} , %	-0,058	0,94 (0,85 – 1,04)	0,255

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SAE_{CD}= *strain* global do átrio esquerdo de conduto.

Tabela 15 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de contração para o desfecho primário.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0317	0,97 (0,91 – 1,03)	0,28
Sexo, masculino	0,5564	1,74 (0,75 – 3,86)	0,19
PAD, mmHg	-0,0289	0,97 (0,94 – 1,01)	0,06
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,7577	0,47 (0,01 – 87,6)	0,07
Biarterial	0,6179	1,86 (0,16 – 255)	0,66
Multiarterial	1,4757	4,37 (0,56 – 564)	0,199
Escore GRACE óbito	0,0141	1,01 (0,99 – 1,04)	0,229
SAE _{CT} , %	-0,0807	0,92 (0,82 – 1,04)	0,176

continua

			conclusão
Variáveis	β -coefficient	HR (IC 95%)	p
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,004	0,99 (0,98 – 1,01)	0,581
AE volume indexado, ml/m ²	0,035	1,04 (0,98 – 1,09)	0,187
FEVE Simpson, %	-0,027	0,98 (0,94 – 1,01)	0,132
Relação E/A	-0,098	0,90 (0,46 – 1,78)	0,776
Relação E/e'	0,053	1,06 (0,99 – 1,13)	0,113
Onda a' média, cm/s	-0,034	0,97 (0,77 – 1,22)	0,775
SAE _{CT} , %	0,001	1,00 (0,87 – 1,15)	0,993

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SAE_{CT}= strain global do átrio esquerdo de contração.

Apenas no modelo clínico o SAE_{CD} mostrou-se significativo (HR= 0,91; p=0,046), assim como a PAD (HR= 0,96; p= 0,032). Nenhuma variável se mostrou significativa no modelo ecocardiográfico incluindo o SAE_{CD}.

Nos modelos envolvendo o SAE_{CT}, nenhuma variável se mostrou estatisticamente significativa para o desfecho primário.

5.7 Desfecho combinado 1

5.7.1 Análise univariada

O desfecho combinado 1, constituído por óbito, ICC nova ou nova hospitalização por SCA ou ICC, ocorreu em 32 pacientes (29,9%), Gráfico 4.

Gráfico 4 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado 1.

As variáveis categóricas que se associaram à maior chance de desenvolver o combinado 1 foram: uso domiciliar de nitrato ($p=0,021$) ou clopidogrel ($p=0,104$), pacientes de alto risco pelo escore TIMI ($p=0,041$), multiarteriais ($p=0,04$), disfunção diastólica do VE de grau 3 ($p=0,001$), alteração segmentar da contratilidade do VE ($p=0,077$) e disfunção do ventrículo direito ($p=0,046$), vide Figura 12.

Figura 12 - Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho combinado 1. DAC= doença arterial coronariana; VE= ventrículo esquerdo.

As variáveis quantitativas estão demonstradas na Tabela 16. Destas, as que mais se associaram ao combinado 1 foram: pressão arterial diastólica (HR= 0,96; p= 0,003), escore de GRACE para óbito hospitalar (HR= 1,02; p=0,011), o volume médio diastólico (HR= 1,01; p=0,006) e sistólico (HR= 1,02; p=0,001) do VE, IMVE (HR= 1,01; p=0,037), FEVE (HR= 0,97; p=0,003), relação E/A (HR= 1,01; p=0,002), relação E/e' (HR= 1,12; p<0,001), VAE indexado (HR= 1,06; p<0,001) e onda a' média (HR= 0,87; p=0,045).

Tabela 16 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho combinado 1.

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	p
Idade, anos	1,02	0,98 – 1,06	0,186
IMC, Kg/cm ²	0,96	0,88 – 1,05	0,425
Troponina, ng/mL	1,00	0,99 – 1,00	0,478
Creatinina, ug/L	1,01	0,99 – 1,00	0,748
PAS, mmHg	0,99	0,97 – 1,01	0,16
PAD, mmHg	0,96	0,94 – 0,99	0,003
FC, bpm	1,01	0,98 – 1,03	0,737
GRACE óbito	1,02	1,01 – 1,03	0,011
GRACE óbito em 6 meses	1,02	1,01 – 1,04	0,017
Escore Dante Pazzanese	1,04	0,94 – 1,16	0,446
AE, mm	1,12	1,04 – 1,20	0,003
DDVE, mm	1,07	1,02 – 1,11	0,006
DSVE, mm	1,06	1,02 – 1,09	0,001
IMVE, g/m ²	1,01	1,01 – 1,02	0,037
Volume diastólico do VE*, ml	1,01	1,01 – 1,02	0,001
Volume sistólico do VE*, ml	1,02	1,01 – 1,02	< 0,001
AE (volume indexado), ml/m ²	1,06	1,04 – 1,09	< 0,001
FEVE Simpson, %	0,97	0,95 – 0,99	0,003
Onda E, cm/s	1,03	1,01 – 1,05	0,003
Onda A, cm/s	0,99	0,98 – 1,01	0,503
Relação E/A	1,01	1,00 – 1,01	0,002
TDE, ms	0,99	0,99 – 1,01	0,148
e' média, cm/s	0,81	0,69 – 0,96	0,015
a' média, cm/s	0,87	0,75 – 0,99	0,045
E/e'	1,12	1,06 – 1,17	< 0,001
TRIV, ms	0,99	0,98 – 1,01	0,73
SAE _R , %	0,93	0,88 – 0,97	0,001
SAE _{CD} , %	0,88	0,81 – 0,95	0,001
SAE _{CT} , %	0,92	0,85 – 0,99	0,046
Volume do AE pré-onda p, mL	1,03	1,02 – 1,05	<0,001
Volume do AE mínimo, mL	1,03	1,01 – 1,05	< 0,001
FEAE total, %	0,97	0,95 – 0,99	0,01

continua

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	conclusão
			p
FEAE passivo, %	0,97	0,95 – 1,00	0,047
FEAE ativo, %	0,97	0,95 – 0,99	0,022
PSAP, mmHg	1,03	0,99 – 1,06	0,086

PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca, DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo, ERP= espessura relativa das paredes, VE= ventrículo esquerdo, FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TDE= tempo de desaceleração da onda E, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico, AE= átrio esquerdo, SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo. * média dos volumes da janela 4 e 2 câmaras.

Em relação aos seguintes parâmetros relacionados à função atrial esquerda, todos foram significativos em predizer o combinado 1: SAE_R (HR= 0,93; p=0,001), SAE_{CD} (HR= 0,88; p=0,001), SAE_{CT} (HR= 0,92; p=0,046), FEAE total (HR= 0,97; p=0,01), FEAE passivo (HR= 0,97; p=0,047) e FEAE ativo (HR= 0,97; p=0,022).

5.7.2 Análise multivariada

Para o modelo de análise multivariada, foram incluídas todas as variáveis com significância estatística e relevância clínica, tais como: sexo, idade, grau de DAC, pressão arterial diastólica, escore GRACE para óbito, VAE indexado, FEVE, relação E/A, onda a' média, relação E/e' e o SAE (reservatório, conduto e contração).

Diante da grande quantidade de variáveis, foram realizados 2 modelos para cada componente do SAE: modelo com variáveis clínicas e modelo com variáveis ecocardiográficas (Tabelas 17, 18 e 19).

Tabela 17 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de reservatório para o desfecho combinado 1.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0327	0,97 (0,91 – 1,03)	0,2780
Sexo, masculino	0,5681	1,76 (0,74 – 4,04)	0,1961
PAD, mmHg	-0,0366	0,96 (0,93 – 0,99)	0,0320
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,6886	0,50 (0,01 – 93,7)	0,7346
Biarterial	0,6728	1,95 (0,17 – 268)	0,6373
Multiarterial	1,2471	3,48 (0,45 – 448)	0,2946
Escore GRACE óbito	0,0151	1,02 (0,99 – 1,04)	0,2182
SAE _R , %	-0,0571	0,94 (0,88 – 1,01)	0,0958
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,005	0,99 (0,98 – 1,01)	0,548
AE volume indexado, ml/m ²	0,040	1,04 (0,99 – 1,10)	0,146
FEVE Simpson, %	-0,021	0,98 (0,94 – 1,02)	0,276
Relação E/A	0,019	1,02 (0,52 – 1,98)	0,955
Relação E/e'	0,058	1,06 (0,99 – 1,14)	0,108
a' média, cm/s	0,92	1,10 (0,88 – 1,34)	0,419
SAE _R , %	-0,026	0,97 (0,90 – 1,06)	0,762

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SAE_R= strain global do átrio esquerdo de reservatório.

A pressão arterial diastólica foi a única variável estatisticamente significativa nos modelos clínicos associados ao SAE_R e ao SAE_{CD} (HR= 0,96; p= 0,032 e HR= 0,96; p= 0,027, respectivamente). No modelo clínico associado ao SAE_{CT} e em todos os modelos ecocardiográficos, nenhuma variável foi estatisticamente significativa.

Tabela 18 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de conduto para o desfecho combinado 1.

Variáveis	β -coefficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0388	0,96 (0,91 – 1,02)	0,2032
Sexo, masculino	0,5320	1,70 (0,69 – 3,99)	0,2413
PAD, mmHg	-0,0387	0,96 (0,93 – 0,99)	0,0274
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,6580	0,52 (0,01 – 97,1)	0,7463
Biarterial	0,6669	1,95 (0,17 – 266)	0,6401
Multiarterial	1,1909	3,29 (0,43 – 422)	0,3168
Escore GRACE óbito	0,0145	1,01 (0,99 – 1,04)	0,2432
SAE _{CD} , %	-0,0911	0,91 (0,83 – 1,01)	0,0647
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,006	0,99 (0,98 – 1,01)	0,473
AE volume indexado, ml/m ²	0,039	1,04 (0,99 – 1,10)	0,153
FEVE Simpson, %	-0,019	0,98 (0,94 – 1,02)	0,312
Relação E/A	0,099	1,01 (0,56 – 2,17)	0,774
Relação E/e'	0,051	1,05 (0,98 – 1,13)	0,168
a' média, cm/s	0,079	1,08 (0,89 – 1,32)	0,431
SAE _{CD} , %	-0,060	0,94 (0,85 – 1,04)	0,253

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SAE_{CD}= strain global do átrio esquerdo de conduto.

Tabela 19 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de contração para o desfecho combinado 1.

Variáveis	β -coefficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0311	0,97 (0,91 – 1,03)	0,2986
Sexo, masculino	0,6698	1,95 (0,83 – 4,41)	0,1233
PAD, mmHg	-0,0304	0,97 (0,94 – 1,01)	0,0605
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,7828	0,46 (0,01 – 85,7)	0,7013
Biarterial	0,6798	1,97 (0,17 – 271)	0,6342
Multiarterial	1,4111	4,10 (0,53 – 528,6)	0,2234
Escore GRACE óbito	0,0166	1,02 (0,99 – 1,04)	0,1703
SAE _{CT} , %	-0,0415	0,96 (0,85 – 1,08)	0,4849
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,005	0,99 (0,98 – 1,01)	0,537
AE volume indexado, ml/m ²	0,045	1,05 (0,99 – 1,10)	0,105
FEVE Simpson, %	-0,027	0,97 (0,94 – 1,01)	0,169
Relação E/A	0,032	1,03 (0,53 – 2,02)	0,926
Relação E/e'	0,060	1,06 (0,99 – 1,13)	0,090
a' média, cm/s	0,029	1,03 (0,81 – 1,30)	0,804
SAE _{CT} , %	0,029	1,03 (0,89 – 1,19)	0,694

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SAE_{CT}= strain global do átrio esquerdo de contração.

5.8 Desfecho combinado 2

5.8.1 Análise univariada

O desfecho combinado 2, constituído por óbito ou nova hospitalização por SCA ou ICC, ocorreu em 22 pacientes (20,6%) em até um ano de seguimento (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado 2.

As variáveis categóricas que se associaram à maior chance de desenvolver o combinado 2 foram: uso domiciliar de nitrato ($p=0,003$) ou clopidogrel ($p=0,004$) ou BRA ($p=0,071$), pacientes de alto risco pelo escore TIMI ($p=0,003$) ou pelo escore GRACE para óbito hospitalar ($p=0,056$) ou escore GRACE para óbito em até 6 meses ($p=0,008$), multiarteriais ($p=0,042$) e história prévia de angioplastia coronária percutânea ($p=0,077$), vide Figura 13.

Figura 13 - Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho combinado 2. DAC= doença arterial coronariana; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina.

As variáveis quantitativas que se associaram à maior chance de desenvolver o combinado 2 foram: idade (HR= 1,06; $p=0,006$), pressão arterial diastólica (HR= 0,94; $p= 0,001$), escore GRACE para óbito hospitalar (HR= 1,03; $p=0,003$) e para óbito em até 6 meses (HR= 1,03; $p=0,002$), escore TIMI (HR= 1,59; $p=0,009$), VAE indexado (HR= 1,03; $p= 0,08$), velocidade da onda A do fluxo mitral (HR= 1,02; $p=0,021$) e relação E/e' (HR= 1,08; $p=0,010$). Todas as demais variáveis quantitativas podem ser verificadas na Tabela 20.

Tabela 20 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho combinado 2.

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	p
Idade, anos	1,06	1,02 – 1,10	0,006
IMC, Kg/cm ²	1,01	0,89 – 1,11	0,989
Troponina, ng/mL	1,00	0,99 – 1,00	0,398
Creatinina, ug/L	0,99	0,99 – 1,00	0,544
PAS, mmHg	0,99	0,97 – 1,01	0,217
PAD, mmHg	0,94	0,91 – 0,98	0,001
FC, bpm	0,99	0,96 – 1,02	0,345
GRACE óbito	1,03	1,01 – 1,05	0,003
GRACE óbito em 6 meses	1,03	1,01 – 1,05	0,002
TIMI <i>risk</i>	1,59	1,12 – 2,25	0,009
Escore Dante Pazzanese	1,08	0,96 – 1,20	0,223
AE, mm	1,03	0,94 – 1,13	0,553
DDVE, mm	0,99	0,94 – 1,06	0,954
DSVE, mm	0,99	0,95 – 1,05	0,874
IMVE, g/m ²	1,00	0,99 – 1,01	0,964
Volume diastólico do VE*, ml	0,99	0,98 – 1,01	0,709
Volume sistólico do VE*, ml	0,99	0,97 – 1,01	0,379
AE (volume indexado), ml/m ²	1,03	0,99 – 1,06	0,08
FEVE Simpson, %	1,01	0,98 – 1,05	0,558
Onda E, cm/s	1,01	0,99 – 1,03	0,211
Onda A, cm/s	1,02	1,01 – 1,04	0,021
Relação E/A	0,99	0,98 – 1,01	0,248
TDE, ms	1,01	0,99 – 1,01	0,174
e' média, cm/s	0,89	0,74 – 1,08	0,255
a' média, cm/s	1,01	0,85 – 1,19	0,914
E/e'	1,08	1,02 – 1,15	0,010
TRIV, ms	0,99	0,98 – 1,01	0,451
SAE _R , %	0,98	0,94 – 1,04	0,545
SAE _{CD} , %	0,94	0,86 – 1,03	0,166
SAE _{CT} , %	1,02	0,93 – 1,13	0,607
Volume do AE pré-onda p, mL	1,02	0,99 – 1,04	0,149
Volume do AE mínimo, mL	1,01	0,98 – 1,03	0,496
FEAE total, %	0,99	0,97 – 1,02	0,631
FEAE passivo, %	0,98	0,95 – 1,01	0,320
FEAE ativo, %	0,99	0,97 – 1,03	0,864
PSAP, mmHg	1,00	0,96 – 1,04	0,99

PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca, DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo, VE= ventrículo esquerdo, FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TDE= tempo de desaceleração da onda E, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico, AE= átrio esquerdo; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar; FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo. * média dos volumes da janela 4 e 2 câmaras.

Os parâmetros relacionados à função atrial esquerda não tiveram correlação estatisticamente significativa em prever o combinado 2. Dentre eles, o SAE_{CD} foi o que mais se aproximou a uma correlação significativa (HR= 0,94; p=0,166).

5.8.2 Análise multivariada

Para o modelo de análise multivariada para esse desfecho combinado, foram incluídas todas as variáveis com significância estatística e relevância clínica, tais como: sexo, idade, grau de DAC, pressão arterial diastólica, escore GRACE para óbito, velocidade da onda A do fluxo mitral, relação E/e' e o SAE (reservatório, conduto e contração).

Foram realizados 2 modelos para cada componente do SAE: modelo com variáveis clínicas e modelo com variáveis ecocardiográficas (Tabelas 21, 22 e 23).

Tabela 21 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de reservatório para o desfecho combinado 2.

Variáveis	β -coefficient	R (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0121	0,99 (0,92 – 1,06)	0,7260
Sexo, masculino	0,2268	1,25 (0,41 – 3,39)	0,6713
PAD, mmHg	-0,0417	0,96 (0,92 – 0,99)	0,0379
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,8465	0,43 (0,01 – 82,5)	0,6825
Biarterial	-0,1840	0,83 (0,05 – 124)	0,9131
Multiarterial	1,1195	3,06 (0,38 – 397)	0,3625
Escore GRACE óbito	0,0152	1,01 (0,99 – 1,05)	0,3066
SAE _R , %	0,0262	1,03 (0,96 – 1,10)	0,4282
Modelo ecocardiográfico			
Velocidade da onda A, cm/s	1,966	7,14 (0,78 – 65,6)	0,082
Relação E/e'	0,021	1,02 (0,92 – 1,13)	0,698
SAE _R , %	-0,019	0,98 (0,90 – 1,07)	0,653

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; SAE_R= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório.

A pressão arterial diastólica apresentou significância estatística nos modelos clínicos associados a todos os SAE. As demais variáveis clínicas e ecocardiográficas não foram estatisticamente significantes na análise multivariada relacionadas ao combinado 2.

Tabela 22 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de conduto para o desfecho combinado 2.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0079	0,99 (0,92 – 1,06)	0,8148
Sexo, masculino	0,1961	1,22 (0,39 – 3,29)	0,7153
PAD, mmHg	-0,0431	0,96 (0,92 – 0,99)	0,0340
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,8134	0,44 (0,01 – 84,8)	0,6932
Biarterial	-0,2429	0,78 (0,04 – 116)	0,8858
Multiarterial	1,0264	2,79 (0,35 – 361)	0,4081
Escore GRACE óbito	0,0133	1,01 (0,98 – 1,04)	0,3687
SAECD, %	0,0127	1,01 (0,91 – 1,12)	0,8094
Modelo ecocardiográfico			
Velocidade da onda A, cm/s	1,810	6,11 (0,89 – 41,8)	0,065
Relação E/e'	0,023	1,02 (0,93 – 1,12)	0,623
SAECD, %	-0,033	0,97 (0,87 – 1,08)	0,552

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; SAECD= *strain* global do átrio esquerdo de conduto.

Tabela 23 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de contração para o desfecho combinado 2.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,0184	0,98 (0,91 – 1,05)	0,6049
Sexo, masculino	0,1790	1,19 (0,39 – 3,20)	0,7353
PAD, mmHg	-0,0431	0,96 (0,92 – 0,99)	0,0318
Grau de DAC			
Uniarterial	-0,8147	0,44 (0,01 – 84,9)	0,6929
Biarterial	-0,0973	0,90 (0,05 – 135)	0,9537
Multiarterial	1,1589	3,19 (0,41 – 411)	0,3386
Escore GRACE óbito	0,0158	1,02 (0,98 – 1,05)	0,2877
SAECT, %	0,0777	1,08 (0,96 – 1,22)	0,2155
Modelo ecocardiográfico			
Velocidade da onda A, cm/s	1,712	5,54 (0,49 – 63,2)	0,168
Relação E/e'	0,036	1,04 (0,94 – 1,14)	0,465
SAECT, %	0,000	1,00 (0,87 – 1,16)	0,997

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*, PAD= pressão arterial diastólica; DAC= doença arterial coronariana; IC= intervalo de confiança; SAECT= *strain* global do átrio esquerdo de contração.

5.9 Desfechos combinados 3

5.9.1 Análise univariada

O desfecho combinado 3, constituído por óbito ou ICC nova, ocorreu em 21 pacientes (19,6%) em até um ano de seguimento (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Curva de Kaplan-Meier para o desfecho combinado 3.

As variáveis categóricas que se associaram à maior chance de desenvolver o combinado 3 foram: pacientes de alto risco pelo score GRACE para óbito hospitalar ($p=0,045$), disfunção diastólica do VE grau III ($p< 0,001$), presença de alteração segmentar ao ecocardiograma ($p=0,01$), índice de colapsibilidade menor que 50% da veia cava inferior ($p=0,019$) e disfunção sistólica do ventrículo direito ($p=0,005$), vide Figura 14.

Figura 14 - Variáveis categóricas mais associadas ao desfecho combinado 3. VD= ventrículo direito; VCI= veia cava inferior; VE= ventrículo esquerdo.

As variáveis quantitativas que se associaram à maior chance de desenvolver o combinado 3 foram: o volume médio diastólico (HR= 1,02; $p < 0,001$) e sistólico (HR= 1,02; $p < 0,001$) do VE, IMVE (HR= 1,02; $p = 0,008$), diâmetro (HR=1,18; $p < 0,001$) e volume indexado (HR= 1,07; $p < 0,001$) do AE, FEVE (HR= 0,95; $p < 0,001$), relação E/A (HR= 1,01; $p = 0,001$), TDE (HR= 0,99; $p = 0,036$), relação E/e' (HR= 1,09; $p = 0,001$), onda a' média (HR= 0,81; $p = 0,02$)

e PSAP (HR= 1,05; p=0,02). As demais variáveis quantitativas podem ser verificadas na Tabela 24.

Tabela 24 - Variáveis quantitativas relacionadas ao desfecho combinado 3.

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	p
Idade, anos	1,03	0,99 – 1,08	0,195
IMC, Kg/cm ²	0,92	0,82 – 1,03	0,139
Troponina, ng/mL	1,00	0,99 – 1,00	0,766
Creatinina, ug/L	1,00	0,99 – 1,01	0,498
PAS, mmHg	0,99	0,98 – 1,01	0,473
PAD, mmHg	0,97	0,94 – 1,01	0,064
FC, bpm	1,01	0,99 – 1,04	0,39
GRACE óbito	1,02	0,99 – 1,04	0,094
GRACE óbito em 6 meses	1,02	0,99 – 1,04	0,076
TIMI <i>risk</i>	1,13	0,82 – 1,56	0,451
Escore Dante Pazzanese	1,05	0,92 – 1,20	0,437
AE, mm	1,18	1,07 – 1,28	<0,001
DDVE, mm	1,10	1,04 – 1,16	<0,001
DSVE, mm	1,08	1,04 – 1,12	<0,001
IMVE, g/m ²	1,02	1,01 – 1,03	0,008
Volume diastólico do VE*, mL	1,02	1,01 – 1,02	<0,001
Volume sistólico do VE*, mL	1,02	1,01 – 1,03	<0,001
AE (volume indexado), mL/m ²	1,07	1,04 – 1,10	<0,001
FEVE Simpson, %	0,95	0,92 – 0,97	<0,001
Onda E, cm/s	1,02	0,99 – 1,04	0,125
Onda A, cm/s	0,99	0,97 – 1,02	0,525
Relação E/A	1,01	1,01 – 1,02	0,001
TDE, ms	0,99	0,98 – 0,99	0,036
e' média, cm/s	0,79	0,64 – 0,98	0,031
a' média, cm/s	0,81	0,68 – 0,97	0,02
E/e'	1,09	1,04 – 1,15	0,001
TRIV, ms	1,01	0,99 – 1,02	0,922
SAE _R , %	0,88	0,83 – 0,93	<0,001
SAE _{CD} , %	0,82	0,74 – 0,91	<0,001
SAE _{CT} , %	0,86	0,78 – 0,95	0,003
Volume do AE pré-onda p, mL	1,05	1,02 – 1,07	<0,001
Volume do AE mínimo, mL	1,04	1,02 – 1,06	<0,001
FEAE total, %	0,96	0,93 – 0,98	0,001
FEAE passivo, %	0,95	0,92 – 0,99	0,009
FEAE ativo, %	0,96	0,93 – 0,99	0,007
PSAP, mmHg	1,05	1,01 – 1,09	0,02

PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca, DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo, VE= ventrículo esquerdo, FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TDE= tempo de desaceleração da onda E, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico, AE= átrio esquerdo; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar, FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo. * média dos volumes da janela 4 e 2 câmaras.

Os seguintes parâmetros da função atrial esquerda foram estatisticamente significantes: SAE_R (HR= 0,88; p<0,001), SAE_{CD} (HR= 0,82; p<0,001), SAE_{CT} (HR= 0,86; p=0,003), FEAE total (HR= 0,96; p=0,001), FEAE passivo (HR= 0,95; p=0,009) e FEAE ativo (HR= 0,96; p=0,007).

5.9.2 Análise multivariada

Para o modelo de análise multivariada para esse desfecho combinado, foram incluídas todas as variáveis com significância estatística e relevância clínica, tais como: sexo, idade, escore de risco GRACE categorizada, IMVE, VAE indexado, FEVE, relação E/A, TDE, velocidade da onda a' média, relação E/e' e o SAE (reservatório, conduto e contração).

Diante da grande quantidade de variáveis, foram realizados 2 modelos da seguinte forma: modelo com os SAE e variáveis clínicas, e modelo com os SAE e variáveis ecocardiográficas (Tabelas 25, 26 e 27).

Tabela 25 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de reservatório para o desfecho combinado 3.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,005	0,99 (0,95 – 1,05)	0,840
Sexo, masculino	0,190	1,21 (0,49 – 3,01)	0,683
Escore GRACE			
Moderado risco	0,839	2,31 (0,48 – 11,2)	0,297
Alto risco	1,627	5,09 (0,86 – 29,9)	0,072
SAE _R , %	-0,128	0,88 (0,82 – 0,94)	<0,001
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,006	0,99 (0,98 – 1,01)	0,522
AE volume indexado, ml/m ²	0,036	1,04 (0,97 – 1,10)	0,260
FEVE Simpson, %	-0,048	0,95 (0,91 – 1,01)	0,054
Relação E/A	-0,048	0,95 (0,41 – 2,25)	0,912
Desaceleração da onda E, ms	0,002	1,01 (0,99 – 1,01)	0,688
Onda a' média, cm/s	0,191	1,21 (0,89 – 1,65)	0,223
Relação E/e' média	0,059	1,06 (0,98 – 1,15)	0,163
SAE _R , %	-0,090	0,91 (0,82 – 1,02)	0,113

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção ventrículo esquerdo; SAE_R= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório.

Apenas no modelo clínico, o SAE_R mostrou-se significativo ($HR= 0,88$; $p<0,001$). Nenhuma outra variável se mostrou significativa em ambos os modelos que incluíam o SAE_R .

Tabela 26 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de conduto para o desfecho combinado 3.

Variáveis	β -coefficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	-0,021	0,98 (0,93 – 1,03)	0,416
Sexo, masculino	0,220	1,25 (0,49 – 3,12)	0,638
Escore GRACE			
Moderado risco	0,925	2,52 (0,53 – 12,1)	0,247
Alto risco	1,711	5,54 (0,93 – 32,9)	0,060
SAE_{CD} , %	-0,197	0,82 (0,74 – 0,92)	<0,001
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,008	0,99 (0,98 – 1,01)	0,412
AE volume indexado, ml/m ²	0,036	1,04 (0,98 – 1,10)	0,250
FEVE Simpson, %	-0,047	0,95 (0,91 – 1,00)	0,051
Relação E/A	0,105	1,11 (0,47 – 2,62)	0,810
Desaceleração da onda E, ms	0,003	1,01 (0,99 – 1,01)	0,616
Onda a' média, cm/s	0,109	1,11 (0,87 – 1,44)	0,399
Relação E/e'	0,049	1,05 (0,97 – 1,14)	0,254
SAE_{CD} , %	-0,140	0,87 (0,76 – 0,99)	0,049

AE= átrio esquerdo, HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FE= fração de ejeção ventrículo esquerdo; SAE_{CD} = *strain* global do átrio esquerdo de conduto.

O SAE_{CD} foi a única variável que se mostrou estatisticamente significativa para o desfecho combinado 3. Isso ocorreu tanto no modelo clínico ($HR= 0,82$; $p<0,001$) quanto no modelo ecocardiográfico ($HR= 0,87$; $p= 0,049$).

Tabela 27 - Modelos da análise multivariada com o *strain* global do AE de contração para o desfecho combinado 3.

Variáveis	β -coefficient	HR (IC 95%)	p
Modelo clínico			
Idade, anos	0,003	1,01 (0,95 – 1,06)	0,898
Sexo, masculino	0,317	1,25 (0,55 – 3,43)	0,497
Escore GRACE			
Moderado risco	0,926	2,53 (0,49 – 12,9)	0,265
Alto risco	1,645	5,18 (0,85 – 31,7)	0,075
SAE _{CT} %	-0,147	0,86 (0,78 – 0,96)	0,005
Modelo ecocardiográfico			
IMVE, g/m ²	-0,005	0,99 (0,98 – 1,02)	0,634
AE volume indexado, ml/m ²	0,037	1,04 (0,98 – 1,10)	0,233
FEVE Simpson, %	-0,058	0,95 (0,90 – 0,99)	0,019
Relação E/A	-0,102	0,90 (0,39 – 2,12)	0,815
Desaceleração da onda E, ms	0,002	1,01 (0,99 – 1,01)	0,765
Onda a' média, cm/s	0,077	1,08 (0,78 – 1,50)	0,651
Relação E/e'	0,072	1,07 (0,99 – 1,16)	0,079
SAE _{CT} , %	-0,025	0,98 (0,79 – 1,19)	0,809

AE= átrio esquerdo; HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança; IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo; FEVE= fração de ejeção ventrículo esquerdo; SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de contração.

O SAE_{CT} só se mostrou significativo no modelo clínico (HR= 0,86; p=0,005). No modelo ecocardiográficos incluindo o SAE_{CT}, a única variável que se mostrou estatisticamente significativa foi a FEVE (HR= 0,95; p=0,019).

5.10 Óbito

5.10.1 Análise univariada

Ocorreram 9 óbitos (8,4%) no período de 1 ano de seguimento (Gráfico 7). A grande maioria foi devido a IAM.

Gráfico 7 - Curva de Kaplan-Meier para Óbito.

Na Figura 15, estão demonstradas as variáveis categóricas relacionadas ao óbito. O uso domiciliar de nitrato ($p=0,096$) ou BRA ($p=0,087$) e os portadores de doença renal crônica ($p=0,028$) foram as variáveis categóricas que tiveram uma maior associação estatística com óbito em até um ano.

Figura 15 - Variáveis categóricas mais associadas ao óbito.
BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; DRV= doença renal crônica.

As variáveis quantitativas que se associaram à maior chance de desenvolver óbito foram: idade (HR= 1,06; p=0,064), pressão arterial diastólica (HR= 0,95; p= 0,066), escore TIMI (HR= 1,79; p=0,047) e velocidade da onda A do fluxo mitral (HR= 1,02; p=0,091). As demais variáveis quantitativas podem ser verificadas na Tabela 28.

Os parâmetros que avaliam a função atrial esquerda não tiveram correlação estatisticamente significativa. O SAE_{CD} foi o componente que mais se aproximou de uma correlação significativa (HR= 0,89; p=0,115).

Tabela 28 - Variáveis quantitativas relacionadas a óbito.

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	p
Idade, anos	1,06	0,99 – 1,12	0,064
IMC, Kg/cm ²	0,99	0,84 – 1,16	0,874
Troponina, ng/mL	1,00	0,99 – 1,00	0,852
Creatinina, ug/L	1,00	0,99 – 1,01	0,909
PAS, mmHg	1,01	0,98 – 1,03	0,794
PAD, mmHg	0,95	0,91 – 1,01	0,066
FC, bpm	0,99	0,96 – 1,04	0,928
GRACE óbito	1,02	0,99 – 1,05	0,218
GRACE óbito em 6 meses	1,03	0,99 – 1,06	0,144
TIMI risk	1,79	1,01 – 3,18	0,047
Escore DANTE	1,06	0,88 – 1,28	0,530
AE, mm	1,03	0,88 – 1,19	0,705
DDVE, mm	1,03	0,94 – 1,12	0,468
DSVE, mm	1,02	0,95 – 1,09	0,626
IMVE, g/m ²	1,01	0,99 – 1,03	0,617
Volume diastólico do VE*, ml	1,00	0,98 – 1,02	0,967
Volume sistólico do VE*, ml	0,99	0,97 – 1,02	0,842
AE (volume indexado), ml/m ²	1,03	0,97 – 1,08	0,39
FEVE Simpson, %	0,99	0,95 – 1,05	0,862
Onda E, cm/s	0,99	0,96 – 1,02	0,416
Onda A, cm/s	1,02	0,99 – 1,04	0,091
Relação E/A	0,98	0,95 – 1,01	0,120
TDE, ms	1,01	0,99 – 1,01	0,459
e' média, cm/s	1,02	0,77 – 1,35	0,894
a' média, cm/s	1,02	0,78 – 1,35	0,864
E/e'	0,99	0,87 – 1,12	0,842
TRIV, ms	1,01	0,98 – 1,03	0,443
SAE _R , %	0,96	0,89 – 1,04	0,314
SAE _{CD} , %	0,89	0,77 – 1,03	0,115
SAE _{CT} , %	1,01	0,86 – 1,16	0,975
Volume do AE pré-onda p, mL	1,02	0,99 – 1,05	0,205
Volume do AE mínimo, mL	1,01	0,97 – 1,04	0,696

continua

Variáveis	Hazard ratio	IC (95%)	conclusão
			p
FEAE total, %	0,99	0,95 – 1,04	0,913
FEAE passivo, %	0,97	0,92 – 1,02	0,227
FEAE ativo, %	1,02	0,97 – 1,07	0,518
PSAP, mmHg	0,96	0,89 – 1,04	0,315

PAS= pressão arterial sistólica, PAD= pressão arterial diastólica, FC= frequência cardíaca, DDVE= diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, IMVE= índice de massa do ventrículo esquerdo, VE= ventrículo esquerdo, FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo, TDE= tempo de desaceleração da onda E, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico, AE= átrio esquerdo; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente; PSAP= pressão sistólica da artéria pulmonar, FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo. *média dos volumes da janela 4 e 2 câmaras.

5.10.2 Análise multivariada

Para o modelo de análise multivariada para o óbito, foram escolhidas todas as variáveis com significância estatística e com relevância clínica correlacionando-as a cada componente do SAE, como podemos verificar nas Tabelas 29, 30 e 31.

Tabela 29 - Modelo de análise multivariada com o *strain* global do AE de reservatório para óbito.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Idade, anos	0,054	1,06 (0,99 – 1,30)	0,119
Sexo, masculino	-1,403	0,25 (0,27 – 2,22)	0,212
Doença renal crônica	-0,835	0,43 (0,09 – 2,09)	0,298
Escore de risco TIMI	0,425	1,53 (0,82 – 2,86)	0,183
SAE _R %	-0,021	0,98 (0,88 – 1,09)	0,690

AE= átrio esquerdo; HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança; SAE_R= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório.

Tabela 30 - Modelo de análise multivariada com o *strain* global do AE de conduto para óbito.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Idade, anos	0,049	1,06 (0,99 – 1,30)	0,151
Sexo, masculino	-1,569	0,20 (0,22 – 1,98)	0,172
Doença renal crônica	-0,705	0,49 (0,11 – 2,30)	0,37
Escore de risco TIMI	0,405	1,50 (0,80 – 2,80)	0,206
SAE _{CD} %	-0,08	0,92 (0,78 – 1,08)	0,349

AE= átrio esquerdo; HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança; SAE_{CD}= *strain* global do átrio esquerdo de conduto.

Tabela 31 - Modelo de análise multivariada com o strain global do AE de contração para óbito.

Variáveis	β -coeficient	HR (IC 95%)	p
Idade, anos	0,055	1,06 (0,99 – 1,30)	0,118
Sexo, masculino	-1,361	0,25 (0,29 – 2,23)	0,222
Doença renal crônica	-1,057	0,34 (0,08 – 1,62)	0,178
Escore de risco TIMI	0,451	1,57 (0,84 – 2,92)	0,155
SAE _{CT} %	0,034	1,04 (0,86 – 1,24)	0,714

AE= átrio esquerdo; HR= *hazard ratio*; IC= intervalo de confiança; SAE_{CT}= strain global do átrio esquerdo de contração

Nenhum dos modelos multivariados envolvendo cada um dos SAE teve variável estatisticamente significativa para o desfecho óbito.

5.11 Cut off para os strains do AE

De acordo com a análise das curvas de Kaplan-Meier dos SAE para o desfecho primário, obtivemos os seguintes valores de *cut off* 23% para o SAE_R, 12% para o SAE_{CD} e 5% para o SAE_R.

Nas Figuras 16, 17 e 18, podemos observar as curvas de Kaplan-Meier dos pacientes acima e abaixo dos valores de corte para cada *strain* em todos os desfechos clínicos estudados.

Figura 16 - Curvas de Kaplan-Meier com o *cut off* do *strain* de reservatório do AE para cada desfecho.

SAE_R= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório; HR= *hazard ratio*.

Os pacientes com SAE_R abaixo de 23% tiveram pior evolução no desfecho primário (HR= 0,30; $p<0,001$) e nos desfechos combinados 1 (HR= 0,35; $p=0,002$) e 3 (HR= 0,19; $p<0,001$). Os pacientes com SAE_R abaixo de 23% apresentaram um maior número de óbitos, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa (HR= 0,34; $p=0,104$).

Figura 17 - Curvas de Kaplan-Meier com o *cut off* do *strain* de conduto do AE para cada desfecho.

SAE_{CD}= *strain* global do átrio esquerdo de conduto; HR= *hazard ratio*.

Os pacientes com SAE_{CD} abaixo de 12% tiveram pior evolução no desfecho primário (HR= 0,33; p=0,001), no combinado 1 (HR= 0,37; p=0,006), no combinado 3 (HR= 0,17; p<0,001) e no óbito (HR= 0,22; p=0,041).

Figura 18 - Curvas de Kaplan-Meier com o *cut off* do *strain* de contração do AE para cada desfecho.

SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de contração; HR= *hazard ratio*.

Já os pacientes com SAE_{CT} abaixo de 5% tiveram pior evolução apenas no desfecho primário (HR= 0,26; $p=0,001$), e nos combinados 1 (HR= 0,36; $p=0,028$) e 3 (HR= 0,20; $p=0,001$).

5.12 Correlação entre as variáveis de função atrial com outras variáveis

Na Tabela 32, podemos avaliar a correlação entre os SAE com algumas variáveis de interesse.

Tabela 32 - Correlação com as variáveis de função atrial esquerda pelo método de *Spearman*.

Variáveis	SAE _R		SAE _{CD}		SAE _{CT}	
	r	p valor	r	p valor	r	p valor
VAE indexado, ml/m ²	-0,56	<0,001	-0,47	<0,001	-0,46	<0,001
E/A	-0,18	0,053	0,08	0,41	-0,50	<0,001
E/e'	-0,54	<0,001	-0,46	<0,001	-0,39	<0,001
FEVE Simpson, %	0,46	<0,001	0,41	<0,001	0,39	<0,001
FEAE total, %	0,66	<0,001	0,59	<0,001	0,48	<0,001
FEAE passivo, %	0,47	<0,001	0,51	<0,001	0,22	0,022
FEAE ativo, %	0,60	<0,001	0,43	<0,001	0,58	<0,001
Lesão Grave da ADA	0,09	0,372	0,22	0,037	-0,09	0,39
Lesão Grave da ACX	0,24	0,02	0,16	0,125	0,22	0,038
Lesão Grave da ACD	0,25	0,016	0,25	0,016	0,19	0,065

VAE= volume do átrio esquerdo; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FEAE= fração de esvaziamento do átrio esquerdo; ADA= artéria descendente anterior; ACX= artéria circunflexa; ACD= artéria coronária direita; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente.

As FEAE total e ativo tiveram correlação moderada com o SAE_R (r= 0,66; p <0,001 e r=0,60; p<0,001, respectivamente). O SAE_R foi o que teve uma melhor correlação com o VAE indexado (r= -0,56; p<0,001), relação E/e' (r=-0,54; p<0,001) e FEVE (r=0,46; p<0,001). O SAE_{CD} foi o que mais se correlacionou com a FEAE passivo (r=0,51; p<0,001). Já o SAE_{CT} foi o que mais se correlacionou com a relação E/A (r=-0,50; p<0,001).

Todos os SAE tiveram uma correlação fraca com a topografia da lesão coronariana.

5.13 *C statistic* dos escores prognósticos de SCA

Foi realizado com a nossa amostra o *c statistic*, que corresponde a uma medida de acurácia na predição de eventos, dos seguintes escores prognósticos já conhecidos na literatura: GRACE, TIMI e Dante Pazzanese. Calculamos o *c statistic* para os prazos de 6 meses e 1 ano de evolução para cada desfecho estudado e foi avaliado o incremento após associação desses escores com os componentes do SAE.

Tabela 33 - *C statistic* para o desfecho primário.

Variáveis	GRACE		TIMI		DANTE	
	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>P</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>
6 meses						
Isolado	0,61 (0,42 – 0,78)		0,55 (0,35 – 0,76)		0,56 (0,36 – 0,76)	
+ SAE _R	0,71 (0,57 – 0,84)	0,17	0,71 (0,57 – 0,84)	0,18	0,70 (0,57 – 0,83)	0,23
+ SAE _{CD}	0,69 (0,57 – 0,83)	0,22	0,69 (0,56 – 0,82)	0,20	0,69 (0,56 – 0,80)	0,25
+ SAE _{CT}	0,66 (0,49 – 0,83)	0,41	0,65 (0,49 – 0,80)	0,41	0,64 (0,49 – 0,78)	0,56
12 meses						
Isolado	0,61 (0,47 – 0,75)		0,56 (0,39 – 0,74)		0,53 (0,39 – 0,67)	
+ SAE _R	0,69 (0,59 – 0,79)	0,15	0,68 (0,57 – 0,79)	0,19	0,68 (0,58 – 0,78)	0,11
+ SAE _{CD}	0,68 (0,59 – 0,78)	0,17	0,68 (0,57 – 0,79)	0,21	0,68 (0,58 – 0,77)	0,09
+ SAE _{CT}	0,66 (0,54 – 0,77)	0,32	0,63 (0,50 – 0,76)	0,44	0,61 (0,51 – 0,72)	0,37

IC= intervalo de confiança; DANTE= escore Dante Pazzanese; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente.

Em relação ao desfecho primário, não houve incremento estatisticamente significativo quando associados os escores prognósticos ao SAE (Tabela 33). Entretanto, observa-se um incremento clinicamente relevante nessa associação tanto no período de 6 meses quanto no período de 1 ano. Os maiores aumentos ocorreram com o SAE_R e SAE_{CD}. Por exemplo, quando associado o SAE_R ao escore TIMI, houve um aumento de

28,5% do *c statistic* no período de 6 meses (0,55 para 0,71) e de 22% no período de 1 ano (0,56 para 0,68).

Tabela 34 - *C statistic* para óbito.

Variáveis	GRACE		TIMI		DANTE	
	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>P</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>
6 meses						
Isolado	0,68 (0,35 – 0,96)		0,72 (0,25 – 1,17)		0,72 (0,41 – 1,02)	
+ SAE _R	0,65 (0,35 – 0,95)	0,69	0,71 (0,26 – 1,16)	0,86	0,62 (0,37 – 0,89)	0,51
+ SAE _{CD}	0,69 (0,45 – 0,93)	0,91	0,72 (0,30 – 1,09)	0,96	0,67 (0,46 – 0,86)	0,67
+ SAE _{CT}	0,68 (0,33 – 1,00)	0,94	0,71 (0,26 – 1,13)	0,76	0,72 (0,43 – 1,02)	0,99
12 meses						
Isolado	0,62 (0,43 – 0,81)		0,68 (0,43 – 0,94)		0,62 (0,37 – 0,87)	
+ SAE _R	0,65 (0,46 – 0,82)	0,67	0,70 (0,47 – 0,93)	0,69	0,63 (0,46 – 0,82)	0,92
+ SAE _{CD}	0,68 (0,48 – 0,86)	0,31	0,71 (0,50 – 0,95)	0,62	0,67 (0,49 – 0,84)	0,72
+ SAE _{CT}	0,63 (0,40 – 0,83)	0,90	0,69 (0,46 – 0,94)	0,75	0,62 (0,39 – 0,84)	0,91

IC= intervalo de confiança; DANTE= escore Dante Pazzanese; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente.

Em relação ao desfecho óbito isolado, não houve um incremento significativo do *c statistic* em nenhum dos escores quando associados aos SAE (Tabela 34).

Tabela 35 - C statistic para o desfecho combinado 1.

Variáveis	GRACE		TIMI		DANTE	
	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>
6 meses						
Isolado	0,67 (0,51 – 0,83)		0,60 (0,38 – 0,83)		0,60 (0,37 – 0,84)	
+ SAE _R	0,71 (0,57 – 0,87)	0,39	0,70 (0,54 – 0,86)	0,38	0,69 (0,54 – 0,82)	0,50
+ SAE _{CD}	0,73 (0,57 – 0,87)	0,29	0,71 (0,57 – 0,84)	0,37	0,70 (0,57 – 0,84)	0,39
+ SAE _{CT}	0,68 (0,59 – 0,86)	0,78	0,65 (0,48 – 0,80)	0,59	0,62 (0,46 – 0,79)	0,86
12 meses						
Isolado	0,65 (0,53 – 0,75)		0,59 (0,41 – 0,77)		0,56 (0,40 – 0,71)	
+ SAE _R	0,69 (0,60 – 0,80)	0,26	0,67 (0,55 – 0,78)	0,33	0,66 (0,55 – 0,76)	0,27
+ SAE _{CD}	0,70 (0,60 – 0,82)	0,19	0,68 (0,57 – 0,79)	0,32	0,68 (0,58 – 0,79)	0,19
+ SAE _{CT}	0,66 (0,53 – 0,80)	0,62	0,63 (0,49 – 0,76)	0,55	0,59 (0,48 – 0,72)	0,71

IC= intervalo de confiança; DANTE= escore Dante Pazzanese; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente.

Em relação ao combinado 1, não houve um incremento estatisticamente significativo quando associados os escores prognósticos ao SAE. Entretanto, houve um incremento clinicamente relevante dessa associação principalmente com os SAE_R e SAE_{CD}. (Tabela 35). Isso ocorreu tanto no período de 6 meses quanto no período de 1 ano. Os maiores aumentos ocorreram com o SAE_{CD}. Por exemplo, quando associado o SAE_{CD} ao escore TIMI, houve um aumento de 17,6% do *c statistic* no período de 6 meses (0,60 para 0,71) e de 15% no período de 1 ano (0,59 para 0,68).

Tabela 36 - *C statistic* para o desfecho combinado 2.

Variáveis	GRACE		TIMI		DANTE	
	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>
6 meses						
Isolado	0,75 (0,60 – 0,91)		0,78 (0,56 – 1,00)		0,72 (0,47 – 0,99)	
+ SAE _R	0,75 (0,60 – 0,90)	0,97	0,78 (0,57 – 1,00)	0,90	0,68 (0,46 – 0,88)	0,57
+ SAE _{CD}	0,75 (0,58 – 0,91)	0,83	0,79 (0,57 – 0,97)	0,88	0,68 (0,48 – 0,88)	0,66
+ SAE _{CT}	0,76 (0,61 – 0,91)	0,64	0,79 (0,58 – 1,00)	0,84	0,70 (0,46 – 0,93)	0,84
12 meses						
Isolado	0,69 (0,58 – 0,80)		0,66 (0,48 – 0,81)		0,63 (0,43 – 0,81)	
+ SAE _R	0,69 (0,58 – 0,80)	0,89	0,67 (0,50 – 0,83)	0,85	0,61 (0,43 – 0,77)	0,66
+ SAE _{CD}	0,69 (0,57 – 0,80)	0,81	0,67 (0,51 – 0,85)	0,80	0,61 (0,47 – 0,74)	0,75
+ SAE _{CT}	0,70 (0,58 – 0,80)	0,60	0,67 (0,49 – 0,84)	0,95	0,61 (0,44 – 0,79)	0,72

IC= intervalo de confiança; DANTE= escore Dante Pazzanese; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente.

Em relação ao combinado 2, não houve um incremento significativo do *c statistic* em nenhum dos escores (Tabela 36).

Com o combinado 3, foi no qual ocorreram os maiores incrementos do *c statistic* (Tabela 37). Observou-se um aumento estatisticamente significativo nas associações do SAE_R e do SAE_{CD} com o escore TIMI em prever o combinado 3 no período de 6 meses ($p=0,03$ e $p=0,02$ respectivamente). Isso também ocorreu na associação do SAE_{CD} com o escore DANTE ($p=0,04$). Quando associado o SAE de reservatório ou de conduto ao escore TIMI, por exemplo, houve um aumento de 55% do *c statistic* no período de 6 meses (0,48 para 0,74). Para todas as outras associações dos componentes do SAE com os escores de risco, houve um aumento clinicamente relevante do *c statistic*, apesar de não termos encontrado significância estatística nestes achados.

Tabela 37 - C statistic para o desfecho combinado 3.

Variáveis	GRACE		TIMI		DANTE	
	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>	<i>c statistic</i> (IC 95%)	<i>p</i>
6 meses						
Isolado	0,65 (0,37 – 0,93)		0,48 (0,30 – 0,65)		0,59 (0,34 – 0,84)	
+ SAE _R	0,74 (0,57 – 0,91)	0,29	0,74 (0,58 – 0,91)	0,03	0,74 (0,59 – 0,89)	0,33
+ SAE _{CD}	0,74 (0,57 – 0,91)	0,36	0,74 (0,60 – 0,88)	0,02	0,74 (0,58 – 0,88)	0,31
+ SAE _{CT}	0,72 (0,49 – 0,92)	0,37	0,66 (0,47 – 0,84)	0,13	0,69 (0,55 – 0,85)	0,49
12 meses						
Isolado	0,62 (0,41 – 0,83)		0,55 (0,36 – 0,74)		0,54 (0,37 – 0,71)	
+ SAE _R	0,75 (0,61 – 0,88)	0,07	0,75 (0,62 – 0,86)	0,05	0,74 (0,62 – 0,86)	0,05
+ SAE _{CD}	0,75 (0,63 – 0,87)	0,07	0,75 (0,62 – 0,86)	0,05	0,75 (0,64 – 0,86)	0,04
+ SAE _{CT}	0,69 (0,53 – 0,86)	0,23	0,67 (0,54 – 0,81)	0,23	0,67 (0,55 – 0,81)	0,18

IC= intervalo de confiança; DANTE= escore Dante Pazzanese; SAE_R, SAE_{CD}, SAE_{CT}= *strain* global do átrio esquerdo de reservatório, conduto e contração, respectivamente.

5.14 Curva ROC dos *strains* para os desfechos em 1 ano

Foi realizada a curva ROC para avaliar o desempenho dos componentes do SAE em prever os desfechos estudados no período de até 1 ano de seguimento.

Na Figura 19, podemos observar a curva ROC do SAE_R em todos os desfechos. A área sob a curva ROC foi maior com o combinado 3 (AUC= 0,77), enquanto que foi menor com o combinado 2 (AUC= 0,56).

Figura 19 - Curva ROC do *strain* de reservatório do AE para todos os desfechos.

AUC= área sob a curva ROC.

Na Figura 20, podemos observar a curva ROC do SAE_{CD} em todos os desfechos. A área sob a curva ROC foi maior com o combinado 3 (AUC= 0,78); enquanto que foi menor com o combinado 2 (AUC= 0,59).

Figura 20 - Curva ROC do strain de conduto do AE para todos os desfechos. AUC= área sob a curva ROC.

Na Figura 21, podemos observar a curva ROC do SAE_{CT} em todos os desfechos. A área sob a curva ROC foi maior com o combinado 3 (AUC= 0,68); enquanto que foi menor com o combinado 2 (AUC= 0,49).

Comparando todas as curvas ROC, o SAE_{CD} foi o que apresentou a maior acurácia em todos os desfechos, sendo o combinado 3 o desfecho que apresentou a maior área sob a curva e o combinado 2 a menor.

Figura 21 - Curva ROC do strain de contração do AE para todos os desfechos. AUC= área sob a curva ROC.

5.15 Reprodutibilidade das medidas de strain atrial

Para análise da variação interobservador, selecionou-se, de forma aleatória, um grupo de 20 pacientes. Foram, novamente, obtidos os valores dos componentes do SAE por um outro profissional experiente e cego em relação aos valores anteriores. Obteve-se uma boa correlação de todos os

componentes do SAE (reservatório, conduto e contração) como podemos observar abaixo:

- a) SAE_R : $CCC=0,9641$; $Cb=0,9880$
- b) SAE_{CD} : $CCC=0,9326$; $Cb=0,9601$
- c) SAE_{CT} : $CCC=0,9193$; $Cb=0,9973$

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos gerais

Estimativa recente da *American Heart Association* (AHA) relatou que 15,5 milhões de pessoas com idade maior que 20 anos nos EUA têm DAC. Em 2013, somente a DAC foi responsável por 1 a cada 7 mortes nos EUA, o equivalente a 370.213 mortes nesse mesmo ano. Aproximadamente, a cada 34 segundos, algum evento coronariano acontece^{5,58}.

Apesar da mortalidade por DCV estar diminuindo nos EUA e em países nos quais a economia e o sistema de saúde são avançados, a experiência nos demais países menos favorecidos, na maioria das vezes, é bastante diferente⁵⁹.

Além disso, mesmo após os avanços no diagnóstico e no tratamento da SCA, a morbimortalidade cardiovascular ainda é bastante elevada. Isso devido à grande complexidade no manejo dos pacientes com DAC e à grande heterogeneidade da sua apresentação clínica⁶⁰. Por exemplo, 50% dos pacientes com SCASSST apresentam ECG sem alterações, sendo que 5% daqueles que foram de alta do pronto-socorro com ECG normal tiveram, na verdade, um evento isquêmico.⁶¹ Dessa forma, é fundamental a utilização de ferramentas prognósticas com o intuito de melhorar a tomada de decisões médicas no contexto da SCA.

Os três principais determinantes do prognóstico da SCA são: extensão da lesão miocárdica, extensão da DAC e a instabilidade da doença⁶⁰. Para avaliar cada um desses determinantes, devemos utilizar as diversas ferramentas hoje disponíveis na Medicina, incluindo métodos clínicos e de imagens⁶².

Diversos escores clínicos de risco cardiovascular foram desenvolvidos para SCASSST, a grande maioria para avaliação prognóstica a curto prazo com o intuito de auxiliar na decisão terapêutica⁶³.

O escore de risco de Braunwald, um dos primeiros a serem elaborados, trata-se de um método simples, no qual a presença de uma determinada variável enquadraria o paciente em um grupo de risco específico, sendo eles baixo, moderado ou alto risco^{64,65}.

O escore TIMI, por meio da análise dos dados dos estudos TIMI 11B¹⁷, identificou sete variáveis preditoras independentes de mal prognóstico em pacientes com SCASSST. Para calcular a pontuação do paciente, basta somar um ponto a cada variável presente. Por ser de fácil realização, é o escore mais utilizado na prática clínica.

O escore GRACE¹⁸, apesar da maior dificuldade de ser calculado, é o escore de risco que mais se aproxima do mundo real. Foi desenvolvido por meio de um banco de dados observacional, prospectivo e multicêntrico.

A grande vantagem da utilização desses escores é da categorização do risco dos pacientes na fase aguda, ajudando no manejo clínico⁶⁶. Porém, um estudo desenvolvido por Gonçalves PA *et al.* demonstrou que os escores GRACE e TIMI mantêm uma boa precisão preditiva para morte ou IAM, mesmo após um ano de seguimento em pacientes com SCA¹⁹.

A ecocardiografia é uma poderosa ferramenta diagnóstica em pacientes que procuram o pronto-socorro com queixa de dor torácica.⁶⁷⁻⁶⁹ Embora o ecocardiograma não seja capaz de garantir se a alteração segmentar é recente ou preexistente, a presença de anormalidades da contração segmentar reforça a probabilidade de DAC⁷⁰. Além disso, a sua realização naqueles pacientes com SCASSST nos traz importantes informações prognósticas já documentadas na literatura^{27,71-74}. É um exame de ótima relação custo-efetividade, não invasivo, que pode ser realizado à beira leito e, por tudo isso, as diretrizes recomendam a realização do ecocardiograma na avaliação dos pacientes internados com SCA^{10,75-77}.

Desde 1980, estudos já confirmavam a importância do ecocardiograma na estratificação de risco em pacientes com dor torácica aguda⁷⁵. Sabia *et al.* estudaram 180 pacientes que se apresentavam com sintomas sugestivos de IAM no pronto atendimento. Após considerar o impacto da idade, história clínica, exame físico e anormalidades no ECG, a presença de disfunção

ventricular esquerda ao ecocardiograma duplicou a informação prognóstica disponível⁶⁸.

Outro estudo, desenvolvido por Fleischman *et al.*, teve como objetivo identificar preditores ecocardiográficos de sobrevida em pacientes com dor torácica. Foi uma coorte com 513 pacientes que realizaram o exame nos primeiros 30 dias após atendimento em emergência cardiológica. A presença de disfunção ventricular esquerda (RR = 3,8) e insuficiência mitral importante (RR = 2,4) foram preditores prognósticos superiores e independentes quando em comparação com os dados de anamnese, exame físico e ECG²⁸.

Apesar dos parâmetros de função atrial esquerda estarem relacionadas a pior prognóstico em diversos contextos clínicos, o seu valor na SCA ainda foi pouco explorado, principalmente quando comparado aos parâmetros de função ventricular esquerda.

Em 1995, Galderisi M *et al.* desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar quais parâmetros ecocardiográficos poderiam ser preditores de disfunção ventricular esquerda após IAM. Após regressão logística multivariada ajustada para idade, frequência cardíaca, pressão sistólica na admissão e volumes diastólico e sistólico do VE, a fração de enchimento atrial esquerda (relação entre o VTI da onda A com o VTI de todo o fluxo durante a diástole) foi um preditor independente para diminuição do volume sistólico do VE após 6 meses de seguimento ($p < 0,001$)⁷⁸.

O VAE também foi avaliado por um estudo que recrutou 314 pacientes com IAM para a realização de ecocardiograma na fase aguda. Após um seguimento de 15 meses, o VAE indexado foi um preditor independente de morte (HR= 1,05 por 1ml/m²; IC95% 1,03-1,06; $p < 0,001$) mesmo após ajustado para fatores de risco clínico e parâmetros de função sistólica e diastólica do VE⁷⁹.

O estudo desses métodos convencionais nos ajudou a perceber a importância prognóstica da função do AE em diversas situações clínicas. No entanto, a principal limitação dessas técnicas é a falta da mensuração direta da função atrial esquerda, por falta de um padrão de referência para essa

análise àquela época. Com o surgimento de novas tecnologias na ecocardiografia, essa limitação foi se tornando cada vez menor.

O *strain* foi desenvolvido na Noruega, tendo sido inicialmente descrito em 1973, por Mirsky e Parmley. Conforme mencionado no item 1.3.2, tem a capacidade de avaliar o espessamento endocárdico em múltiplas direções e a capacidade contrátil dos segmentos miocárdicos, sendo representada em forma de porcentagem⁴⁴. Inicialmente, todos os estudos relacionados ao *strain* voltaram-se para o VE. Em 2006, Sirbu *et al.* demonstraram ser aplicável a utilização do *strain* para avaliação da função do AE⁸⁰. Em seguida, diversos estudos no contexto de fibrilação atrial surgiram, demonstrando o valor prognóstico do SAE⁸¹⁻⁸⁴.

Um dos primeiros estudos que demonstraram a associação do SAE em pacientes com SCA foi o de Antoni ML *et al.*⁸⁵. Nesse estudo, os autores seguiram 320 pacientes com IAMCSSST por 27 meses em média. Realizaram o ecocardiograma nas primeiras 48 horas da admissão e concluíram que o SAE_R foi um preditor independente de morte, reinfarto e hospitalização por ICC (HR= 0,94; p=0,02). Na literatura, não encontramos nenhum estudo relacionando os demais componentes do SAE (conduto e contração) em pacientes com SCA.

No presente estudo, direcionado para a avaliação da função atrial esquerda pelo método de *strain* bidimensional, foi possível identificar o valor prognóstico dos três componentes da função atrial na evolução de 1 ano após uma SCASSST.

6.2 Variáveis clínicas

A população desse estudo foi proveniente do IDPC, um centro de referência em cardiologia para todo o país. Por isso, algumas características da população devem ser destacadas. Quando comparamos nossa população à do registro do TIMI 11b, estudo que embasou o escore de risco TIMI, a nossa população apresentou uma maior prevalência de hipertensos (77% vs

49%), de diabéticos (46% vs 20%) e de pacientes com intervenção coronária prévia (62% vs 25%).

No nosso estudo, a maioria dos pacientes foi multiarterial pela cinecoronariografia (64%), justificável pela elevada prevalência de DAC na população estudada. Apesar do tipo de tratamento escolhido em 52% dos pacientes ter sido o clínico isolado, a maioria teve taxas elevadas do uso dos medicamentos redutores de mortalidade, compatíveis com o estudo COURAGE⁸⁶.

Além da população da instituição ser de maior complexidade, outro ponto que corroborou para esses resultados foi o fato do estudo incluir apenas pacientes com IAM ou AI de moderado ou alto risco pelo escore GRACE.

No nosso estudo, a pressão arterial diastólica foi uma variável clínica que se associou significativamente ao desfecho primário, ao combinado 1 e ao combinado 2. Este é um achado que difere da maioria dos estudos que mencionam apenas a pressão arterial sistólica como um fator preditor de mau prognóstico^{18,87,88}. Entretanto, com o conceito de que a perfusão coronária se dá no período da diástole, a redução da pressão arterial diastólica poderia agravar, ainda mais, a isquemia miocárdica, o que poderia justificar, portanto, os nossos resultados.

Como relatado já em outros trabalhos⁸⁹⁻⁹¹, o grau de lesão coronariana visto na cinecoronariografia foi um preditor de evento adverso no presente estudo, tanto para o desfecho primário quanto para o combinado 1.

Alguns parâmetros clínicos já fundamentados na literatura, como a troponina e as alterações eletrocardiográficas, não tiveram uma associação significativa com os eventos adversos analisados. Este resultado divergente da literatura poderia ser explicado pelo tamanho amostral do nosso estudo que não foi desenhado para este objetivo. A maioria dos trabalhos que identificaram esta associação tinha um número de pacientes significativamente maior que o nosso⁹²⁻⁹⁵.

Como esperado, os escores de risco GRACE e TIMI tiveram associação significativa com os desfechos adversos. O escore GRACE se associou a todos os combinados, enquanto que o escore TIMI foi o único a ter uma

associação estatisticamente significativa com desfecho óbito isolado. Conforme já discutido, nossos resultados vão de acordo com a literatura existente^{17,19}. A maior motivação do nosso estudo foi de avaliá-los juntamente com o SAE.

6.3 Variáveis ecocardiográficas

6.3.1 Avaliação do ventrículo esquerdo

O ecocardiograma é um exame de enorme valor na estratificação de risco dos pacientes com SCASSST. Diversos parâmetros da função sistólica e diastólica do VE têm valor preditivo após evento coronariano agudo²¹⁻²⁵.

Um estudo feito por Romano *et al.* com 192 pacientes com IAMSSST identificou três variáveis ecocardiográficas preditoras de pior prognóstico: índice de movimentação da parede miocárdica ($p < 0,05$), volume sistólico final ($p < 0,01$) e FEVE ($p < 0,01$)⁹⁶. Achados semelhantes foram encontrados no nosso estudo. Os volumes sistólicos e diastólicos do VE, por exemplo, se correlacionaram ao desfecho primário, combinado 1 e ao combinado 3.

A FEVE, um clássico preditor de mau prognóstico na literatura⁹⁷, apresentou uma correlação univariada significativa com o desenvolvimento do desfecho primário, combinado 1 e do combinado 3. Apesar de alguns estudos demonstrarem que a FEVE é um preditor independente de eventos adversos na SCA²⁷, o SAE_{CD} foi a única variável que se manteve significativa após análise multivariada para o desfecho combinado de óbito e ICC. Isso poderia ser explicado pelo fato do SAE_{CD} estar associado com o relaxamento ventricular esquerdo, ou seja, com as fases iniciais da diástole ventricular. Portanto, poderia ser um parâmetro mais sensível em predizer disfunção do VE.

O IMVE se associou de forma significativa ao desfecho primário, ao combinado 1 e ao combinado 3. Nossos achados estão de acordo com o trabalho realizado por Verma *et al.* recentemente⁷². Eles recrutaram 603

pacientes com IAM e avaliaram se a geometria ventricular esquerda, medida pelo ecocardiograma, estaria associada ao aumento de eventos clínicos adversos. Concluíram que o IMVE se associou com um aumento dos desfechos adversos cardiovasculares (HR= 1,22 por 10g/m²; p<0,001).

Apesar da grande maioria dos estudos se voltarem para a função sistólica do VE, a disfunção diastólica se altera mais precocemente de acordo com a cascata isquêmica reportada previamente²¹. Todas as fases da diástole do VE são influenciadas pela isquemia miocárdica. O relaxamento ativo é retardado. Adicionalmente, há perda da complacência do VE, que varia dependendo da extensão do infarto e do remodelamento ventricular. Diversos parâmetros da função diastólica têm conhecido valor prognóstico após evento coronariano agudo^{22,27}.

No nosso estudo, a maioria dos pacientes tinha disfunção diastólica do VE de grau I (57%) e, quanto maior fosse o grau de disfunção diastólica, maior foi a chance de desenvolver evento.

O TDE, outro parâmetro de avaliação da função diastólica, também se correlaciona à pior evolução dos pacientes com SCA²³. No nosso trabalho, o tempo médio da desaceleração da onda E foi de 123ms ± 25 e se correlacionou significativamente ao combinado de óbito ou ICC.

Na literatura, a relação E/e' mostrou ser um importante marcador prognóstico em diversas situações clínicas^{25,98-100}. Além disso, tem uma significativa correlação com a pressão capilar pulmonar, ou seja, com as pressões de enchimento final do VE (complacência do VE)^{24,101}. Hillis *et al.* fizeram um estudo com 250 pacientes com diagnóstico de IAM para avaliar o valor prognóstico da relação E/e' em uma média de 13 meses de seguimento.²⁵ Concluíram que a relação E/e' maior que 15 foi um preditor independente de mortalidade (RR= 4,8; p=0,0002). Em nosso trabalho, a relação E/e' teve uma correlação significativa na análise univariada com o desfecho primário, combinado 1, combinado 2 e combinado 3. Entretanto, após análise multivariada, não se manteve como um preditor independente quando comparada a outras variáveis ecocardiográficas.

6.3.2 Avaliação do AE

6.3.2.1 Parâmetros convencionais do AE

Conforme discutido no item 1.3.2, o AE tem uma importante função no desempenho cardíaco, interagindo de forma direta com todas as fases do funcionamento do VE^{35,36}.

O aumento da pressão na câmara ventricular esquerda é transmitida retrogradamente para o AE que, a depender da intensidade e da duração dessa alteração, irá provocar um remodelamento da câmara atrial. A forma clássica de adaptação do AE a esse fator estressor é pelo aumento do seu volume³⁵.

Sendo assim, o método convencional de avaliar essa adaptação do AE é pela medida das suas dimensões. Inicialmente, isso era realizado somente por meio da medida do comprimento ântero-posterior. Porém, o AE apresenta uma geometria espacial muito complexa o que, muitas vezes, faz reduzir a reprodutibilidade dessa dimensão⁴³.

Atualmente, diversos estudos têm demonstrado que o VAE indexado pela SC é o parâmetro que melhor avaliar a dimensão do AE^{102,103}. No contexto da SCA, trabalhos consistentes mostraram pior prognóstico daqueles pacientes com VAE indexado maior ou igual a 32ml/m²^{79,104}.

No nosso estudo, o VAE indexado teve uma média de 30ml/m² ± 10 e se correlacionou significativamente ao desfecho primário, ao combinado 1 e ao combinado 3. Porém, nas análises multivariadas, envolvendo o SAE, não se manteve como um preditor independente de eventos. Por esse não ser o objetivo central do nosso estudo, esse achado pode ser explicado pelo número menor de pacientes quando comparados aos estudos anteriores. Outra explicação plausível seria a de que o SAE teria um poder preditivo de eventos adversos maior do que o volume indexado, acabando, portanto, por excluí-los dos modelos com múltiplas variáveis.

Apesar das medidas de dimensão do AE serem de fundamental importância prognóstica, elas não avaliam de forma direta a função atrial esquerda (ver item 1.3.3). Inicialmente, alguns parâmetros convencionais baseados no Doppler pulsátil e no Doppler tecidual foram utilizados para tal finalidade. Dentre eles, podemos destacar a velocidade da onda A do influxo mitral, medida pelo Doppler pulsátil, e a velocidade da onda a' obtida pelo Doppler tecidual do anel mitral³⁴. No nosso estudo, a velocidade da onda a' média se correlacionou significativamente ao desfecho primário, ao combinado 1 e ao combinado 3. Já a velocidade da onda A apresentou correlação significativa apenas com o combinado 2. Entretanto, nenhuma das duas variáveis se manteve significativa após análise multivariada. Apesar de avaliarem a função atrial esquerda, esses parâmetros apresentam uma grande variabilidade entre os estudos por dependerem da frequência cardíaca e das condições hemodinâmicas do paciente³⁴. Além dessas limitações, eles avaliam apenas a função atrial esquerda de contração, não sendo capazes de discriminar a função atrial esquerda de reservatório e conduto.

Uma das formas de avaliar todos os componentes da função atrial esquerda é por meio da mensuração dos volumes fásicos do AE: VAEmáx (medido imediatamente antes da abertura da valva mitral), VAEmín (medido no fechamento da válvula mitral) e o VAEpre (medido no início da onda P do ECG). Assim, os três componentes da função atrial esquerda podem ser determinados por meio desses volumes (ver item 1.3.3), obtendo-se a FEAE total (função de reservatório), FEAE passivo (função de conduto) e FEAE ativo (função de contração).

Apesar de estudos demonstrarem sua correlação com a disfunção diastólica do VE¹⁰⁵, não encontramos nenhum trabalho no contexto da SCA. No nosso estudo, a FEAE total e ativo se correlacionaram significativamente ao desfecho primário (HR= 0,97; p=0,005 e HR= 0,97; p=0,011), ao combinado 1 (HR= 0,97; p=0,01 e HR= 0,97; p=0,022) e ao combinado 3 (HR= 0,96; p=0,001 e HR= 0,96; p=0,007). A FEAE passiva se correlacionou apenas ao desfecho primário (HR= 0,98; p=0,062) e ao combinado 3 (HR= 0,95; p=0,009).

A correlação dessas variáveis com os respectivos componentes da função atrial esquerda obtidos pelo método de *strain* bidimensional foi moderada (reservatório $r = 0,66$ $p < 0,001$; conduto $r = 0,51$ $p < 0,001$; contração $r = 0,58$ $p < 0,001$). No entanto, no futuro, é provável que a ecocardiografia tridimensional, proporcionando valores mais precisos e reproduzíveis, surja como o método de escolha para calcular os VAE⁴³.

Além disso, outra limitação para os parâmetros de FEAE é a incapacidade de distinguir entre o aumento da função do AE devido a uma maior quantidade de sangue recebido/ejetado e a um aumento real da complacência/contratilidade intrínseca do AE. Dessa forma, o SAE se tornou uma técnica promissora para avaliação mais precisa dos componentes da função do AE.

6.3.2.2 *Strain atrial esquerdo*

Após a ampla utilização do método de *strain* para avaliar a função do VE, alguns trabalhos mostraram a viabilidade dessa técnica para determinar a função atrial esquerda⁸⁰. A grande vantagem desse método é a de avaliar diretamente os três componentes da função atrial.

O SAE pode ser obtido por dois métodos: Doppler tecidual ou bidimensional (STE). Esse último apresenta diversas vantagens em relação ao modo tecidual, tais como independência do ângulo, melhor relação sinal-ruído e capacidade de mensurar qualquer vetor de contração⁴⁴. Por esses motivos, esse método tem se consagrado como técnica preferencial para avaliação da função atrial na atualidade e, dessa forma, foi o método que escolhemos para a realização desse trabalho.

Os valores de *strain* bidimensional do AE podem ser mensurados por duas formas distintas, de acordo com o parâmetro de referência no ECG: onda P ou complexo QRS. Porém, ainda não há consenso na literatura a respeito da melhor forma a ser utilizada³⁵. Em nosso trabalho, utilizamos como

referência o complexo QRS pela maior quantidade de relatos da literatura que optaram por analisar dessa mesma forma¹⁰⁶.

Outra variação da técnica que também encontramos na literatura é a quantidade de planos ecocardiográficos que são utilizados para gerar a curva média do strain. Assim como em nosso estudo, a maioria dos artigos utilizou apenas as janelas apicais 4 e 2 câmaras¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Devido a essas variações de metodologia, existe muita heterogeneidade nos valores de normalidade para o SAE. Uma metanálise, recentemente publicada, procurou determinar esses valores baseados nos estudos publicados¹⁰⁶. Os valores médios encontrados foram: SAE_R de 39,4% (IC 95% 38%-48,8%), SAE_{CD} de 23% (IC 95% 20,7%-25,2%) e SAE_{CT} de 17,4% (IC 95% 16%-19%).

A função de reservatório do AE compreende o período da sístole ventricular e o do relaxamento isovolumétrico. Essa fase sofre influência de diversos parâmetros, tais como contração e relaxamento atrial, sístole do VE que desloca o anel mitral no sentido caudal, rigidez e complacência da câmara atrial e sístole ventricular direita que contribui para o fluxo das veias pulmonares³⁴. O SAE_R tem sido o componente mais estudado da função do AE em todas as situações clínicas. Porém, poucos são os estudos direcionados para SCA³⁵.

Durante a isquemia aguda do miocárdio, existe um aumento da contração do AE para tentar compensar a disfunção do VE. Entretanto, com a progressão da disfunção do VE, a complacência do AE se torna o componente mais importante¹⁰⁹.

O estudo feito por Antoni *et al.* foi o primeiro a avaliar o SAE_R na SCA. Eles realizaram ecocardiograma em 407 pacientes com IAMCSSST e identificaram que o SAE_R foi um preditor independente de remodelamento atrial (aumento do volume em pelo menos 8ml/m²) após um ano de seguimento¹¹⁰. Outro estudo, desenvolvido pelos mesmos autores, procurou correlacionar o SAE_R com desfechos adversos. Realizaram ecocardiograma na fase aguda de 320 pacientes com IAMCSSST para avaliação do SAE_R e concluíram que aqueles pacientes com SAE_R < 19% tiveram maior

probabilidade do desfecho combinado de morte, reinfarto ou readmissão por ICC ($p=0,001$)⁸⁵.

Liu et al. foram os primeiros a avaliarem o SAE_R em pacientes com SCASSST. Recrutaram 164 pacientes e avaliaram o fator prognóstico da disfunção do AE por meio da técnica de *strain* tecidual. Concluíram que aqueles pacientes com disfunção do AE, avaliada pelo componente de reservatório, tiveram maior probabilidade de eventos cardíacos adversos (30,9% vs 9,6%, $p<0,01$). Mesmo após análise multivariada, a disfunção do AE foi um fator prognóstico independente de eventos cardiovasculares (OR= 2,79; IC95% 1,07-7,3; $p=0,04$)⁴⁸.

No presente estudo, o SAE_R do AE teve uma média de $25\% \pm 8$, valor bem abaixo dos valores de referência. Isso pode ser explicado pelo perfil de risco dos pacientes incluídos no estudo, com alta prevalência de DAC, HAS e DM. De forma semelhante aos estudos anteriormente realizados, também encontramos correlação significativa do SAE_R com os desfechos adversos na SCASSST. Essa correlação foi significativa para o desfecho primário, o combinado 1 e para o combinado 3. No modelo da análise multivariada com as variáveis clínicas, o SAE_R se manteve como um fator prognóstico independente de eventos cardiovasculares para o desfecho primário e para o combinado 3. Entretanto, no modelo da análise multivariada com as variáveis ecocardiográficas, o SAE_R não se mostrou significativo em nenhum dos combinados se contrapondo aos achados nos estudos anteriores.

Por meio da análise das curvas de Kaplan-Meier do desfecho primário, o valor de corte do SAE_R que melhor discriminou os pacientes com pior prognóstico foi de 23%. Esse valor de corte encontra-se acima dos valores referidos nos estudos anteriores^{85,111}.

A função de conduto do AE está relacionada com a fase de enchimento rápido do VE durante a diástole. Ou seja, alterações do relaxamento e/ou da complacência do VE podem provocar disfunção significativa desse componente³⁵. De acordo com a revisão da literatura, esse foi o primeiro estudo a analisar o SAE_{CD} em pacientes com SCA.

O SAE_{CD} teve uma média de 12% $\pm$ 5, valor bem abaixo dos valores de referência mencionados em pacientes normais¹⁰⁶. Da mesma forma que o ocorrido com o SAE_R, isso pode ser explicado pelo perfil de risco dos pacientes incluídos no estudo. O SAE_{CD} se correlacionou de forma significativa com o desfecho primário, o combinado 1 e o combinado 3.

No modelo de análise multivariada com as variáveis clínicas, o SAE_{CD} se manteve como um fator prognóstico independente de eventos cardiovasculares para o desfecho primário e para o combinado 3. No modelo de análise multivariada com as variáveis ecocardiográficas, o SAE_{CD} foi o único que se manteve como um preditor independente de eventos, mantendo-se significativo no desfecho combinado de óbito ou ICC nova. Como mencionado anteriormente, a função de conduto do AE está intimamente relacionada às pressões diastólicas do VE. Por isso, é possível que, durante a isquemia, tenha ocorrido uma elevação súbita das pressões diastólicas do VE comprometendo a função de conduto, sem que houvesse ainda tempo hábil para alterar a função de reservatório (compensada pelo remodelamento atrial) e de contração (compensada de acordo com a reserva miocárdica atrial).

Por meio da análise das curvas de Kaplan-Meier do desfecho primário, o valor do SAE_{CD} que melhor discriminou os pacientes com pior prognóstico foi de 12%. Com esse valor de corte, o SAE_{CD} foi o único que se correlacionou significativamente com o desfecho óbito isoladamente.

A função de contração do AE coincide com a última fase de diástole do VE, ou seja, está intimamente relacionada com a complacência do VE e com a capacidade contrátil do miocárdio atrial.

A atividade contrátil do AE foi inicialmente descrita por William Harvey em 1628 e, clinicamente, é evidente como ela é fundamental para o desempenho cardíaco. Podemos observar isso em pacientes que evoluem com fibrilação atrial e descompensam com insuficiência cardíaca. Sabe-se que a contração atrial corresponde, aproximadamente, a 20% do volume sistólico, o que significa uma parcela significativa do débito cardíaco³⁹.

Sanchis *et al.* elaboraram um estudo para avaliar o valor prognóstico do SAE_{CT} em pacientes ambulatoriais com ICC. De acordo com os autores, o SAE_{CT} foi a variável com maior acurácia para o desfecho combinado de morte ou internação por causa cardiovascular.¹¹² De acordo com a revisão da literatura, não existe nenhum trabalho que avaliou o SAE_{CT} em pacientes com SCA.

A média do SAE_{CT} encontrada na nossa população foi de 12% $\pm$ 4. Encontramos, também, correlação significativa do SAE_{CT} com o desfecho primário, o combinado 1 e o combinado 3. Após a análise multivariada, o SAE_{CT} só se mostrou significativo no modelo clínico relacionado ao combinado 3. Diferente dos demais componentes, o SAE_{CT} foi o que apresentou menor correlação com os desfechos adversos. Uma hipótese a ser aventada é a do aumento compensatório da contratilidade do AE por causa da disfunção ventricular esquerda. A maioria dos pacientes recrutados em nosso estudo apresentavam disfunção diastólica grau I, situação em que costuma haver um aumento da contratilidade atrial. Porém, esse aumento da contratilidade irá variar de acordo com a reserva miocárdica atrial e não irá ocorrer de forma uniforme.

Por meio da análise das curvas de Kaplan-Meier do desfecho primário, o valor do SAE_{CT} que melhor discriminou os pacientes com pior prognóstico foi de 5%. Não existem trabalhos na literatura em pacientes com SCA para podermos comparar esse resultado, sendo esse o primeiro estudo a analisá-lo.

Utilizamos a curva ROC para poder comparar a acurácia de cada SAE na predição dos eventos cardiovasculares analisados. Nossos resultados demonstraram uma maior área sob a curva ROC para o SAE_{CD}, se contrapondo à tendência da literatura em estudar principalmente o SAE_R como fator prognóstico. O desfecho em que o SAE_{CD} apresentou a maior área sob a curva ROC foi o combinado de óbito e ICC. Como mencionado anteriormente, isso poderia ser explicado porque a disfunção diastólica do VE está intimamente relacionada com a função de condução do AE³⁵.

6.4 Correlação do *strain* atrial esquerdo com os escores de risco cardiovascular

Pacientes com SCA se apresentam clinicamente de forma bastante heterogênea no pronto-socorro, o que dificulta o manejo na fase aguda. Além disso, a SCA é uma doença de elevada morbimortalidade e a decisão equivocada de alta hospitalar pode levar a sérios problemas para o paciente e para o médico^{10,16}.

Diversos parâmetros clínicos já foram associados ao risco cardiovascular em pacientes com SCA. Estudos com doenças prévias (DM, doença renal crônica, por exemplo)¹⁸, idade, alterações agudas no ECG¹¹³ e biomarcadores¹¹⁴ já estão fundamentados na literatura.

Na SCASSST, a avaliação quantitativa do risco isquêmico por meio de escores é superior à avaliação clínica isoladamente⁷⁶. O escore GRACE é o que avalia de forma mais precisa o risco do paciente, tanto na fase hospitalar quanto após a alta^{19,26}. Após o cálculo da pontuação, esse escore nos fornece uma estimativa direta de mortalidade no hospital e após 6 meses, 1 e 3 anos após a alta¹⁸.

O escore TIMI, bastante utilizado devido a sua praticidade, determina a probabilidade de morte, IAM ou revascularização de urgência em 14 dias após a SCA. Assim como feito com o escore GRACE, Gonçalves *et al.* validaram a utilização do escore TIMI para até 1 ano de evolução.

Muito embora esses escores de risco sejam de fundamental importância na tomada de decisões, a utilização de parâmetros ecocardiográficos não é contemplada em nenhuma delas. Isso não é justificável já que a realização do ecocardiograma em pacientes com SCASSST é amplamente indicada pelas diretrizes^{10,16,76}. Além disso, é um exame inócuo para o paciente, possível de ser realizado à beira leito e de ótima relação custo-efetividade.

Estudos envolvendo novos biomarcadores na SCASSST^{115,116} conseguiram elevar o valor prognóstico dos escores de risco GRACE e TIMI. Entretanto, não existem trabalhos nesse sentido utilizando parâmetros ecocardiográficos, tampouco com a avaliação a partir do SAE.

Apesar de não ter sido o objetivo principal do nosso estudo, avaliamos o valor incremental do *c statistic* associando os componentes do SAE com os escores de risco GRACE, TIMI e DANTE. Observamos que apenas com o combinado 3 foi onde ocorreu incrementos estatisticamente significativos do *c statistic*. Isto ocorreu nas associações do SAE_R e do SAE_{CD} com o escore TIMI no período de 6 meses e do SAE_{CD} com o escore DANTE no período de 12 meses.

Acreditamos que nossos resultados foram aquém do real valor incremental do SAE. Isso, provavelmente, ocorreu devido ao pequeno tamanho amostral, sendo necessários estudos futuros para validar essa hipótese e, talvez, incorporar parâmetros ecocardiográficos aos escores já existentes.

6.5 Correlação do strain atrial esquerdo com a lesão coronária

A presença de lesões coronárias significativas são muito comuns nos pacientes com SCASSST. O método padrão-ouro para o diagnóstico da DAC permanece sendo a cinecoronariografia¹⁰. Porém, por ser um método invasivo, diversos parâmetros têm sido utilizados para tentar estimar sua existência e localização.

Os métodos convencionais mais utilizados são os escores de risco (GRACE e TIMI) e as alterações no ECG. Entretanto, alguns trabalhos recentes demonstraram uma boa correlação do strain do VE com a presença e a localização da DAC^{117,118}.

A disfunção do AE pode ser determinada por meio de dois mecanismos: disfunção do VE ou por isquemia miocárdica. A disfunção sistólica ou diastólica do VE desencadeia alterações de volume e de pressão no AE culminando no remodelamento patológico adaptativo³⁵. Por outro lado, assim como o VE, o AE também pode sofrer isquemia.

Sabendo que a artéria circunflexa é a principal artéria que irriga o AE tentamos correlacionar os componentes do SAE com a presença de lesões graves na cinecoronariografia³². Porém, nossos resultados mostraram correlação muito fraca e, muitas vezes, não significativa.

Por outro lado, um estudo feito por Lee *et al.* demonstrou que o SAE_R foi significativamente menor nos pacientes nos quais a lesão culpada era na artéria circunflexa¹¹⁹. Porém, foi um estudo com amostra pequena (68 pacientes com IAM), realizado em um único centro e não realizaram análise da curva ROC para identificar a sensibilidade e a especificidade desse achado. Sendo assim, novos estudos são necessários para testar essa hipótese.

7 LIMITAÇÕES

Uma das limitações do nosso estudo foi o pequeno número de pacientes que compõe a amostra. Apesar do número final após 1 ano de seguimento ter sido maior do que o calculado previamente, estava aquém do desejado para predizer eventos cardiovasculares isoladamente, como mortalidade, por exemplo.

Outra limitação desse estudo foi o de ter sido realizado em um único centro. Apesar de ser um hospital de referência nacional para o ensino em Cardiologia, algumas condutas específicas da instituição poderiam ter influenciado na evolução dos pacientes.

O seguimento dos pacientes e a coleta dos desfechos foram realizados por meio de revisão de prontuário e complementadas por contato telefônico com questionário padronizado caso houvesse necessidade. Isso poderia ser uma limitação maior, porém, a grande maioria dos pacientes manteve o acompanhamento na própria instituição.

A avaliação da função atrial esquerda por meio do *strain* bidimensional ainda não faz parte da rotina dos exames ecocardiográficos, principalmente daqueles realizados na sala de emergência à beira do leito, como foi o caso deste trabalho. Por ser uma técnica nova, ainda não existem *softwares* disponíveis comercialmente para a avaliação específica do AE. Dessa forma, assim como a maioria dos estudos da literatura, utilizamos um *software* desenhado para avaliação do *strain* do VE, adaptando-o para análise atrial.

A avaliação do VAE foi realizada por método bidimensional. Devido à complexa geometria do AE, trabalhos têm mostrado que sua mensuração por método tridimensional é a mais acurada. Entretanto, nosso serviço não dispunha de aparelhos portáteis dotados de tecnologia tridimensional, capazes de adquirir esse tipo de exame à beira do leito.

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo permitem concluir que:

1. Os três componentes do SAE (reservatório, conduto e contração) se correlacionaram significativamente com o desenvolvimento de desfechos adversos cardiovasculares em pacientes com SCASSST em até 1 ano de seguimento. O SAE de reservatório e de conduto foram marcadores prognósticos independentes para o desfecho primário quando comparados às variáveis clínicas. Já para o desfecho combinado de óbito e insuficiência cardíaca, o SAE_{CD} foi um preditor independente mesmo após ajustado para variáveis clínicas e ecocardiográficas.
2. Parâmetros convencionais para avaliação da função do AE e para disfunção diastólica do VE também se correlacionaram significativamente ao desenvolvimento de eventos adversos cardiovasculares, porém nenhum se manteve como preditor independente após análise multivariada.
3. Encontramos uma correlação fraca do SAE com a topografia da lesão coronariana.
4. Todos os componentes do SAE provocaram um aumento do *c statistic* quando associados aos escores de risco para prever eventos adversos cardiovasculares, tanto em 6 meses quanto em 1 ano de seguimento. Entretanto, este aumento só foi significativo para o strain de reservatório e conduto em relação ao defecho combinado 3.

9 ANEXOS

9.1 Anexo A- Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: Correlação entre o *Strain* Bidimensional do Átrio Esquerdo com os Desfechos Clínicos da Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnívelamento do Segmento ST.

CENTRO: UNIDADE CORONÁRIA/PRONTO SOCORRO - IDPC

INVESTIGADOR: DR. RAFAEL MODESTO FERNANDES

Nº DO PACIENTE: _____ **INICIAIS DO PACIENTE:** _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque queremos avaliar o seu coração por meio de um ultrassom, obtendo dados que possam no futuro estimar riscos desta sua condição de saúde no momento.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo, realizaremos um exame de rotina, o ecocardiograma, durante sua internação no IDPC. Esse exame é feito habitualmente em pacientes que estão passando pela mesma situação que você. Outros exames (laboratoriais, por exemplo), que por ventura sejam realizados, serão solicitados pela equipe médica assistente do setor que você esteja sendo acompanhado.

Após a sua alta, entraremos em contato com você para investigar possíveis intercorrências que possam ter acontecido.

RISCOS E DESCONFORTOS

Trata-se de um ecocardiograma, um ultrassom do coração, que não necessita de preparo, tampouco gera algum risco de saúde.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O estudo em questão proporciona uma coleta de dados clínicos, do ecocardiograma e laboratoriais que permitirá avaliar no futuro o risco de pacientes que estão em condições semelhantes a sua.

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Caso você não queira participar deste estudo, você receberá o mesmo tratamento, não interferindo este exame em qualquer rotina durante a sua internação.

CONFIDENCIALIDADE

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros médicos serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo. Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito.

Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando somente que seus dados sejam publicados em revistas, artigos e ser tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não. Seu médico será informado de sua participação neste estudo.

NOVOS ACHADOS

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

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

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

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

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Em caso de dúvida a respeito de danos relacionados à pesquisa entre em contato imediatamente com Dr. Rafael Modesto Fernandes no telefone 5085-6060 ou 5085-6069.

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

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O investigador clínico, Dr. Rafael Modesto Fernandes (telefone: 5085-6060 ou 5085-6069), irá responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do IDPC no telefone 5085-4040. Uma cópia deste termo será entregue para você.

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha

participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	____:____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

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

_____	_____	____:____ h
Assinatura do Investigador	Data	Hora

9.2 Anexo B- Formulário de coleta de dados

Estudo Função AE em SCASSST

Identificação do paciente

Nome: _____
 Registro: _____
 Sexo: () masculino () feminino Data de Nascimento: ____/____/____
 Peso _____ Altura _____ Cor: Branca () Negro () Parda () Asiática () Tel: () _____
 Natural de: _____ Cel: () _____
 Endereço: _____
 Data da admissão ____/____/____ Hora da admissão _____
 Data do exame ____/____/____ Hora do exame _____

Antecedentes do paciente:

- 1) DM () Sim () Não
 2) Dislipidemias ou uso de medicamentos hipolipemiantes: () Sim () Não
 3) Tabagismo:
 () nunca () atual (últimos trinta dias) () ex tabagista (> 30 dias)
 4) Sedentarismo (atividade física menor que 150' por semana): () Sim () Não
 5) HAS ou uso de medicamentos anti-hipertensivos: () Sim () Não
 6) DCV confirmada, qual?
 () IAM prévio (DATA: _____) () ATC / stent prévios (DATA: _____)
 () AVC/ AIT prévios () ATC vaso: _____
 () RM previa (DATA: _____)
 7) História familiar de DCV (parentes de 1º grau com ICo/ Revascularização): () Sim () Não
 8) Doença renal conhecida? () Sim () Não
 9) Angina? () Sim () Não CF da angina: _____

Medicações do paciente:

- ☐ Nitrato ☐ Betabloqueador ☐ Bloqueador do canal de cálcio ☐ IECA ☐ AT2
☐ Diurético ☐ AAS ☐ Clopidogrel ☐ Estatina ☐ Fibrato
☐ Outros _____

Admissão

- 1) PAS: _____ 2) PAD: _____ 3) FC: _____
 4) Killip: _____ 5) TIMI Risk: _____ 6) GRACE risk: _____
 7) Dispneia: () CF I () CF II () CF III () CF IV () Não
 8) Angina: () CF I () CF II () CF III () CF IV () Dor torácica não anginosa () Sem dor
 Data início angina: _____ Hora início angina: _____
 Data última angina: _____ Hora última angina: _____
 9) Arritmia: () TV sustentada () TVNS () Outras _____
 10) PCR: () chegou em PCR () PCR no PA () não

Tratamento medicamentoso instituído:

- ☐ Nitrato ☐ Betabloqueador ☐ Bloqueador do canal de cálcio ☐ IECA ☐ AT2
☐ Diurético ☐ AAS ☐ Clexane ☐ HNF ☐ IBP ☐ Clopidogrel ☐ Estatina ☐ Fibrato
☐ Outros _____

Exames laboratoriais

- 1) CKmassa pico: _____ 2) Troponina pico: _____
 3) BNP: _____ 4) Creatinina: _____ 5) Glicemia: _____

ECG:

- 1) Distúrbio de condução: ☐ BRE ☐ BRD ☐ BDAS ☐ BDAS +BRD
☐ outros descrever: _____
 2) Alteração de onda T: ☐ antero septal ☐ anterior ☐ inferior ☐ lateral ☐ infero-lateral
 3) Infra de ST: ☐ antero septal ☐ anterior ☐ inferior ☐ lateral ☐ infero-lateral

Cateterismo

1) Data: _____ 2) Horário: _____

TCE: ☐Discreto ☐moderado ☐grave ☐OTDA: ☐Discreto ☐moderado ☐grave ☐OTCX: ☐Discreto ☐moderado ☐grave ☐OTCD: ☐Discreto ☐moderado ☐grave ☐OTVE: ☐Discreto ☐moderado ☐grave ☐normal

VE alteração segmentar (descrever): _____

3) Tratamento: ☐Percutâneo ☐Cirúrgico ☐Clínico3) ATC ou balão: ☐DA ☐CX ☐CD ☐TCE ☐Não realizado**Ecocardiograma**

Ao _____ AE _____ DDVE _____ DSVE _____ FE (Teicholz) _____ FE(Simpson) _____

3) AE volume biplanar: _____ ml

4) VE alteração segmentar (descrever): _____

Função diastólica:☐AR ☐Pseudonormal ☐Restritivo reversível ☐Restritivo irreversível ☐Normal

5) Tempo de desaceleração da onda E _____ 6) Vel E _____ 7) Vel A _____

8) Vel E' _____ 9) Vel A' _____ 10) Vel prop M col _____ 11) TRIV _____

12) Strain AE: vel contração _____ vel reservatório _____

13) Vol átrio: Vol máx _____ Vol Pré-A _____ Vol mín _____

14) Outros achados: _____

Desfechos intra-hospitalares

1) Óbito () Sim () Não Data: _____ Causa: _____

2) ICC () Sim () Não Data: _____ 3) Reinfarto () Sim () Não Data: _____

4) Arritmia () Sim () Não Data: _____ qual? _____

5) Angina refratária () Sim () Não Data: _____

6) PCR () Sim () Não Data: _____ Ritmo da PCR _____

7) Outras intercorrências: _____

Follow-up

1) Óbito () Sim () Não Data: _____ Causa: _____

2) ICC () Sim () Não Data: _____ 3) Reinfarto () Sim () Não Data: _____

4) Arritmia () Sim () Não Data: _____ qual? _____

5) Angina refratária () Sim () Não Data: _____

6) PCR () Sim () Não Data: _____ Ritmo da PCR _____

7) Outras intercorrências: _____

9.3 Anexo C- *Check list* das imagens ecocardiográficas

Checklist para imagens do ecocardiograma

Nome do Paciente: _____ RG: _____

Data do exame: _____ Hora: _____

1. Identificar o paciente

- a. Colocar nome, data de nascimento, RG, peso e altura

2. Monitorizar

3. Utilizar aparelho com M4S com setup dante 1

4. Iniciar pelo apical (selecionar profundidade e não mexer mais)

5. Modo M

- a. Ao/AE ☐ OK
- b. VE (nível do m. papilares) ☐ OK

6. Bidimensional (SEM TVI) – QPS 40-60fps

- a. Paraesternal eixo longo VE ☐ OK
- b. Paraesternal eixo curto VE Valva mitral ☐ OK
- c. Paraesternal eixo curto VE Musculo papilar ☐ OK
- d. Janela intermediária eixo curto VE Ápice (a partir do apical) ☐ OK
- e. 4 Câmaras ☐ OK
- f. 2 Câmaras ☐ OK
- g. 5 Câmaras ☐ OK
- h. 3 Câmaras ☐ OK

7. Subcostal

- a. 2D e Modo M da VCI

8. Bidimensional (com TVI ligado) – 3 ciclos, QPS > 100fps

- a. Paraesternal eixo maior VE ☐OK
- b. Paraesternal eixo menor VE (nível dos papilares) ☐OK
- c. 4 Câmaras ☐OK
- d. 2 Câmaras ☐OK
- e. 5 Câmaras ☐OK
- f. 3 Câmaras ☐OK

9. Doppler – PRF 60-70 m/s

- a. Doppler Valva pulmonar (CW) ☐OK
- b. Doppler da VSVD (PW) ☐OK
- c. Doppler Valva aórtica (CW) repouso ☐OK
- d. Doppler da VSVE (PW) ☐OK associada com Valsalva (SN) ☐OK
- e. Doppler Valva mitral (CW) ☐OK
- f. Doppler a nível do anel mitral (PW) ☐OK
- g. Doppler do topo dos folhetos da mitral (PW) ☐OK
- h. Doppler do anel mitral septal c/ TVI ligado (PW) ☐OK
- i. Doppler do anel mitral lateral c/ TVI ligado (PW) ☐OK
- j. Doppler Valva tricúspide (PW e CW) ☐OK
- l. Doppler do refluxo mitral com limite de Nyquist 35cm/s (Collor) ☐OK

9. Doppler veia pulmonar SD na janela apical 4 câmaras (PW) ☐OK**10. Modo M colorido Via de entrada do VE ☐OK**

9.4 Anexo D- Certificado da aprovação do Comitê de Ética

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e da função do átrio esquerdo em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST.

Pesquisador: Rafael Modesto Fernandes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 09202912.0.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 142.284

Data da Relatoria: 08/11/2012

Apresentação do Projeto:

Clara e objetiva

Objetivo da Pesquisa:

Bem definido, coerente

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos. Os benefícios virão pela avaliação prognóstica desse grupo de pacientes e possíveis alterações na conduta

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

serão avaliados parâmetros interessantes que poderão ter importância na determinação do prognóstico e poderão originar alterações na conduta clínica desses pacientes

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados corretamente

✓ Protocolo de Estudo Clínico/ Tese de Doutorado ✓ Aprovado

✓ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ✓ Aprovado

✓ Declaração de Orientação ✓ Prof. Dr. Ari Timerman ✓ Entregue

✓ Carta resposta pendências ✓ Entregue

✓ Declarações do Pesquisador: Carta de submissão ao CEP; Declaração de Realização do Estudo/ Prof. Dr. Jorge Assef e Prof. Dr. Ari Timerman; Declaração de Propriedade das Informações;

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

Bairro: CEP: 04.012-909

UF: SP

Município:

Telefone: (115)085-6040

Fax: (115)085-6040

E-mail: osp@dantepazzanese.org.br

**INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

Declaração de Manuseio de Material Biológico; Publicação dos Resultados da Pesquisa; Declaração de Responsabilidade, Direitos e Obrigações; Forma de Recrutamento; Declaração sobre Currículo Lattes; Justificativa para Orçamento Financeiro Detalhado; Termo de Compromisso do Investigador; Lista de Centros Participantes; Declaração de Riscos e Benefícios; Declaração de Confidencialidade; Declaração de Compromisso de Notificação de EAS ao CEP √ Entregue

√ Folha de Rosto √ Entregue

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Avaliado e Aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa em 08 de Novembro de 2012.

09 de Novembro de 2012

Assinador por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr. Dante Pazzanese N.º 500, Torre 6º andar
Bairro: CEP: 04.012-909
UF: SP **Município:**
Telefone: (11) 085-8040 **Fax:** (11) 085-8040 **E-mail:** csp@dantepazzanese.org.br

9.5 Anexo E- Emenda aprovada em 02/2015 pelo Comitê de Ética

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

Ao
Dr. Rafael Modesto Fernandes
Investigador Principal
Prof. Dr. Ari Timerman
Orientador

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4262

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

Título Atual/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Função do átrio esquerdo em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST".

Título Anterior/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e da função do átrio esquerdo em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST".

Referente: Emenda/ TCLE

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia vem por meio deste documento, aprovar a emenda ao projeto de pesquisa supracitado, onde:

1_ Alteração do Título:

Título Atual/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Função do átrio esquerdo em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST".

Título Anterior/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Avaliação da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo e da função do átrio esquerdo em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST".

2_ Objetivo Primário Atual:

Correlacionar os diversos componentes da função do átrio esquerdo (reservatório, conduto e contração), analisada pelo strain bidimensional, com o desenvolvimento de desfechos adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST.

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

3_ Objetivo Secundária Atual:

Correlacionar outros parâmetros relacionados a disfunção do átrio esquerdo (tempo de desaceleração e velocidade da onda E, relação E/A, relação E/E', relação E'/A', velocidade de propagação do modo M colorido, tempo de relaxamento isovolumétrico, volume de átrio esquerdo, velocidade da onda A e velocidade das ondas S, D e A reserva da veia pulmonar) com o desenvolvimento de desfechos adversos em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST.

4_ Seguimento dos pacientes Atual:

Todos serão orientados a manter o acompanhamento no ambulatório de coronariopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os desfechos após a alta hospitalar serão compostos por mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, desenvolvimento de insuficiência cardíaca, angina refratária, nova internação por síndrome coronariana aguda e arritmia.

A análise dos desfechos após a alta hospitalar serão realizados através da análise de prontuários dos pacientes que mantiveram acompanhamento nos ambulatórios do IDPC e/ou através de contato telefônico.

5_ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Atualizado conforme a emenda ao projeto de pesquisa.

6_ Projeto de Pesquisa/ Tese de doutorado

Versão final.

Dr. Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073
Pedro L. Farsky

São Paulo, 11 de fevereiro de 2015.

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

9.6 Anexo F- Emenda aprovada em 11/2016 pelo Comitê de Ética

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

Dr. Rafael Modesto Fernandes
Investigador Principal
Prof. Dr. Ari Timerman
Orientador

Nº DO PROTOCOLO NO CEP: 4262

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

Título Atual/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Correlação entre o Strain Bidimensional do Átrio Esquerdo com os Desfechos Clínicos da Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do Segmento ST.

Título Anterior/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: : "Função do átrio esquerdo em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST".

Referente: Emenda

Prezado Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia vem por meio deste documento, aprovar a emenda ao projeto de pesquisa supracitado, onde:

1_ Alteração do Título:

Título Atual/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: "Correlação entre o Strain Bidimensional do Átrio Esquerdo com os Desfechos Clínicos da Síndrome Coronariana Aguda sem Supradesnivelamento do Segmento ST.

Título Anterior/ Projeto de Pesquisa Clínica/ Tese de Doutorado: : "Função do átrio esquerdo em pacientes com síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST".

2_Desfechos Clínicos atual:

Os desfechos clínicos foram compostos por:

- Óbito
- Insuficiência cardíaca nova
- Internação por SCA ou por ICC
- Angina estável com necessidade de nova intervenção coronariana

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

- Arritmia
 - Fibrilação atrial
 - Arritmia ventricular complexa (taquicardia ventricular)
- AVC

Os pacientes e familiares foram orientados a procurarem, de preferência, o pronto socorro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia e a entrarem em contato com o investigador principal caso ocorresse alguma intercorrência após a alta hospitalar.

Todos foram orientados a manter o acompanhamento no ambulatório de coronariopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Os pacientes foram acompanhados por no mínimo 1 ano após a alta hospitalar e a coleta dos desfechos foi realizada por meio da análise de prontuários de todos os pacientes e complementada, quando houvesse necessidade, por contato telefônico.

3_ Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Atualizado conforme a emenda ao projeto de pesquisa.

4_Projeto de Pesquisa/ Tese de doutorado

Versão final.

São Paulo, 25 de Novembro de 2016.

Pedro Silvio Farsky
Coordenador CEP
CRM 55073

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

10 REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Secondary prevention of non-communicable disease in low and middle income countries through community-based and health service interventions. *World Health Organization*. 2002 Aug 3.
2. Mendis S, Puska P, Norrving B. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. 2011.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 2;127(1):143–52.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
5. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Translat Med*. 2016 Jul;4(13):256–6.
6. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart*. 2009 Jun;95(11):870–6.
7. DATASUS. *Indicadores de saúde* [citado 15 jun 2012]. <http://www.datasus.gov.br>. 2012.
8. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 8 ed. 2008.
9. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1771–4.
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;30:2354–94.
11. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2155–65.
12. Alpert JS, the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Thygesen K, Authors/Task Force Members Chairpersons, Jaffe AS, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551–67.

13. Oxford University Press. *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. The Oxford University Press; 2000. pp. 1502–13.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, Tendera M, Sechtem U. *Universal definition of myocardial infarction*. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2525–38.
15. McGill HC, McMahan CA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Effects of Nonlipid Risk Factors on Atherosclerosis in Youth With a Favorable Lipoprotein Profile. *Circulation*. 2001 Mar 20;103(11):1546–50.
16. Feitosa-Filho GS, Baracioli LM, Barbosa CJDG, Franci A, Timerman A, Piegas LS, et al. SBC Guidelines on Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary. *Arq Bras Cardiol*. 2015.
17. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non–ST Elevation MI. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835–42.
18. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 27;163(19):2345–53.
19. de Araujo Goncalves P. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 Mar 21;26(9):865–72.
20. Santos ESD, Timerman A, Baltar VT, Castillo MTC, Pereira MP, Minuzzo L, et al. Escore de risco Dante Pazzanese para síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do segmento ST. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(4):343–51.
21. Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol*. 1978 Jun;234(6):H653–9.
22. Thune JJ, Solomon SD. Left ventricular diastolic function following myocardial infarction. *Current Heart Failure Rep*. 2006 Dec;3(4):170–4.
23. Doppler-derived mitral deceleration time. An early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999 Aug;13(4):503.
24. Nagueh SF MD, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov;30(6):1527–33.
25. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by e/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *ACC Current J Rev*. 2004 May;13(5):42.

26. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, et al. Does Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores. Hernandez AV, editor. *PLoS ONE*. 2009 Nov 23;4(11):e7947.
27. Møller JE, Egstrup K, Køber L, Poulsen SH, Nyvad O, Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):147–53.
28. Fleischmann KE, Goldman L, Robiolio PA, Lee RT, Johnson PA, Cook EF, et al. Echocardiographic correlates of survival in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 1994 May;23(6):1390–6.
29. Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by e/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb;43(3):360–7.
30. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1999 May;137(5):910–8.
31. Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, et al. Left Atrial Systolic and Diastolic Dysfunction in Heart Failure with Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2011 Jun;24(6):651–62.
32. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Feb;5(1):220–8.
33. Ho SY, McCarthy KP, Faletra FF. Anatomy of the left atrium for interventional echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Oct;12(10):i11–5.
34. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pierard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011 Nov 4;97(23):1982–9.
35. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. Elsevier; 2014 May;27(5):463–78.
36. Matsumoto AY, Mancuso F, Tatani SB. Avaliação Ecocardiográfica da Função Atrial Esquerda: Aspectos Fisiológicos e Clínicos. *Arq Bras Cardiol imagem cardiovasc*. 2014;27(6):87–96.
37. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. In vivo assessment of left atrial contractile performance in normal and pathological conditions using a time-varying elastance model. *Circulation*. 1994 Apr;89(4):1829–38.
38. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and Functional Remodeling of the Left Atrium. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan;51(1):1–11.

39. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology*. 2003 Apr;98(4):975–94.
40. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107–33.
41. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF III, 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 Apr;29(4):277–314.
42. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1–39.e14.
43. Poutanen T. Left atrial volume assessed by transthoracic three dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging: dynamic changes during the heart cycle in children. *Heart*. 2000 May 1;83(5):537–42.
44. CSS E. *Ecocardiografia - princípios e aplicações clínicas*. Revinter. 2nd ed. 2012.
45. Helle-Valle T, Opdahl A, Broch K, Gude E, Andreassen A, Smiseth OA. Left atrial strain by speckle tracking echocardiography in patients with heart failure—an independent and incremental predictor of cardiac death or need of heart transplantation. *Circulation*. 2011;124(suppl 21):A8551.
46. Caso P, Ancona R, Di Salvo G, Comenale Pinto S, Macrino M, Di Palma V, et al. Atrial reservoir function by strain rate imaging in asymptomatic mitral stenosis: prognostic value at 3 year follow-up. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Aug 11;10(6):753–9.
47. Di Salvo G. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*. 2005 Jul 11;112(3):387–95.
48. Liu Y-T, Li R-J, Fang F, Zhang Q, Yan BP-Y, Lam Y-Y, et al. Left atrial function assessed by tissue doppler imaging as a new predictor of cardiac events after non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Echocardiography*. 2012 Aug;29(7):785–92.
49. Ersbøll M, Andersen MJ, Valeur N, Mogensen UM, Waziri H, Møller JE, et al. The prognostic value of left atrial peak reservoir strain in acute myocardial infarction is dependent on left ventricular longitudinal function and left atrial size. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan 1;6(1):26–33.

50. Pastore CA, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Pereira-Filho HG, Kruse J, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(4).
51. Cockcroft DW, Gault H. *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.* Nephron. Karger Publishers; 1976;16(1):31–41.
52. Haddad N. *Metodologia de estudos em ciências da saúde.* Editora Roca; 2004. 1 p.
53. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics.* Oxford University Press, USA; 2013. 1 p.
54. Buring JE. *Epidemiology in Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins; 1987. 1 p.
55. Lin LI-K. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics.* 1989 Mar;45(1):255.
56. Lin L, Torbeck LD. Coefficient of accuracy and concordance correlation coefficient: new statistics for methods comparison. *PDA J Pharm Sci Technol.* 1998 Mar;52(2):55–9.
57. Barnhart HX, Haber M, Song J. Overall concordance correlation coefficient for evaluating agreement among multiple observers. *Biometrics.* 2004 May 21;58(4):1020–7.
58. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):447–54.
59. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases: Part II: Variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation.* 2001 Dec 4;104(23):2855–64.
60. Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina/non-ST segment elevation myocardial infarction. *Heart.* 2004 Jul;90(7):729–31.
61. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department. *J Gen Int Med.* 1990 Jul;5(4):365–73.
62. Corcoran D, Grant P, Berry C. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: Risk scores, biomarkers and clinical judgment. *IJC Heart & Vasculture.* 2015 Sep;8:131–7.
63. Ohman EM. Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *JAMA.* 2000 Aug 16;284(7):876.

64. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction: Executive summary and recommendations. *Catheter Cardiovasc Int.* 2000;51(4):505–21.
65. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994. 90:613–22.
66. Morrow DA. Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation.* 2010 Jun 22;121(24):2681–91.
67. Peels CH, Visser CA, Funke Kupper AJ, Visser FC, Roos JP. Usefulness of two-dimensional echocardiography for immediate detection of myocardial ischemia in the emergency room. *Am J Cardiol.* 1990 Mar;65(11):687–91.
68. Sabia P, Abbott RD, Afrookteh A, Keller MW, Touchstone DA, Kaul S. Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms. *Circulation.* 1991 Oct 1;84(4):1615–24.
69. Greaves SC. Role of echocardiography in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002 Oct 1;88(4):419–25.
70. Visser CA, Lie KI, Kan G, Meltzer R, Durrer D. Detection and quantification of acute, isolated myocardial infarction by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol.* 1981 May;47(5):1020–5.
71. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J.* 2015 Mar 6;4(1):3–5.
72. Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JMO, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008 Sep;1(5):582–91.
73. Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart.* 2009 Oct 14;95(21):1732–45.
74. 208 Wall necrosis score index with delayed enhancement in acute myocardial infarction: most important prognostic marker of ventricular remodelling and function after 6 months. *Eur J Echocardiogr.* 2005 Dec;6:S17–8.
75. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Dornas C, Franci A, Avezum A Jr, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) - Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(3).

76. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267–315.
77. Cheitlin MD. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation*. 2003 Sep 2;108(9):1146–62.
78. Galderisi M, Fakher A, Petrocelli A, Alfieri A, Garofalo M, de Divitiis O. [Atrial filling fraction predicts left ventricular systolic function after myocardial infarction: pre-discharge echocardiographic evaluation]. *Cardiologia*. 1995 Oct;40(10):763–8.
79. Moller JE. Left Atrial Volume: A Powerful Predictor of Survival After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003 Apr 14;107(17):2207–12.
80. Sirbu C, Herbots L, D'hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. *Eur J Echocardiogr*. 2006 Jun;7(3):199–208.
81. Kaya EB, Tokgözoğlu L, Aytemir K, Kocabas U, Tülümen E, Deveci OS, et al. Atrial myocardial deformation properties are temporarily reduced after cardioversion for atrial fibrillation and correlate well with left atrial appendage function. *Eur J Echocardiogr*. 2008 Jul;9(4):472–7.
82. Hwang HJ, Choi E-Y, Rhee SJ, Joung B, Lee B-H, Lee S-H, et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. *J Interv Cardiac Electrophysiol*. 2009 Jun 16;26(2):127–32.
83. Tsai W-C, Lee C-H, Lin C-C, Liu Y-W, Huang Y-Y, Li W-T, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography*. 2009 Sep 18;26(10):1188–94.
84. Tops LF, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Uijl Den DW, Trines SAIP, et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan;57(3):324–31.
85. Antoni ML, Brinke ten EA, Atary JZ, Marsan NA, Holman ER, Schaliij MJ, et al. Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011 Jul 20;97(16):1332–7.
86. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.

87. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000 Jun 6;101(22):2557–67.
88. Pitsavos C, Panagiotakos D, Zombolos S, Mantas Y, Antonoulas A, Stravopodis P, et al. Systolic Blood pressure on admission predicts in-hospital mortality among patients presenting with acute coronary syndromes: The Greek Study of Acute Coronary Syndromes. *J Clin Hypertension*. 2008 May;10(5):362–6.
89. Fuster V. Acute coronary syndromes: The degree and morphology of coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Apr;35(5):52B–54B.
90. Garg S, Sarno G, Serruys PW, Rodriguez AE, Bolognese L, Anselmi M, et al. Prediction of 1-Year Clinical Outcomes Using the SYNTAX Score in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovasc Int*. 2011 Jan;4(1):66–75.
91. Díez-Delhoyo F, Sarnago Cebada F, Cressa LM, Rivera-Juárez A, Elízaga J, Fernández-Avilés F. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score in Octogenarian Patients With Non–ST-elevation Acute Coronary Syndrome. *Rev Española de Cardiol*. 2016 Feb;69(2):217–9.
92. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, et al. Cardiac troponin I levels and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: the potential role of early percutaneous revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 15;34(6):1704–10.
93. Chatterjee S, Kim J, Dahhan A, Choudhary G, Sharma S, Wu W-C. Use of high-sensitivity troponin assays predicts mortality in patients with normal conventional troponin assays on admission—insights from a meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2013 Nov;36(11):649–53.
94. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jul;30(1):133–40.
95. Savonitto S. Prognostic Value of the Admission Electrocardiogram in Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):707–13.
96. Romano S, Dagianti A, Penco M, Varveri A, Biffani E, Fedele F, et al. Usefulness of echocardiography in the prognostic evaluation of non–Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2000 Aug;86(4):43–5.
97. Køber L, Torp-Pedersen C, Jørgensen S, Eliassen P, Camm AJ. Changes in absolute and relative importance in the prognostic value of left ventricular systolic function and congestive heart failure after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol*. 1998 Jun 1;81(11):1292–7.

98. Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2005 Aug 18;103(2):175–81.
99. Garcia-Sayan E, Patel M, Wassouf M, Pant R, D'Silva O, Kehoe RF, et al. Derivation and validation of E/e' ratio as a parameter in the evaluation of left atrial appendage thrombus formation in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016 Sep;32(9):1349–56.
100. Misumi I, Honda T, Kusuha K, Yasuda H, Kaikita K, Hokimoto S, et al. Paradoxical increase in E/e' ratio after treatment of heart failure in two patients with preserved ejection fraction. *J Med Ultrason.* 2015 Apr;42(2):239–41.
101. Galderisi M, Rapacciuolo A, Esposito R, Versiero M, Schiano-Lomoriello V, Santoro C, et al. Site-dependency of the E/e' ratio in predicting invasive left ventricular filling pressure in patients with suspected or ascertained coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013 Jun;14(6):555–61.
102. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 7;47(5):1018–23.
103. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Mar;41(6):1036–43.
104. Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *ACC Current J Rev.* 2004 Dec;13(12):27.
105. Posina K, McLaughlin J, Rhee P, Li L, Cheng J, Schapiro W, et al. Relationship of phasic left atrial volume and emptying function to left ventricular filling pressure: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Mag Res.* 2013;15(1):99.
106. Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc of Echocardiogr.* 2017 Jan;30(1):59–70.e8.
107. Kim DG, Lee KJ, Lee S, Jeong S-Y, Lee YS, Choi YJ, et al. Feasibility of Two-Dimensional Global Longitudinal Strain and Strain Rate Imaging for the Assessment of Left Atrial Function: A Study in Subjects with a Low Probability of Cardiovascular Disease and Normal Exercise Capacity. *Echocardiography* 2009 Aug 28;26(10):1179–87.
108. Cameli M, Caputo M, Mondillo S, Ballo P, Palmerini E, Lisi M, et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovasc Ultras.* 2009 Feb 8;7(1):975.
109. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation.* 1999 Jul 27;100(4):427–36.

110. Antoni ML, Brinke ten EA, Marsan NA, Atary JZ, Holman ER, van der Wall EE, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Atrial Volumes and Function after ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction: Role of Two-Dimensional Speckle-Tracking Strain Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Oct;24(10):1126–33.
111. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultras*. 2010 Apr 21;8(1):3192.
112. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrino T, Montserrat S, Perez-Villa F, et al. Prognostic value of left atrial strain in outpatients with de novo heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Nov;29(11):1035–42.e1.
113. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jul;38(1):64–71.
114. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(6):365–75.
115. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2013 Oct;59(10):1497–505.
116. Schellings D, Adiyaman A, Dambrink J-H, Gosselink M, Kedhi E, Roolvink V, et al. Predictive value of NT-proBNP for 30-day mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a comparison with the GRACE and TIMI risk scores. *Dove Press*. 2016;12:471–6.
117. Grenne B, Eek C, Sjøli B, Dahlslett T, Uchto M, Hol PK, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart*. 2010 Oct;96(19):1550–6.
118. Billehaug Norum I, Ruddox V, Edvardsen T, Otterstad JE. Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis. A systematic review. *BMC Med Imaging*. 2015 Jul 25;15(1):137.
119. Lee DH, Park T-H, Lee JE, Cho Y-R, Park K, Park JS, et al. Left atrial function assessed by left atrial strain in patients with left circumflex branch culprit acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2015 Jul;32(7):1094–100.