RODRIGO BELLIO DE MATTOS BARRETTO

**Avaliação ecocardiográfica da sincronia mecânica
como marcador de eventos em portadores de
insuficiência cardíaca**

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

Área de Concentração: Medicina/Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

São Paulo

2012

RODRIGO BELLIO DE MATTOS BARRETTO

**Avaliação ecocardiográfica da sincronia mecânica
como marcador de eventos em portadores de
insuficiência cardíaca**

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

Área de Concentração: Medicina/Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas

Coorientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Barretto, Rodrigo Bellio de Mattos Barretto

Avaliação ecocardiográfica da sincronia mecânica como marcador de eventos em portadores de insuficiência cardíaca

Rodrigo Bellio de Mattos Barretto.—São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia,
Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas

Coorientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. ECOCARDIOGRAFIA, 2. DISFUNÇÃO VENTRICULAR
ESQUERDA/diagnóstico, 3. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA/mortalidade, 4.
MARCADORES BIOLÓGICOS/sangue

USP/IDPC/Biblioteca/01/12

Dedicatória

À minha querida esposa, Andrea, companheira de todos os momentos pelo amor, paciência, suporte e estímulo em todo o processo da Pós-Graduação.

Aos meus filhos, Henrique e Lorena, pelo simples e profundo prazer de ser pai, e pelo abandono forçado durante o Doutorado.

Aos meus pais Fernando e Anna Maria, no apoio e afeto dedicado em todos os momentos e pelo orgulho de ser seu filho.

E ao meu avô Claudio, que com seu carinho e eterno bom humor guiou-me no trajeto da vida familiar e profissional.

Agradecimentos

Aos pacientes do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela confiança e carinho depositados neste Projeto, inspirando a busca incessante de novo conhecimento que possa refletir em melhor avaliação e conduta médica.

Ao Prof. Dr. Leopoldo Soares Piegas, orientador desta tese, médico admirável, que desde o primeiro momento insistiu na realização do Doutorado e se dedicou de forma determinante para que este Projeto fosse realizado.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, coorientador desta Tese, amigo, colega de trabalho, chefe, conselheiro na profissão e na vida, pela clareza e objetividade na elaboração da Tese em todas as suas etapas.

Ao Dr. Sérgio Cunha Pontes Jr., meu primeiro chefe na Seção de Ecocardiografia, pelos ensinamentos, discussões científicas, pela amizade e pelo apoio em todos os momentos.

Ao Dr. Ibraim Masciarelli Francisco Pinto, pela amizade, pelos essenciais ensinamentos e exemplo na carreira profissional.

Ao Prof. Dr. José Eduardo Moraes Rego Sousa, e Dr. Álvaro Avezum, pelo exemplo, incentivo e apoio dentro do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Ao Prof. Dr. Orlando Campos Filho, pelo estímulo para a realização da Pós-Graduação e pela inestimável contribuição na qualificação.

Ao Dr. Fernando de Mattos Barretto, Doutor em Medicina, Mestre na arte de ser pai pela revisão do texto.

Aos Drs. João Manoel Rossi, Marco Aurélio Finger e Reginaldo Cipullo, médicos da Seção de Insuficiência e Transplante Cardíaco, pelo apoio em tornar esta tese possível.

Às amigas Susie Romano e Carla Focaccia, da *GE Healthcare*, por disponibilizar em qualquer momento o software de análise dos exames, sem o qual seria impossível realizar este Projeto.

À Dra. Aline Pivetta Corá, diretora do Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, e sua equipe pela ajuda e presteza em realizar os exames.

Às técnicas de enfermagem, Zilda Claro da Silva e Nerilda Silva, pelo carinho dedicado aos pacientes e pela boa vontade em coletar os exames e destinar estes para o processamento.

Aos funcionários da Seção de Ecocardiografia, Rosângela Armando, Marta Kimura, José Luiz da Silva e Elaine Cristina Rosa, pela marcação e recepção dos exames.

À Daniela Akemi Figueiredo, tecnóloga da Seção de Ecocardiografia, pela ajuda e discussão na mensuração dos exames ecocardiográficos.

Ao Serviço da Eletrocardiografia, pela realização dos exames com prontidão e qualidade.

Ao Dr. Mohamend Hasan Haleh, meu calouro na ecocardiografia, veterano na Pós-Graduação, fiel amigo, pelo auxílio na confecção da tese.

Ao Dr. David da Costa Le Bihan, inseparável colega, pela discussão dos achados e suporte durante a Pós-Graduação.

Aos demais amigos médicos do setor, Mercedes Del Rosário Maldonado, Carlos Alberto de Jesus, Andréa de Andrade Vilela, Ana Cláudia Gomes Pereira Petisco, José Eduardo Martins Barbosa, Lucas Arraes de França, Marcelo Ricardo de Andrade Sartori, Leonardo Mello Guimarães de Toledo, Walter Antonio Melchior, Simone Rolim Fernandes Pedra, Renata Perazzo Barbosa Mendes, Luciana Camilotti, Luciana Menezes e à Dra. Vera Márcia Lopes Gimenes, pelo agradável convívio e trocas de ideias ao longo dos anos.

Normalização

Esta tese está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina.

Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi,

Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso,

Valéria Vilhena. 2a ed.

São Paulo: Serviço de Bibliografia e Documentação – SBD/FMUSP; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals*

Indexed in Index Medicus”.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1. Introdução	2
2. Objetivos	9
2.1. Primário	9
2.2. Secundário	9
3. Métodos.....	11
3.1. Tipo do estudo	11
3.2. População de estudo.....	11
3.2.1. Critérios de inclusão.....	11
3.2.2. Critérios de exclusão.....	12
3.3. Delineamento do estudo	12
3.4. Dados clínicos.....	13
3.5. Eletrocardiograma	14
3.6. Exames laboratoriais.....	14
3.7. Ecocardiograma	15
3.7.1. Sincronia atrioventricular	16
3.7.2. Sincronia interventricular	17
3.7.3. Sincronia intraventricular	18
3.7.4. Sincronia atrial esquerda.....	23
3.8. Evolução e desfechos clínicos	25

3.9. Métodos estatísticos.....	26
4. Resultados	29
4.1. Evolução e desfechos dos pacientes	29
4.2. Dados clínicos.....	31
4.3. Eletrocardiograma	32
4.4. Ecocardiograma	33
4.4.1. Medidas lineares	33
4.4.2. Medidas bidimensionais	34
4.4.3. Medidas do Doppler, função diastólica e lesões valvares	35
4.4.4. Medidas da sincronia mecânica	37
4.5. Exames laboratoriais.....	37
4.6. Análise univariada dos desfechos clínicos	38
4.6.1. Principal	38
4.5.1. Secundário	41
4.7. Análise multivariada dos desfechos clínicos	43
4.7.1. Principal	43
4.7.2. Secundário	44
4.8. Relação entre os resultados dos exames laboratoriais e as variáveis da sincronia cardíaca	44
5. Discussão.....	47
5.1. Características da população do estudo	47
5.2. Sincronia atrioventricular.....	50
5.3. Sincronia interventricular.....	50
5.4. Sincronia intraventricular sistólica	51
5.5. Sincronia intraventricular diastólica	57
5.6. Sincronia atrial esquerda.....	58

5.7. Exames laboratoriais.....	58
5.8. Considerações sobre a análise multivariada.....	59
5.9. Limitações do estudo	60
5.10. Implicações clínicas	61
6. Conclusão	64
7. Anexos	66
7.1. Carta de aprovação do projeto de tese de doutorado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia ...	66
7.2. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	70
7.3. Avaliação dos desfechos clínicos- questionário	74
8. Referências	77

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

a'	Velocidade da onda diastólica atrial do anel mitral
DAE	Diâmetro do átrio esquerdo
DAo	Diâmetro da raiz de aorta
DDVE	Diâmetro do ventrículo esquerdo – diástole
DSVE	Diâmetro do ventrículo esquerdo – sístole
e'	Velocidade da onda diastólica inicial do anel mitral
FEsvAtivoAE	Fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo
FEsvTotalAE	Fração de esvaziamento total do átrio esquerdo
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Intervalo de confiança
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
IVDFVE	Índice do volume diastólico final do ventrículo esquerdo
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NTpró-BNP	Forma pró-ativa da porção N terminal do pró peptídeo natriurético cerebral
HR	<i>Hazard ratio</i>
s'	Velocidade da onda sistólica do anel mitral
VDFVE	Volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VolAEmáximo	Índice do maior volume do átrio esquerdo
VolAEmínimo	Índice do menor volume do átrio esquerdo
VolAEpréP	Índice do volume do átrio esquerdo antes da onda P
VSFVE	Volume sistólico final do ventrículo esquerdo
VSVE	Via saída do ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.	13
Figura 2 – Análise da sincronia atrioventricular.	17
Figura 3 – Análise da sincronia interventricular.	18
Figura 4 – Análise da sincronia intraventricular (Doppler tecidual).	19
Figura 5 – Análise da sincronia intraventricular (modo M).	21
Figura 6 – Análise da sincronia interventricular (<i>strain</i> bidimensional).	21
Figura 7 – Análise da sincronia intraventricular (diastólica).	23
Figura 8 – Análise da sincronia atrial esquerda.	24
Figura 9 – Curva de <i>Kaplan-Meyer</i> para o desfecho clínico principal.	29
Figura 10 – Curva de <i>Kaplan-Meyer</i> para o desfecho clínico secundário.	30

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição das características clínicas dos pacientes.	31
Tabela 2 – Distribuição das variáveis eletrocardiográficas.	33
Tabela 3 – Distribuição das medidas lineares ao ecocardiograma.	34
Tabela 4 – Distribuição das medidas bidimensionais ao ecocardiograma.	35
Tabela 5 – Distribuição das medidas do Doppler, função diastólica e lesões valvares.	35
Tabela 6 – Distribuição das medidas da sincronia mecânica.	37
Tabela 7 – Resultados dos exames laboratoriais.	38
Tabela 8 – Regressão de Cox univariada para o desfecho principal.	39
Tabela 9 – Regressão de Cox univariada para o desfecho secundário.	41
Tabela 10 – Regressão de Cox multivariada para o desfecho principal.	43
Tabela 11 – Regressão de Cox multivariada para o desfecho secundário. .	44
Tabela 12 – Correlação de <i>Spearman</i> entre as variáveis ecocardiográficas que avaliam a sincronia cardíaca e os exames laboratoriais. ...	45

RESUMO

RESUMO

BARRETTO, R.B.M. **Avaliação ecocardiográfica da sincronia mecânica como marcador de eventos em portadores de insuficiência cardíaca.** São Paulo, 2012 100p, Tese (Doutorado) – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Entidade Associada da Universidade de São Paulo.

A ecocardiografia é um importante exame no diagnóstico de insuficiência cardíaca, avaliando as funções, sistólica e diastólica, comprometidas nesta síndrome. Pacientes com insuficiência cardíaca apresentando disfunção sistólica esquerda constituem uma população com alta morbidade e mortalidade, tendo sido descritos diversos parâmetros ecocardiográficos marcadores de prognóstico. Recentemente, desenvolveram-se metodologias que possibilitam avaliar a sincronia mecânica do coração que se apresenta especialmente comprometida nesta população. No entanto, o valor destas medidas em estimar o risco de eventos clínicos adversos é incerto. O objetivo deste estudo foi o de testar se estas medidas ecocardiográficas podem constituir marcadores de eventos cardíacos adversos em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica esquerda. Duzentos e sete pacientes encaminhados consecutivamente dos ambulatórios de Insuficiência Cardíaca e Miocardiopatias, em condição clínica estável e com medicação otimizada realizaram um ecocardiograma, coletando-se nesta data: dados clínicos, eletrocardiográficos e amostras de sangue. No ecocardiograma, avaliaram-se além das medidas convencionais, aquelas que descrevem a sincronia: atrial esquerda, atrioventricular, interventricular, intraventriculares diastólica e sistólica, esta última por cinco metodologias distintas. Acompanharam-se estes pacientes por $1,5 \pm 0,9$ anos. Por meio da regressão logística de Cox, analisaram-se estes dados como marcadores dependentes ou independentes de desfecho principal (óbito ou transplante cardíaco) e secundário (óbito, transplante cardíaco ou hospitalização por descompensação da insuficiência cardíaca). As características e frequências mais marcantes do grupo foram: sexo

masculino – 64%, idade 58 ± 13 anos, Classe funcional II/III – *NYHA* 70%, doença arterial coronariana 40%, uso de inibidores de enzima de conversão ou bloqueador dos receptores de angiotensina II 93%, uso de betabloqueadores 90%, intervalo QRS 148 ± 31 ms, bloqueio de ramo esquerdo 57%, diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo 72 ± 9 mm, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 30 ± 5 %, disfunção diastólica grau III ou IV 46%, insuficiência mitral mais que discreta 19%. Nenhuma variável ecocardiográfica que avalia a sincronia mecânica foi marcadora destes eventos. Na análise multivariada pelo modelo de Cox, as variáveis associadas ao desfecho primário foram: sexo feminino HR, 0,14 ($p=0.01$), Classe funcional III – *NYHA*, HR 14,64 ($p<0.01$), índice de massa cardíaca cada 10 g, HR 1,16 ($p<0,01$), fração de ejeção do ventrículo esquerdo cada 5%, HR 0,44 ($<0,01$) e a fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo cada 10%, HR 0,38 ($p<0,01$). Para o desfecho secundário, as variáveis que se associaram foram: Classe funcional III – *NYHA*, HR 8,50 ($p<0,01$), índice de massa cardíaca cada 10 g, HR 1,06 ($p=0,04$), fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo cada 10%, HR 0,69 ($p=0,01$) e a integral do Doppler da via de saída do ventrículo esquerdo cada 5 cm, HR 0,65 ($p=0,03$). Os resultados deste estudo indicam que as medidas ecocardiográficas de sincronia cardíaca não se apresentam como marcadores prognósticos de pacientes clinicamente estáveis, portadores de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica esquerda.

Descritores: 1. ECOCARDIOGRAFIA, 2. DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA/diagnóstico, 3. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA/mortalidade, 4. MARCADORES BIOLÓGICOS/sangue

SUMMARY

SUMMARY

BARRETTO, R.B.M. Echocardiographic assessment of mechanical synchrony as predictor of events in patients with heart failure. São Paulo, 2012 100p, *Thesis – Institute of Cardiology Dante Pazzanese, Affiliated to the University of São Paulo.*

Echocardiography is a diagnostic tool to establish clinical diagnosis of heart failure, accurately evaluating heart's dysfunction, systolic and/or diastolic, existing in this syndrome. Heart failure patients with systolic left ventricular dysfunction constitute a population with high morbidity and mortality, have being described several echocardiographic prognostic factors. Recently, new methodologies enable the evaluation of mechanical synchrony of the heart that compromises frequently this particular population. However, the value of these measurements to estimate risk of adverse clinical events in such patients is uncertain. The purpose of this study was to test whether these echocardiographic measurements can predict cardiac adverse events in heart failure patients, clinically stable, with left ventricular systolic dysfunction. Two hundred and seven patients referred consecutively from outpatient heart failure clinics, in stable clinical condition, with optimized medication did an echocardiogram collecting also clinical, electrocardiographic data and blood samples. There were evaluated in addition to conventional echocardiographic measurements, those that describe the various types of synchrony: left atrial, atrioventricular, interventricular, intraventricular diastolic and systolic, the latter by five distinct methods. The follow up was 1.5 ± 0.9 years. By Cox regression, we analyzed if these data were dependent or independent predictors of primary (death or cardiac transplantation) and secondary outcome (death, heart transplantation or hospitalization for heart failure decompensation). The most remarkable features and frequencies of this group were: male gender- 64%, age 58 ± 13 years, functional class II / III - NYHA 70%, known coronary artery disease 40%, use of converting enzyme inhibitor or receptor blocker angiotensin II

93%, beta-blockers 90%, QRS interval 148 ± 31 ms, left bundle branch block 57%, left ventricular diastolic diameter 72 ± 9 mm, left ventricular ejection fraction $30 \pm 5\%$, diastolic dysfunction grade III or IV 46%, mitral regurgitation – more than mild 19%. None of the echocardiographic variables that evaluate mechanical synchrony predicted these events. On Cox multivariate regression, the variables associated to the primary outcome were: female gender, HR 0.14 ($p = 0.01$), functional class III – NYHA, HR 14.64 ($p < 0.01$), cardiac mass index – every 10 g, HR 1.16 ($p < 0.01$), ejection fraction, left ventricular – every 5 %, HR 0.44 ($p < 0.01$) and left atrial active emptying fraction – every 10%, HR 0.38 ($p < 0.01$). For the secondary outcome, the variables associated were: functional class III – NYHA, HR 8.50 ($p < 0.01$), cardiac mass index – every 10 g, HR 1.06 ($p = 0.04$), left atrial active emptying fraction – every 10%, HR 0.69 ($p = 0.01$) and the integral of left ventricle outflow Doppler – every 5 cm, HR 0.65 ($p = 0.03$). The results of this study indicate that echocardiographic measurements of cardiac synchrony are not predictors of cardiac events of clinically stable heart failure patients with systolic left ventricular dysfunction.

Descriptors: 1. ECHOCARDIOGRAPHY, 2. LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION/diagnosis, 3. SYSTOLIC HEART FAILURE/mortality, 4. BIOLOGICAL MARKERS/blood

1 INTRODUÇÃO

1. Introdução

A insuficiência cardíaca é definida como uma síndrome clínica resultante de disfunção cardíaca, estrutural e/ou funcional, que prejudica a habilidade do ventrículo de se encher ou ejetar sangue (1). A síndrome é o estágio final de diversas cardiopatias como a doença coronariana, valvar e doenças primárias do miocárdio.

A insuficiência cardíaca constitui um grande problema de saúde pública, atingindo em 1995 mais de 22 milhões de indivíduos no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (2). Nos Estados Unidos da América, cerca de cinco milhões de pessoas são tratadas desta síndrome, com 550 mil casos diagnosticados ao ano (3), com um custo de mais de 38 bilhões de dólares americanos por ano (4). Entre 1979 e 2000, neste país, as internações decorrentes de insuficiência cardíaca aumentaram 165%. Estima-se que 56 mil pacientes estadunidenses tenham por ano, como *causa mortis*, a insuficiência cardíaca e mais de 250 mil a tenham como fator contribuinte (5). Na Europa, estima-se que haja mais de 14 milhões de portadores de insuficiência cardíaca, ocorrendo incidência de 1,5% ao ano na população com idade superior a 55 anos (6). No Brasil este panorama também se repete. De acordo com os dados do Sistema Único de Saúde, a insuficiência cardíaca é responsável por aproximadamente um terço das internações em cardiologia, assim como por um terço da mortalidade hospitalar destes pacientes, o que no ano de 2002 representaram 368.783

internações, 25.639 óbitos, ao custo relatado de R\$195,8 milhões (1, 7). Em 2007, o número de internações foi 293.473, constituindo 2,59% do total de internações do Sistema Único de Saúde, sendo a segunda causa clínica mais frequente de internação, consumindo R\$ 232,8 milhões, 3,05% do total de recursos financeiros (8).

As manifestações mais frequentes da insuficiência cardíaca são dispneia e fadiga, que limitam a tolerância do exercício e promove retenção de líquidos, esta a responsável pela congestão pulmonar e edema periférico. Ambas reduzem a capacidade funcional dos pacientes, e podem apresentar graus diversos de comprometimento.

Em aproximadamente 50% dos pacientes com insuficiência cardíaca, há comprometimento do desempenho sistólico do coração, isto é, da capacidade de ejeção ventricular, a qual é manifestada pela redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Um dos exames de eleição para identificar a presença desta disfunção sistólica é a ecocardiografia (9). Este método diagnóstico propicia a medida da fração de ejeção que habitualmente caracteriza a disfunção sistólica, e também outros parâmetros que apresentam associação com a evolução da doença. Podem-se destacar medidas como os volumes ventriculares, a geometria e massa do ventrículo esquerdo, a contratilidade, alterações da função diastólica deste ventrículo, presença e quantificação das regurgitações valvares e repercussão sobre a circulação pulmonar (10-12).

Os dados obtidos por meio da ecocardiografia não somente possibilitam a confirmação diagnóstica da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, como também são marcadores evolutivos de óbito e de eventos cardíacos, tais como internações hospitalares e necessidade de transplante cardíaco (10-12).

Outras medidas incorporadas ao exame ecocardiográfico são aquelas que avaliam a sincronia mecânica do coração. A sincronia é definida como estado ou condição de dois ou mais fenômenos ou fatos passados ou atuais que ocorrem simultaneamente e são, de certo modo, relacionados entre si (13).

A avaliação ecocardiográfica da sincronia cardíaca utilizada na prática diária é aquela que estabelece a chance de sucesso para a terapia de ressincronização cardíaca. Esta terapêutica está atualmente indicada aos portadores de disfunção sistólica grave, com sua medicação otimizada, em classe funcional III ou IV (*NYHA – New York Heart Association*) e que apresentam intervalo QRS superior as 120 ms. Não obstante diversos estudos unicêntricos (14-27) empregando várias técnicas ecocardiográficas referir medidas que expressem a capacidade de identificar os pacientes que se beneficiam deste tratamento, a validação destas fracassou nos estudos multicêntricos *PROSPECT* (28) e *RethinQ* (29). Deste modo, as recomendações atuais sugerem que a ecocardiografia não seja determinante na seleção dos pacientes para esta terapia (8, 30, 31).

O papel da sincronia como preditor de eventos clínicos adversos nesta população surgiu concomitantemente a estudos de terapia de ressincronização cardíaca (32), onde a premissa que se a correção da dessincronia estava associada ao melhor prognóstico, a presença de dessincronia seria um marcador de maior morbidade e mortalidade. Em algumas populações como no pós-operatório de revascularização miocárdica (33, 34), após infarto agudo do miocárdio (35-38) e em grupos selecionados de insuficiência cardíaca (32, 39-42) houve concordância que a dessincronia associava-se a maior risco, porém com a sugestão que ela teria um papel de maior relevância em condições clínicas menos graves (43).

A avaliação ecocardiográfica da sincronia pode ser analisada entre o átrio e o ventrículo esquerdo, denominada atrioventricular, entre o ventrículo esquerdo e direito, a interventricular e a intraventricular sistólica comparando-se segmentos do ventrículo esquerdo. Estas encontram aplicação clínica fornecendo informações antes do implante e na avaliação pós-operatória do marcapasso com capacidade de ressincronização (27, 31, 44).

A identificação da falta de sincronia ventricular sistólica possibilitou aperfeiçoar a indicação de tratamentos alternativos da insuficiência cardíaca como o implante de marcapassos biventriculares com capacidade de ressincronização (45).

Outras variantes da sincronia cardíaca, ainda objetos de investigação, são: a diastólica e a atrial. A presença de dessincronia na diástole do

ventrículo esquerdo (46-48) é relatada em pacientes com insuficiência cardíaca acompanhada ou não por redução da fração de ejeção, sem a certeza de qual é o seu papel na morbidade e mortalidade. A avaliação ecocardiográfica da outra sincronia, a que ocorre no átrio esquerdo, é ainda menos estudada (49). Apresentou relação direta com a capacidade funcional, obtida pela inclinação entre a ventilação minuto sobre a produção de gás carbônico (inclinação VE/VCO₂) observada em teste cardiopulmonar nos candidatos a transplante cardíaco, como publicado (50).

Na atualidade, variáveis obtidas pela ecocardiografia são utilizadas para mensurar a dessincronia ventricular, em sua ampla maioria estimando o sucesso da terapia de ressincronização cardíaca. Tais medidas podem ser conseguidas por meio das mais diversas técnicas ecocardiográficas, desde o modo M, Doppler convencional e o Doppler tecidual, até técnicas de avaliação da deformação miocárdica e a ecocardiografia tridimensional. Não há estudos que comparem estes métodos entre si, especialmente focados na investigação de marcadores de eventos clínicos, em pacientes clinicamente estáveis com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica esquerda.

Do mesmo modo, metodologias que analisam outros tipos de sincronia, obtidas pela ecocardiografia, como a diastólica do ventrículo esquerdo, a atrioventricular e a atrial ainda não foram estudadas como capazes de prever eventos adversos neste grupo de pacientes.

Além dos dados ecocardiográficos, marcadores biológicos têm se mostrado úteis na estratificação de risco de eventos e óbito em pacientes portadores de disfunção ventricular esquerda, tais como a dosagem da proteína C reativa, refletindo o processo inflamatório, os peptídeos natriuréticos cerebrais, na sua forma ativa e na forma pró-ativa, porção N terminal do pró-peptídeo natriurético cerebral (NTpró-BNP), marcadores da ativação neuro-humoral, assim como medidas de troponina, estimando a presença de lesão miocárdica. Os estudos demonstram que estes marcadores identificam pacientes de maior risco, de forma independente dos achados da ecocardiografia (51-56). No entanto, não há dados na literatura que correlacionam diretamente a dosagem destas substâncias com a presença e grau de sincronia medido pela ecocardiografia.

2 OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Primário

Verificar se a presença de dessincronia mecânica: atrial esquerda, atrioventricular, interventricular e intraventricular aferidas pela ecocardiografia podem ser marcadores de eventos adversos futuros em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica ventricular esquerda.

2.2. Secundário

Estabelecer para portadores de disfunção ventricular, a relação entre a dosagem de proteína C reativa, NTpró-BNP, troponina I com os achados da sincronia pela ecocardiografia

3 MÉTODOS

3. Métodos

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (anexo).

3.1. Tipo do estudo

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

3.2. População de estudo

Pacientes acompanhados nos ambulatórios de Insuficiência Cardíaca e de Miocardiopatias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia em tratamento de insuficiência cardíaca, com medicação otimizada (segundo critério clínico).

3.2.1. Critérios de inclusão

Pacientes em ritmo sinusal, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo, estimada pelo método de *Simpson*, menor que 40% e com medicação otimizada para insuficiência cardíaca, capazes de entendimento

do protocolo de pesquisa e que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), apresentado na Seção de anexos.

3.2.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão compreenderam pacientes:

- Menores de 18 anos;
- Com história de infarto agudo do miocárdio ou angina instável inferior a 90 dias;
- Em tratamento de miocardite;
- Portadores de valvopatia aórtica maior que discreta;
- Com cirurgia valvar prévia;
- Portadores de marcapasso ou desfibrilador implantável;
- Grávidas;
- Com ecocardiograma de qualidade inadequada.

3.3. Delineamento do estudo

Pacientes que preencheram os critérios clínicos de inclusão realizaram ecocardiograma, por meio de solicitação ambulatorial. Imediatamente após o exame ecocardiográfico, caso este confirmasse a fração de ejeção inferior a 40%, coletaram-se dados clínicos, amostras de

sangue para realização de exames laboratoriais e se realizou o eletrocardiograma do estudo.

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

Segue abaixo fluxograma do estudo, ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do estudo.

3.4. Dados clínicos

Os dados clínicos dos pacientes foram obtidos por meio de questionário, anexo 1, o qual identificou a classe funcional dos pacientes, seus principais antecedentes, e o uso de classe de medicações para o tratamento da insuficiência cardíaca. Estas informações eram checadas, caso fosse necessário, com as anotações do atendimento clínico em ambulatório onde foi feita a solicitação do exame.

3.5. Eletrocardiograma

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

Realizaram-se medidas dos intervalos PR e do complexo QRS. Classificaram-se os distúrbios de condução e a presença de derivações com zonas eletricamente inativas segundo as Diretrizes Brasileira e Norte Americana de Eletrocardiografia (57, 58). As medidas foram aferidas por um único observador.

3.6. Exames laboratoriais

As amostras de 10 mL de sangue venoso para as dosagens laboratoriais de biomarcadores metabólicos e inflamatórios foram coletadas em tubos *vacutainer* imediatamente após a realização do estudo ecocardiográfico, na Seção de Ecocardiografia.

Foram então encaminhadas para o Laboratório de Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde foram centrifugadas, separadas em alíquotas em tubos específicos e imediatamente congeladas a -70°C para posterior análise.

A análise laboratorial executada compreendeu as dosagens de: proteína C reativa, troponina I e NTpró-BNP. A realização dos exames seguiu os modelos padrão do laboratório de referência do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os valores limite da normalidade seguiram as

recomendações da Sociedade Americana dos Farmacêuticos do Sistema de Saúde (59). Os limites normais são assim estabelecidos:

- Proteína C reativa – inferior a 1mg/dL;
- Troponina I – negativo: até 0,034 ng/mL;
- NTpró-BNP – paciente com idade:
 - o Inferior a 75 anos: até 125 pg/mL;
 - o Acima de 75 anos: até 450 pg/mL.

3.7. Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado em aparelho *Vivid7®* (GE Vingmed, *System VII, Horton, Norway*), por um único ecocardiografista. As imagens foram adquiridas na forma de cliques digitais e armazenadas em CDs. Posteriormente, as medidas foram realizadas em estação de trabalho *EchoPAC PC version 6.0.1®* (GE Vingmed Ultrasound), utilizando-se uma média de três ciclos consecutivos.

O exame ecocardiográfico seguiu as orientações, de planos de corte e de imagem, publicadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (60), assim como as recomendações quanto às medidas lineares, volumétricas do ventrículo esquerdo e as medidas convencionais das imagens ao Doppler.

Os volumes de átrio esquerdo em suas diferentes fases do ciclo cardíaco foram mensurados conforme as orientações publicadas por Abhayaratna *et al.* (61) e Dominic *et al.* (62) e Blume *et al.* (63). Derivaram-se duas medidas que refletem a função atrial. A primeira foi a fração de

esvaziamento total do átrio esquerdo, calculada pela a relação do volume esvaziado do átrio esquerdo na diástole sobre o volume total desta câmara. A segunda, denominada fração de esvaziamento ativo desta câmara, expressa a proporção de volume de sangue esvaziado do átrio esquerdo após a contração atrial em relação ao volume prévio a esta.

A qualificação e quantificação das lesões valvares seguiram as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (64), assim como a caracterização da função diastólica do ventrículo esquerdo (65). A medida das velocidades do deslocamento do anel mitral, em sístole e diástole, foi realizada em quatro segmentos: anterior, inferior, septal e lateral, por meio da análise das velocidades obtidas das imagens bidimensionais com o Doppler tecidual colorido codificado.

A medida da deformação longitudinal do ventrículo esquerdo, global e segmentar, foi estabelecida pela medida do *strain* longitudinal com o uso da ferramenta do programa de análise, denominada *Automatic Function Imaging®*.

A sincronia mecânica analisada pela ecocardiografia foi executada nas seguintes modalidades que se seguem abaixo.

3.7.1. Sincronia atrioventricular

A sincronia atrioventricular foi estabelecida pela relação entre intervalo do tempo de influxo mitral e o tempo do ciclo cardíaco (66). A execução da medida está demonstrada na Figura 2.

Figura 2 – Análise da sincronia atrioventricular. A medida é realizada pela relação entre o tempo de influxo mitral e a duração do ciclo cardíaco, representados por 1 e 2 respectivamente.

3.7.2. Sincronia interventricular

A sincronia interventricular foi estimada como o módulo da diferença entre os intervalos pré-ejetivos pulmonar e aórtico, isto é, o tempo decorrido entre início do QRS até os inícios da ejeção ventricular nas valvas pulmonar e aórtica, utilizando-se o Doppler pulsátil ou contínuo (67, 68). A Figura 3 ilustra como a medida é realizada.

Figura 3 – Análise da sincronia interventricular. A medida da sincronia interventricular é realizada pelo módulo da diferença entre os tempos pré-ejetivos pulmonar (A) e aórtico (B).

3.7.3. Sincronia intraventricular

A sincronia intraventricular foi medida em dois momentos distintos do ciclo cardíaco: o sistólico e o diastólico.

A avaliação da sincronia intraventricular sistólica foi realizada pelos métodos que se seguem. Estes métodos amparam-se no uso de técnicas

isoladas da ecocardiografia, o modo M e o Doppler tecidual. A descrição dos dados foi efetuada em seu valor absoluto.

Para a apreciação das velocidades e intervalos do Doppler tecidual, utilizaram-se as medidas obtidas pelo recurso do processamento das imagens bidimensionais com informações agregadas das velocidades de deslocamento dos tecidos. Na estimativa das velocidades e intervalos de deslocamento sistólico, foram executadas as medidas de forma semiautomática com o programa específico denominado *Tissue Synchronizartion Imaging®*, que apresenta sua validação em estudos de Yu *et al.* (26) e Van de Veire *et al.* (23), como demonstrado na Figura 4.

Figura 4 – Análise da sincronia intraventricular (Doppler tecidual). A aferição dos tempos entre a onda Q e o tempo de deslocamento sistólico nos diversos segmentos durante a ejeção foi realizado de forma semiautomática com o uso do programa *Tissue Synchronizartion Imaging®*, que fornece os valores de cada um dos doze segmentos e um gráfico representando o ventrículo esquerdo.

A análise da sincronia por meio da técnica de *strain* bidimensional foi realizada utilizando-se medidas da deformação radial na imagem do eixo curto do ventrículo esquerdo.

A análise foi assim executada utilizando as seguintes metodologias:

- 1) Intervalo de tempo decorrido entre o deslocamento sistólico do septo e parede posterior ao modo M como descrito por Pitzalis *et al.* (20) e modificado por Gorcsan *et al.* (66) com uso da imagem em modo M com informações do Doppler tecidual, apontado na Figura 5;
- 2) Maior intervalo entre o deslocamento sistólico máximo de 6 segmentos basais do ventrículo esquerdo aferidos por meio do Doppler tecidual como demonstrado por Notabartolo *et al.* (19);
- 3) Valor do intervalo entre o deslocamento sistólico máximo entre o septo e a parede lateral ao Doppler tecidual, como descrito por Gorcsan *et al.* (16);
- 4) Presença de valor do desvio padrão entre os tempos de deslocamento máximo, medidos pelo Doppler tecidual, em 12 segmentos do ventrículo esquerdo superior, proposto por Yu *et al.* (26);
- 5) Intervalo entre a contração máxima do segmento anterosseptal e posterior medido pelo *strain* bidimensional, mostrado na Figura 6, como demonstrado por Gorcsan *et al.* (17).

Figura 5 – Análise da sincronia intraventricular (modo M). O intervalo entre os deslocamentos sistólicos das paredes septal e posterior caracteriza esta medida.

Figura 6 – Análise da sincronia interventricular (*strain* bidimensional). Avalia-se o módulo do intervalo entre a contração radial máxima das paredes anterossseptal e posterior, que no caso ilustrado é o valor 581 ms.

A avaliação da sincronia intraventricular diastólica foi realizada por meio das medidas de maior diferença e do desvio padrão do primeiro deslocamento diastólico do anel mitral em quatro posições: anterior, inferior, septal e lateral, adaptando-se a metodologia descrita por Shanks *et al.* (47). Estes valores também foram ajustados à frequência cardíaca. A mensuração está exemplificada na Figura 7.

Figura 7 – Análise da sincronia intraventricular (diastólica). A sincronia diastólica intraventricular foi determinada usando-se os intervalos de tempo entre a onda Q e o primeiro deslocamento negativo após a abertura da valva mitral foi considerado em 4 segmentos do anel mitral: septal, lateral na imagem quatro câmaras (A) e inferior e anterior na imagem duas câmaras (B).

3.7.4. Sincronia atrial esquerda

A sincronia do átrio esquerdo foi determinada pela diferença máxima de tempo e também, pelo desvio-padrão do tempo da medida do maior deslocamento diastólico compreendido após a onda p e a abertura da valva

aórtica em quatro segmentos do anel mitral: septal, lateral, anterior e inferior, como exibido na Figura 8. Estes valores também foram ajustados à frequência cardíaca.

Figura 8 – Análise da sincronia atrial esquerda. A sincronia atrial esquerda foi calculada usando-se os intervalos de tempo entre a onda Q e o primeiro deslocamento negativo após a onda P na monitoração eletrocardiográfica em 4 segmentos do anel mitral: septal, lateral na imagem quatro câmaras (A) e inferior e anterior na imagem duas câmaras (B).

3.8. Evolução e desfechos clínicos

O desfecho clínico principal foi definido como o composto de óbito, ou transplante cardíaco. O desfecho clínico secundário compreendeu o composto de óbito, transplante cardíaco, implante de dispositivo de assistência ventricular, ou internação hospitalar por descompensação da insuficiência cardíaca.

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 insuficiência cardíaca foi averiguada por meio da avaliação do prontuário ou resposta do questionário no contato telefônico.

O tempo de evolução mínimo para coleta de dados foi estabelecido em um ano, salvo quando o desfecho primário ocorreu em período inferior a este. Pacientes que implantaram marcapasso com capacidade de ressincronização cardíaca ou desfibrilação foram censurados na data de seu implante.

Assim, a coleta das informações da evolução foi realizada primariamente por meio da revisão dos prontuários. Caso fosse necessária a coleta de mais dados, esta foi efetuada por contato telefônico, utilizando-se questionário padrão, demonstrado na Seção de Anexos.

3.9. Métodos estatísticos

O estudo de Bader *et al.* (32), que avaliou pacientes com características semelhantes ao atual estudo, cuja amostra foi de 104 pacientes, obteve efeito significativo da dessincronia intraventricular no desfecho internação hospitalar por descompensação da insuficiência cardíaca ($p < 0,011$), que vem a ser o desfecho secundário da atual pesquisa. A chance do efeito nos pacientes com dessincronia intraventricular foi 3,39 (95% do intervalo de confiança – 2,12-6,05) vezes maior no desfecho internação hospitalar. De acordo com estas informações, para uma estatística de teste de um estudo tipo caso-controle, para um nível de significância do teste de 5% e poder de 80%, foi estimado o tamanho mínimo de amostra de 80 pacientes.

No entanto, devido a desconhecimento em relação às características da população estudada, bem como a incidência de eventos, o tamanho de amostra projetado foi de no mínimo 200 pacientes para que se assegurasse a análise das variáveis como marcador ao menos do desfecho secundário.

As distribuições das variáveis contínuas foram expressas como média $\pm$ desvio padrão. As distribuições das variáveis nominais foram expressas em seus valores absolutos assim como frequências e/ou porcentagens. Uma análise de regressão univariada de Cox reuniu todas as variáveis demográficas, clínicas, eletrocardiográficas, ecocardiográficas e dos marcadores biológicos. Preferencialmente, os preditores univariados com valor de $p < 0,10$ foram incluídos em modelos de regressão multivariada de Cox, para identificar os fatores independentes dos desfechos principal e

secundário. Os resultados foram expressos como razão de *hazard* (*Hazard Ratio*) com índice de confiança (IC) 95% (69-71). A análise dos desfechos clínicos foi baseada no tempo para ocorrência do evento esperado, e está apresentada por curvas de *Kaplan-Meier*. As análises usaram testes bicaudais com nível de significância em $\alpha = 0,05$.

A comparação dos valores de exames laboratoriais com as variáveis que avaliam a sincronia cardíaca foi realizada por meio da correlação de *Pearson* ou *Spearman*, quando apropriado.

Os dados foram analisados em conjunto com a equipe de estatísticos e matemáticos do LEE (Laboratório de Estatística e Epidemiologia) do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, através dos sistemas estatísticos *SPSS for Windows*, versão 20.0 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois*) e *JMP* versão 9.0® (*Institute Inc., Cary, North Carolina*).

4 RESULTADOS

4. Resultados

Houve o recrutamento de 229 pacientes, no período compreendido entre janeiro de 2008 e setembro de 2010. Dois pacientes recusaram a participação, sendo incluídos 227 indivíduos. Houve perda de dados em 18 pacientes, sendo o grupo constituído por 209 pacientes.

4.1. Evolução e desfechos dos pacientes

Na evolução, 207(99,0%) dos 209 pacientes inicialmente avaliados completaram o seguimento proposto do estudo. No desfecho principal, houve 25 eventos (12,1%), compreendendo óbito ou transplante cardíaco, em um período de $1,49 \pm 0,89$ anos, como demonstrado na Figura 10.

Figura 9 – Curva de *Kaplan-Meier* para o desfecho clínico principal

No desfecho secundário, houve 56 eventos (27,1%), compreendendo óbito ou transplante cardíaco ou internação por descompensação da insuficiência cardíaca, em um período de $1,38 \pm 0,87$ anos, como se observa na Figura 11.

Figura 10 – Curva de *Kaplan-Meier* para o desfecho clínico secundário

Quarenta e oito pacientes (23,2%) receberam implante de marcapasso em um período de $0,72 \pm 0,62$ anos, variando entre 0,02 a 2,93 anos. Cinco pacientes (2,4%) submeteram-se a transplante cardíaco, 27 (13,0%) morreram, sendo que as causas mais frequentes foram o choque cardiogênico e séptico em 19 pacientes (70,4%). Quarenta e dois (20,3%) foram internados por insuficiência cardíaca.

4.2. Dados clínicos

O conjunto de informações a respeito das características clínicas dos pacientes está demonstrado na Tabela 1. Estes, em sua maioria, eram homens, em classe funcional II e III (*NYHA*), com idade acima de 50 anos, pois o percentil 25 do grupo foi 50,4 anos.

Em relação aos antecedentes, o mais prevalente foi hipertensão arterial sistêmica, seguido de doença arterial coronária e infarto do miocárdio prévio. Dentre os menos prevalentes, dez pacientes apresentavam história de miocardiopatia periparto, dois pacientes quimioterapia prévia e dois relataram antecedentes de uso de droga ilícita (cocaína).

As medicações mais frequentemente utilizadas foram o grupo de inibidores de enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II, em mais de 92% dos indivíduos. A seguir, observou-se alta prevalência do uso de betabloqueadores, diuréticos de alça e de espironolactona. A associação de diuréticos de alça e diuréticos tiazídicos foi utilizada em dez pacientes. Houve tratamento com ácido acetilsalicílico e estatinas em aproximadamente metade dos pacientes.

Tabela 1 – Descrição das características clínicas dos pacientes.

Variável, n(%)	
Sexo masculino	132 (63,8)
Idade (anos)	57,9±12,7
Superfície corpórea (m²)	1,95±0,22
Classe Funcional - <i>NYHA</i>	
I	61 (29,5)

Variável, n(%)	
II	83 (40,1)
III	63 (30,4)
Antecedentes	
Hipertensão arterial sistêmica	125 (60,4)
Diabetes Melitus	
Não insulino dependente	33 (15,9)
Insulino dependente	16 (7,7)
Doença arterial coronária	83 (40,1)
Infarto do miocárdio	78 (37,7)
Doença de Chagas	27 (13,0)
Miocardite	14 (6,8)
Etilismo crônico	20 (9,7)
Medicações	
Digoxina	58 (28,0)
Diuréticos de alça	162 (78,3)
Diuréticos tiazídicos	19 (9,2)
Espironolactona	153 (73,9)
Inibidores de enzima conversora da angiotensina	143 (69,6)
Bloqueadores dos receptores de angiotensina II	48 (23,2)
Betabloqueadores	186 (89,9)
Bloqueadores dos canais de cálcio	10 (4,8)
Nitratos	27 (13,0)
Hidralazina	3 (1,4)
Ácido acetilsalicílico	112 (54,1)
Estatinas	101 (48,8)

4.3. Eletrocardiograma

O eletrocardiograma de doze derivações mostrou a alta prevalência de bloqueio atrioventricular de primeiro grau, em 162 (78,6%) pacientes. O intervalo QRS foi superior a 120 ms em 141 (68,5%) pacientes, sendo mais frequente devido ao bloqueio de ramo esquerdo. Onze (5,3%) pacientes apresentaram eletrocardiograma sem alargamento dos intervalos PR ou QRS, tampouco distúrbio de condução ou presença de zonas eletricamente

inativas. A distribuição das variáveis eletrocardiográficas segue descrita abaixo, na Tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição das variáveis eletrocardiográficas.

Variável, n(%)	
Frequência cardíaca (bpm)	68,8±12,4
Intervalos (ms)	
PR	246,9±48,4
QRS	147,6±30,9
Distúrbio de Condução	
Bloqueio de ramo esquerdo	118 (57,0)
Bloqueio divisional anteromedial esquerdo	1 (0,5)
Bloqueio divisional anterossuperior esquerdo	18 (8,7)
Bloqueio divisional posteroinferior esquerdo	1 (0,5)
Bloqueio de ramo direito	2 (1,0)
Bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo	20 (9,7)
Zona eletricamente inativa	
Não interpretável – bloqueio de ramo esquerdo	118 (57,0)
Ausente	60 (28,9)
Parede inferior – D2, D3 e AVF	7 (3,4)
Parede anterosseptal – V1 a V3	5 (2,4)
Parede anterior – V1 a V4	12 (5,8)
Parede lateral – D1 e AVL	2 (1,0)
Parede anterolateral- V4 a V6 e D1 e AVL	2 (1,0)
Parede anterior e inferior- V1 a V4 e D2, D3 e AVF	2 (1,0)
Parede anterior extensa- V1 a V6 e D1 e AVL	2 (1,0)

4.4. Ecocardiograma

4.4.1. Medidas lineares

As medidas lineares da cavidade ventricular esquerda, aorta e átrio esquerdo estão descritas na Tabela 3, assim como o cálculo da massa

ventricular esquerda. Destaca-se o fato de que somente 1,9% dos pacientes apresentavam diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo inferior a 55 mm.

Tabela 3 – Distribuição das medidas lineares ao ecocardiograma.

Variável	
DDVE (mm)	72,5±9,3
DSVE (mm)	62,0±9,4
Espessura do septo (mm)	8,6±1,4
Espessura da parede posterior (mm)	8,5±1,5
DAo (mm)	32,1±3,7
DAE (mm)	46,4±6,7
IMVE (mm)	178,0±53,6

4.4.2. Medidas bidimensionais

O conjunto de medidas bidimensionais incluiu medidas do volume ventricular e atrial esquerdos, em diferentes momentos do ciclo cardíaco que possibilitou o cálculo da fração de ejeção e de esvaziamento total e ativo do átrio esquerdo e está disposto na Tabela 4.

Cento e seis pacientes (51,4%) pacientes apresentavam fração de ejeção do ventrículo esquerdo com valores inferiores a 30 %. A medida do volume atrial esquerdo excedeu 40 mL/m² em 115 (55,8%) pacientes.

A avaliação do *strain* bidimensional longitudinal foi realizada em 197 (95,1%) pacientes.

Tabela 4 – Distribuição das medidas bidimensionais ao ecocardiograma.

Variável	
VDFVE (mL)	192,8±71,0
IVDFVE (mL/m ²)	99,3±36,3
VSFVE (mL)	137,8±57,0
IVSFVE (mL/m ²)	71,0±29,0
FEVE (%)	29,5±5,4
Índice de esfericidade	0,70±0,09
VolAEmáximo (mL/m ²)	44,7±16,6
VolAEmínimo (mL/m ²)	27,1±14,7
VolAEpréP (mL/m ²)	36,1±15,0
FEsvTotalAE (%)	42,1±14,7
FEsvAtivoAE (%)	22,1±13,8
<i>Strain</i> bidimensional longitudinal global (%)	-8,12±2,52

4.4.3. Medidas do Doppler, função diastólica e lesões valvares

As medidas do Doppler da valva mitral isoladamente bem como em associação com medidas do Doppler tecidual, do mapeamento de fluxo em cores, também com o modo M, possibilitaram a caracterização da função diastólica e da presença de insuficiência valvar mitral, descritas na Tabela 5. Em 112 (54,1%) pacientes foi possível, por meio do estudo Doppler da valva tricúspide, estimar o gradiente sistólico máximo entre o átrio direito e ventrículo direito, medida esta que reflete a pressão sistólica de artéria pulmonar. A estimativa da taxa de elevação da pressão sistólica do ventrículo esquerdo, chamada dp/dt, obtida pela análise da imagem Doppler da insuficiência mitral foi aferida em 148 (71,2%) dos pacientes.

Tabela 5 – Distribuição das medidas do Doppler, função diastólica e lesões valvares.

Variável	
Doppler da valva mitral	
Velocidade da onda E (cm/s)	83,1±28,7
Tempo de desaceleração (ms)	189,8±93,8
Velocidade da onda A (cm/s)	60,0±25,9
Relação velocidades onda E/A	1,72±1,08
Fração de enchimento atrial (VTI onda A/VTI fluxo mitral-%)	35,1±13,3
Doppler da VSVE	
Integral da velocidade (cm)	16,5±4,3
Índice cardíaco (l/min/m ²)	2,03±0,61
Doppler tecidual do anel mitral	
s' – média 4 segmentos (cm/s)	2,92±0,96
e' – média 4 segmentos (cm/s)	-4,00±1,51
a' – média 4 segmentos (cm/s)	-3,62±1,63
Velocidade de propagação do fluxo – Modo M colorido	
Velocidade propagação do fluxo mitral - Vp (cm/s)	34,3±10,6
Função diastólica	
Relação onda E/e' média 4 segmentos	23,1±10,4
Relação onda E/e' média septal e lateral	22,2±17,3
Relação onda E/Vp	2,50±0,73
dp/dt (mm Hg/s)	588,5±183,8
Grau da disfunção	
IA	57 (27,5)
II	40 (19,3)
III ou IV	96 (46,4)
Indeterminado	14 (6,8)
Insuficiência valvar mitral	
Orifício efetivo de refluxo (cm ²)	0,15±0,12
Volume regurgitante (mL)	22,3±17,2
Grau da insuficiência	
Ausente	46 (22,2)
Discreta	122 (58,9)
Moderada	24 (11,6)
Grave	15 (7,2)
Doppler da valva tricúspide	
Gradiente sistólico máximo entre ventrículo direito e átrio direito (mm Hg)	40,4±13,1

4.4.4. Medidas da sincronia mecânica

As medidas de sincronia mecânica estão apresentadas na Tabela 6, com suas diferentes metodologias.

Tabela 6 – Distribuição das medidas da sincronia mecânica.

Variável, n(%)	
Sincronia atrioventricular ¹	0,45±0,10
Sincronia interventricular ² (ms)	41.3±28.2
Sincronia intraventricular	
Sistólico	
Modo M ³ (ms)	120,3±84,3
Doppler tecidual – septo e parede lateral ⁴ (ms)	57,7±43,1
Doppler tecidual – índice de <i>Notabartolo</i> ⁵ (ms)	100,9±46,7
Doppler tecidual – índice de Yu ⁶ (ms)	44,3±18,3
Strain bidimensional ⁷ (ms)	234,4±167,4
Diastólica	
Intervalo máximo ⁸	0,074±0,038
Desvio padrão ⁹	0,034±0,018
Sincronia atrial esquerda	
Intervalo máximo ¹⁰	0,067±0,046
Desvio padrão ¹¹	0,031±0,022

1 – Relação tempo influxo mitral/tempo ciclo cardíaco

2 – Diferença dos intervalos pré-ejetivo aórtico e pulmonar (ms)

3 – Modo M – intervalo entre deslocamento máximo septo e parede posterior (20)

4 – Intervalos entre velocidade sistólica máxima do septo e parede lateral (16)

5 – Maior intervalo entre velocidades sistólicas máximas de seis posições do anel mitral (19)

6 – Desvios padrão do intervalo entre velocidade sistólica máximas de 12 posições do ventrículo esquerdo (26)

7 – Intervalos entre contração radial máxima do septo e parede posterior (17)

8 – Intervalos máximo entre velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

9 – Desvios padrão entre intervalos das velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

10 – Intervalos máximos entre velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

11 – Desvios padrão máximo entre intervalos das velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

4.5. Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram realizados em 161 pacientes, compreendendo 77,8% da população estudada. Em um paciente o valor de

NTpró-BNP excedeu o valor de 35.000 pg/mL. Após criteriosa avaliação do Laboratório Clínico do Instituto Dante Pazzanese, esse exame foi excluído da análise por ter possivelmente ocorrido erro em seu processamento.

Os resultados dos exames se encontram na Tabela 7. Houve valores anormais de proteína C reativa em 114 pacientes (70,8%), de Troponina I em 50 pacientes (31,1%), e de NTpró-BNP em 148 pacientes (92,5%), sendo neste último 10 pacientes com idade superior a 75 anos (6,3%).

Tabela 7 – Resultados dos exames laboratoriais.

Variável	Número de exames	Média ± desvio padrão	Mínimo	Máximo
Proteína C reativa (mg/dL)	161	0,89±1,43	0,02	11,70
Troponina I (ng/mL)	161	0,03±0,04	0,01	0,34
NTpró-BNP (pg/mL)	160	2578,62±2931,37	46,00	14300,00

4.6. Análise univariada dos desfechos clínicos

4.6.1. Principal

Na regressão univariada de Cox, muitas variáveis relacionaram-se com o desfecho principal, óbito ou transplante cardíaco, como se pode constatar na Tabela 8. As medidas de sincronia cardíaca não se associaram ao desfecho principal, exceto as medidas descritas por Notabartolo (19) e Yu (26), que se apresentaram como fatores preditivos negativos. No entanto, quando ajustadas à frequência cardíaca, ambas variáveis não apresentaram significância estatística em estabelecer qualquer associação.

Tabela 8 – Regressão de Cox univariada para o desfecho principal.

	Hazard Ratio	95% IC* inferior	95% IC* superior	p
Sexo feminino	0,14	0,03	0,59	0,01
Idade (anos)	0,65	0,65	1,01	0,21
Classe Funcional III - NYHA	10,64	2,50	47,11	<0,01
Antecedentes				
Etilismo crônico	2,49	0,93	6,57	0,07
Medicações				
Digoxina	3,10	1,41	6,86	0,01
Espironolactona	3,19	0,96	10,69	0,06
Eletrocardiograma				
Frequência cardíaca (bpm)	1,02	0,99	1,06	0,15
Intervalos (cada 20 ms)				
PR	1,14	0,99	1,32	0,06
QRS	1,47	1,19	1,92	0,01
Medidas lineares				
DDVE (cada 10 mm)	2,10	1,43	3,09	<0,01
DSVE (cada 10 mm)	2,10	1,48	2,99	<0,01
DAE (cada 10 mm)	2,78	1,59	4,86	<0,01
IMVE (cada 10 g/m ²)	1,13	1,06	1,20	<0,01
Medidas bidimensionais				
VDFVE (cada 10 mL)	1,06	1,02	1,12	0,01
VSFVE (cada 10 mL)	1,06	1,03	1,15	<0,01
FEVE (cada 5%)	0,54	0,38	0,77	<0,01
VolAEmáximo (cada 10 mL/m ²)	1,35	1,13	1,62	<0,01
VolAEmínimo (cada 10 mL/m ²)	1,47	1,23	1,76	<0,01
VolAEpréP (cada 10 mL/m ²)	1,38	1,14	1,67	<0,01
FEsvTotalAE (cada 10%)	0,49	0,35	0,69	<0,01
FEsvAtivolAE (cada 10%)	0,40	0,26	0,62	<0,01
Strain bidimensional longitudinal global (%)	1,28	1,08	1,53	0,01
Medidas Doppler, função diastólica e lesões valvares				
Doppler da valva mitral				
Tempo de desaceleração (cada 10 ms)	0,92	0,86	0,99	0,02
Relação velocidades onda E/A	1,75	1,29	2,38	<0,01
Doppler da VSVE				
Integral da velocidade (cada 5 cm)	0,30	0,17	0,53	<0,01
Índice cardíaco (cada 0,1 L/min/m ²)	0,90	0,83	0,98	0,01
Doppler tecidual do anel mitral				
s' – média 4 segmentos (cm/s)	0,67	0,43	1,04	0,07
a' – média 4 segmentos (cm/s)	1,68	1,23	2,30	<0,01
Função diastólica				
Disfunção grau III ou IV	2,35	0,87	6,35	0,09

	Hazard Ratio	95% IC* inferior	95% IC* superior	p
Insuficiência valvar mitral				
Orifício efetivo de refluxo (cada 0,1 cm ²)	1,58	1,23	2,03	<0,01
Volume regurgitante (mL)	1,03	1,01	1,05	0,01
Grau da insuficiência				
Discreta	7,24	0,96	54,69	0,06
Moderada	10,17	1,13	91,39	0,04
Grave	20,12	2,23	181,52	0,01
Medidas da sincronia cardíaca				
Sincronia atrioventricular ¹	0,90	0,01	59,64	0,96
Sincronia interventricular ² (ms)	1,00	0,98	1,01	0,88
Sincronia intraventricular				
Sistólica				
Modo M ³ (ms))	1,00	1,00	1,01	0,34
Doppler tecidual – septo e parede lateral ⁴ (ms)	1,00	0,99	1,01	0,41
Doppler tecidual – índice de <i>Notabartolo</i> ⁵ (ms)	0,98	0,97	0,99	<0,01
Doppler tecidual – índice de Yu ⁶ (ms)	0,96	0,93	0,99	<0,01
<i>Strain</i> bidimensional ⁷ (ms)	1,00	1,00	1,00	0,65
Diastólica				
Intervalo máximo ⁸	4,47	0,00	7,6E+04	0,76
Desvio padrão ⁹	5,19	0,00	6,3E+09	0,88
Sincronia atrial esquerda				
Intervalo máximo ¹⁰	5,71	0,00	3,3E+04	0,69
Desvio padrão ¹¹	1,56	0,00	2,9E+08	0,96
Exames laboratoriais				
Proteína C reativa (mg/dL)	1,11	0,90	1,38	0,32
Troponina I (cada 0,01 ng/mL)	1,06	1,00	1,12	0,06
NTpró-BNP (cada 100 pg/mL)	1,02	1,01	1,03	<0,01

* 95% IC – valor de 95% do intervalo de confiança

1 - Relação tempo influxo mitral/tempo ciclo cardíaco

2 - Diferença dos intervalos pré-ejetivo aórtico e pulmonar (ms)

3 – Modo M – intervalo entre deslocamento máximo septo e parede posterior (20)

4 – Intervalo entre velocidade sistólica máxima do septo e parede lateral (16)

5 – Maior intervalo entre velocidades sistólicas máximas de seis posições do anel mitral (19)

6 – Desvio padrão do intervalo entre velocidades sistólicas máximas de 12 posições do ventrículo esquerdo (26)

7 – Intervalo entre contração radial máxima do septo e parede posterior (17)

8 – Intervalo máximo entre velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

9 – Desvio padrão entre intervalos das velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

10 – Intervalo máximo entre velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

11 – Desvio padrão máximo entre intervalos das velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

4.5.1. Secundário

Diversas variáveis associaram-se ao desfecho secundário, óbito ou transplante cardíaco ou internação por descompensação da insuficiência demonstrados na Tabela 9. As medidas de sincronia cardíaca não se associaram ao desfecho secundário.

Tabela 9 – Regressão de Cox univariada para o desfecho secundário.

Variável	Hazard Ratio	95% IC* inferior	95% IC* superior	p
Sexo feminino	2,12	1,14	3,95	0,02
Idade (anos)	0,99	0,97	1,01	0,24
Classe Funcional - NYHA				
II	2,90	1,17	7,22	0,02
III	7,47	3,09	18,07	<0,01
Antecedentes				
Doença de Chagas	1,78	0,90	3,54	0,10
Etilismo crônico	1,86	0,91	3,80	0,09
Medicações				
Digoxina	1,68	0,97	2,92	0,07
Diurético de alça	2,56	1,10	5,97	0,03
Espironolactona	2,09	1,05	4,15	0,04
Nitrato	1,80	0,93	3,49	0,08
Eletrocardiograma				
Frequência cardíaca (bpm)	1,01	0,99	1,03	0,55
Intervalos (cada 20 ms)				
PR	1,09	0,99	1,20	0,09
QRS	1,18	0,99	1,40	0,06
Medidas lineares				
DDVE (cada 10 mm)	1,54	1,18	2,01	<0,01
DSVE (cada 10 mm)	1,52	1,18	1,96	<0,01
DAE (cada 10 mm)	1,87	1,27	2,75	<0,01
IMVE (cada 10 g/m ²)	1,06	1,01	1,11	0,01
Medidas bidimensionais				
VDFVE (cada 10 mL)	1,04	1,01	1,07	0,02
VSFVE (cada 10 mL)	1,05	1,01	1,10	0,01
FEVE (cada 5%)	0,81	0,65	1,01	0,06
VoIAEmáximo (cada 10 mL/m ²)	1,14	0,99	1,32	0,07
VoIAEmínimo (cada 10 mL/m ²)	1,21	1,04	1,41	0,02
VoIAEpréP (cada 10 mL/m ²)	1,14	0,97	1,34	0,11
FEsvTotalAE (cada 10%)	0,74	0,61	0,90	<0,01
FEsvAtivoAE (cada 10%)	0,66	0,52	0,84	<0,01

Variável	Hazard Ratio	95% IC* inferior	95% IC* superior	p
<i>Strain</i> bidimensional longitudinal global (%)	1,15	1,03	1,29	0,01
Medidas Doppler, função diastólica e lesões valvares				
Doppler da valva mitral				
Tempo de desaceleração (cada 10 ms)	0,95	0,91	0,99	0,01
Relação velocidades onda E/A	1,52	1,22	1,90	<0,01
Fração de enchimento atrial (VTI onda A/VTI fluxo mitral-%)	0,14	0,01	1,30	0,08
Doppler da VSVE				
Integral da velocidade (cada 5 cm)	0,48	0,34	0,68	<0,01
Índice cardíaco (cada 0,1 L/min/m ²)	0,92	0,88	0,97	<0,01
Doppler tecidual do anel mitral				
s' – média 4 segmentos (cm/s)	0,69	0,51	0,92	0,01
a' – média 4 segmentos (cm/s)	1,29	1,08	1,54	<0,01
Insuficiência valvar mitral				
Orifício efetivo de refluxo (cada 0,1 cm ²)	1,40	1,16	1,68	<0,01
Volume regurgitante (mL)	1,02	1,01	1,04	<0,01
Grau da insuficiência				
Moderada	3,29	1,33	8,15	0,01
Grave	3,71	1,30	10,57	0,01
Medidas da sincronia cardíaca				
Sincronia atrioventricular ¹	0,55	0,03	9,06	0,67
Sincronia interventricular ² (ms)	1,00	0,99	1,01	0,52
Sincronia intraventricular				
Sistólica				
Modo M ³ (ms))	1,00	1,00	1,00	0,62
Doppler tecidual – septo e parede lateral ⁴ (ms)	1,00	0,99	1,01	0,93
Doppler tecidual – índice de <i>Notabartolo</i> ⁵ (ms)	0,99	0,98	1,00	0,15
Doppler tecidual – índice de Yu ⁶ (ms)	0,99	0,97	1,00	0,09
<i>Strain</i> bidimensional ⁷ (ms)	1,00	1,00	1,00	0,63
Diastólica				
Intervalo máximo ⁸	0,01	0,00	15,06	0,21
Desvio padrão ⁹	0,00	0,00	228,41	0,19
Sincronia atrial esquerda				
Intervalo máximo ¹⁰	98,58	0,44	2,2E+04	0,10
Desvio padrão ¹¹	1,6E+04	0,14	1,7E+09	0,10
Exames laboratoriais				
Proteína C reativa (cada mg/dL)	1,09	0,94	1,27	0,23
Troponina I (cada 0,01 ng/mL)	1,05	1,01	1,10	0,02
NTpró-BNP (cada 100 pg/mL)	1,01	1,01	1,02	<0,01

* 95% IC – valor de 95% do intervalo de confiança

1 - Relação tempo influxo mitral/tempo ciclo cardíaco

2 - Diferença dos intervalos pré-ejetivo aórtico e pulmonar (ms)

3 – Modo M – intervalo entre deslocamento máximo septo e parede posterior (20)

- 4 – Intervalo entre velocidade sistólica máxima do septo e parede lateral (16)
- 5 – Maior intervalo entre velocidades sistólicas máximas de seis posições do anel mitral (19)
- 6 – Desvio padrão do intervalo entre velocidade sistólica máximas de 12 posições do ventrículo esquerdo (26)
- 7 – Intervalo entre contração radial máxima do septo e parede posterior (17)
- 8 – Intervalo máximo entre velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco
- 9 – Desvio padrão entre intervalos das velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco
- 10 – Intervalo máximo entre velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco
- 11 – Desvio padrão máximo entre intervalos das velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

4.7. Análise multivariada dos desfechos clínicos

Devido à impossibilidade de realizar a avaliação dos marcadores biológicos em todos os pacientes incluídos no estudo, compararam-se os grupos com e sem exame de sangue, não havendo quaisquer diferenças destes grupos em relação a todas as variáveis analisadas.

4.7.1. Principal

O modelo da análise multivariada para o desfecho clínico principal, pela regressão de Cox, evidenciou as seguintes variáveis como marcadores independentes de óbito ou transplante cardíaco, demonstradas na Tabela 10.

Tabela 10 – Regressão de Cox multivariada para o desfecho principal.

	Hazard Ratio	95% IC* inferior	95% IC* superior	p
Sexo feminino	0,14	0,03	0,66	0,01
Idade (anos)	0,98	0,95	1,02	0,37
Classe Funcional III - NYHA	14,64	3,13	68,48	<0,01
Medidas lineares				
IMVE (cada 10 g/m ²)	1,16	1,06	1,26	<0,01
Medidas bidimensionais				
FEVE (cada 5%)	0,44	0,25	0,77	<0,01

	Hazard Ratio	95% IC* inferior	95% IC* superior	p
FEsvAtivoAE (cada 10%)	0,38	0,23	0,65	<0,01

* 95% IC – valor de 95% do intervalo de confiança

4.7.2. Secundário

As variáveis associadas ao desfecho secundário, que compreendeu o composto de óbito, transplante cardíaco e internação por descompensação do quadro de insuficiência cardíaca, na análise multivariada pelo modelo de Cox está demonstrado na Tabela 11.

Tabela 11 – Regressão de Cox multivariada para o desfecho secundário.

	Hazard Ratio	95% IC inferior	95% IC superior	p
Sexo feminino	0,50	0,25	1,02	0,06
Idade (anos)	0,98	0,96	1,00	0,05
Classe Funcional III – NYHA	8,50	3,20	22,57	<0,01
Antecedente – Doença de Chagas	2,89	1,31	6,42	0,01
Medidas lineares				
IMVE (cada 10 g/m ²)	1,06	1,00	1,12	0,04
Medidas bidimensionais				
FEsvAtivoAE (cada 10%)	0,69	0,53	0,91	0,01
Medidas do Doppler				
Integral Doppler da VSVE (cada 5 cm)	0,65	0,44	0,96	0,03

* 95% IC – valor de 95% do intervalo de confiança

4.8. Relação entre os resultados dos exames laboratoriais e as variáveis da sincronia cardíaca

A relação entre os dados laboratoriais e as variáveis da sincronia foi realizada por meio da correlação de *Spearman*. Não houve correlações entre

as dosagens de troponina I e as variáveis que analisam a sincronia cardíaca.

A proteína C reativa e o NTpró-BNP apresentaram fraca associação com as medidas de sincronia. Maiores valores proteína C reativa associaram-se a maior grau de dessincronia atrioventricular. As medidas que estimam a dessincronia diastólica e atrial também se relacionaram diretamente a maiores valores de NTpró-BNP, como mostrado na Tabela 12.

Tabela 12 – Correlação de *Spearman* entre as variáveis ecocardiográficas que avaliam a sincronia cardíaca e os exames laboratoriais.

Variável	Proteína C reativa		Troponina I		NTpró-BNP	
	Coefficiente de correlação	p	Coefficiente de correlação	p	Coefficiente de correlação	p
Sincronia atrioventricular ¹	-0,22	<0,01	-0,12	0,14	0,03	0,72
Sincronia interventricular ²	0,02	0,79	-0,12	0,13	-0,02	0,82
Sincronia intraventricular sistólica						
Modo M ³	0,09	0,24	-0,04	0,61	0,10	0,20
Doppler tecidual – septo e parede lateral ⁴	0,07	0,35	0,02	0,84	-0,14	0,08
Doppler tecidual – índice de <i>Notabartolo</i> ⁵	0,02	0,81	-0,03	0,70	-0,21	0,01
Doppler tecidual – índice de Yu ⁶	0,04	0,62	-0,01	0,90	-0,14	0,07
Strain bidimensional ⁷	0,08	0,30	0,03	0,75	0,14	0,08
Sincronia intraventricular diastólica						
Intervalo máximo ⁸	0,03	0,73	0,07	0,35	0,16	0,05
Desvio padrão ⁹	0,04	0,63	0,09	0,26	0,19	0,02
Sincronia atrial esquerda						
Intervalo máximo ⁸	0,06	0,48	0,07	0,37	0,19	0,02
Desvio padrão ⁹	0,07	0,36	0,08	0,32	0,18	0,02

1 - Relação tempo influxo mitral/tempo ciclo cardíaco

2 - Diferença dos intervalos pré-ejetivo aórtico e pulmonar (ms)

3 – Modo M – intervalo entre deslocamento máximo septo e parede posterior (20)

4 – Intervalo entre velocidade sistólica máxima do septo e parede lateral (16)

5 – Maior intervalo entre velocidades sistólicas máximas de seis posições do anel mitral (19)

6 – Desvio padrão do intervalo entre velocidade sistólica máximas de 12 posições do ventrículo esquerdo (26)

7 – Intervalo entre contração radial máxima do septo e parede posterior (17)

8 – Intervalo máximo entre velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

9 – Desvio padrão entre intervalos das velocidades diastólicas iniciais em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

10 – Intervalo máximo entre velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

11 – Desvio padrão máximo entre intervalos das velocidades diastólicas após onda p em quatro segmentos do anel/tempo ciclo cardíaco

5 DISCUSSÃO

5. Discussão

A ecocardiografia é um importante método diagnóstico na avaliação de pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica, apresentando diversos parâmetros associados à maior risco de eventos (72). A medida ecocardiográfica da sincronia mecânica foi incorporada recentemente a este exame e poderia ser um marcador de eventos em pacientes com disfunção ventricular sistólica e insuficiência cardíaca, podendo também estar associada a marcadores biológicos de risco nesses indivíduos.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a avaliação da dessincronia mecânica avaliada pela ecocardiografia em suas várias formas não foi um marcador de eventos futuros. Tampouco a análise da dessincronia apresentou relação significativa com os marcadores laboratoriais de inflamação, lesão miocárdica ou da ativação neuro-humoral.

5.1. Características da população do estudo

Algumas características da população do estudo merecem ser exaltadas. Inicialmente, o grupo de pacientes recrutados foi baseado na presença de condição clínica estável, não sendo recrutados aqueles que apresentaram qualquer evento nos 90 dias prévios a sua inclusão. Assim sendo, constituiu-se uma amostra de pacientes eminentemente ambulatoriais atendidos em um serviço especializado em cardiologia. Tal

fato já diferencia de trabalhos nos quais a inclusão dos pacientes ocorreu no momento de sua internação por descompensação da insuficiência cardíaca a exemplo do semelhante trabalho publicado por Cho *et al.* (41). Outro fator relevante a ser considerado em nosso estudo foi: a menor prevalência de doença coronariana que nesta amostra foi de 40%. De maneira adversa, vários estudos internacionais que abordam o tratamento de insuficiência cardíaca demonstram a presença de antecedentes de insuficiência coronária em aproximadamente 2/3 dos pacientes (10, 12, 73, 74).

Os pacientes encontravam-se realmente com a medicação otimizada para insuficiência cardíaca, fato este comprovado ao compararmos com outros estudos onde esta condição era parte essencial do recrutamento, tais como o estudo *PROSPECT* (28) ou mesmo o estudo *CARE-HF* (67). Na população do presente estudo, observou-se a prescrição de inibidores de enzima conversora/bloqueadores dos receptores de angiotensina II, e de betabloqueadores em aproximadamente 90% dos pacientes e de espironolactona em 74% destes, medicações que indubitavelmente favorecem a sobrevida em portadores de disfunção sistólica ventricular esquerda (73-79).

Desta forma, observou-se menor incidência de eventos do desfecho principal, ou seja, óbito ou transplante cardíaco, inferior àquela demonstradas nos estudos com populações semelhantes. Na presente pesquisa houve apenas 12% de eventos em um período médio de 18 meses. Em estudo publicado em 1994, com portadores de quadro clínico semelhante ao estudo atual, porém, com menor prevalência de disfunção

diastólica grau III ou IV, a mortalidade foi de 26% em período semelhante de observação (80).

A necessidade de internação para compensar o quadro de insuficiência cardíaca, foi o principal componente do desfecho clínico secundário sendo responsável por nada menos que 76% deste evento. A hospitalização ocorreu em aproximadamente 20% do total dos pacientes. Face às características da população estudada, onde foram constatadas altas prevalências de bloqueio de ramo esquerdo (57%) e disfunção diastólica grave (47%), fatores estes que contribuem para elevada morbidade (80-86) poder-se-ia esperar uma taxa maior deste evento. No entanto, sua incidência de apenas 20,7% pode ser atribuída principalmente à elevada prescrição de medicamentos que reduzem a morbidade dos portadores de insuficiência cardíaca.

Quarenta e oito pacientes submeteram-se ao implante de marcapasso, sendo este considerado uma terapêutica que modifica a história natural de pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda (8, 30). O número de candidatos com indicação para este tipo de tratamento é seguramente maior do que o ocorrido no presente estudo. Todavia, a despeito das indicações das diretrizes nacional e internacional, a frequência dos implantes na prática clínica é inferior à desejada e não segue necessariamente as recomendações das Sociedades de Cardiologia, como demonstrado pelos dados do estudo *IMPROVE-HF* (87) e do registro da Associação Americana do Coração (88).

5.2. Sincronia atrioventricular

A avaliação da dessincronia atrioventricular, na ecocardiografia analisada pela relação do tempo de influxo mitral sobre o tempo de um ciclo cardíaco (89) é habitualmente utilizada para o ajuste do intervalo entre o estímulo dos eletrodos atrial e ventricular (es) em pacientes com marcapasso (44, 90). O valor desta variável sofre influência da frequência cardíaca, da condução atrioventricular, e das condições hemodinâmicas das câmaras atrial e ventricular esquerdas. O atual estudo não evidenciou associação desta medida com os desfechos, porém uma relação fraca e inversamente proporcional com os níveis de proteína C reativa, tendo assim insignificante relevância clínica.

5.3. Sincronia interventricular

A medida que afere a dessincronia interventricular também não mostrou ser marcadora de eventos futuros nesta população. Tal medida mostrou-se no estudo *CARE-HF*, por meio de regressão multivariada de Cox, um marcador de internação por insuficiência cardíaca ou óbitos, desde que houvesse uma transformação desta levando em consideração a sua interação com o implante de marcapasso ressinchronizador (91). Avaliando exclusivamente pacientes com bloqueio de ramo esquerdo internados por insuficiência cardíaca, a presença de dessincronia interventricular determinada por um método que usava o Doppler tecidual foi um preditor de

eventos cardíacos em estudo publicado por Citro *et al.* (42). Além de excluir pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 30%, esta pesquisa utilizou uma metodologia do Doppler tecidual espectral não recomendada pelas Sociedade Americana de Ecocardiografia e Associação Europeia de Ecocardiografia (92), e não tendo sido replicada posteriormente.

5.4. Sincronia intraventricular sistólica

As metodologias ecocardiográficas empregadas na aferição da dessincronia cardíaca, particularmente a intraventricular sistólica, variam de acordo com o comprometimento da função ventricular, intervalo QRS e as condições de carga do coração (93). Como há um nítido interesse neste assunto devido ao impacto no resultado que uma metodologia pode apresentar nos candidatos à terapia de ressincronização cardíaca, uma série destes métodos foi desenvolvida, envolvendo desde o modo M até a ecocardiografia tridimensional (27, 31, 92, 93). O presente estudo avaliou aquelas que são as mais frequentemente utilizadas e que foram empregadas em pesquisas para estimativa de risco de eventos clínicos em pacientes com insuficiência cardíaca. Houve a inclusão de metodologias, que utilizam unicamente uma medida do modo M, várias medidas do Doppler tecidual e finalmente do *strain* bidimensional, esta última com a vantagem de avaliar o sincronismo sem interferências de movimentações atípicas provocadas pela distorção da geometria ventricular que frequentemente ocorre neste grupo de pacientes (92, 94).

Bader *et al.* (32) relatou o primeiro estudo onde a presença de dessincronia intraventricular sistólica esteve associada a maior incidência de internações por insuficiência cardíaca. Para aferir a dessincronia, os autores avaliaram o maior intervalo entre o início do deslocamento sistólico em quatro posições do anel, por meio do Doppler tecidual espectral. A metodologia empregada foi utilizada no Registro Belga Multicêntrico de Dessincronia (95) e não aplicada posteriormente. Atualmente, as recomendações internacionais orientam a medida do pico de deslocamento dos segmentos do anel com resultados mais expressivos na análise da sincronia intraventricular (92). Outro fator técnico foi o uso do Doppler tecidual espectral, o qual proporciona gráficos com pior definição das curvas de velocidade quando comparados ao método utilizado no presente estudo, que foi o processamento das imagens bidimensionais com informação de velocidade codificada em cores por meio de software dedicado (96, 97). O critério de inclusão deste estudo de Bader *et al.* (32) privilegiou pacientes com insuficiência cardíaca de menor gravidade, pela exclusão de pacientes com paredes acinéticas ou com doença coronariana mais grave como, por exemplo, pacientes com oclusão de pelo menos uma artéria coronária no estudo angiográfico. Portanto, é lícito sugerir que estes dados explicam a ausência de mortes e um número inferior de eventos no período de evolução. Na atual pesquisa, esta premissa não foi feita pela não realização de cateterismo cardíaco e pela dificuldade de se estabelecer a acinesia de alguma parede em pacientes com tal grau de comprometimento da contratilidade. Assim, os resultados deste pioneiro estudo mostraram o papel

da dessincronia intraventricular como marcador de riscos em indivíduos somente com miocardiopatia não isquêmica e de gravidade seguramente menor que a por nós avaliados.

Alguns estudos utilizaram as medidas da sincronia intraventricular exclusivamente em coronariopatas e com prevalência baixa de intervalos QRS superiores a 120 ms (aproximadamente dez por cento dos pacientes estudados). Mollema *et al.* avaliaram a dessincronia intraventricular por meio da técnica do *strain* bidimensional, medindo o maior intervalo entre a deformação máxima em 6 segmentos da porção medial do ventrículo esquerdo. A população estudada foi constituída de 178 indivíduos com infarto agudo do miocárdio pré-procedimento de recanalização percutânea. Os resultados demonstraram que os pacientes que apresentavam maior remodelamento positivo, isto é, aumento de 15% no seu volume sistólico final em seis meses, foram aqueles que apresentavam antes do procedimento percutâneo maiores valores das medidas de dessincronia. Além da baixa prevalência de alargamento do intervalo QRS, os ventrículos apresentavam médias de suas dimensões dentro da normalidade e sua fração de ejeção era apenas discretamente deprimida. Estudo que abordou um grupo semelhante de indivíduos foi realizado por Zhang *et al.* (98). Analisando 47 pacientes com infarto agudo do miocárdio, a dessincronia intraventricular, aqui avaliada pelo Doppler tecidual, teve associação com a presença de remodelamento positivo após um ano de evolução, independentemente da presença de sinais de ausência de viabilidade miocárdica na ressonância magnética. Ainda nos trabalhos envolvendo o

pacientes com infarto agudo do miocárdio, Shin *et al.* (38) analisaram em 381 pacientes no estudo *VALIANT*. As medidas de dessincronia intraventricular foram realizadas por meio das técnicas de Doppler tecidual e *strain* bidimensional. Houve evidência de que ambas as metodologias foram válidas em identificar de forma independente o grupo de pacientes com maior morbidade e mortalidade.

A presença de maiores valores de dessincronia, principalmente quando associada à ausência de viabilidade miocárdica determinada pelo exame de medicina nuclear, apresentou a capacidade de discriminar aqueles indivíduos com insuficiência cardíaca que se submeteram a cirurgia de revascularização miocárdica, em trabalho publicado por Penicka *et al.* (33).

Em um grupo de pacientes encaminhados à ecocardiografia de estresse com dobutamina, Burgess *et al.* (39) classificaram os pacientes quanto à presença de sinais de isquemia neste teste e fração de ejeção abaixo de 45%. Utilizou-se o processamento das imagens bidimensionais com Doppler tecidual, para determinar o tempo entre o início do intervalo QRS e o deslocamento máximo do anel mitral em quatro segmentos. Posteriormente, foi calculado o desvio-padrão destas medidas e determinada a presença de dessincronia intraventricular como aqueles valores acima de 40 ms. Durante a evolução, cuja mediana foi 56 meses, não houve qualquer relação entre as medidas ou a presença pré-estabelecida de dessincronia com o desfecho clínico que envolveu óbito e internação por insuficiência cardíaca. Diferentemente de nosso estudo, a

população estudada era composta em sua maioria por coronariopatas, com baixa frequência de intervalos prolongados do QRS, e com média de fração de ejeção reduzida gravemente em somente um de seus grupos. A medida da sincronia foi realizada de forma singular, não referendada pela mais atual diretriz (92).

Em estudos onde a seleção incluiu somente pacientes com insuficiência cardíaca, os resultados também diferiram do presente trabalho.

Em uma pesquisa envolvendo 106 pacientes admitidos com quadro de descompensação da insuficiência cardíaca e fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 35%, Cho *et al.* (40) selecionaram aqueles que apresentavam intervalo QRS até 120 ms, os quais foram acompanhados após a alta hospitalar por um período médio de 17 meses. A dessincronia ventricular foi medida com uso de software dedicado a partir de imagens armazenadas digitalmente. Foi medida a diferença entre o tempo decorrente da onda R no eletrocardiograma e o pico da onda de deslocamento sistólico no Doppler tecidual, em oito segmentos. A dessincronia intraventricular foi então descrita como o maior intervalo entre estas oito medidas e o desvio padrão destas oito medidas, esta última semelhante ao índice de Yu (26), porém com menor número de segmentos analisados. A definição de eventos foi semelhante ao do estudo atual, tendo ocorrido 20 óbitos, e 33 eventos secundários. Na regressão multivariada de Cox, a dessincronia, aferida por meio da maior diferença, foi um fator independente de risco tanto para morbidade como para mortalidade. O número de eventos foi superior ao encontrado em nossa pesquisa, possivelmente pelo reconhecido fato de que

pacientes em quadro instável apresentam uma chance significativamente maior de eventos adversos futuros (99).

Posteriormente, Cho *et al.* (41) em uma publicação mais recente avaliaram um grupo bastante semelhante quanto ao critério de inclusão, admitindo também pacientes com alargamento do intervalo QRS. A metodologia empregada para a análise da dessincronia foi efetuada por meio do Doppler tecidual, descrita por Gorcsan *et al.* (16), estimando o intervalo entre o deslocamento sistólico do anel mitral na parede lateral e septal. Em um período médio de 33 meses, houve óbito em 25% e eventos, óbito ou internação por piora da insuficiência cardíaca, em 42% desta população. Novamente, o critério de seleção, mesmo sem a restrição de incluir somente pacientes que apresentavam intervalo QRS normal, e as características dos pacientes não permitem uma comparação adequada dos seus resultados com os do nosso grupo.

Citro *et al.* (42) avaliaram 55 pacientes com bloqueio de ramo esquerdo e insuficiência cardíaca, estáveis clinicamente, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 30% e não identificaram a dessincronia intraventricular como marcador de morte ou internação em um período médio de 26 meses de acompanhamento.

A avaliação da dessincronia intraventricular foi também estudada por Tanaka *et al.* (100) em 201 pacientes que haviam recentemente recebido o diagnóstico de cardiomiopatia não isquêmica. A técnica utilizada para se obter as medidas da dessincronia foi o *strain* bidimensional obtendo-se

assim diversas medidas semelhantes àsquelas do Doppler tecidual. Observou-se melhora em grande proporção dos pacientes que se acompanhou por redução destes índices de dessincronia. Desta forma, a evidência de que há redução do grau de dessincronia com a melhora clínica dos pacientes, corrobora com a discrepância dos resultados entre os estudos que avaliam a sincronia cardíaca em pacientes instáveis, hospitalizados por insuficiência cardíaca e o presente com pacientes estáveis, ambulatoriais.

5.5. Sincronia intraventricular diastólica

A análise da dessincronia intraventricular diastólica foi caracterizada inicialmente em estudo de Schuster *et al.* (46) em pacientes selecionados para a terapia de ressincronização cardíaca, sugerindo os autores que esta era mais prevalente que a sistólica. Yu *et al.* (101) avaliaram a dessincronia intraventricular diastólica em 76 pacientes que se submeteram a implante de marcapasso com capacidade de ressincronização. Com uma metodologia semelhante à empregada na presente pesquisa, a dessincronia intraventricular diastólica mostrou-se inadequada em identificar o grupo de indivíduos que apresentaram evolução favorável após este tratamento, Cho *et al.* (40) evidenciaram que a dessincronia intraventricular diastólica não possibilitou diferenciar o grupo de pacientes hospitalizados por insuficiência cardíaca, com intervalo QRS normal que apresentaram evolução desfavorável em período médio de 17 meses. A análise de nossa população

também demonstrou que esta metodologia não auxilia na identificação de um risco maior aos pacientes.

5.6. Sincronia atrial esquerda

A sincronia atrial foi avaliada em pacientes com insuficiência cardíaca por meio do Doppler tecidual por Van Beuumen *et al.* (49). Comparando um grupo controle com portadores com doença cardíaca com e sem insuficiência cardíaca, os autores analisaram a sincronia inter-atrial e intra-atrial esquerda e direita. Observou-se que a dessincronia atrial direita foi a única a se relacionar com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. No atual estudo, somente avaliamos a dessincronia atrial esquerda, por uma metodologia distinta daquela usada no trabalho de Van Beuumen, não havendo relação desta com os eventos adversos da população. Por outro lado, esta medida, em um subgrupo de características mais graves que o total desta população, observou-se associação com a capacidade funcional no teste cardiopulmonar (50), sugerindo que o papel desta dessincronia possa ter relação com a reserva.

5.7. Exames laboratoriais

Em relação ao objetivo secundário de nosso estudo que é a comparação das medidas de sincronia com os marcadores biológicos, observamos que não houve nenhuma associação de valor expressivo. De fato, estes marcadores têm papel reconhecido na evolução de pacientes

portadores de insuficiência cardíaca de forma independente dos achados ecocardiográficos (51, 52, 102-110). Não obstante a redução dos valores de BNP e NTpró-BNP estarem associados melhor evolução observada em pacientes após implante do marcapasso ressincronizador (111-116), a relação deste último com a dessincronia mostrou-se insignificante em nossa população.

5.8. Considerações sobre a análise multivariada

Mesmo não sendo o objetivo do estudo, os resultados na análise multivariada de Cox chamam a atenção para alguns tópicos. A avaliação clínica foi, é e será sempre essencial na avaliação destes indivíduos. Pacientes com classe funcional avançada mostram um risco extremamente acentuado de evolução desfavorável (75, 117), o que foi reproduzido no estudo. Mulheres apresentaram um risco independente menor de mortalidade durante o período. O estudo observacional de Martínez-Sellés *et al.* (118), avaliando mais de 1.000 portadores de insuficiência cardíaca demonstrou que os indivíduos do sexo feminino com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 30% apresentaram menor taxa de óbitos. Em nossa amostra este fenômeno se repetiu. Maiores massas ventriculares esquerdas também se apresentaram como marcador de evolução desfavorável nesta população. O achado corrobora com os resultados do trabalho de Quinones *et al.* (11) onde esta foi preditora de mortalidade e morbidade. Na avaliação da mortalidade, maior fração de ejeção apresentou-se como fator protetor de eventos adversos. Esta medida é o

parâmetro chave para identificar a função sistólica e seu valor prognóstico é amplamente reconhecido (12, 119). A inclusão de uma variável utilizada habitualmente na terapia intensiva para estimar o volume ejetado do ventrículo esquerdo, a integral da velocidade de sua via de saída, sobressaiu-se como um fator prognóstico independente para a necessidade de hospitalização ou óbito, abrindo-se a perspectiva para utilizá-la também na avaliação de pacientes ambulatoriais (120-122). Outro marcador ecocardiográfico que se apresentou com efeito protetor foi a fração de esvaziamento ativo do átrio esquerdo. Esta variável apresenta relação direta com a capacidade contrátil do átrio esquerdo (63).

Desta forma, variáveis que em última análise refletem a capacidade contrátil do ventrículo e átrio esquerdos foram determinantes em estimar riscos adversos nesta população.

5.9. Limitações do estudo

O estudo foi conduzido com a inclusão de pacientes de um único centro terciário de cardiologia, cuja triagem natural e experiência com esta população podem ter influenciado no manejo e na evolução destes.

A dose das medicações não foi verificada quanto a ter se atingido as doses máximas possíveis, particularmente os diuréticos de alça, betabloqueadores, inibidores de enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores da angiotensina. No entanto, a condução clínica

desta população feita por profissionais extremamente experientes, faz-nos acreditar que esta condição deva ter sido obtida.

Devido ao tempo relativamente curto da evolução destes pacientes, o número de eventos foi reduzido, podendo-se modificar o comportamento de marcadores de eventos, caso o seguimento fosse prolongado.

A realização e a interpretação dos exames ecocardiográficos por um único observador poderia constituir uma limitação maior, não fosse todas as variáveis obtidas serem quantitativas, cujas medidas seguem as recomendações internacionais.

As perdas iniciais de dados dos pacientes poderiam influenciar no resultado final do estudo. Entretanto, a perda de somente dois pacientes no seguimento, possibilitou o acompanhamento da quase totalidade dos indivíduos selecionados.

5.10. Implicações clínicas

O estudo teve o mérito de avaliar indivíduos com insuficiência cardíaca, clinicamente estáveis, com medicação otimizada e com critério de inclusão que possibilitou a aproximação do mundo real dos pacientes ambulatoriais.

Nesta condição, havendo o diagnóstico e estabilização do quadro clínico, a indicação de um ecocardiograma é apropriada somente quando há mudança no quadro clínico ou em eventual reavaliação quando da

necessidade de modificação do tratamento previamente instituído (8, 123-125). Assim, o ecocardiograma torna-se necessário para o planejamento da terapia de ressincronização cardíaca. Inicialmente para se obter os parâmetros de fração de ejeção do ventrículo esquerdo e diâmetros ventriculares, dados imprescindíveis para preencher os critérios de indicação desta terapia. Posteriormente, por permitir a avaliação da sincronia, pode identificar a viabilidade e o segmento miocárdico onde a ativação mecânica é mais retardada, fatores que auxiliam o implante do marcapasso e influenciam no prognóstico deste tipo de tratamento (126).

Portanto, de acordo com os resultados obtidos no estudo, a realização do ecocardiograma para avaliação da sincronia cardíaca, em portadores de insuficiência cardíaca, estáveis e não candidatos à terapia de ressincronização cardíaca deve ser desaconselhada.

No entanto, o estudo comprova que medidas de simples realização como a integral da velocidade da via de saída do ventrículo esquerdo, habitualmente relegada a exames na terapia intensiva e a fração de esvaziamento atrial ativo do átrio esquerdo devam ser incorporadas na avaliação ecocardiográfica rotineira desta população, pelo fato de identificar um grupo de maior risco.

6 CONCLUSÃO

6. Conclusão

Os resultados deste estudo avaliando portadores de insuficiência cardíaca com disfunção ventricular sistólica esquerda possibilitaram-nos a chegar às seguintes conclusões:

1. A sincronia mecânica cardíaca aferida pela ecocardiografia em seus diversos modos não foi um preditor de evolução nesta população.
2. Não há relação significativa entre os marcadores biológicos de inflamação, lesão miocárdica ou ativação neuro-humoral com os achados da sincronia cardíaca avaliada por meio da ecocardiografia.

7. Anexos

7.1. Carta de aprovação do projeto de Tese de Doutorado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

*Comitê de Ética
em Pesquisa*

DATA DA ENTRADA: **06 de Dezembro de 2007.**

DATA DA 1ª AVALIAÇÃO: **18 de Dezembro de 2007.**

DATA DA AVALIAÇÃO FINAL: **04 de Janeiro de 2008.**

CAAE: 0108.0.131.000-07

N.º DO PROTOCOLO NO CEP: 3594

(ESTE N.º DEVERÁ CITAR NAS CORRESPONDÊNCIAS REFERENTES A ESTE PROJETO)

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr.Rodrigo Bellio de Mattos Barretto

Área de Especialização: Cardiologia

Nº de Sujeitos no Centro: 300

Nº de Sujeitos no Brasil: 300

Nº de sujeitos Total: 300

Projeto de Pesquisa: “Avaliação Ecocardiográfica da Sincronia Ventricular como Marcador de Eventos em Portadores de Insuficiência Cardíaca”.

Considerações/Comentários: O principal objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de dessincronia, utilizando numerosos métodos descritos na literatura, em portadores de disfunção sistólica esquerda em diversas situações clínicas e estabelecer a presença e acurácia de um dos modelos testados como marcador de eventos futuros neste grupo de pacientes. Estabelecer para portadores de disfunção ventricular, a relação entre a dosagem de BNP, pró-BNP e proteína C reativa com os achados da sincronia pela ecocardiografia.

Ao se proceder à análise ao projeto em questão, considera-se que:

- a) O projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.
- b) O Comitê de Ética em Pesquisa avaliou o Protocolo de Estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- c) O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência Nacional de Vigilância Sanitária e as Boas Práticas de Pesquisa Clínica do ICH-GCP.

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa, manifesta-se pela:

- Protocolo de Pesquisa – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Aprovado
- Orçamento - Aprovado

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que:

Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido

Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE.

Situação: Protocolo Avaliado e Aprovado em reunião extraordinária no dia 04 de Janeiro de 2008.

São Paulo, 04 de Janeiro de 2008.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Pedro L. Parly". The signature is written in a cursive, flowing style.

MEMBROS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – Mandato 2005 – 2008

Ana Augusta Maria Pereira	Psicóloga
Andréa Cotat Ayoub	Enfermeira - Diretora de Enfermagem
Enfª Célia Hiromi Shiotsu	Enfermeira – Pesquisadora
Gustavo Bernardes de Figueiredo Oliveira	Médico Cardiologista
Helio Penna Guimarães	Médico Cardiologista
Hugo Vladimir Cagnoni	Gerente Contábil
Ligia Okemo Oki	Farmacêutica
Marco Aurélio Finger	Médico Cardiologista
Otílio Geraldo Basílio (Representante da Clientela)	Presidente da Associação dos Transplantados Cardíacos – ATC - do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Pedro Silvio Farsky	Médico Cardiologista
Reinaldo Yukio Akikubo	Engenheiro
Rudy Antonio Mildner	Sacerdote da Congregação do Sagrado Coração de Jesus
Sonia Lima Medeiros	Assistente Social

7.2. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO ECOCARDIOGRÁFICA DA
SINCRONIA VENTRICULAR COMO MARCADOR DE EVENTOS EM
PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

CENTRO: INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

INVESTIGADOR: Rodrigo Bellio de Mattos Barretto

NÚMERO DO PACIENTE: _____

INICIAIS DO PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

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

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo será realizado um ecocardiograma, isto é, um ultra-som do coração e será colhida uma amostra de sangue.

RISCOS E DESCONFORTOS

O exame de ecocardiograma e a coleta de sangue não apresentam riscos a sua saúde. Não é necessário nenhum preparo para a realização de ambos.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

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

ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

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

CONFIDENCIALIDADE

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

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

NOVOS ACHADOS

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

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

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

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

TRATAMENTO MÉDICO/INDENIZAÇÃO

Caso você apresente uma reação adversa (efeito colateral) durante o exame, você deve entrar em contato imediatamente com o Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto no telefone 5085-6060.

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

SOLICITAÇÃO DE INFORMAÇÕES ADICIONAIS

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

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

_____	_____	____ : ____ h
Assinatura do Paciente	Data	Hora

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

_____:____h
 Assinatura do Investigador Data Hora

7.3. Avaliação dos desfechos clínicos- questionário

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

Avaliação dos desfechos clínicos

Data do contato telefônico: ____/____/____

Data da inclusão do estudo: ____/____/____

Bom dia,

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

- Como está a saúde do Sr. (a) nome do paciente?
 Se paciente foi a óbito: anotar data do óbito:____/____/____,
 circunstância do óbito e possível causa:_____
- Desde a Data da inclusão do estudo o Sr(a) necessitou ser internado?
 - Se positivo, qual foi a primeira vez após a inclusão Data da inclusão do estudo e por quê?
 Data:____/____/____
 - ☐ descompensação ICC ☐ Cirurgia (transplante) ☐ IAM
 - ☐ AVE

- Após data da inclusão do estudo o Sr(a) implantou um marcapasso?
Se positivo, em que data? _____/_____/_____ qual o tipo
de marcapasso? ☐CDI ☐Ressincronizador ☐Nome do marcapasso
(pedir para ver o cartão do marcapasso)

8 REFERÊNCIAS

8. Referências

1. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, Caamano AG, Clausell N, Moreira Mda C, et al. I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2005 Sep;85 Suppl 3:49-94; 1-48.
2. World Health Statistics Annual 1995: World Health Organization 1995.
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. Dallas2003.
4. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 1994 Jul-Aug;13(4):S107-12.
5. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. American heart journal. 1997 Jun;133(6):703-12.
6. de Giuli F, Khaw KT, Cowie MR, Sutton GC, Ferrari R, Poole-Wilson PA. Incidence and outcome of persons with a clinical diagnosis of heart failure in a general practice population of 696,884 in the United Kingdom. Eur J Heart Fail. 2005 Mar 16;7(3):295-302.
7. Albanesi Filho FM. [Heart failure in Brazil]. Arquivos brasileiros de cardiologia. 1998 Oct;71(4):561-2.

8. Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WAd, Almeida DRd, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2009;93:3-70.
9. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
10. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). J Am Coll Cardiol. 2005 Apr 5;45(7):1064-71.
11. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2000 Apr;35(5):1237-44.
12. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response

- to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 2;43(11):2022-7.
13. Houaiss A, Villar MS, Franco FMM. Dicionário Houaiss da língua portuguesa: D - Fre: Círculo de Leitores; 2003.
 14. Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, Van de Veire N, Ypenburg C, Boersma E, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation*. 2007 Sep 25;116(13):1440-8.
 15. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, Sinha AM, Franke A, Salo R, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):536-45.
 16. Gorcsan J, 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2004 May 1;93(9):1178-81.
 17. Gorcsan J, 3rd, Tanabe M, Bleeker GB, Suffoletto MS, Thomas NC, Saba S, et al. Combined longitudinal and radial dyssynchrony predicts ventricular response after resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 9;50(15):1476-83.
 18. Lane RE, Chow AW, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart (British Cardiac Society)*. 2004 Dec;90 Suppl 6:vi10-6.

19. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, DeLurgio DB, Vera FV, Easley KA, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2004 Sep 15;94(6):817-20.
20. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1615-22.
21. Tanaka H, Nesser H-J, Buck T, Oyenuga O, Jánosi RA, Winter S, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *European heart journal*. 2010 July 1, 2010;31(14):1690-700.
22. van Bommel RJ, Tanaka H, Delgado V, Bertini M, Borleffs CJW, Ajmone Marsan N, et al. Association of intraventricular mechanical dyssynchrony with response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with a narrow QRS complex. *European heart journal*.
23. Van de Veire NR, Bleeker GB, De Sutter J, Ypenburg C, Holman ER, van der Wal EE, et al. Tissue synchronisation imaging accurately measures left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronisation therapy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007 Sep;93(9):1034-9.

24. Van de Veire NR, Bleeker GB, Ypenburg C, De Sutter J, Ajmone Marsan N, Holman ER, et al. Usefulness of triplane tissue Doppler imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2007 Aug 1;100(3):476-82.
25. Yu CM, Gorcsan J, 3rd, Bleeker GB, Zhang Q, Schalij MJ, Suffoletto MS, et al. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. 2007 Oct 15;100(8):1263-70.
26. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Mar 1;45(5):677-84.
27. Yu C-M, Sanderson JE, Gorcsan J. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *European heart journal*. 2010 October 1, 2010;31(19):2326-37.
28. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. [Clinical Trial Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May 20;117(20):2608-16.
29. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, Baker JH, Beau SL, Greenberg SM, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with

- Narrow QRS Complexes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2461-71.
30. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. [Practice Guideline]. 2008 May 27;117(21):e350-408.
 31. Heydari B, Jerosch-Herold M, Kwong RY. Imaging for Planning of Cardiac Resynchronization Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2012;5(1):93-110.
 32. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jan 21;43(2):248-56.
 33. Penicka M, Bartunek J, Lang O, Medilek K, Tousek P, Vanderheyden M, et al. Severe left ventricular dyssynchrony is associated with poor prognosis in patients with moderate systolic heart failure undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 2;50(14):1315-23.

34. Penicka M, Bartunek J, Wijns W, De Wolf I, Heyndrickx GR, De Raedt H, et al. Tissue doppler imaging predicts recovery of left ventricular function after recanalization of an occluded coronary artery. *Journal of the American College of Cardiology*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Jan 7;43(1):85-91.
35. Fahmy Elnamany M, Mahfouz Badran H, Helmy Abo Elazm T, Shawky Abdelaziz E. Asynchrony of left ventricular systolic performance after the first acute myocardial infarction in patients with narrow QRS complexes: Doppler tissue imaging study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006 Dec;19(12):1449-57.
36. Mollema SA, Bleeker GB, Liem SS, Boersma E, van der Hoeven BL, Holman ER, et al. Does left ventricular dyssynchrony immediately after acute myocardial infarction result in left ventricular dilatation? *Heart Rhythm*. 2007 Sep;4(9):1144-8.
37. Mollema SA, Liem SS, Suffoletto MS, Bleeker GB, van der Hoeven BL, van de Veire NR, et al. Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 16;50(16):1532-40.
38. Shin SH, Hung CL, Uno H, Hassanein AH, Verma A, Bourgoun M, et al. Mechanical dyssynchrony after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Validation Studies]. 2010 Mar 9;121(9):1096-103.

39. Burgess MI, Rozis E, Marwick TH. Prognostic Value of Intraventricular Dyssynchrony According to Clinical Stage of Left Ventricular Impairment. *The American journal of cardiology*. 2006;98(11):1439-45.
40. Cho GY, Song JK, Park WJ, Han SW, Choi SH, Doo YC, et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Dec 20;46(12):2237-43.
41. Cho G-Y, Kim H-K, Kim Y-J, Choi D-J, Sohn D-W, Oh B-H, et al. Electrical and mechanical dyssynchrony for prediction of cardiac events in patients with systolic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010 July 1, 2010;96(13):1029-32.
42. Citro R, D'Andrea A, Patella MM, Ducceschi V, Provenza G, De Luca G, et al. Prognostic value of tissue Doppler-derived ventricular asynchrony in patients with left bundle branch block but not advanced heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2007;8(8):568-74
10.2459/01.JCM.0000281701.46359.dc.
43. Marwick T. Mechanical synchrony and survival in heart failure. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010 July 1, 2010;96(13):999-1000.
44. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, Bleeker GB, Marsan NA, Henneman MM, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy--Part 2: Follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol*. [Review]. 2008 Dec;31(12):1628-39.

45. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, Yip GW, Chan CK, Kum LC, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec 5;48(11):2251-7.
46. Schuster I, Habib G, Jegu C, Thuny F, Avierinos JF, Derumeaux G, et al. Diastolic asynchrony is more frequent than systolic asynchrony in dilated cardiomyopathy and is less improved by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2250-7.
47. Shanks M, Bertini M, Delgado V, Ng ACT, Nucifora G, van Bommel RJ, et al. Effect of Biventricular Pacing on Diastolic Dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol*. 2010 November 2, 2010;56(19):1567-75.
48. Yu CM, Zhang Q, Yip GW, Lee PW, Kum LC, Lam YY, et al. Diastolic and systolic asynchrony in patients with diastolic heart failure: a common but ignored condition. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 2;49(1):97-105.
49. Van Beeumen K, Duytschaever M, Tavernier R, Van de Veire N, De Sutter J. Intra- and interatrial asynchrony in patients with heart failure. *The American journal of cardiology*. 2007 Jan 1;99(1):79-83.
50. Barretto RBM, Rezende RA, Teixeira RSL, Bruno CMF, Finger MA, Ferraz AS, et al. Correlação dos achados ecocardiográficos com o teste cardiopulmonar em candidatos a transplante cardíaco. São Paulo 2010; Available from:

http://www.websaude.inf.br/socesp2010temas/visualizar.asp?id_usu=3134&id_Tema=160&tarefa=visualizar&numPagina=1.

51. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1609-16.
52. Lim TK, Hayat SA, Gaze D, Celik E, Collinson P, Senior R. Independent value of echocardiography and N-terminal pro-natriuretic Peptide for the prediction of major outcomes in patients with suspected heart failure. *The American journal of cardiology*. 2007 Sep 1;100(5):870-5.
53. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, et al. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 21;44(2):335-9.
54. Miller VM, Redfield MM, McConnell JP. Use of BNP and CRP as biomarkers in assessing cardiovascular disease: diagnosis versus risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Jan;5(1):15-25.
55. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, Rice MM, Hsia J, Wergeland R, et al. Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: the PEACE Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50(3):205-14.

56. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002 Apr 16;105(15):1760-3.
57. Pastore C, Pinho C, Germiniani H, Samesima N, Mano R. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93:1-19.
58. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009 Mar 17;119(10):e235-40.
59. Lee M. Basic Skills in Interpreting Laboratory Data: American Society of Health-System Pharmacists; 2009.
60. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group,

developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.

61. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications. *Journal of the American College of Cardiology*. [doi: DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.048]. 2006;47(12):2357-63.
62. Dominic YL, Anita B, Arnold AN, Cecilia C, Liza T. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: Current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *American heart journal*. 2008;156(6):1056-64.
63. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European Journal of Echocardiography*. 2011 June 1, 2011;12(6):421-30.
64. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802.
65. 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. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93.

66. Gorcsan J, 3rd, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008 Mar;21(3):191-213.
67. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
68. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 16;39(2):194-201.
69. Haddad N. Metodologia de estudos em ciências da saúde: como planejar, analisar e apresentar um trabalho científico: ROCA; 2004.
70. Hennekens C, Buring J, Mayrent S. Epidemiology in medicine: Little, Brown; 1987.
71. Motulsky H. Intuitive Biostatistics: A Nonmathematical Guide to Statistical Thinking: Oxford University Press; 2010.
72. Thohan V. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure. *Current opinion in cardiology*. [Review]. 2004 May;19(3):238-49.
73. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total

mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA : the journal of the American Medical Association. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Mar 8;283(10):1295-302.

74. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. The New England journal of medicine. [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 May 31;344(22):1651-8.
75. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. The New England journal of medicine. 1991;325(2057034):293-302.
76. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. The New England journal of medicine. 1992;327(1386652):669-77.
77. Eichhorn EJ, Heesch CM, Barnett JH, Alvarez LG, Fass SM, Grayburn PA, et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized,

- double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Nov 1;24(5):1310-20.
78. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine.* 1999;341(10471456):709-17.
 79. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002;106(12390947):2194-9.
 80. Xie G-Y, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 1994;24(1):132-9.
 81. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *American heart journal.* 2002 Mar;143(3):398-405.
 82. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and

- hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. Journal of the American College of Cardiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1993 Sep;22(3):808-15.
83. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. Circulation. 1997 Mar 4;95(5):1222-30.
 84. Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. European heart journal. 2007 October 1, 2007;28(20):2449-55.
 85. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 1998 Jun;31(7):1591-7.
 86. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC, et al. Clinical Implications of QRS Duration in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2008 June 11, 2008;299(22):2656-66.
 87. Curtis AB, Yancy CW, Albert NM, Stough WG, Gheorghiade M, Heywood JT, et al. Cardiac resynchronization therapy utilization for heart failure: findings from IMPROVE HF. American heart journal.

- [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec;158(6):956-64.
88. Piccini JP, Hernandez AF, Dai D, Thomas KL, Lewis WR, Yancy CW, et al. Use of cardiac resynchronization therapy in patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Validation Studies]. 2008 Aug 26;118(9):926-33.
 89. Edner M, Kim Y, Hansen K, Nissen H, Espersen G, La Rosee K, et al. Prevalence and inter-relationship of different Doppler measures of dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS: a report from CARE-HF. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009;7(1):1.
 90. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. [Clinical Trial Randomized Controlled Trial]. 2004 Nov;1(5):562-7.
 91. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Tavazzi L. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *European heart journal*. [Validation Studies]. 2007 Aug;28(15):1827-34.
 92. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic

Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications: Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2011;24(3):277-313.

93. Nagueh SF. Mechanical dyssynchrony in congestive heart failure: diagnostic and therapeutic implications. Journal of the American College of Cardiology. [Review]. 2008 Jan 1;51(1):18-22.
94. Miyazaki C, Powell BD, Bruce CJ, Espinosa RE, Redfield MM, Miller FA, et al. Comparison of echocardiographic dyssynchrony assessment by tissue velocity and strain imaging in subjects with or without systolic dysfunction and with or without left bundle-branch block. Circulation. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 May 20;117(20):2617-25.
95. De Sutter J, Van de Veire NR, Muyldermans L, De Backer T, Hoffer E, Vaerenberg M, et al. Prevalence of mechanical dyssynchrony in patients with heart failure and preserved left ventricular function (a report from the Belgian Multicenter Registry on dyssynchrony). The American journal of cardiology. 2005 Dec 1;96(11):1543-8.
96. Manouras A, Shahgaldi K, Winter R, Nowak J, Brodin L-Å. Comparison between colour-coded and spectral tissue Doppler measurements of systolic and diastolic myocardial velocities: effect of temporal filtering and offline gain setting. European Journal of Echocardiography. 2009 May 1, 2009;10(3):406-13.

97. McCulloch M, Zoghbi WA, Davis R, Thomas C, Dokainish H. Color Tissue Doppler Myocardial Velocities Consistently Underestimate Spectral Tissue Doppler Velocities: Impact on Calculation Peak Transmitral Pulsed Doppler Velocity/Early Diastolic Tissue Doppler Velocity (E/Ea). *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2006;19(6):744-8.
98. Zhang Y, Yip GW, Chan AKY, Wang M, Lam WWM, Fung JWH, et al. Left ventricular systolic dyssynchrony is a predictor of cardiac remodeling after myocardial infarction. *American heart journal*. 2008;156(6):1124-32.
99. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, et al. Influence of Nonfatal Hospitalization for Heart Failure on Subsequent Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007 September 25, 2007;116(13):1482-7.
100. Tanaka H, Tanabe M, Simon MA, Starling RC, Markham D, Thohan V, et al. Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony in Acute Onset Cardiomyopathy: Association of Its Resolution With Improvements in Ventricular Function. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011 May 1, 2011;4(5):445-56.
101. Yu C-M, Zhang Q, Yip GW-K, Chan Y-S, Lee P-W, Wu L-W, et al. Are Left Ventricular Diastolic Function and Diastolic Asynchrony Important Determinants of Response to Cardiac Resynchronization Therapy? *The American journal of cardiology*. 2006;98(8):1083-7.

102. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003 March 11, 2003;107(9):1278-83.
103. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-Reactive Protein in Heart Failure. *Circulation*. 2005 September 6, 2005;112(10):1428-34.
104. de Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(9):1584-9.
105. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):85-90.
106. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac Troponin I Is Associated With Impaired Hemodynamics, Progressive Left Ventricular Dysfunction, and Increased Mortality Rates in Advanced Heart Failure. *Circulation*. 2003 August 19, 2003;108(7):833-8.
107. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European heart journal*. 2005 November 2005;26(21):2245-50.

108. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(5):1587-93.
109. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Rodeheffer RJ, Burnett JC, et al. Serial Biomarker Measurements in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2007 July 17, 2007;116(3):249-57.
110. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating Cardiac Troponin I in Severe Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1997 November 4, 1997;96(9):2953-8.
111. Berger R, Shankar A, Fruhwald F, Fahrleitner-Pammer A, Freemantle N, Tavazzi L, et al. Relationships between cardiac resynchronization therapy and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure and markers of cardiac dyssynchrony: an analysis from the Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) study. *European heart journal*. [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Sep;30(17):2109-16.
112. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, et al. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *European heart journal*. [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jul;28(13):1592-7.

113. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, Vaseghi M, Horowitz BN, Mahajan A, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *The American journal of cardiology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Jan 15;99(2):242-6.
114. Magne J, Dubois M, Champagne J, Dumesnil JG, Pibarot P, Philippon F, et al. Usefulness of NT-pro BNP monitoring to identify echocardiographic responders following cardiac resynchronization therapy. *Cardiovascular ultrasound*. [Controlled Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009;7:39.
115. Michelucci A, Ricciardi G, Sofi F, Gori AM, Pirolo F, Pieragnoli P, et al. Relation of inflammatory status to major adverse cardiac events and reverse remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail*. [Comparative Study]. 2007 Apr;13(3):207-10.
116. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan I, Chan YS, et al. Improvement of serum NT-ProBNP predicts improvement in cardiac function and favorable prognosis after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *J Card Fail*. 2005 Jun;11(5 Suppl):S42-6.
117. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(10):685-91.
118. Martínez-Sellés M, Robles JAG, Prieto L, Muñoa MD, Frades E, Díaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term

mortality in men but not in women with heart failure. *European heart journal*. 2003 November 1, 2003;24(22):2046-53.

119. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. [Randomized Controlled Trial

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2005 Dec 13;112(24):3738-44.

120. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. *Feigenbaum's Echocardiography*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
121. Otto CM. *The practice of clinical echocardiography*: Saunders/Elsevier; 2007.
122. Silva CES. *Ecocardiografia - Princípios e Aplicações Clínicas*. Primeira ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2007.
123. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American

- College of Chest Physicians. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(9):1126-66.
124. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(15):e1-e90.
 125. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European heart journal*. 2008 October 1, 2008;29(19):2388-442.
 126. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, Borleffs CJW, Marsan NA, Ng ACT, et al. Relative Merits of Left Ventricular Dyssynchrony, Left Ventricular Lead Position, and Myocardial Scar to Predict Long-Term Survival of Ischemic Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy / Clinical Perspective. *Circulation*. 2011 January 4, 2011;123(1):70-8.