

FLORA MACIEL PENACHIO

**Estudo ecocardiográfico da deformação atrial esquerda pela
técnica de *Speckle-tracking* bidimensional em pacientes
pediátricos com doença renal crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Gabriela Nunes Leal

São Paulo

2022

FLORA MACIEL PENACHIO

**Estudo ecocardiográfico da deformação atrial esquerda pela
técnica de *Speckle-tracking* bidimensional em pacientes
pediátricos com doença renal crônica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Profa. Dra. Gabriela Nunes Leal

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Penachio, Flora Maciel

Estudo ecocardiográfico da deformação atrial esquerda pela técnica de Speckle-tracking bidimensional em pacientes pediátricos com doença renal crônica / Flora Maciel Penachio. -- São Paulo, 2022.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientadora: Gabriela Nunes Leal.

Descritores: 1.Doença renal crônica pediátrica 2.Função atrial esquerda
3.Ecocardiografia 4.Strain de reservatório atrial esquerdo 5.Índice de rigidez
atrial esquerda

USP/FM/DBD-348/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos, Vicente e Homero, que me inspiram todos os dias a ser uma pessoa melhor. E que, junto comigo, literalmente, passaram por diversos desafios para conclusão dessa dissertação.

Aos meus pais e à minha irmã que são meus alicerces e minha régua moral.

Ao meu esposo que me impulsiona na escalada profissional.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Gabriela por aceitar o desafio de orientar alguém tão sem experiência a conhecer um pouco do universo acadêmico e científico, e por fazê-lo de forma tão brilhante.

À toda equipe do Laboratório de Ecocardiografia do Instituto da Criança, que se disponibilizou e contribuiu para a execução dessa Dissertação.

À equipe de Nefrologia do Instituto da Criança, em especial Dra Andrea Watanabe e Dra Rosana Prado, que gentilmente e pacientemente permitiu acesso aos seus clientes e dados.

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

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

Universidade de São Paulo. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Cláudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. JUSTIFICATIVA.....	9
3. OBJETIVOS.....	11
4. MÉTODOS.....	13
4.1. Desenho do Estudo e População.....	14
4.2. Ecocardiograma Convencional.....	15
4.3. Ecocardiograma 2DST.....	16
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	18
6. RESULTADOS.....	20
6.1. Dados Demográficos e Clínicos.....	21
6.2. Ecocardiograma Convencional: Pacientes com DRC vs. Controles.....	22
6.3. Ecocardiograma pelo 2DST: pacientes com DRC vs. Controles..	22
6.4. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com o Estágio da DRC.....	24
6.5. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com o Índice de Massa do VE na DRC.....	25
6.6. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com a geometria do VE no grupo DRC.....	25
6.7. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com o controle da pressão arterial no grupo DRC.....	28
6.8. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com achados laboratoriais na DRC.....	28
6.9. Comparações Pacientes com DRC não Dialíticos e Dialíticos.....	29

6.10. Comparações entre Pacientes em Diálise Peritoneal e Hemodiálise.....	31
6.11. Curvas <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC).....	31
6.12. Variabilidade Intra e Interobservador.....	33
7. DISCUSSÃO.....	34
8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	39
9. CONCLUSÕES.....	41
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	43
11. ANEXO.....	45
12. REFERÊNCIAS.....	49

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 2DST= *Speckle-tracking* bidimensional
- AE= Átrio esquerdo
- ASC= Área de superfície corpórea
- ASE= American Society of Echocardiography
- AUC= Área sob a curva
- CAKUT= Anomalias congênitas do rim e trato urinário
- CCI= Coeficiente de correlação intraclasse
- DDVD= Diâmetro diastólico de ventrículo direito
- DDVE= Diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo
- Dp= Desvio padrão
- DRC= Doença renal crônica
- DSVE= Diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo
- ERP= Espessura relativa de parede
- FE= Fração de ejeção
- FGF23= Fator de crescimento de fibroblastos
- ICC= Insuficiência cardíaca congestiva
- IMVE= Índice de massa do ventrículo esquerdo
- Pró-BNP= Pró-Peptídeo Natriurético Cerebral
- PTH= Hormônio paratireoidiano
- ROC= Curvas Receiver Operating Characteristic
- TFG= Taxa de filtração glomerular
- VE= Ventrículo esquerdo
- VEFE= Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1- Fisiopatologia da disfunção ventricular esquerda na doença renal crônica..... 3
- Figura 2- Curva de *strain* do átrio esquerdo (AE) ao longo do ciclo cardíaco, demonstrando as fases que compõe a mecânica atrial: reservatório, conduite e contração (ou bomba)..... 6
- Figura 3- Curvas *Receiver operating characteristic* mostrando a acurácia de cada parâmetro de avaliação da função diastólica na diferenciação entre pacientes com DRC dos controles. AE: átrio esquerdo..... 32
- Figura 4- Curva *Receiver operating characteristic* mostrando acurácia de cada parâmetro de avaliação de função diastólica na diferenciação entre pacientes DRC dialíticos e não dialíticos. AE: átrio esquerdo..... 32

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Pacientes DRC vs. controles: dados demográficos, parâmetros ecocardiográficos convencionais e 2DST. DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo direito, DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; P95: percentil 95; ERP: espessura relativa de parede; negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são apresentadas em média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo - máximo) e variáveis categóricas como frequência e porcentagem..... 23
- Tabela 2- Ecocardiograma pelo 2DST: pacientes com DRC com hipertrofia de VE vs. Pacientes com DRC sem hipertrofia de VE. P95: percentil 95. Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo)..... 25
- Tabela 3- Ecocardiograma pelo 2DST: *Strain* atrial esquerdo e *Strain* global pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo de acordo com geometria de VE. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são representadas por média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo). Diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas, no nível de 5%, entre os grupos..... 27
- Tabela 4- Ecocardiograma pelo 2DST: Pacientes DRC sem hipertensão / hipertensão controlada vs. Pacientes DRC com hipertensão não controlada. Negrito indica $p < 0.05$;

	variáveis contínuas são representadas como média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo).....	28
Tabela 5-	Ecocardiograma pelo 2DST: Correlação entre parâmetros do <i>strain</i> atrial esquerdo em pacientes com DRC x parâmetros laboratoriais. Ht: hematócrito; PTH hormônio paratireoidiano. São apresentados os valores do coeficiente de correlação de Spearman e o valor de p entre parênteses.....	29
Tabela 6-	Pacientes DRC não dialíticos vs. dialíticos: dados demográficos, parâmetros ecocardiográficos convencionais e 2DST. DDVD: diâmetro diastólico de ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; P95: percentil 95; ERP: espessura relativa de parede; Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são expressas como média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo).....	30
Tabela 7-	Peritoneal vs. Hemodiálise: parâmetros ecocardiográficos pelo 2DST.....	31
Tabela 8-	Variabilidade intra e inter-observador dos parâmetros ecocardiográficos pelo 2DST. CCI: coeficiente de correlação intraclasse.....	33

RESUMO

Penachio FM. *Estudo ecocardiográfico da deformação atrial esquerda pela técnica de Speckle-tracking bidimensional em pacientes pediátricos com doença renal crônica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: as complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade entre crianças com doença renal crônica (DRC), responsáveis por até 30% dos óbitos. A disfunção diastólica (DD) do ventrículo esquerdo (VE) é comum e tem sido associada a desfechos cardiovasculares desfavoráveis. A avaliação ecocardiográfica da função diastólica em crianças com DRC tem se limitado à avaliação espectral e Doppler tecidual, conhecidas por serem menos confiáveis em pediatria. O *strain* do AE pela técnica do *Speckle tracking* bidimensional (2DST) foi recentemente confirmada como uma medida robusta da função diastólica. **Objetivos:** investigar o papel do *strain* do AE na avaliação da função diastólica de crianças em diferentes estágios da DRC, comparando-o com parâmetros ecocardiográficos convencionais. **Métodos:** de fevereiro de 2019 a julho de 2022, 55 pacientes pediátricos consecutivos com DRC assintomáticos e 55 voluntários saudáveis foram avaliados por ecocardiogramas convencional e 2DST. Os dados clínicos foram coletados dos prontuários pelo médico assistente. **Resultados:** pacientes e controles tinham idade [9,78 (0,89 – 17,54) anos vs. 10,72 (1,03 – 18,44) anos; $p = 0,41$] e sexo (36M:19F vs. 34M:21F; $p = 0,84$) semelhantes. A duração mediana da doença foi de 8,1 (0,83 - 17,5) anos. Havia 7 (12,8%) DRC estágio I, 4 (7,3%) DRC estágio II, 12 (21,8%) DRC estágio III, 2 (3,6%) DRC estágio IV e 30 (54,5%) DRC estágio V. O ecocardiograma convencional revelou FE VE preservada ($\geq 55\%$) em todos eles. Embora a média de E/e' tenha sido maior na DRC [6,99 (4,75 – 14,20) vs. 6,38 (3,88 – 11,11); $p = 0,009$], estava alterada em apenas um indivíduo. Comparando DRC e controles, o *strain* de reservatório do AE foi menor ($48,22 \pm 10,62\%$ vs. $58,52 \pm 10,70\%$; $p < 0,0001$) e o índice de rigidez foi maior [$0,14$ (0,08 – 0,48) %-1 vs. $0,11$ (0,06 – 0,23) %-1; $p < 0,0001$]. A hipertrofia do VE foi associada à menor *strain* de reservatório do AE ($42,05 \pm 8,74\%$ vs. $52,99 \pm 9,52\%$; $p < 0,0001$), maior índice de rigidez [$0,23$ (0,11 – 0,48) %-1 vs. $0,13$ (0,08 – 0,23) %-1; $p < 0,0001$] e índice de enchimento ($2,39 \pm 0,63$ cm/s x %-1 vs. $1,74 \pm 0,47$ cm/s x %-1; $p = 0,0001$). A hipertensão não controlada foi associada a menor *strain* de reservatório ($41,9 \pm 10,6\%$ vs. $50,6 \pm 9,7$; $p = 0,005$). O estágio de DRC apresentou correlação negativa com o *strain* de reservatório ($r = -0,37$; $p = 0,006$) e o *strain* de conduíte ($r = -0,28$; $p = 0,0035$), além de correlação positiva com o índice de rigidez. ($r = 0,48$; $p = 0,0002$). E/e' mostrou acurácia inferior na diferenciação de pacientes DRC de controles (AUC = 0,64), quando comparado ao *strain* de reservatório (AUC = 0,75) e índice de rigidez de AE (AUC = 0,73). O *strain* de reservatório mostrou a melhor acurácia na diferenciação de pacientes dialíticos de não dialíticos (AUC = 0,77). **Conclusões:** Os parâmetros de *strain* do AE, especialmente o *strain* de reservatório e o índice de rigidez, apresentaram melhor acurácia do que a relação E/e' convencional na avaliação diastólica na população pediátrica com DRC. Como a DD tem forte valor prognóstico na DRC, a incorporação do *strain* do AE na avaliação ecocardiográfica de rotina dessa população parece ser uma estratégia apropriada.

Descritores: Doença renal crônica pediátrica. Função atrial esquerda. Ecocardiografia. Strain de reservatório atrial esquerdo. Índice de rigidez atrial esquerdo.

ABSTRACT

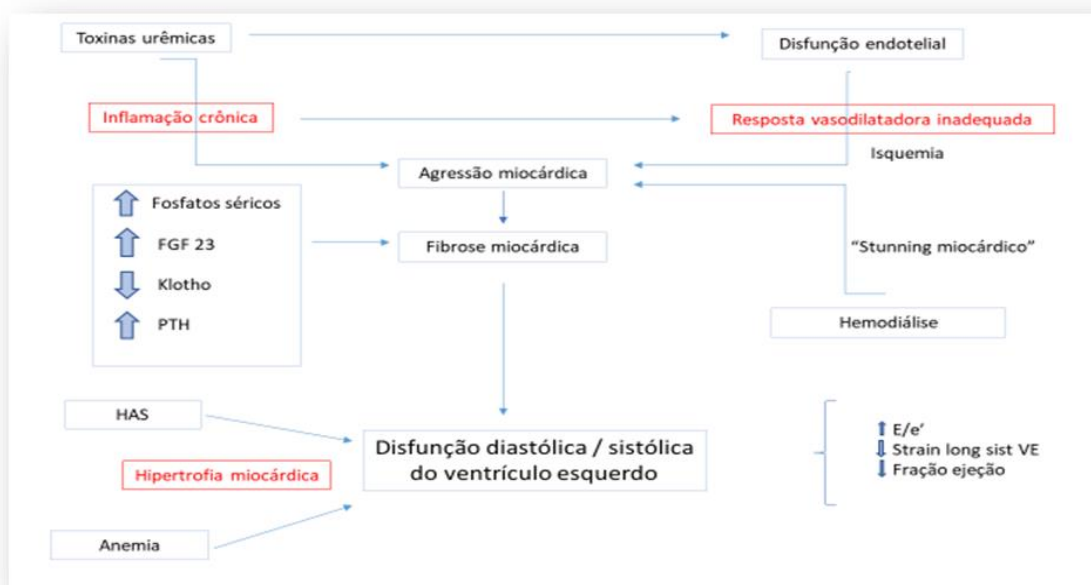
Penachio FM. *Echocardiographic study of the left atrial strain by two-dimensional speckle-tracking in pediatric patients with chronic kidney disease* [dissertation]. "São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022

Background: cardiovascular complications are the leading mortality cause among children with chronic kidney diseases (CKD), being responsible for up to 30% of deaths. Left ventricle (LV) diastolic dysfunction is common and has been linked to poor cardiovascular outcomes. Echocardiographic assessment of diastolic function in CKD children has been limited to spectral and tissue Doppler imaging, known to be less reliable techniques in pediatrics. Two-dimensional Speckle tracking echocardiography (2DST) evaluation of LA strain has recently been confirmed as a robust measure of diastolic function, in different clinical scenarios. **Objectives:** to investigate LA strain role in diastolic function assessment of children at different stages of CKD, comparing it with standard echocardiographic parameters. **Methods:** From February 2019 to July 2022, 55 consecutive pediatric CKD patients without cardiovascular symptoms and 55 healthy volunteers were evaluated by standard and 2DST echocardiograms. Clinical data were collected from medical records by the attendant physician. **Results:** patients and controls had similar age [9.78 (0.89 – 17.54) years vs. 10.72 (1.03 – 18,44) years; $p = 0.41$] and gender (36M:19F vs. 34M:21F; $p = 0.84$). The median duration of the disease was 8.1 (0.83 - 17.5) years. There were 7 (12.8%) CKD stage I, 4 (7.3%) CKD stage II, 12 (21.8%) CKD stage III, 2 (3.6%) CKD stage IV and 30 (54.5%) CKD stage V patients. Standard echo revealed preserved ($\geq 55\%$) LV EF in all of them. Although average E/e' was higher in CKD [6.99 (4.75 – 14.20) vs. 6.38 (3.88 – 11.11); $p = 0.009$], it was above normal limits in only one individual. Comparing CKD and controls, LA reservoir strain was lower ($48.22 \pm 10.62\%$ vs. $58.52 \pm 10.70\%$; $p < 0.0001$) and LA stiffness index was higher [0.14 (0.08 – 0.48) $\%^{-1}$ vs. 0.11 (0.06 – 0.23) $\%^{-1}$; $p < 0.0001$]. LV hypertrophy was associated with lower LA reservoir strain ($42.05 \pm 8.74\%$ vs. $52.99 \pm 9.52\%$; $p < 0.0001$), higher LA stiffness index [0.23 (0.11 – 0.48) $\%^{-1}$ vs. 0.13 (0.08 – 0.23) $\%^{-1}$; $p < 0.0001$] and filling index (2.39 ± 0.63 cm/s x $\%^{-1}$ vs. 1.74 ± 0.47 cm/s x $\%^{-1}$; $p = 0.0001$). Uncontrolled hypertension was associated with lower LA reservoir strain ($41.9 \pm 10.6\%$ vs. 50.6 ± 9.7 ; $p = 0.005$). CKD stage showed negative correlation with LA reservoir strain ($r = - 0.37$; $p = 0.006$) and conduit strain ($r = - 0.28$; $p = 0.0035$), besides positive correlation with LA stiffness index ($r = 0.48$; $p = 0.0002$). E/e' showed inferior accuracy in differentiating CKD patients from controls (AUC = 0.64), when compared with LA reservoir strain (AUC = 0.75) and LA stiffness index (AUC = 0.73). LA reservoir strain showed the best accuracy in differentiating dialysis from non dialysis patients (AUC = 0.77). **Conclusions:** LA strain parameters, especially reservoir strain and stiffness index, showed better accuracy than conventional E/e' ratio concerning diastolic evaluation in pediatric CKD population. Since diastolic dysfunction bears strong prognostic value in CKD, incorporation of LA strain in routine echocardiographic evaluation of this particular pediatric population seems to be an appropriate strategy.

Descriptors: Pediatric chronic kidney disease. Left atrial function. Echocardiography. Left atrial reservoir strain. Left atrial stiffness index.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de alterações da estrutura ou da função renal, com ou sem comprometimento da filtração glomerular, por um período superior a 3 meses e com implicações na saúde do indivíduo¹. A DRC apresenta elevada prevalência em crianças e adolescentes (15 a 74,7:1.000.000) e tem etiologia multifatorial: anomalias congênitas do rim e trato urinário (CAKUT), glomerulopatias, infecção do trato urinário, litíase renal, familiar, entre outras^{1,2,3,4,5}. Nas últimas décadas vem ocorrendo uma melhora substancial na sobrevida dos pacientes pediátricos com DRC, em decorrência dos avanços diagnósticos e da terapia de substituição renal⁴. Entretanto a mortalidade neste grupo permanece elevada, principalmente às custas do comprometimento cardiovascular que acompanha a DRC^{2,3,6}. A fisiopatologia da disfunção ventricular esquerda na DRC é bastante complexa e ainda não foi completamente compreendida (Figura 1).



HAS: hipertensão arterial sistêmica; **FGF 23:** fator de crescimento de fibroblastos; **E:** velocidade da onda de enchimento precoce ao Doppler mitral; **e':** velocidade da onda de enchimento precoce ao Doppler tecidual em anel mitral; **Strain long sist VE:** strain de pico sistólico longitudinal do ventrículo esquerdo

Figura 1 - Fisiopatologia da disfunção ventricular esquerda na doença renal crônica

A disfunção diastólica em geral precede a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE), particularmente na população pediátrica com DRC². A hipertensão arterial sistêmica contribui para a hipertrofia miocárdica e para o aumento da pressão de enchimento ventricular, refletida pela elevação da relação E/e'. Outro fator presente na DRC que contribui para a hipertrofia ventricular e isquemia miocárdica é a anemia.

Inicialmente nota-se hipertrofia concêntrica do VE, com fração de ejeção (FE) normal ou até aumentada. A disfunção endotelial que acompanha a DRC gera uma resposta vasodilatadora inadequada, comprometendo a perfusão das paredes ventriculares espessadas e propiciando o surgimento de áreas isquêmicas e de fibrose. As toxinas urêmicas circulantes promovem inflamação

miocárdica e fibrose ventricular, reduzindo a complacência ventricular esquerda.

Alguns trabalhos sugerem que variações nos níveis de fosfato sérico, de FGF23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), da proteína Klotho e do PTH, são também indutores de fibrose ventricular nos pacientes com DRC⁷. A própria hemodiálise está implicada na gênese do miocárdio atordado (“*stunning myocardium*”), caracterizado por alterações da contratilidade segmentar e consequente disfunção sistólica⁸. Com a progressão da DRC, verifica-se hipertrofia excêntrica de VE e queda da fração de ejeção⁶.

Trabalhos realizados em crianças e adolescentes com DRC identificaram a hipertrofia ventricular esquerda, a hipertensão arterial sistêmica e a disfunção diastólica como fatores de risco isolados para aumento da morbimortalidade cardiovascular^{9,10}. Dentre esses, a disfunção diastólica parece ser a alteração mais precoce, como demonstrado em estudos que utilizaram ecocardiograma e ressonância nuclear magnética^{11,12}.

Ao contrário do que se verifica na população adulta, a doença cardiovascular na população pediátrica com DRC tem, em geral, evolução subclínica^{4,6}. Além disso, é sabido que os parâmetros ecocardiográficos convencionais (FE, velocidades obtidas ao Doppler mitral e ao Doppler tecidual) carecem de sensibilidade na detecção de disfunção ventricular esquerda em pacientes ainda assintomáticos¹³. E mesmo nos casos onde já estão presentes sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), as crianças costumam apresentar FE de VE preservada (*Heart failure with preserved ejection fraction-HfpEF*)^{2,5,9,14,15,16}.

Considerando-se que o comprometimento miocárdico tem comprovado papel na mortalidade dos pacientes pediátricos com DRC, torna-se necessário explorar novas ferramentas que possibilitem seu diagnóstico acurado e precoce.

O estudo da deformação miocárdica (*strain*) é uma ferramenta relativamente nova e que tem se mostrado mais sensível do que o ecocardiograma convencional no diagnóstico de disfunção cardíaca subclínica em adultos e crianças^{2,5,11,13,14,15,17}. A medida do *strain* corresponde à porcentagem de encurtamento ou de estiramento dos segmentos miocárdicos ao longo do ciclo cardíaco, constituindo-se em parâmetro de grande valor prognóstico^{14,15,18}.

Quando avaliado pelo ultrassom, cada trecho do miocárdio apresenta um padrão característico de brilhos (*speckles*). A técnica de *speckle-tracking* bidimensional (2DST) propicia rastreamento desses *speckles* durante a sístole e a diástole, determinando sua localização espacial e permitindo o cálculo da deformação miocárdica (*strain*) dos diferentes segmentos cardíacos analisados.

Alguns trabalhos envolvendo pacientes pediátricos com DRC comprovaram que o *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo obtido pela técnica 2DST é um parâmetro mais sensível para a detecção de disfunção cardíaca do que as ferramentas convencionais também neste grupo de pacientes^{5,6,19}.

Recentemente vários autores passaram a dedicar-se também ao estudo do *strain* de átrio esquerdo (AE)^{15,20,21,22,23,24,25}. A mecânica atrial esquerda tem papel crucial no desempenho cardíaco, uma vez que esta câmara tem função

de reservatório, conduíte e de contração para o ventrículo esquerdo^{13,15,16,26,27,28,29}. Durante a fase de reservatório, que corresponde ao período de contração isovolumétrica, ejeção e relaxamento isovolumétrico do VE, o AE sofre distensão à medida que recebe o fluxo das veias pulmonares. Desta forma, o *strain* atrial esquerdo de reservatório aumenta progressivamente até atingir um pico positivo ao final do enchimento atrial. Com a abertura da valva mitral, o AE esvazia-se passivamente e ocorre um declínio na curva de deformação até que se atinge um platô, correspondendo ao *strain* atrial esquerdo de conduíte. Com a contração do AE na diástole tardia do VE, nota-se encurtamento das paredes atriais no sentido longitudinal e novo declínio na curva de deformação atrial, correspondendo ao *strain* atrial esquerdo de contração^{12,13,27,30} (Figura 2).

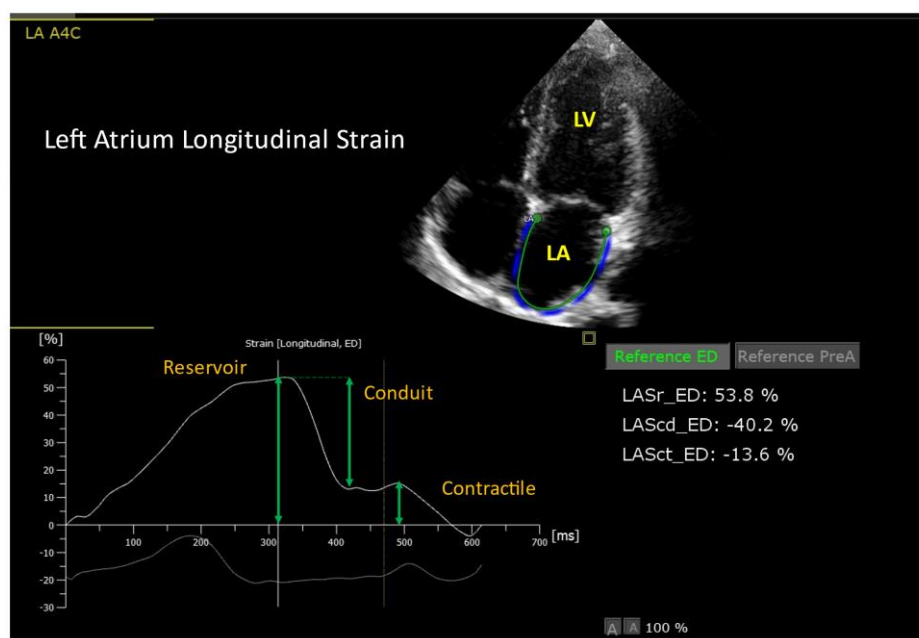


Figura 2 - Curva de *strain* do átrio esquerdo (AE) ao longo do ciclo cardíaco, demonstrando as fases que compõe a mecânica atrial: reservatório, conduíte e contração (ou bomba)

Diversos trabalhos tem descrito as implicações clínicas da medida do *strain* atrial esquerdo pela técnica de 2DST. Devido a estreita relação com a função ventricular, o AE reflete alterações nas pressões de enchimento do VE, constituindo-se em um útil parâmetro de avaliação da função diastólica³¹. O *strain* atrial esquerdo de reservatório mostrou-se mais acurado na estimativa da pressão diastólica final do VE do que parâmetros ecocardiográficos clássicos como o volume atrial esquerdo e a relação E/e' ^{3,15,21,22,32}.

Trabalhos demonstram que o comprometimento do *strain* atrial esquerdo de reservatório precede o aumento da relação E/e' e do volume do AE nos pacientes adultos com DRC. Além disso, o *strain* atrial esquerdo de reservatório tem utilidade prognóstica na estratificação de risco cardiovascular e até na avaliação da capacidade funcional nesse grupo^{7,20,26,30,33}.

O *strain* atrial esquerdo, tanto na fase de reservatório quanto na fase de contração, sofre influência da modalidade de terapia de substituição renal em adultos. Notou-se que pacientes em diálise peritoneal tem maiores valores de *strain* atrial esquerdo de reservatório e de contração, quando comparados aos pacientes em hemodiálise. Ainda, o *strain* atrial esquerdo de reservatório com o volume indexado de AE²⁸.

Outro parâmetro ecocardiográfico que vem sendo utilizado para diagnosticar aumento da pressão diastólica final de VE é o índice de enchimento de AE (Fórmula 1). Um índice de enchimento do AE $> 3,27$ identificou indivíduos com pressão diastólica final de VE > 16 mmHg com com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 78,9% (AUC = 0,82), superior à relação E/e' ³⁴. Por fim, o aumento do índice de enchimento do AE implicou em um maior risco de internação por insuficiência cardíaca em 2 anos³⁴.

Índice de enchimento AE = onda E mitral / *strain* AE fase de reservatório (1)

O índice de rigidez atrial (Fórmula 2), também vem apresentando boa acurácia na identificação dos pacientes com elevação da pressão diastólica final de VE^{13,17}. Um índice de rigidez atrial > 0,25 diferenciou pacientes pediátricos com cardiomiopatias de controles normais com 84% de sensibilidade e 84.5% de especificidade (AUC = 0.89).

Índice de rigidez AE = E/e' mitral / *strain* AE na fase de reservatório (2)

Ainda que a utilidade do estudo do *strain* atrial esquerdo já tenha sido comprovada em pacientes adultos^{7,12,20,30,33,34}, há uma grande carência de estudos na população pediátrica, particularmente com DRC^{13,15,25,32}. Considerando-se que parâmetros clássicos de avaliação da função diastólica como a relação E/e' são pouco confiáveis em crianças, faz-se necessário avaliar novas ferramentas diagnósticas como o *strain* atrial esquerdo neste grupo.

2. JUSTIFICATIVA

Diante deste cenário de maior sobrevida e de grande morbimortalidade cardiovascular da população pediátrica com DRC, a investigação de novas tecnologias diagnósticas que permitam a detecção acurada e precoce do comprometimento miocárdico mostra-se essencial. Consolidar o uso do *strain* atrial esquerdo nesta população permitirá avanços futuros nas estratégias terapêuticas e provável redução dos riscos cardiovasculares a que este grupo é exposto, ao longo de seu crescimento e desenvolvimento.

3. OBJETIVOS

- a) Avaliar o *strain* atrial esquerdo de pacientes pediátricos com doença renal crônica sem sintomas cardiovasculares através do ecocardiograma com 2DST, comparando os resultados com os obtidos em voluntários saudáveis;
- b) Investigar possíveis associações e correlações entre o comprometimento do *strain* atrial esquerdo e parâmetros ecocardiográficos convencionais, parâmetros clínicos e laboratoriais da DRC;
- c) Comparar o *strain* atrial esquerdo de pacientes com DRC dialíticos e não dialíticos.

4. MÉTODOS

4.1. Desenho do Estudo e População

De fevereiro de 2019 a julho de 2022, 55 pacientes consecutivos com DRC foram recrutados durante suas consultas ambulatoriais de rotina em nossa Unidade de Nefrologia Pediátrica. Nenhum deles apresentava sintomas de insuficiência cardíaca (classe I da *New York Heart Association*) e cardiopatias congênitas haviam sido descartadas por avaliações ecocardiográficas prévias. Os critérios de exclusão incluíram qualidade inadequada da imagem ou recusa em participar do estudo. O grupo controle foi composto por 55 voluntários saudáveis de clínicas de atenção primária. O comitê de ética de nossa instituição aprovou este estudo transversal, e o termo de consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os participantes e seus responsáveis legais. Nenhum paciente nem controle tinha infecção documentada por *SARS-Cov-2* no momento do estudo.

Os prontuários dos pacientes foram cuidadosamente revisados quanto aos dados demográficos e clínicos pelo médico assistente, no momento do ecocardiograma. Os dados demográficos incluíram idade, sexo, peso seco, altura e área de superfície corporal (ASC), calculados pela fórmula de Haycock³⁵. Os dados clínicos incluíram: etiologia da DRC; presença, tipo e duração da diálise; presença de hipertensão; medicamentos cardiovasculares em uso; hematócrito³⁶, fósforo³⁷ e níveis de paratormônio³⁷. De acordo com as recomendações de Flynn *et al*, a hipertensão foi definida quando a pressão arterial sistólica e/ou diastólica era > percentil 95 para idade, sexo e altura da criança³⁸. A classificação da DRC foi baseada na taxa de filtração glomerular (TFG), estimada pela fórmula de Schwartz: estágio I (TFG > 90 ml/min/1,73

m²); estágio II (TFG entre 60 e 89 ml/min/1,73 m²); estágio III (TFG entre 30 e 59 ml/min/1,73 m²); estágio IV (TFG entre 15 e 29 ml/min/1,73 m²) e estágio V (TFG < 15 ml/min/1,73 m²)³⁹.

Ecocardiogramas convencional e 2DST foram obtidos pelo mesmo cardiologista pediátrico, cego para os prontuários. O examinador estava, no entanto, ciente dos indivíduos como pacientes ou controles. Os pacientes em diálise foram avaliados de 4 a 6 horas após a última sessão.

4.2. Ecocardiograma Convencional

O ecocardiograma transtorácico convencional foi realizado de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE) e incluiu avaliação em modo M, bidimensional, convencional e Doppler tecidual no anel septal e mitral lateral⁴⁰. O equipamento utilizado foi um *Philips Affiniti 70* (Andover, MA 01810 USA), com transdutores multifrequenciais (S 5-1 e S 8-3 MHz). As dimensões das câmaras cardíacas foram obtidas no modo bidimensional e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (VEFE) foi calculada pelo método de Simpson. A massa do VE (g) foi estimada pela fórmula de Devereaux de acordo com a convenção de Penn e indexada pela altura (m) elevada a uma potência exponencial de 2,7⁴⁰. O percentil do índice de massa do VE (IMVE) foi calculado para cada paciente, de acordo com os intervalos de referência específicos para a idade propostos por Khoury *et al.* A espessura relativa da parede do VE (ERP) foi calculada como a soma da espessura do septo e da parede posterior dividida pelo diâmetro diastólico do VE (valor normal $\leq 0,42$). A geometria do VE foi então classificada em remodelação

concêntrica (ERP anormal e IMVE normal), hipertrofia concêntrica (ERP e IMVE anormais) e hipertrofia excêntrica do VE (IMVE anormal e ERP normal)⁴¹.

A avaliação da função diastólica do VE incluiu medidas convencionais e baseadas em Doppler tecidual: velocidades E e A mitral, relação E/A e relação E/e', sendo e' a média dos valores obtidos pelo Doppler tecidual no septo e anel lateral. O volume do átrio esquerdo foi estimado pelo método biplano área-comprimento e os valores foram indexados à ASC⁴⁰.

4.3. Ecocardiograma 2DST

Gravações de *cine-loop* bidimensionais focadas em AE foram obtidas a partir de visão apical de quatro câmaras e armazenadas digitalmente para análise de deformação automática de rastreamento de *speckles off-line* por um *software* dedicado (Q Lab 15, *Philips Medical Systems*). A taxa de quadros foi definida entre 80 e 90 quadros/s para garantir o rastreamento de *speckle* adequado. Teve-se o cuidado de obter imagens apicais verdadeiras, evitando-se o encurtamento atrial. Nos segmentos com rastreamento insuficiente, foi aplicado o reajuste manual da borda endocárdica para otimizar a qualidade do rastreamento. O traçado do AE para *strain* foi finalizado 0,5 cm acima da junção atrioventricular, para evitar influência da movimentação do anel mitral²⁷. O início da onda R no traçado eletrocardiográfico foi utilizado como ponto de referência zero da análise de deformação. O *strain* atrial esquerdo de reservatório foi definido como o pico do *strain* sistólico, imediatamente antes da abertura da valva mitral. Isto foi seguido por um platô e um segundo pico tardio no início da onda P, indicando o *strain* atrial esquerdo de contração. O *strain* atrial esquerdo de conduíte foi calculado como a diferença entre o de

reservatório e o de contração²⁷. O índice de rigidez do AE foi calculado como a razão entre E/e' e o *strain* atrial esquerdo de reservatório¹³ e o índice de enchimento de AE como a razão entre E Mitral e o *strain* atrial esquerdo de reservatório³⁴.

Para avaliar o *strain* global de pico sistólico longitudinal do ventrículo esquerdo, foram adquiridos registros bidimensionais em *cine-loop* de cortes apicais, de quatro, três e duas câmaras e armazenados digitalmente para análise. Um ângulo de varredura de setor de 30 a 60° e taxas de quadros de 80 a 90 Hz foram escolhidos. O traçado endocárdico foi gerado automaticamente pelo algoritmo computacional (Q Lab 15, *Philips Medical Systems*) e ajustado manualmente quando necessário. Foi calculado o *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo, representando os valores médios dos 17 segmentos ventriculares analisados nas três incidências⁴².

A variabilidade intra e interobservador foi testada em relação às medidas do 2DST. O primeiro examinador repetiu a análise de 20 pacientes com DRC e 20 controles saudáveis selecionados aleatoriamente, 3 meses após a aquisição das imagens. Um segundo observador, desconhecendo os resultados anteriores, também realizou análise *offline* dos mesmos indivíduos.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas usando o *software* R com o ambiente de desenvolvimento integrado R Studio (Versão 4.1.0, RStudio, Inc).

Os dados categóricos foram relatados como porcentagens e os dados contínuos como média \pm desvio padrão (dp) ou mediana (intervalo). O teste t de Student foi usado para avaliar dados contínuos com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para avaliar dados contínuos com distribuição não normal. Modelo linear foi utilizado para comparar mais de dois grupos de amostras, para variáveis com distribuição normal; Kruskal-Wallis foi escolhido para variáveis com distribuição não normal. Em ambas as situações, foram realizadas comparações múltiplas no teste post hoc aplicando o procedimento de Bonferroni.

O teste do qui-quadrado foi escolhido para comparar os dados categóricos. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para investigar as relações entre o 2DST e os parâmetros ecocardiográficos convencionais.

A acurácia de E/e' , o *strain* atrial esquerdo de reservatório, índice de rigidez e índice de enchimento atrial esquerdo para identificar pacientes com DRC na população total do estudo, bem como pacientes em diálise no grupo com DRC, foi analisada por meio da AUC de curvas de características de operação do receptor (ROC). O valor de corte ótimo do parâmetro foi determinado pelo Índice de Youden.

O nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$). A variabilidade intra e interobservador para medidas de deformação foi avaliada por meio do coeficiente de correlação intraclassa (CCI), sendo a boa correlação definida como $CCI > 0,8$.

6. RESULTADOS

6.1. Dados Demográficos e Clínicos

Pacientes com DRC e controles tinham idade [9,78 (0,89 – 17,54) anos vs. 10,72 (1,03 – 18,44) anos; $p = 0,41$] e distribuição de gênero (36M:19F vs. 34M:21F; $p = 0,84$) semelhantes. O peso seco, a altura e a superfície corporal foram significativamente menores entre os pacientes com DRC, como esperado em doenças crônicas na infância (Tabela 1).

As causas subjacentes da DRC foram anomalias congênitas do rim e trato urinário (*CAKUT*) em 34 (61,8%), tubulopatias em 7 (12,7%), glomerulopatias em 6 (11%) e miscelânea em 8 (14,5%) pacientes. A duração mediana da doença foi de 8,1 (0,83 - 17,5) anos. Havia 7 (12,8%) DRC estágio I, 4 (7,3%) DRC estágio II, 12 (21,8%) DRC estágio III, 2 (3,6%) DRC estágio IV e 30 (54,5%) DRC estágio V.

Dezenove (34,5%) pacientes não apresentavam hipertensão, 21 (38,2%) hipertensão controlada e 15 (27,3%) hipertensão não controlada. Os medicamentos anti-hipertensivos incluíram anlodipina (25,5%), enalapril (14,5%), carvedilol (9%), losartana (7,3%), atenolol (3,6%), hidralazina (3,6%) e furosemida (3,6%). 68% dos pacientes que tratam hipertensão receberam um único antihipertensivo, 16% dois antihipertensivos e 16% três antihipertensivos. O valor mediano do hematócrito foi de 35,6% (27,2% - 46,9%), do fósforo sérico 4,5mg/dl (2,4mg/dl - 7,2mg/dl) e do PTH 128pg/ml (13 pg/ml - 628 pg/ml). 26 (47,3%) pacientes com DRC apresentaram anemia³⁶, 20 (36,4%) apresentaram níveis de fósforo acima do limiar esperado³⁷ e 33 (60%) apresentaram níveis de PTH acima dos valores-alvo³⁷.

Entre os 30 pacientes em diálise, 14 (46,7%) estavam em hemodiálise e 16 (53,3%) em diálise peritoneal. A duração média da diálise foi de $2,25 \pm 1,2$ anos no grupo de hemodiálise e $1,35 \pm 1,09$ anos no grupo de diálise peritoneal.

6.2. Ecocardiograma Convencional: Pacientes com DRC vs. Controles

A fração de ejeção do VE foi normal em todos os indivíduos ($> 55\%$), embora menor nos pacientes do que nos controles. Os diâmetros e índice de massa do VE foram maiores entre os pacientes com DRC. Com exceção do volume do AE, todos os parâmetros de função diastólica foram diferentes entre os dois grupos. Embora a média de E/e' tenha sido maior em pacientes com DRC, ela estava acima dos limites normais em apenas um indivíduo ($E/e' = 14,2$)⁴³ (Tabela 1). Entre os pacientes com DRC, 14 (25,4%) apresentavam geometria ventricular normal, 17 (30,9%) remodelação concêntrica, 18 (32,7%) hipertrofia concêntrica e 6 (11%) hipertrofia excêntrica.

6.3. Ecocardiograma pelo 2DST: pacientes com DRC vs. Controles

Imagens satisfatórias foram obtidas de todos os pacientes com DRC e controles; nenhum indivíduo foi excluído da avaliação da deformação miocárdica. Os pacientes apresentaram menores valores de todos os componentes do *strain* atrial esquerdo (reservatório, conduíte e contração), maior índice de rigidez e índice de enchimento atrial esquerdo e menor *strain* global de pico sistólico longitudinal do VE (Tabela 1).

Tabela 1- Pacientes DRC vs. controles: dados demográficos, parâmetros ecocardiográficos convencionais e 2DST. DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo direito, DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; P95: percentil 95; ERP: espessura relativa de parede; negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são apresentadas em média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo - máximo) e variáveis categóricas como frequência e porcentagem

<i>Dados demográficos</i>	<i>DRC (n=55)</i>	<i>Controles (n=55)</i>	<i>Valor p</i>
Idade (anos)	9.5 \pm 4.9	10.4 \pm 5	0.3878
Gênero (masculino)	36 (65.45%)	34 (61.81%)	0.8429
Peso seco (kg)	25 (5 - 100)	43 (10 - 84)	0.0009
Altura (m)	1.29 (0.66 - 1.85)	1.45 (0.74 - 1.84)	0.0053
ASC (m ²)	00.97 \pm 00.42	01.25 \pm 00.44	0.0009
Frequência cardíaca (bpm)	85 \pm 14	90 \pm 25	0.1900
<i>Parâmetros ecocardiográficos convencionais</i>			
DDVD (mm/m ²)	17.35 (10.7 - 43.43)	12.94 (1.7 - 23.28)	<0.0001
DDVE (mm/m ²)	37.14 (21.08 - 81.71)	32.04 (22.47 - 57.71)	0.0059
DSVE (mm/m ²)	22.91 (12.97 - 50.57)	18.94 (11.52 - 34.38)	0.0002
FEVE (%)	66.69 \pm 5.92	72.05 \pm 06.09	<0.0001
Septo (mm/m ²)	7.87 (4.55 - 19.33)	5.52 (3.48 - 11.25)	<0.0001
Parede posterior VE (mm/m ²)	7.88 (4.58 - 17.33)	5.66 (4.05 - 9.43)	<0.0001
Índice de massa VE (g/m ^{2.7})	41.74 (17.72 - 108.39)	32.57 (19.07 - 74.70)	0.0010
Frequência de indivíduos com IMVE > P95	24 (43.63%)	00 (00.00%)	<0.0001
Espessura relativa de parede (ERP)	00.44 \pm 00.08	00.36 \pm 00.05	<0.0001
Frequência de indivíduos com ERP > 0.42	35 (63.63%)	00 (00.00%)	<0.0001
Diâmetro AE (mm/m ²)	23.60 (12.09 - 58)	20.44 (11.59 - 37.29)	0.0061
Volume AE (ml/m ²)	15.63 \pm 05.08	16.19 \pm 04.54	0.5385
E Mitral (cm/s)	92.79 \pm 21.47	102.91 \pm 17.41	0.0077
A Mitral (cm/s)	61.60 (27.60 - 142.00)	51.40 (33.80 - 93.60)	0.0180
E/A Mitral (cm/s)	01.57 \pm 00.56	01.96 \pm 00.51	0.0003
Doppler tecidual e' septal (cm/s)	10.70 \pm 02.61	13.46 \pm 02.20	<0.0001
Doppler tecidual e' lateral (cm/s)	14.20 (6.58 - 29.20)	18.80 (11.50 - 33.10)	<0.0001
E/e' (cm/s)	6.99 (4.75 - 14.20)	6.38 (3.88 - 11.11)	0.0092
<i>Parâmetros ecocardiográficos pelo 2DST</i>			
Strain atrial esquerdo de reservatório (%)	48.22 \pm 10.62	58.52 \pm 10.70	<0.0001
Strain atrial esquerdo de conduíte (%)	37.26 \pm 09.77	43.79 \pm 10.13	0.0008
Strain atrial esquerdo de contração (%)	11.80 (1.60 - 19.60)	14.30 (5.20 - 27.20)	0.0009
Índice de rigidez do átrio esquerdo (% ⁻¹)	0.14 (0.08 - 0.48)	0.11 (0.06 - 0.23)	<0.0001
Índice de enchimento do átrio esquerdo (cm/s x % ⁻¹)	2.02 \pm 0.63	1.80 \pm 0.39	0.0335
Strain global de pico sistólico longitudinal de VE (%)	19.40 (9.00 - 36.40)	21.9 (18.10 - 27.20)	<0.0001

No grupo DRC, o *strain* atrial esquerdo de reservatório teve correlação negativa com o diâmetro diastólico do VE ($r = -0,28$; $p = 0,038$), índice de massa do VE ($r = -0,48$; $p = 0,0002$) e E/e' ($r = -0,48$; $p = 0,0002$). O *strain* atrial esquerdo de reservatório teve correlação positiva com com e' lateral ($r = 0,46$; $p = 0,0004$), e' septal ($r = 0,34$; $p = 0,01$) e e' médio ($r = 0,49$; $p = 0,0001$). O

strain atrial esquerdo de conduíte correlacionou-se negativamente com o diâmetro diastólico do VE ($r = -0,34$; $p = 0,01$), índice de massa do VE ($r = -0,42$; $p = 0,001$) e E/e' ($r = -0,30$; $p = 0,025$). O *strain* atrial esquerdo de conduíte correlacionou-se positivamente com e' lateral ($r = 0,46$; $p = 0,0004$), e' septal ($r = 0,40$; $p = 0,0027$) e e' médio ($r = 0,50$; $p = 0,0001$). O *strain* atrial esquerdo de contração correlacionou-se negativamente com E mitral ($r = -0,28$; $p = 0,037$) e E/e' ($r = -0,33$; $p = 0,014$). O índice de rigidez do átrio esquerdo correlacionou-se negativamente com a altura dos pacientes ($r = 0,32$; $p = 0,018$), e' lateral ($r = -0,57$; $p < 0,0001$), e' septal ($r = -0,32$; $p = 0,018$) e e' médio ($r = -0,56$; $p < 0,0001$). O índice de rigidez do átrio esquerdo correlacionou-se positivamente com o diâmetro diastólico do VE ($r = 0,35$; $p = 0,0088$), índice de massa do VE ($r = 0,50$; $p = 0,0001$), E mitral ($r = 0,35$; $p = 0,0082$), A mitral ($r = 0,29$; $p = 0,034$) e E/e' ($r = 0,83$; $p < 0,0001$). O índice de enchimento do átrio esquerdo teve correlação positiva com o índice de massa do VE ($r = 0,37$; $p = 0,006$), E mitral ($r = 0,70$; $p < 0,0001$) e E/e' ($r = 0,73$; $p < 0,0001$).

6.4. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com o Estágio da DRC

O estágio de DRC apresentou correlação negativa fraca com *strain* atrial esquerdo de reservatório ($r = -0,37$; $p = 0,006$) e *strain* atrial esquerdo de conduíte ($r = -0,28$; $p = 0,0035$). Uma correlação positiva moderada foi detectada entre o estágio da DRC e o índice de rigidez do AE ($r = 0,48$; $p = 0,0002$). O *strain* atrial esquerdo de contração, o índice de enchimento do AE e

o *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo não se correlacionaram com o estágio da DRC.

6.5. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com o Índice de Massa do VE na DRC

Pacientes com DRC com índice de massa do VE > percentil 95 (P95) apresentaram menores valores de *strain* atrial esquerdo de reservatório e *strain* atrial esquerdo de conduíte, além de maior índice de rigidez e índice de enchimento. O *strain* atrial esquerdo de contração e o *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo foram semelhantes entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2- Ecocardiograma pelo 2DST: pacientes com DRC com hipertrofia de VE vs. Pacientes com DRC sem hipertrofia de VE. P95: percentil 95. Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo)

2DST ecocardiograma	Índice de massa do VE \leq P95 (n=31)	Índice de massa do VE $>$ P95 (n=24)	Valor p
<i>Strain</i> atrial esquerdo de reservatório (%)	52.99 \pm 9.52	42.05 \pm 8.74	<0.0001
<i>Strain</i> atrial esquerdo de conduíte (%)	41 \pm 9.63	32.43 \pm 7.74	0.0005
<i>Strain</i> atrial esquerdo de contração (%)	12.5 (4.2 – 19.6)	9.3 (1.6 – 16.2)	0.1144
Índice de rigidez do átrio esquerdo (% ⁻¹)	0.13 (0.08 – 0.23)	0.23 (0.11 – 0.48)	<0.0001
Índice de enchimento do átrio esquerdo (cm/s x % ⁻¹)	1.74 \pm 0.47	2.39 \pm 0.63	0.0001
<i>Strain</i> global de pico sistólico longitudinal de VE (%)	19.4 (15.2 – 36.4)	19.35 (9 – 27.5)	0.4152

6.6. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com a geometria do VE no grupo DRC

Pacientes com DRC e com hipertrofia concêntrica apresentaram menor *strain* atrial esquerdo de reservatório, maiores índices de rigidez do átrio esquerdo e índice de enchimento do átrio esquerdo do que pacientes com DRC

com geometria normal do VE ou remodelamento concêntrico. O *strain* atrial esquerdo de conduíte foi menor nos pacientes com DRC com hipertrofia concêntrica, em comparação aos pacientes com geometria normal do VE (Tabela 3).

Tabela 3- Ecocardiograma pelo 2DST: *Strain* atrial esquerdo e *Strain* global pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo de acordo com geometria de VE. VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo. Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são representadas por média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo). Diferentes letras minúsculas indicam diferenças significativas, no nível de 5%, entre os grupos

Ecocardiograma pelo 2DST	Geometria do VE			
	Normal (n=14)	Remodelamento Concêntrico (n=17)	Hipertrofia Concêntrica (n=18)	Hipertrofia Excêntrica (n=6)
<i>Strain</i> atrial esquerdo de reservatório (%)	54.36 \pm 8.6 a	51.86 \pm 10.34 a	40.97 \pm 9.53 b	45.32 \pm 5.05 ab
<i>Strain</i> atrial esquerdo de conduíte (%)	41.89 \pm 9.32 a	40.27 \pm 10.1 ab	32.23 \pm 8.59 b	33.03 \pm 4.93 ab
<i>Strain</i> atrial esquerdo de contração (%)	13.05 (4.2 – 19.6) a	12.2 (4.2 – 19.4) a	6.75 (1.6 – 16.2) a	13 (5.2 – 16) a
Índice de rigidez do AE (%⁻¹)	0.12 (0.08 – 0.23) a	0.13 (0.08 – 0.19) a	0.23 (0.11 – 0.48) b	0.17 (0.12 – 0.37) ab
Índice de enchimento do AE (cm/s x %⁻¹)	1.73 \pm 0.49 a	1.74 \pm 0.46 a	2.43 \pm 0.59 b	2.25 \pm 0.78 ab
<i>Strain</i> global pico sistólico longitudinal VE (%)	19.65 (17.1 – 36.4) a	19 (15.2 – 26.9) a	19.35 (9 – 27.5) a	19.9 (15.4 – 24.2) a

6.7. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com o controle da pressão arterial no grupo DRC

Pacientes com DRC com hipertensão não controlada apresentaram menor *strain* atrial esquerdo de reservatório e de conduíte. O *strain* global de pico sistólico longitudinal do ventrículo esquerdo também foi reduzido no grupo com hipertensão não controlada (Tabela 4).

Tabela 4- Ecocardiograma pelo 2DST: Pacientes DRC sem hipertensão / hipertensão controlada vs. Pacientes DRC com hipertensão não controlada. Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são representadas como média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo)

Ecocardiograma pelo 2DST	Não hipertensos/ Hipertensão controlada (n=40)	Hipertensão não controlada (n=15)	Valor p
<i>Strain</i> atrial esquerdo de reservatório (%)	50.6 \pm 9.7	41.9 \pm 10.6	0.0055
<i>Strain</i> atrial esquerdo de conduíte (%)	38.30 (22.3 – 63.60)	32.00 (11.60 – 48.20)	0.0190
<i>Strain</i> atrial esquerdo de contração (%)	12.10 (1.60 – 19.40)	10.00 (3.00 – 19.60)	0.3304
Índice de rigidez do AE (% ⁻¹)	0.14 (0.08 – 0.28)	0.15 (0.10 – 0.48)	0.1695
Índice de enchimento do AE (cm/s x % ⁻¹)	1.93 \pm 0.57	2.27 \pm 0.72	0.1093
<i>Strain</i> global de pico sistólico longitudinal de VE (%)	19.85 (15.20 – 36.40)	18.80 (9.00 – 24.20)	0.0482

6.8. Parâmetros Ecocardiográficos pelo 2DST de acordo com achados laboratoriais na DRC

As correlações entre os parâmetros de *strain* atrial esquerdo e os parâmetros laboratoriais analisados não foram significativas (Tabela 5).

Tabela 5- Ecocardiograma pelo 2DST: Correlação entre parâmetros do *strain* atrial esquerdo em pacientes com DRC x parâmetros laboratoriais. Ht: hematócrito; PTH hormônio paratireoidiano. São apresentados os valores do coeficiente de correlação de Spearman e o valor de p entre parênteses

<i>Ecocardiograma pelo 2DST</i>	<i>Ht (%)</i>	<i>PTH (pg/ml)</i>	<i>Fosfato (mg/dl)</i>
<i>Strain</i> global pico sistólico longitudinal VE (%)	0.17 (0.2220)	-0.06 (0.6599)	0.06 (0.6881)
<i>Strain</i> atrial esquerdo de reservatório (%)	0.20 (0.1535)	-0.23 (0.0967)	-0.04 (0.7923)
<i>Strain</i> atrial esquerdo de conduíte (%)	0.09 (0.5151)	-0.15 (0.2847)	-0.01 (0.9223)
<i>Strain</i> atrial esquerdo de contração (%)	0.26 (0.0547)	-0.20 (0.1483)	-0.08 (0.5453)
Índice de rigidez do átrio esquerdo (% ⁻¹)	-0.18 (0.1771)	0.27 (0.0505)	0.15 (0.2862)
Índice de enchimento do átrio esquerdo (cm/s x % ⁻¹)	-0.11 (0.4197)	0.24 (0.0845)	0.24 (0.0773)

6.9. Comparações Pacientes com DRC não Dialíticos e Dialíticos

Os pacientes com DRC não dialíticos e dialíticos foram semelhantes quanto à idade ($10,6 \pm 4,1$ anos vs. $8,5 \pm 5$ anos; $p = 0,11$) e distribuição de gênero (13M:12F vs 23M:7F; $p = 0,10$). Os pacientes em diálise apresentaram menor peso seco, altura e área de superfície corporal.

Os parâmetros ecocardiográficos convencionais e 2DST de pacientes não dialíticos e dialíticos são apresentados na Tabela 6. Os diâmetros do ventrículo esquerdo, índice de massa do VE e E/e' foram maiores entre os pacientes em diálise, enquanto a fração de ejeção do VE e o volume do AE foram semelhantes entre os grupos. O *strain* atrial esquerdo de reservatório foi menor e o índice de rigidez do átrio esquerdo foi maior no grupo diálise.

Tabela 6- Pacientes DRC não dialíticos vs. dialíticos: dados demográficos, parâmetros ecocardiográficos convencionais e 2DST. DDVD: diâmetro diastólico de ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; P95: percentil 95; ERP: espessura relativa de parede; Negrito indica $p < 0.05$; variáveis contínuas são expressas como média \pm desvios-padrão ou mediana (mínimo – máximo)

<i>Dados demográficos</i>	<i>Não-Diálise (n=25)</i>	<i>Diálise (n=30)</i>	<i>Valor p</i>
Idade (anos)	10.6 \pm 4.1	8.5 \pm 5	0.1100
Gênero (masculino)	13 (52.00%)	23 (76.67%)	0.1029
Peso seco (kg)	31.00 (14.50 – 100.00)	18.05 (05.00 – 73.00)	0.0075
Altura (m)	01.04 (01.00 – 01.85)	01.11 (00.66 – 01.67)	0.0026
ASC (m ²)	01.12 \pm 00.39	00.85 \pm 00.41	0.0046
Frequência cardíaca (bpm)	100 \pm 13	105 \pm 14	0.1800
<i>Parâmetros ecocardiográficos convencionais</i>			
DDVD (mm/m ²)	14.89 (10.7 – 43.43)	20.48 (11.76 – 39.33)	0.0007
DDVE (mm/m ²)	32.73 (22.33 – 81.71)	46.48 (21.08 – 70)	0.0070
DSVE (mm/m ²)	20.47 (15.27 – 50.57)	27.76 (12.97 – 45.95)	0.0043
FE VE (%)	66.35 \pm 6.48	66.97 \pm 5.51	0.7082
Septo (mm/m ²)	7.19 (4.55 – 17.71)	9.03 (4.58 – 19.33)	0.0016
Parede posterior VE (mm/m ²)	7.19 (4.6 – 17.14)	9.18 (4.58 – 17.33)	0.0014
Índice de massa VE (g/m ^{2.7})	32.37 (17.72 – 54.1)	51.6 (21.58 – 108.39)	<0.0001
Frequência de indivíduos com IMVE > P95	6 (24.00%)	18 (60.00%)	0.0160
Espessura relativa de parede (ERP)	0.43 (0.31 – 0.64)	0.46 (0.25 – 0.63)	0.2452
Frequência de indivíduos com RWT > 0.42	14 (56.00%)	21 (70.00%)	0.4276
Diâmetro AE (mm/m ²)	22.55 (12.09 – 58)	25.77 (14.31 – 47.37)	0.0654
Volume AE (ml/m ²)	16.18 (9.15 – 28.57)	13 (9.13 – 24)	0.1369
E Mitral (cm/s)	92.98 \pm 16.51	92.64 \pm 25.16	0.9524
A Mitral (cm/s)	55.1 (27.6 – 102)	64.45 (36.9 – 142)	0.0006
E/A Mitral (cm/s)	1.87 \pm 0.59	1.33 \pm 0.41	0.0003
Doppler tecidual e' septal (cm/s)	11.99 \pm 2.25	9.63 \pm 2.42	0.0004
Doppler tecidual e' lateral (cm/s)	16.66 \pm 3.61	13.11 \pm 3.58	0.0006
E/e' (cm/s)	6.3 (4.75 – 9.54)	7.89 (5.47 – 14.2)	0.0007
<i>Parâmetros ecocardiográficos pelo 2DST</i>			
Strain atrial esquerdo de reservatório (%)	52.24 \pm 9.58	44.87 \pm 10.42	0.0086
Strain atrial esquerdo de conduíte (%)	40.0 \pm 9.82	34.96 \pm 9.26	0.0563
Strain atrial esquerdo de contração (%)	12.2 (4.2 – 19.6)	9.8 (1.6 – 17.5)	0.1281
Índice de rigidez do átrio esquerdo (% ⁻¹)	0.13 \pm 0.05	0.2 \pm 0.08	0.0005
Índice de enchimento do átrio esquerdo (cm/s x % ⁻¹)	1.86 \pm 0.55	2.15 \pm 0.66	0.0766
Strain global de pico sistólico longitudinal de VE (%)	19.4 (16.1 – 26.9)	19.35 (9 – 36.4)	0.7738

6.10. Comparações entre Pacientes em Diálise Peritoneal e Hemodiálise

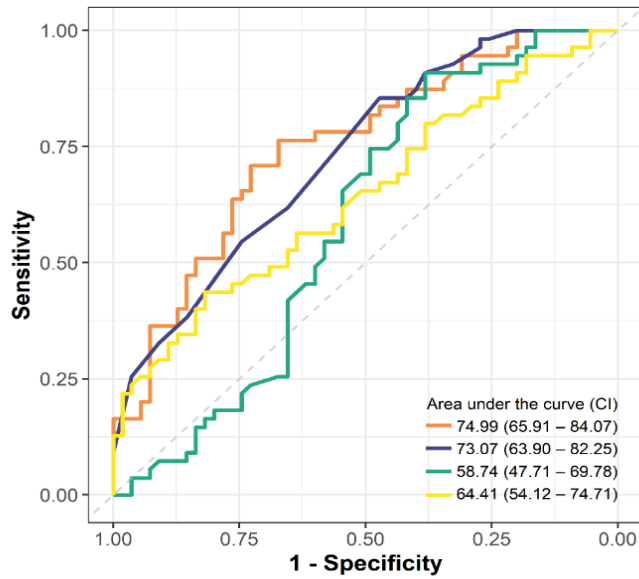
Os parâmetros de strain atrial esquerdo não foram diferentes comparando pacientes em diálise peritoneal e em hemodiálise (Tabela 7).

Tabela 7- Diálise Peritoneal vs. Hemodiálise: parâmetros ecocardiográficos pelo 2DST

<i>Parâmetros de strain</i>	<i>Peritoneal (n=14)</i>	<i>Hemodiálise (n=16)</i>	<i>Valor p</i>
<i>Strain</i> global de pico sistólico longitudinal de VE (%)	21.20±6.47	19.55±2.83	0.3894
<i>Strain</i> atrial esquerdo de reservatório (%)	41.36±10.41	47.94±9.72	0.0859
<i>Strain</i> atrial esquerdo de conduíte (%)	31.63±9.24	37.88±8.52	0.0661
<i>Strain</i> atrial esquerdo de contração (%)	8.40 (4.50 – 16.00)	12.15 (1.60 – 17.50)	0.9834
Índice de rigidez de AE (% ⁻¹)	0.21 (0.11 – 0.48)	0.18 (0.10 – 0.28)	0.3816
Índice de enchimento de AE (cm/s x % ⁻¹)	2.29 (1.25 – 2.95)	2.14 (0.88 – 3.33)	0.6100

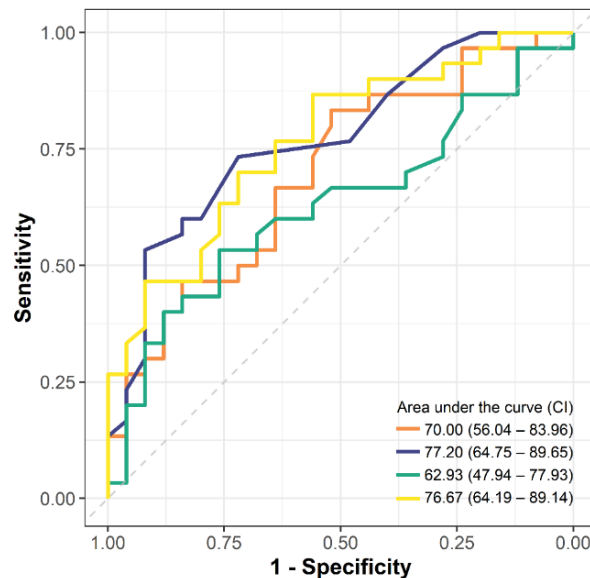
6.11. Curvas Receiver Operating Characteristic (ROC)

A melhor acurácia na identificação de pacientes com DRC foi obtida com o *strain* atrial esquerdo de reservatório: área sob a curva (AUC) = 0,75 (0,66 – 0,84); valor de corte ótimo de 52,3%; especificidade de 72,73% e sensibilidade de 74,55% (Figura 3). Em relação à acurácia na diferenciação de pacientes com DRC dialíticos e não dialíticos, o melhor parâmetro foi o índice de rigidez do AE: AUC = 0,77 (0,65 – 0,90); valor de corte ótimo de 0,15 %⁻¹; especificidade de 84% e sensibilidade de 67% (Figura 4).



— LA longitudinal reservoir strain — LA stiffness index — LA filling index — E/e'

Figura 3- Curvas *Receiver operating characteristic* mostrando a acurácia de cada parâmetro de avaliação da função diastólica na diferenciação entre pacientes com DRC dos controles. AE: átrio esquerdo



— LA longitudinal reservoir strain — LA stiffness index — LA filling index — E/e'

Figura 4- Curva *Receiver operating characteristic* mostrando acurácia de cada parâmetro de avaliação de função diastólica na diferenciação entre pacientes DRC em diálise dos não-diálise. AE

6.12. Variabilidade Intra e Interobservador

Obteve-se CCI adequado ($> 0,80$) para todos os parâmetros ecocardiográficos do 2DST para variabilidade intra e interobservador, exceto para o *strain* atrial esquerdo de contração (CCI = 0,61 para variabilidade interobservador) (Tabela 8).

Tabela 8- Variabilidade intra e inter-observador dos parâmetros ecocardiográficos pelo 2DST. CCI: coeficiente de correlação intraclassa

Parâmetros	Teste intra-observador		Teste inter-observador	
	ICC (IC)	Valor p	ICC (IC)	Valor p
<i>Strain</i> atrial esquerdo de reservatório (%)	0.99 (0.98 – 1.00)	<0.0001	0.83 (0.57 – 0.93)	<0.0001
<i>Strain</i> atrial esquerdo de conduíte (%)	0.99 (0.98 – 1.00)	<0.0001	0.87 (0.67 – 0.95)	<0.0001
<i>Strain</i> atrial esquerdo de contração (%)	0.92 (0.81 – 0.97)	<0.0001	0.61 (0.03 – 0.84)	<0.0001
<i>Strain</i> global de pico sistólico longitudinal de VE (%)	0.98 (0.94 – 0.99)	<0.0001	0.89 (0.74 – 0.96)	<0.0001

7. DISCUSSÃO

O presente estudo se destaca pela detecção do comprometimento subclínico do *strain* atrial esquerdo em pacientes pediátricos com DRC em diferentes estágios da doença, com grande viabilidade e reprodutibilidade. Foi possível demonstrar correlações significativas entre o *strain* atrial esquerdo e os parâmetros ecocardiográficos diastólicos convencionais, bem como a acurácia superior do *strain* atrial esquerdo em diferenciar pacientes com DRC de controles saudáveis e pacientes dialíticos de pacientes não dialíticos.

Assim como nosso estudo, trabalhos anteriores com Doppler tecidual sugeriram parâmetros diastólicos do VE prejudicados no início da progressão da DRC pediátrica, com os piores valores sendo registrados em pacientes em diálise de manutenção⁴⁴. No entanto, apenas um paciente com DRC em nosso estudo apresentou E/e' média maior que 14, um dos principais marcadores não invasivos de disfunção diastólica em pacientes com fração de ejeção preservada, de acordo com as diretrizes da ASE⁴³.

Há evidências crescentes de que os algoritmos atuais para avaliação da disfunção diastólica em adultos não são tão confiáveis em populações pediátricas. De fato, em crianças com vários tipos de cardiomiopatias, os critérios para disfunção diastólica foram discrepantes na maioria dos pacientes e metade deles apresentou valores de E/e' dentro da faixa de normalidade para a idade^{45,46}. Não surpreendentemente, E/e' mostrou acurácia inferior em diferenciar nossos pacientes pediátricos com DRC de controles (AUC = 0,64), quando comparados ao *strain* atrial esquerdo de reservatório (AUC = 0,75) e ao índice de rigidez do átrio esquerdo (AUC = 0,73). Em consonância com o estudo de Morris *et al*, nossos dados

favorecem o *strain* atrial esquerdo de reservatório e o índice de rigidez do átrio esquerdo como parâmetros diastólicos aditivos, o que pode melhorar a precisão da relação E/e' quando aplicado em população pediátrica⁴⁷.

Apesar da redução significativa do *strain* atrial esquerdo de reservatório, o volume do AE indexado em nossa população DRC pediátrica e no grupo controle foram semelhantes. De fato, as alterações do *strain* atrial esquerdo de reservatório recentemente demonstraram preceder o aumento do volume do AE, classicamente conhecido como um marco da disfunção diastólica⁴⁸. Estudos em pacientes adultos com DRC mostraram uma correlação inversa entre o *strain* atrial esquerdo e a pressão média de pulmonar obtida por cateterismo, independentemente do volume do AE²². Nakanishi *et al* levantaram a hipótese de diferentes mecanismos subjacentes que podem estar implicados no comprometimento da função do AE na DRC, com volume do AE ainda normal: estado inflamatório crônico, fibrose do miocárdio do AE induzida pela ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulação simpática e estresse oxidativo²⁰.

Há poucos dados publicados sobre a função diastólica de pacientes pediátricos com DRC nos diferentes estágios da doença. Em nosso estudo, o estágio da DRC correlacionou-se negativamente com o *strain* atrial esquerdo de reservatório e positivamente com o índice de rigidez do AE, sugerindo que esses novos parâmetros podem refletir a progressão da doença renal e a deterioração da função diastólica, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca clínica. Nossos achados são consistentes com os de Gan *et al*. Os autores demonstraram o valor prognóstico do *strain* atrial

esquerdo de reservatório como preditor independente de progressão da disfunção renal em pacientes adultos com DRC estágio 3/4, sem história cardíaca prévia e função renal estável²⁰.

Embora nossos pacientes com DRC com e sem índice de massa do VE > percentil 95 tenha apresentado deformação sistólica do VE semelhante, o comprometimento do *strain* atrial esquerdo foi significativamente associado à hipertrofia do VE. Além disso, pacientes com DRC com hipertrofia concêntrica apresentaram menor *strain* atrial esquerdo de reservatório, maior índice de rigidez do átrio esquerdo e índice de enchimento do átrio esquerdo do que pacientes com DRC com geometria normal do VE ou remodelação concêntrica. Essa informação parece clinicamente relevante, uma vez que a hipertrofia do VE é o indicador mais importante de risco cardiovascular na população com DRC e padrões anormais da geometria do VE afetam negativamente o prognóstico^{49,50,51}.

A hipertensão não controlada nos pacientes com DRC foi frequente (27,3%), e associada a menor *strain* atrial esquerdo de reservatório e maior índice de rigidez do átrio esquerdo. Esses achados podem impactar no prognóstico futuro, uma vez que um estudo recente de Zhao *et al* demonstrou que o índice de rigidez do átrio esquerdo precede a hipertrofia do VE, além de ser correlacionado de forma independente com lesão de órgão-alvo individual em pacientes adultos com hipertensão⁵².

Embora a diálise tenha sido previamente associada à disfunção sistólica subclínica⁸, os valores do *strain* global de pico sistólico longitudinal de ventrículo esquerdo foram semelhantes, comparando nossos pacientes pediátricos com DRC dialíticos e não dialíticos. Por outro lado, o *strain* atrial

esquerdo de reservatório e o índice de rigidez foram prejudicados no grupo de diálise, sugerindo que o envolvimento diastólico pode preceder o comprometimento sistólico em crianças. A rápida remoção de líquidos e a hipotensão intradialítica durante a hemodiálise, levando à isquemia e disfunção miocárdica (atordoamento miocárdico), podem contribuir para o comprometimento diastólico do VE⁵³. Em uma pequena coorte de pacientes pediátricos com DRC, Doan *et al* também documentaram a disfunção diastólica subclínica avaliando a deformação do AE antes, durante e após as sessões de hemodiálise. Os autores descreveram redução significativa do *strain* atrial esquerdo no meio da diálise, com retorno aos valores basais pós-diálise⁵⁴.

Por fim, o índice de rigidez do átrio esquerdo apresentou a melhor acurácia em diferenciar pacientes DRC em diálise de pacientes DRC não dialíticos, favorecendo-o como um parâmetro diastólico útil em crianças em terapia renal substitutiva.

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Possíveis limitações incluem o pequeno número de pacientes avaliados e o caráter de centro único do estudo, o que pode impedir generalizações das conclusões para populações maiores.

Os pacientes em diálise foram examinados mais próximos do seu peso seco clinicamente estimado, uma vez que não avaliamos objetivamente a volemia.

Não incluímos os níveis séricos de pró-Peptídeo Natriurético Cerebral (pró-BNP) ou mediadores de inflamação no presente estudo, uma vez que não são solicitados rotineiramente pelos médicos em nossos ambulatórios. Esses exames poderiam ter ajudado a detectar comprometimento miocárdico subclínico.

Os níveis de hematócrito, PTH e de fósforo não mostraram correlação com *strain* atrial esquerdo no presente estudo, ainda que a literatura já tenha documentado contribuição da alteração desses parâmetros laboratoriais para o desenvolvimento de disfunção diastólica. É possível que em populações maiores essas correlações se mostrassem significativas.

Embora a hemodiálise geralmente esteja associada a maior comprometimento cardiovascular do que a diálise peritoneal⁵³, não encontramos diferença significativa dos parâmetros de *strain* atrial esquerdo entre esses dois tipos de terapia renal substitutiva, talvez devido ao pequeno tamanho da amostra em cada grupo de pacientes.

9. CONCLUSÕES

-
- a) A avaliação do *strain* atrial esquerdo pela técnica de *speckle-tracking* bidimensional de pacientes pediátricos com DRC e de controles saudáveis mostrou-se factível e reprodutível, favorecendo sua incorporação à avaliação ecocardiográfica rotineira. Os pacientes com DRC apresentaram significativo comprometimento de todos os parâmetros de *strain* atrial esquerdo, em comparação com os controles saudáveis;
- b) Os parâmetros de *strain* atrial esquerdo, avaliados pela técnica de *speckle-tracking* bidimensional, mostraram correlação significativa com medidas ecocardiográficas convencionais de avaliação da disfunção diastólica em pacientes pediátricos com DRC. No entanto, o *strain* atrial esquerdo de reservatório e o índice de rigidez do átrio esquerdo apresentaram melhor acurácia do que a relação E/e' na identificação de disfunção diastólica na população pediátrica com DRC;
- c) O comprometimento do *strain* atrial esquerdo foi maior entre os pacientes com DRC dialítica, em comparação com os pacientes não dialíticos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A avaliação ecocardiográfica longitudinal do *strain* atrial esquerdo em pacientes pediátricos com DRC pode revelar os efeitos dessa patologia na saúde cardiovascular ao longo do desenvolvimento infantil. Estudos prospectivos deverão ser conduzidos, com o intuito de revelar o impacto do diagnóstico precoce de disfunção diastólica subclínica para o prognóstico dessa população em vida adulta.

Anexo A – Parecer Consubstanciado do Comitê em Ética e Pesquisa - HC-FMUSP – São Paulo, 1991-2020.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ¿Estudo ecocardiográfico da deformação atrial esquerda pela técnica de speckle-tracking bidimensional em pacientes pediátricos com doença renal crônica¿

Pesquisador: Gabriela Nunes Leal

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 00452818.6.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.079.837

Apresentação do Projeto:

Estudo ecocardiográfico da deformação atrial esquerda pela técnica de speckle-tracking bidimensional em pacientes pediátricos com doença renal crônica; os autores do projeto encaminham retificação dos termos de consentimento conforme solicitado em parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar a deformação atrial esquerda de pacientes pediátricos com doença renal crônica através da técnica ecocardiográfica de speckle-tracking bidimensional (2D-STE).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já descritos anteriormente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já avallado anteriormente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Autores fazem as alterações solicitadas.

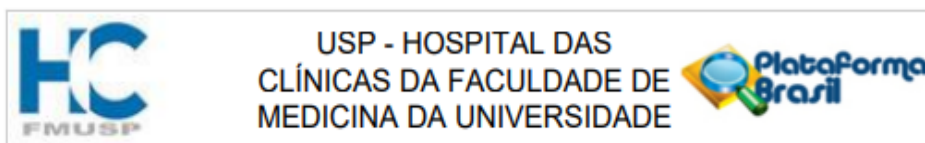
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Correções adequadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto

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



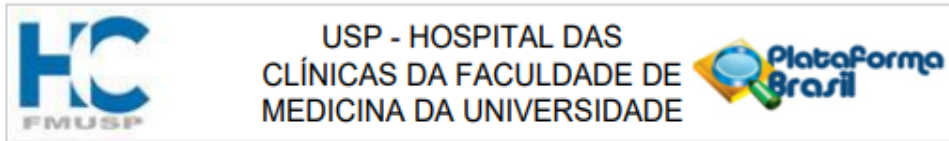
Continuação do Parecer: 3.079.837

conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1201157.pdf	07/12/2018 10:34:47		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_resposta_parecer.pdf	07/12/2018 10:34:12	Juliana Caires de Oliveira Achilli Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_pacientes_corrigido.docx	12/11/2018 12:15:00	Gabriela Nunes Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_controles_corrigido.docx	12/11/2018 12:14:54	Gabriela Nunes Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_CONTROLE_12_18anos.docx	12/11/2018 12:14:46	Gabriela Nunes Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_12_18anos.docx	12/11/2018 12:14:41	Gabriela Nunes Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_7a11anos_controle.doc	12/11/2018 12:14:36	Gabriela Nunes Leal	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Assentimento_7a11anos.doc	12/11/2018 12:14:30	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_parecer.pdf	22/10/2018 16:52:03	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto.doc	05/10/2018 13:47:46	Gabriela Nunes Leal	Aceito

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



Continuação do Parecer: 3.079.837

Investigador	Projeto.doc	05/10/2018 13:47:46	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	SGP_GabrielaLeal.pdf	05/10/2018 13:44:02	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	exequibilidade_Nefrologia.PDF	05/10/2018 13:43:54	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	exequibilidade_Ecocardiografia.pdf	05/10/2018 13:43:46	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	05/10/2018 13:43:32	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_mestrado.PDF	05/10/2018 13:43:25	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_executante_outra_instituicao.PDF	05/10/2018 13:43:17	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Declaração de Pesquisadores	carta_custos.PDF	05/10/2018 13:43:12	Gabriela Nunes Leal	Aceito
Folha de Rosto	FR_GABRIELA.pdf	05/10/2018 11:42:45	Gabriela Nunes Leal	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 13 de Dezembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

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

12. REFERÊNCIAS

1. Kirsztajn GM, Filho NS, Draibe SA, Netto MVP, Thomé FS, Souza E, Bastos MG. Leitura rápida do KDIGO 2012: Diretrizes para avaliação e manejo da doença renal crônica na prática clínica. *J Bras Nefrol.* 2014;36(1):63-73.
2. Rumman RK, Ramroop R, Chanchlani R, Ghany M, Hebert D, Harvey EA, Parekh RS, Mertens L, Grattan M. Longitudinal assessment of myocardial function in childhood chronic kidney disease, during dialysis, and following kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1401-10.
3. Schaefer F, Doyon A, Azukaitis K, Bayazit A, Canpolat N, Duzova A, Niemirska A, Sözeri B, Thurn D, Anarat A, Ranchin B, Litwin M, Caliskan S, Candan C, Baskin E, Yilmaz E, Mir S, Kirchner M, Sander A, Haffner D, Melk A, Wühl E, Shroff R, Querfeld U; 4C Study Consortium. Cardiovascular Phenotypes in Children with CKD: The 4C Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):19-28.
4. Rinat C, Becker-Cohen R, Nir A, Feinstein S, Shemesh D, Algur N, Shalom EB, Farber B, Frishberg Y. A comprehensive study of cardiovascular risk factors, cardiac function and vascular disease in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):785-93.
5. van Huis M, Schoenmaker NJ, Groothoff JW, van der Lee JH, van Dyk M, Gewillig M, Koster L, Tanke R, Liliën M, Blom NA, Mertens L, Kuipers IM. Impaired longitudinal deformation measured by speckle-tracking echocardiography in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(9):1499-508.
6. Hothi DK, Rees L, McIntyre CW, Marek J. Hemodialysis-Induced Acute Myocardial Dyssynchronous Impairment in Children. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(1-2):83-92.
7. Tanasa A, Burlacu A, Popa C, Kanbay M, Brinza C, Macovei L, Crisan-Dabija R, Adrian Covic A. A Systematic Review on the Correlations between Left Atrial Strain and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):671.
8. Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, Tang WH. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management considerations. *Int J Cardiol.* 2017;232:12-23.
9. Rinat C, Becker-Cohen R, Nir A, Feinstein S, Algur N, Ben-Shalom E, Farber B, Frishberg Y. B-type natriuretic peptides are reliable markers of cardiac strain in CKD pediatric patients. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(4):617-25.

10. Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease in Children. *Semin Nephrol.* 2021 Sep;41(5):434-438.
11. Gimpel C, Jung BA, Jung S, Brado J, Schwendinger D, Burkhardt B, Pohl M, Odening KE, Geiger J, Arnold R. Magnetic resonance tissue phase mapping demonstrates altered left ventricular diastolic function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Radiol.* 2017;47(2):169-177.
12. Buggy J, Hoit BD. Left atrial strain: measurement and clinical application. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33(5):479-85.
13. Hope KD, Wang Y, Banerjee MM, Montero AE, Pandian NG, Banerjee A. Left atrial mechanics in children: insights from new applications of strain imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):57-65.
14. Sulemane S, Panoulas VF, Bratsas A, Grapsa J, Brown EA, Nihoyannopoulos P. Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33(5):687-98.
15. Cameli M, Mandoli GE, Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017;22(1):123-31.
16. Jimbo S, Noto N, Okuma H, Kato M, Komori A, Ayusawa M, Morioka I. Normal reference values for left atrial strains and strain rates in school children assessed using two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Heart Vessels.* 2020;35(9):1270-80.
17. Bytyçi I, Dini FL, Bajraktari A, Pugliese NR, D'Agostino A, Bajraktari G, Lindqvist P, Henein MY. Speckle Tracking-Derived Left Atrial Stiffness Predicts Clinical Outcome in Heart Failure Patients with Reduced to Mid-Range Ejection Fraction. *J Clin Med.* 2020;9(5):1244.
18. Hensen LCR, Goossens K, Delgado V, Rotmans JI, Jukema JW, Bax JJ. Prognostic Implications of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Predialysis and Dialysis Patients. *Am J Cardiol.* 2017;120(3):500-4.
19. Malatesta-Muncher R, Wansapura J, Taylor M, Lindquist D, Hor K, Mitsnefes M. Early cardiac dysfunction in pediatric patients on maintenance dialysis and post kidney transplant. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(7):1157-64.
20. Nakanishi K, Jin Z, Russo C, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Tugcu A, Sacco RL, Di Tullio MR. Association of chronic kidney disease with impaired left atrial reservoir function: A community-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(4):392-8.

21. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, Mondillo S. Left Atrial Deformation Analysis by Speckle Tracking Echocardiography for Prediction of Cardiovascular Outcomes. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):264-9.
22. Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Yilmaz H, Demir I. Evaluation of left atrial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in end-stage renal disease patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiol Pol.* 2013;71(4):341-51.
23. Hewing B, Dehn AM, Staeck O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, Baumann G, Dreger H, Budde K, Halleck F. Improved Left Ventricular Structure and Function After Successful Kidney Transplantation. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):701-9.
24. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, Beussink L, Freed BH, Shah SJ. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):103-12.
25. Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, French JK, Xuan W, Abhayaratna W, Thomas L. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):359-67.
26. Gan GCH, Ferkh A, Boyd A, Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(1):29-46.
27. Badano LP, Kholia TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600.
28. Aksu U, Aksu D, Gulcu O, Kalkan K, Topcu S, Aksakal E, Aksakal E, Sevimli S, Tanboga IH. The effect of dialysis type on left atrial functions in patients with end-stage renal failure: A propensity score-matched analysis. *Echocardiography.* 2018;35(3):308-13.
29. Hoit BD. Assessment of Left Atrial Function by Echocardiography: Novel Insights. *Curr Cardiol Rep.* 2018 Aug 27;20(10):96.

30. Gan GCH, Bhat A, Chen HHL, Gu KH, Fernandez F, Kadappu KK, Byth K, Eshoo S, Thomas L. Left Atrial Reservoir Strain by Speckle Tracking Echocardiography: Association With Exercise Capacity in Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(1)
31. Huynh QL, Kalam K, Iannaccone A, Negishi K, Thomas L, Marwick TH. Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Dec;28(12):1428-1433
32. Calleja AM, Rakowski H, Williams LKMBBS, Jamorski MRDCS, Chan CT, Carasso S. Left atrial and ventricular systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with end-stage renal disease. *Echocardiography.* 2016; 33(10):1495-503.
33. Gan GCH, Bhat A, Kadappu KK, Fernandez F, Gu KH. Usefulness of Left Atrial Strain to Predict End Stage Renal Failure in Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol.* 2021;151:105-13.
34. Braunauer K, Düngen HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, Huang F, Marquez E, Tadic M, Osmanoglou E, Edelmann F, Tschöpe C, Boldt LH, Pieske B, Pieske-Kraigher E, Morris DA. Potential usefulness and clinical relevance of a novel left atrial filling index to estimate left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(3):260-9.
35. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978; 93(1):62-6.
36. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood, 8th ed, Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 2015. p.293.
37. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB (2018) Diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2017 clinical practice guideline update. *Ann Intern Med*168:422–430
38. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3).

-
39. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2013; 3:1-150.
 40. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Younoszai AK, Lai WW, Geva T. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American society of echocardiography pediatric and congenital heart disease council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-95.
 41. Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(6):709-14.
 42. Mor-Avi V, Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL (2011) 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. *J Am Soc Echocardiogr* 24:277–313.
 43. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Apr;29(4):277-314.
 44. Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 65: 1461–1466, 2004.
 45. Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Interpretation of left ventricular diastolic dysfunction in children with cardiomyopathy by echocardiography: problems and limitations. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):254-61.
 46. Sabatino J, Di Salvo G, Prota C, Bucciarelli V, Josen M, Paredes J, Borrelli N, Sirico D, Prasad S, Indolfi C, Fraisse A, Daubeney PEF. Left Atrial Strain to Identify Diastolic Dysfunction in Children with Cardiomyopathies. *J Clin Med*. 2019 Aug 17;8(8):1243.
 47. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, Marquez E, Krisper M, Lindhorst R, Osmanoglou E, Boldt

- LH, Blaschke F, Haverkamp W, Tschöpe C, Edelmann F, Pieske B, Pieske-Kraigher E. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1405-1415.
48. Gan GCH, Kadappu KK, Bhat A, Fernandez F, Gu KH, Cai L, Byth K, Eshoo S, Thomas L. Left Atrial Strain Is the Best Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021 Feb;34(2):166-175.
49. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, Rizzoni G, Mehls O, de Simone G, Schaefer F; ESCAPE Trial Group. Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jan;17(1):218-26.
50. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, Benjamin EJ, Vasan RS: The natural history of left ventricular geometry in the community: Clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging* 7: 870–878, 2014.
51. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, Zaug MF, Burger HU, Drueke TB: Left ventricular geometry predicts cardiovascular outcomes associated with anemia correction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 20: 2651–2660, 2009.
52. Zhao Y, Sun Q, Han J, Lu Y, Zhang Y, Song W, Cheng Y, Cong T, Liu Y, Jiang Y. Left atrial stiffness index as a marker of early target organ damage in hypertension. *Hypertens Res*. 2021 Mar;44(3):299-309.
53. Shroff R. Reducing the burden of cardiovascular disease in children with chronic kidney disease: prevention vs. damage limitation. *Pediatr Nephrol*. 2021 Aug;36(8):2537-2544.
54. Doan TT, Srivaths P, Liu A, Kevin Wilkes J, Idrovo A, Akcan-Arikan A, Swartz S, Geer J, Altman CA, Ayres NA, Loar RW, Pignatelli R. Left ventricular strain and left atrial strain are impaired during hemodialysis in children. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Dec;37(12):3489-3497.