

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA

GUSTAVO NISHIDA

**Avaliação ecocardiográfica do *strain* bidimensional do átrio esquerdo:
correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e
pré-contração atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária
com fração de ejeção preservada**

São Paulo

2023

GUSTAVO NISHIDA

**Avaliação ecocardiográfica do *strain* bidimensional do átrio esquerdo:
correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e
pré-contração atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária
com fração de ejeção preservada**

Versão original

Tese apresentada à Comissão de Pós-Graduação do 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. Jorge Eduardo Assef

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Nishida, Gustavo

Avaliação ecocardiográfica do *strain* bidimensional do átrio esquerdo: correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e pré-contração atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária com fração de ejeção preservada / Gustavo Nishida. – São Paulo, 2023.

Tese (doutorado)-Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

Universidade de São Paulo

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

Descritores: 1. Função do Átrio Esquerdo. 2. Diástole. 3. Doença das Coronárias. 4. *Strain* Atrial Esquerdo. 5. *Speckle Tracking*. 6. Pressões de Enchimento do Ventrículo Esquerdo.

USP/IDPC/Biblioteca/123/23

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nishida G. Avaliação ecocardiográfica do *strain* bidimensional do átrio esquerdo: correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e pré-contração atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária com fração de ejeção preservada [doutorado]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo, 2023.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

À minha família, origem, apoio e inspiração permanente da minha vida. Em especial, aos meus pais, Kaoru e Mariko, que me ensinaram o valor do aprendizado contínuo e fizeram esforços incondicionais para possibilitar e estimular meus estudos desde cedo. A admiração, o amor e o respeito pelo exemplo transmitido são infinitos.

À minha esposa, Natasha, pelo companheirismo, suporte, compreensão e motivação perenes nesse processo intenso de aprendizados e desafios.

A todos aqueles que trabalham diariamente para o desenvolvimento da medicina como ciência crítica e de bons valores.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que nos ensinam diariamente sobre saúde, doença e vida, oferecendo oportunidades diversas para rever conceitos e melhorar a prática médica.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), grande referência em saúde cardiovascular, que me acolheu na formação em Cardiologia e Ecocardiografia, possibilitando o exercício dos pilares essenciais de assistência, ensino e pesquisa.

À Universidade de São Paulo, pelo estímulo constante à pesquisa de excelência por meio de seus programas de pós-graduação.

Ao Dr. Jorge Assef, orientador desta tese, de conhecimento, raciocínio lógico e curiosidade científica ímpares, pelo estímulo incessante à realização da pós-graduação, pela disponibilidade, objetividade, generosidade e discussões sempre profícuas durante todo o desenvolvimento do trabalho. Reitero meu respeito e minha gratidão pela oportunidade da caminhada conjunta nessa fase marcante de minha formação.

Ao Dr. Antonio Calvilho, pela dedicação e qualidade singulares na aquisição dos exames ecocardiográficos utilizados nesta tese, pelos estudos desenvolvidos sobre função diastólica e pelas ricas experiências compartilhadas.

À Dra. Andrea Vilela, pela grata participação em minha formação como ecocardiografista e na qualificação desta tese, troca de valiosas experiências, com análises críticas muito oportunas.

À Dra. Vivian Lerner, pela contribuição generosa em minha formação como cardiologista e na qualificação desta tese, com sugestões e considerações essenciais.

Ao Dr. Claudio Fischer, grande referência da ecocardiografia, pelas enriquecedoras análises e discussões na qualificação desta tese.

Aos membros da Banca Julgadora de defesa desta tese, pela disponibilidade e contribuição nessa importante etapa de um processo de grande aprendizado.

Ao Serviço de Cardiologia Invasiva do IDPC pelo apoio na ocasião de realização dos exames utilizados nesta tese, em especial, ao Dr. Sergio Braga.

À Dra. Natasha Santos, pela importante contribuição em revisão de análises ecocardiográficas e pelo suporte para a dedicação necessária a esta tese.

Ao Dr. Felipe Lemos, pela competência, amizade e assistência incondicional no desenvolvimento estatístico do trabalho, que me possibilitou grande aprendizado.

Ao Dr. Fausto Feres, pelo apoio essencial no fomento à pesquisa na gestão do IDPC.

À Dra. Amanda Sousa, presidente da Comissão de Pós-Graduação, pelo importante trabalho para o desenvolvimento científico no IDPC.

A todos os médicos assistentes e membros da seção de Ecocardiografia do IDPC com os quais tenho o privilégio de conviver, compartilhar ideias e aprender continuamente.

Ao Dr. Rodrigo Barretto e ao Dr. David Le Bihan pela participação fundamental em minha formação como ecocardiografista e pelo incentivo na realização da pós-graduação.

À Janeide Alves, secretária da Pós-Graduação, pelo suporte atencioso durante o Doutorado.

À tecnóloga Elaine Maturana, pela gentileza do apoio no manejo das estações de trabalho.

Às instituições de ensino e aos profissionais a ela ligadas que contribuíram em cada etapa desde o início da minha formação médica: Universidade Estadual de Maringá-PR (UEM) e Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP.

“Tenha em mente que tudo o que você aprende na escola é trabalho de muitas gerações. Tudo isso é posto em sua mão como herança. Receba-a, honre-a, acrescente a ela e, um dia, fielmente, deposite-a nas mãos de seus filhos”.

Albert Einstein (*The world as I see it*, 1934)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas da USP. Diretrizes para apresentação de teses e dissertações da USP: Parte IV (Vancouver); Vania Martins de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. 3a ed. rev. ampl. mod. – São Paulo: SIBi/USP, 2016. 100p.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com “*List of Journals Indexed in Index Medicus*”.

RESUMO

Nishida G. Avaliação ecocardiográfica do *strain* bidimensional do átrio esquerdo: correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e pré-contração atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária com fração de ejeção preservada [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, entidade associada da Universidade de São Paulo, 2023.

Introdução: A avaliação da função diastólica e das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) é fundamental em importantes contextos clínicos, como em pacientes com fração de ejeção do VE (FEVE) preservada e doença arterial coronária (DAC). Dados ecocardiográficos bidimensionais e derivados do Doppler têm sido tradicionalmente utilizados, mas novos parâmetros de deformação miocárdica são estudados. O *strain* do átrio esquerdo (*strain* AE) tem sido avaliado como estratégia para aumentar a acurácia da estimativa dessas pressões no estudo da diástole.

Objetivo: Avaliar a correlação do *strain* AE bidimensional em suas funções reservatório (R), conduto (CD) e contrátil (CT) com as medidas invasivas das pressões diastólica final (PD2VE) e pré-contração atrial do VE (pré-A VE) em pacientes com DAC e FEVE preservada. Como objetivo secundário, avaliar o poder diagnóstico incremental do *strain* AE nas diretrizes de 2016 de análise da função diastólica.

Método: Estudo transversal unicêntrico envolvendo pacientes com DAC significativa documentada por cineangiocoronariografia, medidas invasivas de PD2VE, pré-A VE e estudo ecocardiográfico realizado imediatamente antes da angiografia. Avaliaram-se parâmetros ecocardiográficos convencionais e o *strain* AE por *speckle tracking*, correlacionando-os com as pressões de enchimento do VE. **Resultados:** Amostra de 81 pacientes com idade média de $61 \pm 8,2$ anos, predominantemente masculina. Hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes mellitus e obesidade foram os fatores de risco mais prevalentes. Os pacientes foram divididos em dois grupos a partir da medida da PD2VE: ≤ 16 mmHg (grupo A) e > 16 mmHg (grupo B). No grupo A, a média da PD2VE foi de $12,3 \pm 2,9$ mmHg e no grupo B de $20,6 \pm 3,1$ mmHg, enquanto a média da pré-A VE foi de $8,2 \pm 2,8$ mmHg e $14 \pm 3,8$ mmHg, respectivamente. Houve diferença significativa para os parâmetros de *strain* AE R, CD e CT, com valores

médios mais reduzidos no grupo B. Observou-se forte correlação de PD2VE ($r = -0,67$; $p < 0,001$) e pré-A VE ($r = -0,65$; $p < 0,001$) com *strain* AE R, também identificada com *strain* AE CT. Analisou-se a curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para predição de PD2VE > 16 mmHg e pré-A VE > 12 mmHg, sendo obtidos os valores respectivos da área sob a curva de 0,91 e 0,94 para *strain* AE R, 0,81 e 0,84 para *strain* AE CD e 0,85 e 0,91 para *strain* AE CT. *Strain* AE R e CT tiveram performance diagnóstica superior a E/e', volume indexado do AE e velocidade máxima da insuficiência tricúspide como preditores individuais das pressões de enchimento. Em nosso estudo, o uso do *strain* AE R não aumentou a acurácia do algoritmo da diretriz de 2016 para análise da função diastólica. **Conclusão:** O *strain* AE apresenta correlação forte com medidas invasivas de PD2VE e pré-A VE, podendo, sobretudo nos componentes reservatório e contrátil, ser medida útil para discriminá-las em coronariopatas com FEVE preservada. Em nossa amostra, o *strain* AE R não demonstrou poder incremental às diretrizes de 2016 na classificação da função diastólica. A melhor estratégia de inclusão desse parâmetro na análise multiparamétrica das pressões de enchimento demanda investigações adicionais.

Palavras-chave: Função do Átrio Esquerdo. Diástole. Doença das Coronárias. *Strain* Atrial Esquerdo. *Speckle Tracking*. Pressões de Enchimento do Ventrículo Esquerdo.

ABSTRACT

Nishida G. Echocardiographic assessment of two-dimensional left atrial *strain*: correlation with invasive measurement of left ventricle end diastolic and pre-atrial contraction pressures in coronary artery disease with preserved ejection fraction [thesis]. São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology, associated entity of University of São Paulo, 2023.

Background: Left ventricle (LV) diastolic function and filling pressures (LVFP) assessment is a key point in important clinical settings such as patients with preserved LV ejection fraction (LVEF) and coronary artery disease (CAD). Two-dimensional and Doppler echocardiographic data are traditionally used, but new parameters of myocardial deformation have been studied. Left atrial (LA) *strain* (LAS) has been evaluated as a strategy to increase accuracy to LVFP estimation in diastole study. Objective: This study aimed to evaluate the correlation of two-dimensional LA *strain* in its reservoir (LASr), conduit (LAScd) and contractile (LASct) functions with invasive measurements of LV end diastolic pressure (LVEDP) and LV pre-atrial contraction pressure (LV pre-A) in patients with CAD and preserved LVEF. As a secondary objective, the incremental diagnostic value of LAS was investigated in 2016 guidelines for evaluation of LV diastolic function. Methods: Cross-sectional unicentric study of patients with CAD documented by cineangiography, invasive measurement of both LVEDP and LV pre-A and echocardiography study performed near-simultaneously to left heart catheterization. Conventional echocardiographic parameters and LAS by speckle tracking were correlated with LVFP. Results: This sample of 81 patients presented mean age of 61 ± 8.2 years, predominantly male. Hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and obesity were the most prevalent risk factors. Patients were divided into two groups based on LVEDP: ≤ 16 mmHg (group A) and > 16 mmHg (group B). In group A, mean LVEDP was $12,3 \pm 2,9$ mmHg and in group B, $20,6 \pm 3,1$ mmHg, while mean LV pre-A pressure was $8,2 \pm 2,8$ mmHg and $14 \pm 3,8$ mmHg, respectively. There was a significant difference for parameters of LASr, LAScd and LASct, with lower average values in group B. There was a strong correlation between LVEDP ($r = -0,67$; $p < 0,001$) and LV pre-A ($r = -0,65$; $p < 0,001$)

with LASr, as well as with LASct. Areas under the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve to predict LVEDP > 16 mmHg and LV pre-A > 12 mmHg were 0,91 and 0,94 for LASr, 0,81 and 0,84 for LAScd, 0,85 and 0,91 for LASct. LASr and LASct diagnostic performances were superior as a single predictor of LVFP when compared to E/e' ratio, maximum LA volume indexed and velocity jet of tricuspid regurgitation individually. In our study, LASr did not provide additional contribution to 2016 diastolic function algorithm. Conclusion: LAS has a strong correlation with invasive measurements of LVFP and, especially for reservoir and contractile components, may be a useful adjuvant parameter to predict high LVFP in patients with CAD and preserved LVEF. In our sample, LASr did not demonstrate incremental power to 2016 guidelines for diastolic function classification. The best strategy to add this parameter to the algorithm for evaluation of LVFP demands additional investigation.

Keywords: Left atrial function. Diastole. Coronary artery disease. Left atrial strain. Speckle tracking. Left ventricle filling pressures.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Fases da diástole e curvas pressóricas de AE e VE.....	25
Figura 1.2 - Algoritmo para avaliação da função diastólica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 em pacientes com FEVE normal.....	33
Figura 1.3 - Algoritmo para avaliação da função diastólica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 em pacientes com FEVE reduzida ou evidências de doença miocárdica.....	34
Figura 1.4 - Critérios diagnósticos para ICFEP.....	39
Figura 3.1 - Parâmetros ecocardiográficos empregados na avaliação da diástole: relação E/e', velocidade da onda e', velocidade da insuficiência tricúspide e volume indexado do AE.....	59
Figura 3.2 - Representação do SGLVE por STE em mapa polar (<i>bull's eye</i>).....	60
Figura 3.3 - Curvas do <i>strain</i> AE longitudinal em janelas apicais 04 e 02 câmaras em <i>software</i> não dedicado.....	61
Figura 3.4 - Curvas do SR AE longitudinal em janelas apicais 04 e 02 câmaras.....	62
Figura 3.5 - Curvas do <i>strain</i> AE longitudinal em janelas apicais 04 e 02 câmaras em <i>software</i> dedicado.....	63
Figura 3.6 - Registros de curvas de pressão de VE e AE com representação dos pontos de medida de PD2VE e pré-A VE.....	65

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 4.1 - Gráfico de dispersão de correlação entre volume indexado do AE e <i>strain</i> AE R.....	76
Gráfico 4.2 - Gráfico de dispersão de correlação entre PD2VE e <i>strain</i> AE	77
Gráfico 4.3 - Gráfico de dispersão de correlação entre pré-A VE e <i>strain</i> AE	78
Gráfico 4.4 - Curva ROC para <i>strain</i> AE na predição de PD2VE > 16 mmHg.....	79
Gráfico 4.5 - Curva ROC para <i>strain</i> AE na predição de pré-A VE > 12 mmHg.....	80
Gráfico 4.6 - Curva ROC para <i>strain</i> AE R, E/e' média e volume indexado do AE na predição de PD2VE > 16 mmHg.....	81
Gráfico 4.7 - Curva ROC para <i>strain</i> AE R, E/e' média e volume indexado do AE na predição de pré-A VE > 12 mmHg.....	81
Gráfico 4.8 - Análise de Bland-Altman para concordância entre <i>softwares</i> não dedicado e dedicado para <i>strain</i> AE.....	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Características clínicas da amostra.....	68
Tabela 4.2 - Indicações de cineangiocoronariografia da amostra.....	70
Tabela 4.3 - Variáveis ecocardiográficas nos grupos categorizados por PD2VE.....	71
Tabela 4.4 - Variáveis ecocardiográficas nos grupos categorizados por pré-A VE....	73
Tabela 4.5 - Variáveis ecocardiográficas de <i>strain</i> AE e SR AE conforme PD2VE....	75
Tabela 4.6 - Variáveis ecocardiográficas de <i>strain</i> AE e SR AE conforme pré-A VE..	75
Tabela 4.7 - Correlação de <i>strain</i> AE e SR AE com PD2VE.....	76
Tabela 4.8 - Correlação de <i>strain</i> AE e SR AE com pré-A VE.....	77
Tabela 4.9 - Classificação ecocardiográfica de pressões de enchimento do VE conforme diretrizes ASE/EACVI de 2016 e predição de medidas invasivas de pré-A VE.....	83
Tabela 4.10 - Prevalência de alteração de parâmetros de análise de função diastólica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 em grupos com elevação de PD2VE e pré-A VE.....	84
Tabela 4.11 - Análise de sensibilidade, especificidade e valores preditivos de parâmetros ecocardiográficos para pré-A VE > 12 mmHg	84
Tabela 4.12 - Análise de variabilidades intraobservador e interobservador do <i>strain</i> AE.....	86
Tabela 4.13 - Valores médios de <i>strain</i> AE obtidos com <i>software</i> não dedicado e <i>software</i> dedicado em análise intraobservador.....	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	átrio esquerdo
Ar	onda A reversa do Doppler venoso pulmonar
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i> (Sociedade Americana de Ecocardiografia)
BNP	peptídeo natriurético tipo B
bpm	batimentos por minuto
CCI	coeficiente de correlação intraclasse
cm	centímetro
cm/s	centímetros por segundo
DAC	doença arterial coronária
DC	débito cardíaco
DDFVE	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DM	diabetes mellitus
EACVI	<i>European Association of Cardiovascular Imaging</i> (Associação Europeia de Imagem Cardiovascular).
ECG	eletrocardiograma
ERP	espessura relativa de parede
ESC	<i>European Society of Cardiology</i> (Sociedade Europeia de Cardiologia)
<i>et al.</i>	e outros
E/e´	relação entre velocidades de ondas E do influxo mitral e e´ do anel mitral
FA	fibrilação atrial
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
Fig.	figura

g/m	gramas por metro
g/m ²	gramas por metro quadrado
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	insuficiência cardíaca
ICFEP	insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFER	insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
I.C.	intervalo de confiança
IAM	infarto agudo do miocárdio
IMC	índice de massa corpórea
IRC	insuficiência renal crônica
IT	insuficiência tricúspide
kg	quilograma
kg/m ²	quilogramas por metro quadrado
m	metro
m ²	metro quadrado
m/s	metros por segundo
ml/m ²	mililitros por metro quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	milissegundos
NT-proBNP	porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
Onda Ar	onda A reversa do Doppler venoso pulmonar
Onda e´	onda protodiastólica anular mitral pelo Doppler tecidual

Onda a´	onda telediastólica anular mitral pelo Doppler tecidual
Onda S´	onda sistólica pelo Doppler tecidual
OR	<i>Odds Ratio (razão de chances)</i>
PA	pressão arterial
PALS	<i>peak atrial longitudinal strain</i> (pico do <i>strain</i> atrial longitudinal)
PCP	pressão capilar pulmonar
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i> (pressão capilar pulmonar por encunhamento)
PD2VE	pressão diastólica final do ventrículo esquerdo
PP	parede posterior
Pré-A VE	pressão pré-contração atrial do ventrículo esquerdo
PSAP	pressão sistólica da artéria pulmonar
p-valor (p)	nível descritivo do teste
qps	quadros por segundo
r (rho)	coeficiente de correlação
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (característica operacional do receptor)
SCA	síndrome coronária aguda
S/D	relação das velocidades de ondas S e D do Doppler venoso pulmonar
SGL	<i>strain</i> global longitudinal
SGLVE	<i>strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo
SR	<i>strain rate</i>
SR AE	<i>strain rate</i> atrial esquerdo
SRs	<i>strain rate</i> sistólico
SRe	<i>strain rate</i> protodiastólico

SRa	<i>strain rate</i> telediastólico
STE	<i>speckle tracking echocardiography</i>
<i>Strain</i> AE	<i>strain</i> atrial esquerdo
<i>Strain</i> AE R	<i>strain</i> atrial esquerdo reservatório
<i>Strain</i> AE CD	<i>strain</i> atrial esquerdo conduto
<i>Strain</i> AE CT	<i>strain</i> atrial esquerdo contrátil
TCE	tronco de coronária esquerda
TD	tempo de desaceleração
TRIV	tempo relaxamento isovolumétrico
VD	ventrículo direito
VDFVE	volume diastólico final do ventrículo esquerdo
VE	ventrículo esquerdo
Vel.	velocidade
Vol.	Volume
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
VSFVE	volume sistólico final do ventrículo esquerdo
WMSI	<i>wall motion score index (índice de motilidade parietal)</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

$>$	maior que
\geq	maior ou igual a
$<$	menor que
\leq	menor ou igual a
\pm	mais ou menos
$\%$	percentagem, por cento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 Diástole e mecanismos de enchimento ventricular	24
1.2 Estudo das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo: avaliações invasivas e ecocardiográficas	27
1.3 Doença miocárdica e o espectro da ICFEP	35
1.4 Átrio esquerdo e função diastólica	40
1.5 Análise da deformação miocárdica: <i>strain</i>	41
1.6 Doença arterial coronária e diástole	47
1.7 Hipótese	49
2 OBJETIVOS	50
2.1 Objetivo primário	51
2.2 Objetivo secundário	51
3 METODOLOGIA	52
3.1 Tipo de estudo	53
3.2 Aspectos éticos	53
3.3 Cálculo de tamanho da amostra	53
3.4 Critérios de inclusão do estudo	54
3.5 Critérios de exclusão do estudo	54
3.6 Delineamento de estudo	55
3.7 Dados clínicos	55
3.7.1 Tabagismo.....	55
3.7.2 Hipertensão arterial sistêmica.....	55
3.7.3 Dislipidemia.....	56
3.7.4 Diabetes mellitus.....	56

3.7.5 Histórico familiar para DAC precoce.....	56
3.7.6 Peso, altura, IMC e área de superfície corpórea.....	56
3.8 Ecocardiografia.....	57
3.9 Cineangiocoronariografia e manometria.....	64
3.10 Análise estatística	65
4 RESULTADOS.....	67
4.1 Características clínicas da amostra.....	68
4.2 Parâmetros ecocardiográficos bidimensionais	71
4.3 Correlação entre variáveis ecocardiográficas e medidas invasivas.....	75
4.4 Performance diagnóstica de parâmetros de deformação miocárdica do AE para pressões de enchimento do VE elevadas.....	79
4.5 Avaliação da função diastólica e acurácia diagnóstica das diretrizes ASE/EACVI de 2016.....	82
4.6 <i>Strain</i> AE R como parâmetro diagnóstico adicional nas diretrizes ASE/EACVI de 2016.....	85
4.7 Análise de variabilidades intraobservador e interobservador.....	86
4.8 Comparação de medidas do <i>strain</i> AE em <i>softwares</i> não dedicado e dedicado	87
5 DISCUSSÃO	89
5.1 <i>Software</i> e aspectos técnicos da análise do <i>strain</i> por STE.....	91
5.2 Características ecocardiográficas estruturais	95
5.3 Parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica e <i>strain</i> AE como preditores de pressões de enchimento do VE.....	97
5.4 Diretrizes ecocardiográficas de avaliação da função diastólica ASE/EACVI de 2016 e perspectivas	102
5.5 Limitações do estudo.....	104
6 CONCLUSÃO	106
REFERÊNCIAS.....	108

ANEXO A - Carta de aprovação e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	124
ANEXO B - Parecer de aprovação de emenda do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.....	128

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A avaliação da função diastólica e das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) constitui desafio em diversos contextos clínicos. A investigação dos mecanismos envolvidos, dos critérios diagnósticos e do impacto prognóstico da disfunção diastólica tem sido realizada por meio de estudos hemodinâmicos invasivos e métodos não invasivos, particularmente, a ecocardiografia¹.

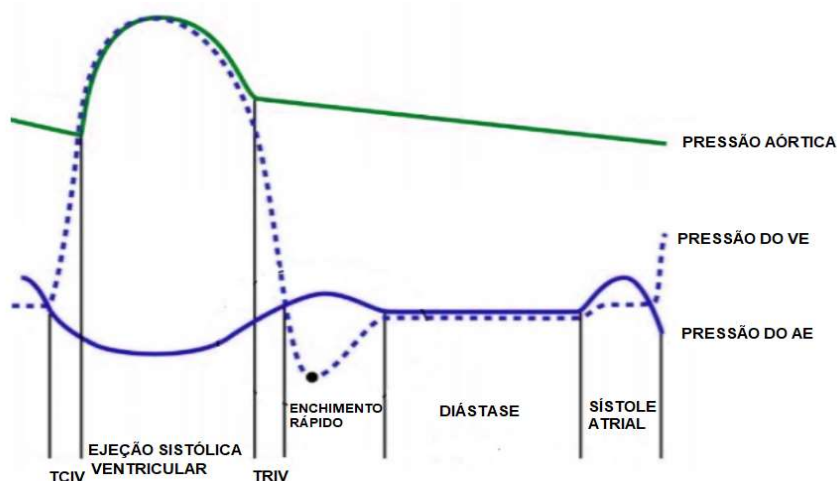
Grandes avanços têm sido obtidos na compreensão da diástole e da complexa mecânica miocárdica. Entretanto, há lacunas no estudo de populações de grande importância clínica, como os pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) e aqueles com sintomas de insuficiência cardíaca (IC), mas fração de ejeção do VE (FEVE) preservada. A doença isquêmica miocárdica figura nacional e mundialmente como a principal causa de morbimortalidade². A IC com fração de ejeção preservada (ICFEP), por sua vez, representa pelo menos metade dos pacientes com essa síndrome³.

Fomentam-se, assim, discussões e buscas por novas ferramentas que possam elevar a acurácia diagnóstica na análise da função diastólica e otimizar a prática clínica.

1.1 Diástole e mecanismos de enchimento ventricular

A diástole do VE se estende do fechamento da valva aórtica ao fechamento da valva mitral. Compreende classicamente quatro fases (Figura 1.1): relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, enchimento lento ou diástase e contração do átrio esquerdo (AE). O relaxamento ventricular, a sucção protodiastólica, o recolhimento elástico, a complacência e a rigidez ventricular, bem como a contratilidade atrial são fatores envolvidos na complexa dinâmica da diástole. A diástole é um processo ativo, dependente de energia para o relaxamento miocárdico. A bomba de cálcio-ATPase, conhecida como SERCA, garante o transporte do cálcio liberado na sístole de volta para o interior do retículo sarcoplasmático dos miócitos, promovendo a fase de relaxamento⁴.

Figura 1.1 - Fases da diástole e curvas pressóricas de AE e VE



AE: átrio esquerdo; TCIV: tempo de contração isovolumétrica; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; VE: ventrículo esquerdo. Adaptado de Silbiger *et al.*⁵, J Am Soc Echocardiogr, 2019.

O relaxamento isovolumétrico se estende do fechamento da valva aórtica à abertura da valva mitral, período durante o qual existe queda da pressão do VE, mas não de seu volume. Essa queda na pressão intracavitária do VE se inicia mesmo antes do fechamento valvar aórtico, durante o período de ejeção sistólica, atingindo-se o menor valor pressórico da câmara durante a fase de enchimento rápido⁵.

A taxa de relaxamento do VE pode ser quantificada pela constante de tempo τ , obtida a partir do ajuste exponencial de medidas por cateteres de alta fidelidade da pressão ventricular esquerda durante o relaxamento isovolumétrico⁶. τ consiste no tempo para que a pressão do VE medida logo após o fechamento da valva aórtica, no pico da taxa de decaimento de pressão, tenha queda de aproximadamente um terço. Isso representaria em média, em um coração normal, cerca de 30 a 40 ms. Estima-se que o relaxamento completo fisiológico do VE se complete em intervalo de até 3,5 vezes a duração do tau, durante a fase de enchimento rápido, o que pode se prolongar em situações de alteração do relaxamento⁵.

A velocidade da onda protodiastólica do anel mitral (e') obtida pelo Doppler tecidual ao ecocardiograma é considerada um dos parâmetros relacionados com o relaxamento ventricular mais factíveis, reproduzíveis e consistentes com desfechos cardiovasculares. Uma relação linear inversa significativa entre e' e tau foi descrita em humanos^{7,8}.

O recolhimento elástico do VE, durante o relaxamento isovolumétrico e fase de enchimento rápido, contribui para o declínio da pressão dentro dessa câmara. No sarcômero, a unidade contrátil muscular, uma proteína de grande tamanho e elasticidade denominada titina se estende da linha Z à linha M e age como uma mola bidirecional. Ela é comprimida durante a sístole e recolhe durante a diástole, gerando as forças de restauração. Tais forças são determinantes para o recolhimento elástico e para o fenômeno de “sucção ventricular” do fluxo sanguíneo. Durante a sístole ventricular, a região apical faz rotação em sentido anti-horário e a região basal em sentido horário. A diferença angular entre as rotações é o *twist*. O recolhimento elástico promove o *untwist*, durante a diástole, com rotações no sentido oposto ao mencionado¹. O alongamento ventricular gerado pelo desacoplamento das pontes cruzadas de actina-miosina na diástole também facilita o enchimento rápido⁵.

Postula-se que a diferença na expressão de isoformas da proteína titina seja determinante do grau das forças de restauração e do recolhimento elástico. No cardiomiócito, existem concomitantemente a isoforma N2B (70%), menor e mais rígida, e a isoforma N2BA (30%), maior e mais flexível. O aumento da expressão da isoforma N2B foi associada a maior rigidez miocárdica, enquanto maior complacência foi observada com aumento da isoforma N2BA⁹.

A complacência ventricular remete à propriedade miocárdica que espelha uma relação entre a pressão e o volume da câmara cardíaca. A quantificação precisa da complacência envolve diversas medidas sequenciais simultâneas de pressão e volume do VE em diferentes condições de carga, o que traz dificuldades na prática¹⁰. Essa chamada “propriedade passiva” ventricular também é determinante do enchimento ventricular e reflete o grau final de distensão da fibra miocárdica, dependendo de rigidez miocárdica, espessura das paredes e geometria da câmara cardíaca. Quanto menor a complacência do VE, para uma mesma variação de volume, maior a elevação das pressões intracavitárias¹¹.

A diástase se estende do final da fase de enchimento rápido até o início da contração atrial. Consiste em uma fase em que as pressões de AE e VE se aproximam, de modo que apenas um pequeno enchimento ventricular ocorre. Essa fase tende a se encurtar com o aumento na frequência cardíaca. Em presença de ritmo sinusal, a contração atrial completa o enchimento ventricular, contribuindo com apenas 20-25% do influxo ventricular em indivíduos saudáveis, nos quais o

enchimento ventricular rápido é responsável pela maior parte do volume diastólico final da câmara ⁵.

1.2 Estudo das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo: avaliações invasivas e ecocardiográficas

Desde os estudos iniciais de William Harvey, no século XVII, da função dos átrios como reservatórios e como bombas para o enchimento ventricular¹², houve grande avanço na compreensão desse processo. Gessel¹³ descreveu a relação entre sístole atrial e o débito cardíaco (DC), enquanto Patterson e Starling¹⁴ descreveram o impacto do influxo venoso atrial no volume sistólico ventricular ejetado. Na década de 1960, Braunwald *et al.* iniciaram o estudo hemodinâmico invasivo das pressões do AE combinado com a medida das pressões do VE. Uma correlação entre o aumento da pressão diastólica final do VE (PD2VE) e a pressão média do AE pôde ser estabelecida em 1961^{15,16}.

Na década de 1970, Rahimtoola *et al.* estudaram a relação entre as pressões arteriais pulmonares e as do VE no contexto de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Encontrou-se boa correlação entre a pressão capilar pulmonar (PCP) e as pressões pré-contração atrial do VE (pré-A VE) e PD2VE¹⁷.

Em 1982, Kitabatake *et al.*¹⁸, utilizando a ecocardiografia transtorácica e o Doppler pulsátil, estudaram os padrões de fluxo transmitral em indivíduos saudáveis e portadores de doenças como hipertensão arterial sistêmica, miocardiopatia hipertrófica e IAM, revelando-se nesse último grupo uma inversão na relação de ondas E/A e redução na taxa de desaceleração do enchimento diastólico precoce, quando comparada a do sadio.

Em 1988, Appleton *et al.*¹⁹ evidenciaram associação significativa entre as velocidades transmitral ao Doppler e a PCP em 70 pacientes, grupo que incluía portadores de DAC, miocardiopatia idiopática, miocardiopatia restritiva e indivíduos sem doença cardíaca significativa. Sugeriu-se que os diferentes padrões de fluxo mitral pareciam se relacionar mais à função miocárdica e ao estado hemodinâmico

que ao tipo de doença miocárdica existente.

Em 2000, Ommen *et al.*⁸ avaliaram a associação de parâmetros ecocardiográficos com a medida hemodinâmica invasiva da pressão diastólica média do VE em 100 pacientes. A relação E/e' (entre a velocidade pico do influxo mitral na protodiástole - onda E - e a velocidade e' média dos valores septal e lateral da excursão do anel mitral) evidenciou melhor correlação com a pressão diastólica média do VE que as outras variáveis Doppler para todos os níveis de função sistólica, categorizadas pela FEVE. E/e' menor que 8 foi preditiva de pressão de enchimento normal, enquanto E/e' maior que 15 identificou aumento da pressão diastólica média do VE, definida como elevada se > 12 mmHg. Entre aqueles com E/e' entre 8 e 15, o uso da manobra de Valsalva (redução maior que 50% da relação das velocidades de ondas E e A do influxo mitral) e/ou diferença da duração da onda A reversa (Ar) do Doppler da veia pulmonar e da onda A do anel mitral maior que 30 ms sinalizavam os pacientes com maiores pressões de enchimento do VE.

A relação de ondas E/e' tem sido avaliada na estimativa da pressão média do AE em diversas populações com FEVE preservada ou reduzida, embora os estudos demonstrem acurácia variável¹.

O termo "pressões de enchimento do VE" é uma expressão abrangente que pode se referir a PD2VE, pressão diastólica média do VE, pressão pré-A VE, pressão média do AE e pressão capilar pulmonar média (PCP)²⁰. Em condições de repouso em um sistema cardiovascular normal, a correlação entre as pressões é notável, de maneira que se justifica historicamente o uso de um termo comum. Contudo, na presença de doença cardíaca, tal premissa se torna muito limitada. Em presença de estenose mitral, por exemplo, a pressão média do AE tende a ser maior que a PD2VE²⁰. Dada a ambiguidade do termo, especificar a pressão em questão parece ser estratégia mais acurada.

A elevação de cada uma das pressões não se faz presente de forma, necessariamente, concomitante. Em estágios iniciais da disfunção diastólica, a PD2VE pode se elevar isoladamente, apesar de a pressão média do AE e a PCP se apresentarem normais²¹. Em estudo de Braunwald¹⁶, pacientes com doença ventricular esquerda apresentavam valores de PD2VE mais elevados que a pressão média do AE, com uma diferença média de 9 mmHg. Mesmo níveis de PD2VE acima de 20 mmHg poderiam ser concomitantes a valores de pressão média do AE dentro

da normalidade (< 12 mmHg). Um aumento isolado da PD2VE, sem elevação das pressões no AE, não pode ser considerado causa de hipertensão pulmonar, embora possa ser marcador de indivíduo com disfunção diastólica e susceptível a apresentar elevações pressóricas futuras no AE²⁰.

Algumas considerações são importantes na interpretação das medidas invasivas de pressão. Em caso de desidratação e uso de diuréticos, por exemplo, existe a possibilidade de redução da pressão média do AE e da PD2VE, sem redução de mesma magnitude, a curto prazo, da PCP, uma vez que pode haver um intervalo de resolução do componente de vasoconstrição, mesmo na hipertensão pulmonar secundária à doença de câmaras cardíacas esquerdas²².

As pressões obtidas a partir da circulação pulmonar já foram correlacionadas com a PD2VE. A pressão diastólica final da artéria pulmonar foi considerada promissora na associação com a PD2VE. Contudo, na presença de doença do VE, crônica ou aguda, mostrou-se pouco acurada. Houve melhor correlação da PD2VE com a pré-A VE²³. Yamamoto *et al.*²⁴ estudaram a pressão média do VE e evidenciaram boa correlação com a pressão média do AE durante a diástole.

O conceito de hipertensão pulmonar foi definido desde 1973, a partir da elevação da pressão arterial pulmonar média (PAPm) em níveis ≥ 25 mmHg em repouso, medido em posição supina a partir do cateterismo de câmaras cardíacas direitas. No documento, reconhece-se que o valor de corte foi definido de uma forma um tanto arbitrária e empírica²⁵. Dados recentes em indivíduos saudáveis, demonstraram valores de normalidade para a PAPm de 14.0 ± 3.3 mmHg. Considerando-se dois desvios padrões acima do valor médio (percentil p97,5), sugeriu-se o valor de 20 mmHg como o limite superior da normalidade, em artigo publicado em 2019²⁶. Na definição da forma pré-capilar, inclui-se a resistência vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 Unidades Woods (UW). No grupo 2, que remete à hipertensão pulmonar secundária a doença cardíaca de câmaras esquerdas, a forma pós-capilar isolada definir-se-ia por PAPm > 20 mmHg, PCP > 15 mmHg e RVP < 3 UW. Nesses pacientes, em alguns casos, é possível identificar um componente misto, pré e pós-capilar. Reduzir o valor de corte gera a possibilidade de diagnósticos e tratamentos adicionais, em uma população antes considerada normal. Em contrapartida, um valor de corte mais alto possibilitaria um cenário de subtratamento de pacientes com elevação ainda modesta da PAPm. Evidências sugerem que

pacientes com elevação discreta da PAPm podem apresentar pior prognóstico. Em estudo com 547 pacientes com dispneia inexplicada, a PAPm entre 20 e 25mmHg, em análise multivariada, foi preditora independente de pior sobrevida²⁷.

O conceito de hipertensão pulmonar incluía classicamente a medida da PAPm em repouso > 25 mmHg ou > 30 mmHg no exercício. Níveis pressóricos em repouso classificados como normais podem se alterar sob estresse. Em 2008, o critério relacionado ao exercício foi removido devido a considerações relacionadas à fisiologia vascular pulmonar, alterações do DC durante o exercício e o envelhecimento, com indivíduos saudáveis atingindo valores de PAPm acima do corte diagnóstico para hipertensão pulmonar²⁸. Kovacs *et al.*²⁹ em revisão de 47 estudos com 1187 indivíduos saudáveis evidenciaram que a PAPm no exercício é idade dependente e, frequentemente, ultrapassa 30 mmHg, especialmente em idosos, tornando desafiador definir valores normais durante o exercício.

Em 2018, no sexto documento do Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar²⁶, a questão foi rediscutida. Utilizar o exercício na avaliação da pressão da artéria pulmonar tem sido um recurso para tentar detectar alterações num estágio mais precoce. Há dificuldade adicional, contudo, em definir o componente responsável pela elevação, se o aumento da RVP ao fluxo pulmonar causado pelo remodelamento vascular ou se a transmissão retrógrada do aumento da pressão do AE na doença cardíaca esquerda. Herve *et al.*³⁰, em estudo retrospectivo transversal, avaliaram a resistência pulmonar total (RPT), definida pela razão PAPm/DC, em exercício em cicloergômetro. Apesar de a RPT > 3 mmHg por litro de DC ter discriminado controles saudáveis de pacientes com doença vascular pulmonar ou doença cardíaca esquerda, aumentando a especificidade na definição de resposta hemodinâmica patológica ao exercício, não permitiu discriminação entre esses grupos de doenças.

A medida da denominada pressão capilar pulmonar média de encunhamento, designada em inglês como *PCWP (pulmonary capillary wedge pressure)*, pode ser tecnicamente desafiadora. Particularmente em presença de pressão arterial pulmonar elevada, o encunhamento da extremidade do cateter pode ser difícil. Essa medida reflete a pressão no capilar pulmonar quando o cateter está encunhado, que seria a mesma da encontrada na veia pulmonar de igual calibre e no AE, considerando-se uma coluna ininterrupta de fluido. Valores entre 2-12 mmHg, são considerados normais. Por convenção, é medida no final da expiração, na telediástole. O

posicionamento do cateter também é importante. Fisiologicamente, o pulmão é dividido em três zonas de pressão. A zona I representa a região apical, onde a pressão alveolar é superior a pressão arterial pulmonar média e às pressões venosas. A zona II é localizada na porção central do pulmão, onde nota-se que a pressão alveolar é inferior à pressão arterial pulmonar, mas superior às pressões venosas. A zona III é representada pela base pulmonar, onde a pressão alveolar é inferior às pressões pulmonares arterial e venosa. A dinâmica de pressões pode ser modificada, por exemplo, em pacientes sob ventilação mecânica com pressão expiratória final positiva elevada. Idealmente, posiciona-se o cateter na zona III de West³¹. Artefatos nos traçados, nivelamento inadequado de transdutores e encunhamento indevido da extremidade do cateter-balão são fatores de erro nas medidas da *PCWP*³².

Embora os métodos invasivos sejam considerados o padrão-ouro para a medida das pressões de enchimento do VE, a ecocardiografia é utilizada rotineiramente na prática clínica³³.

Diversos parâmetros, com vantagens e limitações particulares, são descritos nessa análise e foram incluídos em protocolos de avaliação diastólica. A diretriz da *American Society of Echocardiography (ASE)* de 2009 cita ao menos 9 variáveis nessa avaliação: tempo de desaceleração da onda E, relação de ondas E/e', relação E/velocidade de propagação, relação de ondas S/D no Doppler venoso pulmonar, diferença de duração de ondas A reversa (Ar) pulmonar e A do anel mitral (Ar – A), variação da relação de ondas E/A com manobra de Valsalva, pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), volume indexado do AE, relação de tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV)/T_{E-e'}³⁴.

No intuito de sistematizar tal análise na prática diária, a atualização das diretrizes da *ASE/EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging)* em 2016 direciona a abordagem inicial para quatro parâmetros mais factíveis e reprodutíveis: velocidades protodiastólicas do anel mitral (e') septal e lateral, relação entre velocidades de ondas E/e', volume máximo do AE indexado por superfície corpórea e velocidade máxima do jato da insuficiência tricúspide (IT). Os valores de corte de anormalidade recomendados são: e' septal < 7 cm/s, e' lateral < 10 cm/s, volume indexado do AE > 34 ml/m², relação E/e' média > 14 e velocidade da IT > 2,8 m/s.

A velocidade da IT é usada como parâmetro substituto da PSAP, mas a elevação desse parâmetro não é determinada somente pela elevação da pressão média do AE, podendo ser resultante de um componente pré-capilar da pressão pulmonar³⁵.

A relação E/e' é proposta como estimativa da pressão média do AE. O numerador da expressão pode ser considerado um substituto para o gradiente de pressão AE-VE, enquanto o denominador reflete o relaxamento do VE e a extensão do gradiente AE-VE gerada por sucção ventricular. Consideram-se como limitações em seu emprego, a variabilidade da onda E em presença de arritmias, a redução da velocidade e' com a idade, alterações da contratilidade no segmento basal avaliado e reparo cirúrgico prévio³⁶. Em pacientes com alterações da contratilidade dos segmentos basais do VE, sugere-se que o valor de e' seja estimado a partir da média das duas regiões anulares para melhor refletir a movimentação longitudinal⁵. A redução da acurácia do uso da relação E/e' também é relatada em situações como calcificação do anel mitral³⁷, insuficiência mitral³⁸ ou estenose mitral³⁹ significativas, anormalidades da motilidade do septo interventricular geradas por dissincronia (bloqueio de ramo esquerdo ou estimulação cardíaca artificial)⁴⁰ e pericardite constrictiva⁴¹. A dependência de pré-carga das velocidades do anel mitral também foi demonstrada no contexto perioperatório de cirurgia cardíaca⁴².

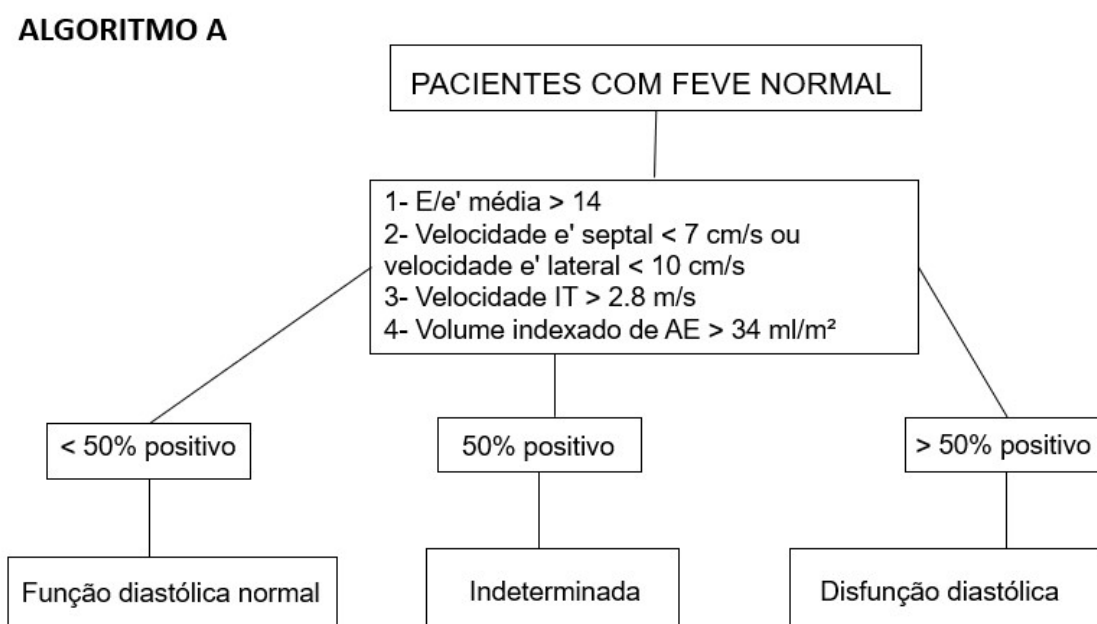
O algoritmo das diretrizes *ASE/EACVI* de 2016 proposto foi baseado em consenso de especialistas e, na ocasião de sua publicação, não havia sido validado. Baseou-se na premissa de estimar a pressão média do AE²¹.

Dividiu-se a avaliação da diástole em dois algoritmos, adaptados no presente texto a partir da figura 8 do documento original²¹. Pelo algoritmo A (Figura 1.2), realiza-se a avaliação da função diastólica em pacientes com FEVE normal, sem doença miocárdica evidente. A diástole do VE é considerada normal quando mais da metade das variáveis disponíveis não atinge os valores de corte para identificação de anormalidade. A disfunção diastólica é definida quando mais da metade dos parâmetros são alterados. A avaliação diastólica mostra-se inconclusiva quando metade dos parâmetros é alterada e metade é normal.

A graduação da disfunção diastólica, se evidenciada pelo algoritmo A, pode ser realizada por meio do algoritmo B. Na aplicação direta do algoritmo B (Figura 1.3),

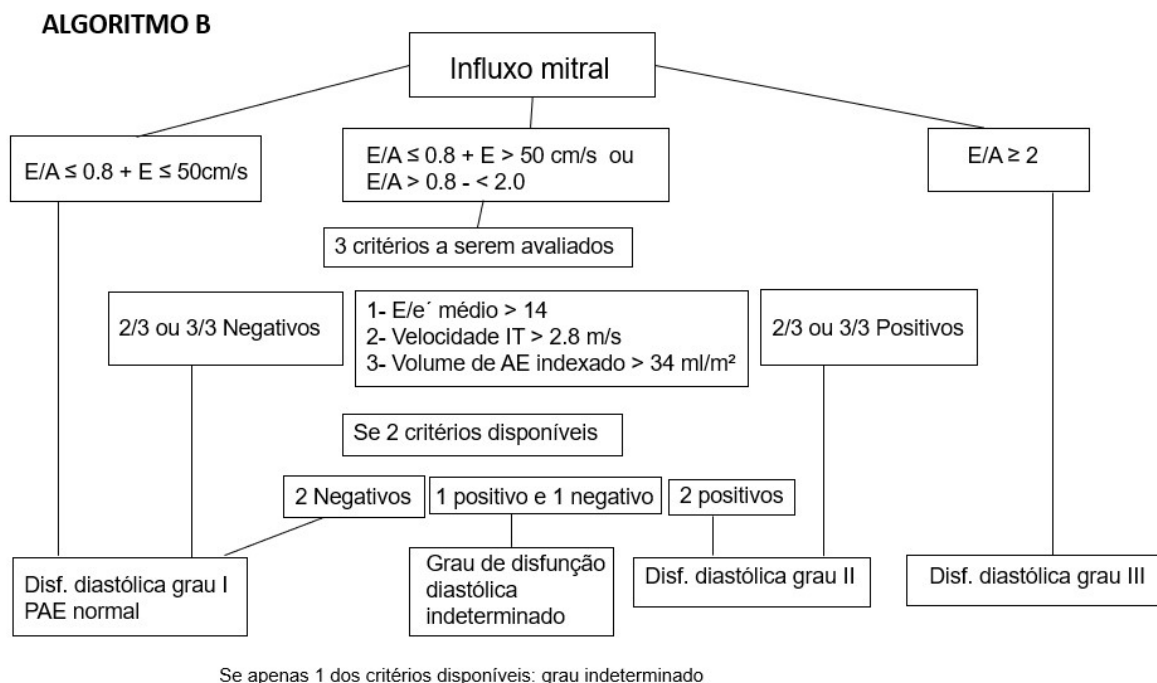
avalia-se a diástole em pacientes com FEVE reduzida ou naqueles com FEVE preservada com doença miocárdica evidenciada por dados clínicos ou informações ecocardiográficas adicionais. A evidência de disfunção sistólica, manifestada por *strain* global longitudinal do VE (SGLVE), excursão sistólica do anel mitral (MAPSE) ao modo M ou velocidade sistólica do anel mitral (S') ao Doppler tecidual reduzidos, seria indicativa de doença miocárdica. Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) patológica, doença cardiovascular conhecida como DAC com anormalidades de contratilidade segmentar ou diagnóstico estabelecido de ICFEP também direcionam a análise para o algoritmo B.

Figura 1.2 - Algoritmo para avaliação da função diastólica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 em pacientes com FEVE normal



AE: átrio esquerdo; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IT: Insuficiência tricúspide. Adaptado de Nagueh *et al.*²¹ J Am Soc Echocardiogr, 2016.

Figura 1.3 - Algoritmo para avaliação da função diastólica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 em pacientes com FEVE reduzida ou evidências de doença miocárdica



AE: átrio esquerdo; Disf: disfunção; IT: insuficiência tricúspide; PAE: pressão atrial esquerda. Adaptado de Nagueh *et al.*²¹ J Am Soc Echocardiogr, 2016.

Estudos recentes constataram factibilidade e acurácia das novas diretrizes a partir do uso de medidas hemodinâmicas invasivas. Andersen *et al.*⁴³, em estudo multicêntrico, validaram as diretrizes de 2016 em 450 pacientes em diversos contextos de doenças (obesidade, HAS, diabetes mellitus - DM, DAC, insuficiência renal crônica - IRC) com FEVE reduzida e preservada, utilizando-se a PCP ou a pré-A VE.

Balaney *et al.*³³ compararam as diretrizes de 2009³⁴ e 2016²¹ quanto à concordância com a medida invasiva da pré-A VE, utilizando-se 12 mmHg como valor de corte para normalidade. No algoritmo de 2009, houve concordância com a medida invasiva em 74% dos pacientes, semelhante à das diretrizes de 2016 (75%). Houve maior sensibilidade e menor especificidade das recomendações de 2009 em relação às de 2016.

Em outro estudo multicêntrico, Lancellotti *et al.*⁴⁴ avaliaram 159 pacientes com medidas ecocardiográficas e invasivas da PD2VE, sendo considerados elevados valores ≥ 15 mmHg. Incluíram-se predominantemente pacientes com FEVE

preservada (75% dos casos). Demonstrou-se acurácia superior das recomendações ecocardiográficas de 2016 (sensibilidade: 75%; especificidade: 74%; área sob a curva ROC – *Receiver Operating Characteristic* - 0,78) quando comparadas às de 2009 (sensibilidade: 43%; especificidade: 75%; área sob a curva ROC 0,68).

Tal achado é corroborado por estudo retrospectivo de Sato *et al.* com 460 pacientes⁴⁵. Correlacionaram-se PD2VE e constante Tau com as diretrizes de 2009 e 2016. O documento mais recente teve poder discriminatório superior ao de 2009 para prever PD2VE > 16 mmHg, com diferença de área sob a curva de +0,1 ($p < 0,001$) mas não foi superior para prever Tau > 48 ms.

Tem-se nas diretrizes, portanto, importante ferramenta de sistematização diagnóstica da disfunção diastólica, bem como de sua graduação, que exerce papel importante na prática clínica. A ICFEP é um cenário na qual a disfunção diastólica constitui elemento fisiopatológico fundamental.

1.3 Doença miocárdica e o espectro da ICFEP

A ICFEP corresponde a mais da metade dos pacientes com a síndrome da IC. Nas últimas cinco décadas, observou-se avanço significativo no tratamento e na redução da mortalidade em pacientes com IC e FEVE reduzida, tendência que não foi igual para aqueles com FEVE preservada³. O impacto na sobrevida dos pacientes com ICFEP é relevante⁴⁶. Recentemente, estudos clínicos demonstraram benefício do uso de inibidores da SGLT2 (cotransportador de sódio-glicose 2) na redução do desfecho combinado de hospitalização e morte na ICFEP^{47,48}, elevando a importância do diagnóstico dessa condição, que agora dispõe de opções terapêuticas com maior grau de evidência científica.

A fisiopatologia subjacente da ICFEP é heterogênea e está associada a diferentes cenários clínicos, incluindo idade avançada, sexo feminino, doenças concomitantes como, por exemplo, fibrilação atrial (FA), HAS, DAC, obesidade, DM, apneia do sono, anemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e IRC^{49,50}.

Hipertrofia do miócito, mudanças no metabolismo energético, estresse oxidativo, disfunção endotelial, inflamação e alterações na microcirculação são componentes que parecem implicados no complexo processo que desencadeia a

ICFEP^{51,52}. Rigidez arterial, elevação da resistência vascular sistêmica, acoplamento ventrículo-arterial anormal, relaxamento e complacência alterados do VE, remodelamento ventricular esquerdo, disfunção atrial esquerda, disfunção ventricular direita e incompetência cronotrópica fazem parte dessa cascata de alterações cardiovasculares⁵³.

A definição e a compreensão da ICFEP apresentam limitações e heterogeneidade refletidas nas publicações relacionadas ao tema nas últimas décadas. A atual terminologia “ICFEP” já foi antecedida por “IC diastólica”, destacando-se a diástole como elemento-chave nas manifestações da síndrome. Em 2007, a *European Society of Cardiology* (ESC) publicou consenso⁵⁴ em que discute a adequação da terminologia. Considerando-se que a alteração do relaxamento e da complacência ventricular esquerda são observadas também em pacientes com FEVE reduzida, o termo não seria específico para discriminação do grupo de pacientes em questão. Aborda-se, por vezes, a IC como uma síndrome única, que representaria um processo contínuo entre a disfunção diastólica e a disfunção sistólica, marcado fisiopatologicamente por modificações estruturais como depósito de colágeno e alterações em proteínas da matriz extracelular^{55,56}. Outras evidências, contudo, indicam particularidades estruturais, funcionais e moleculares que distinguiriam a ICFEP e a IC com fração de ejeção reduzida (ICFER) como entidades⁵⁴. Optou-se, então, por considerar a FEVE, como fator discriminador desses dois grupos de pacientes.

O uso da FEVE como parâmetro de classificação da IC, por sua vez, também possui limitações. Adotam-se, por exemplo, valores arbitrários para definir FEVE preservada. Tradicionalmente, consideram-se valores $\geq 50\%$ como normais, apesar de as diretrizes para quantificação de câmaras cardíacas de 2015⁵⁷ considerar valores $\geq 54\%$ em mulheres e $\geq 52\%$ em homens como parâmetros de normalidade. As diretrizes de diagnóstico e tratamento de IC da ESC de 2016⁵⁸ incluíam uma categoria intermediária para aqueles pacientes que se encontrariam em “zona cinzenta”, definindo como IC com FEVE *midrange* aqueles casos em que a FEVE estivesse entre 40 e 49%. Tal nomenclatura foi alterada em documento de 2021 da ESC⁵⁹, de modo que a FEVE foi designada como “discretamente reduzida” nesse subgrupo.

A categorização da IC com base em FEVE também gera dúvidas quando se observa seu caráter dinâmico na história natural da doença. Em estudo de coorte⁶⁰

com 1223 pacientes, observou-se que, em pacientes com ICFEP, a FEVE declinou, em média, 5,8% em 5 anos, sobretudo em indivíduos mais idosos e com DAC. Nos pacientes com diagnóstico de ICFER, a FEVE aumentou, em média, 6,9% em 5 anos, principalmente, em mulheres, jovens, pacientes sem coronariopatia e adequadamente tratados com medicações para IC. Em 38,5% dos pacientes com ICFEP, uma FEVE < 50% foi documentada em algum momento após a avaliação inicial, enquanto 38,8% dos pacientes com ICFER tiveram a FEVE em valores \geq 50% no seguimento.

O termo “ICFEP” não denota que a função sistólica do VE é, necessariamente, preservada. Em estudo com 219 pacientes⁶¹, relatou-se que em pacientes com ICFEP, o *strain* longitudinal e o *strain* circunferencial do VE foram inferiores quando comparados aos valores de controles saudáveis ou a pacientes com cardiopatia hipertensiva, mesmo no subgrupo de pacientes com FEVE > 55%. Em estudo de DeVore *et al.*⁶² com 187 pacientes com diagnóstico de ICFEP, 65% apresentaram SGLVE reduzidos (\geq -16%). A função atrial esquerda também se mostrou alterada independentemente da FEVE em estudo englobando pacientes com menos que 70 anos⁶³.

Feitas essas considerações e retomando consenso de 2007⁵⁴, três condições foram consideradas obrigatórias para o diagnósticos de ICFEP:

- a) presença de sinais ou sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC);
- b) presença de FEVE normal ou levemente reduzida (maior que 50% e volume diastólico final do VE - VDFVE < 97 ml/m²);
- c) evidência de disfunção diastólica do VE: parâmetros ecocardiográficos (relação E/e' > 15, relação E/A < 0,5, diferença entre os tempos de duração de onda Ar da veia pulmonar e onda A do influxo mitral > 30 ms, volume indexado do AE > 40 ml/m², aumento do índice de massa do VE > 122 g/m² em mulheres ou > 149 g/m² em homens), medidas invasivas de pressão (PD2VE > 16 mmHg, PCP > 12 mmHg, constante tau > 48 ms) e biomarcadores (NT-pró-BNP [*N-terminal brain natriuretic peptide*] > 220pg/ml ou BNP [*brain natriuretic peptide*] > 200pg/ml).

Em 2018⁶⁴, um escore foi proposto para estimar a probabilidade de ICFEP. Baseou-se em coorte de 414 pacientes (267 com ICFEP) referenciados para teste hemodinâmico invasivo na avaliação de dispneia inexplicada, sendo considerado

como critério de elevação de pressão de enchimento do VE a PCP ≥ 15 mmHg em repouso ou ≥ 25 mmHg durante o exercício. Foram considerados como critérios, em total de 9 pontos: índice de massa corpórea (IMC) > 30 kg/m² (2 pontos), HAS em tratamento com 2 ou mais anti-hipertensivos (1 ponto), presença de FA (3 pontos), idade > 60 anos (1 ponto) e pressões de enchimento, definidas por PSAP > 35 mmHg (1 ponto) e E/e' septal ao ecocardiograma > 9 (1 ponto). É sintetizado pelo acrônimo H₂FPEF: *Heavy, Hypertension, atrial Fibrillation, Pulmonary hypertension, Elder, Filling pressure*. A partir de 6 pontos, a pontuação remete à probabilidade diagnóstica de ICFEP superior a 90%. Pontuação inferior a 2 refletiria baixa probabilidade de ICFEP. Valores entre 2 e 5 demandariam avaliação adicional com ecocardiograma de esforço ou medida hemodinâmica invasiva. O aumento de cada unidade nesse escore aumenta a chance de ICFEP em quase duas vezes (razão de chance: 1.98; intervalo de confiança [I.C.] 95%: 1.74-2.30; $p < 0.0001$). Ressaltam-se a diferença no valor de corte adotado da relação E/e', a ausência de inclusão de biomarcadores e o caráter unicêntrico do estudo.

Em 2019, a ESC publicou nova recomendação⁶⁵, buscando reunir de forma sistemática elementos para diagnóstico ou exclusão da ICFEP. A primeira etapa consiste em avaliação pré-teste. Pacientes com sinais e/ou sintomas compatíveis com diagnóstico de ICFEP receberiam avaliação clínica detalhada que se somariam a achados eletrocardiográficos, radiográficos, ecocardiográficos (definição da FEVE como $\geq 50\%$, da geometria do VE, exclusão de causas para dispneia como valvopatias significativas, derrame pericárdico, hipertensão pulmonar primária) e laboratoriais. Em caso de suspeita de ICFEP após a primeira etapa, uma avaliação subsequente mais específica deveria ser realizada.

Na segunda etapa, propõe-se o cálculo de um escore para definição de probabilidade diagnóstica de ICFEP. Para tal, recomenda-se avaliação ecocardiográfica detalhada, com discriminação de: velocidade protodiastólica do anel mitral (e') septal e lateral, relação E/e', velocidade da IT, estimativa de PSAP, medida do SGLVE por *speckle tracking echocardiography* (STE), volume indexado do AE, índice de massa do VE, espessura relativa de parede (ERP). Somam-se aos critérios ecocardiográficos, os laboratoriais a partir da dosagem de *BNP* e *NT-proBNP*. A Figura 1.4 resume os valores de corte e as pontuações atribuídas.

Figura 1.4 - Critérios diagnósticos para ICFEP

	FUNCIONAL	MORFOLÓGICO	BIOMARCADOR (RS)	BIOMARCADOR (FA)
MAIOR	e' septal < 7 cm/s ou e' lateral < 10 cm/s ou E/e' médio ≥ 15 Vel. IT > 2.8 m/s (PSAP > 35mmHg)	Volume indexado AE > 34ml/m ² ou Índice massa VE ≥ 149 (H), 122 g/m ² (M) e ERP > 0,42	NT-proBNP > 220pg/ml ou BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660pg/ml ou BNP > 240pg/ml
MENOR	E/e' 9-14 ou SGLVE < 16%	Volume indexado de AE 29-34ml/m ² ou Índice massa VE > 115 (H), 95 g/m ² (M) ou ERP > 0,42 ou Espessura miocárdica VE > 12mm	NT-proBNP 125-220 pg/ml ou BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP 365-660 pg/ml ou BNP 105-240 pg/ml

CRITÉRIO MAIOR: 2 PONTOS
CRITÉRIO MENOR: 1 PONTO

≥ 5 PONTOS: ICFEP
2-4 PONTOS: TESTE DE ESTRESSE OU MEDIDA HEMODINÂMICA INVASIVA

AE: átrio esquerdo; BNP: peptídeo natriurético tipo B; ERP: espessura relativa de parede; FA: fibrilação atrial; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; H: homens; ICFEP: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; M: mulheres; NT-proBNP: porção terminal do peptídeo natriurético tipo B; PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar; RS: ritmo sinusal; SGL: *strain* global longitudinal; VE: ventrículo esquerdo; Vel. IT: velocidade da insuficiência tricúspide. Adaptado de Pieske *et al.*⁶⁵ Eur Heart J, 2019.

Pontuações a partir de 5 são consideradas diagnósticas para ICFEP. Com 0 ou 1 ponto, considera-se o diagnóstico improvável. Entre 2 e 4 pontos, sugere-se avaliação adicional como terceira etapa. Uma opção de teste funcional é o ecocardiograma de estresse físico em bicicleta ou esteira, apesar da ausência de protocolos universalmente adotados. Uma relação E/e' média ≥ 15 no ecocardiograma de esforço adiciona 2 pontos ao escore inicial. Uma relação E/e' média ≥ 15 associada à velocidade da IT > 3,4 m/s acrescenta 3 pontos ao escore inicial. Em caso de dados inconclusivos, uma estratégia seria a realização de medidas invasivas da PD2VE ou da PCP em repouso e estresse. Valores de PD2VE ≥ 16 mmHg ou PCP ≥ 12 mmHg em repouso, nesse contexto, são diagnósticos de ICFEP. Em caso de valores inferiores, deve-se realizar a medida invasiva sob estresse, considerando-se o corte de PCP ≥ 25 mmHg nesse caso.

A última etapa do fluxograma de avaliação da ICFEP compreende a investigação etiológica, como forma de viabilizar um potencial tratamento.

Retomando dados de estudo da *Mayo Clinic* (Rochester, Estados Unidos da América), 45% dos 267 pacientes com diagnóstico de ICFEP apresentaram, em estágio mais precoce da doença, elevação das pressões de enchimento do VE, representada pela PCP, apenas durante o exercício⁶⁴. Devido ao caráter intermitente de sobrecarga, tradicionais parâmetros ecocardiográficos, como o volume indexado do AE, podem não ser adequadamente sensíveis na predição diagnóstica de ICFEP⁶⁶.

1.4 Átrio esquerdo e função diastólica

O volume máximo indexado do AE é o parâmetro estrutural diretamente relacionado a essa câmara cardíaca classicamente recomendado na análise da função diastólica^{21,34}. A avaliação do AE pode assumir como parâmetro de referência a dimensão ou a função da câmara. O diâmetro anteroposterior, apesar de tradicionalmente medido, tem acurácia reduzida na determinação da real dimensão, pela possibilidade de angulação da medida, da geometria e da dilatação não uniforme. O método biplanar dos discos (Simpson) é considerado um método mais acurado e reproduzível^{67,68}. Indexa-se pela superfície corpórea, sendo considerado aumentado quando $> 34\text{ml/m}^2$. Na ausência de condições como arritmia, valvopatia mitral significativa, atividade física intensa (atletas), bradicardia e estados de alto DC, o volume indexado do AE reflete as pressões de enchimento do VE de forma mais específica⁶⁹. Um volume maior que 34ml/m^2 é preditor independente de mortalidade, IC, FA e acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico⁷⁰. Contudo, esse índice parece ter limitações, como na identificação da disfunção diastólica precoce. Como referido em editorial de Negishi K., em analogia aos parâmetros de avaliação glicêmica, o volume do AE seria a hemoglobina glicada da função diastólica, refletindo uma elevação crônica da pressão nessa câmara⁷¹.

No contexto da DAC, em análise retrospectiva de 419 pacientes com primeiro episódio de IAM (sem supra e com supradesnível de segmento ST), a disfunção diastólica de grau II ou III pelo algoritmo de 2016 foi o preditor independente mais forte de desfecho composto de eventos cardiovasculares (morte, IAM e IC), além de demonstrar valor incremental à avaliação clínica⁷². Considerando apenas os quatro parâmetros-chave das diretrizes *ASE/EACV*²¹ de 2016 individualmente, o volume indexado do AE foi o preditor prognóstico mais significativo.

A estimativa da fração de esvaziamento atrial, obtida a partir da variação de volumes (vol.) do AE ao longo do ciclo cardíaco, pode ser utilizada para avaliação de sua função. Calculam-se, assim, a fração de esvaziamento total ($[\text{vol. AE máximo} - \text{vol. AE mínimo}]/\text{vol. AE máximo}$), a fração de esvaziamento passivo ($[\text{vol. AE máximo} - \text{vol. AE pré-contracção atrial}]/\text{vol. AE máximo}$) e a fração de esvaziamento ativo ($[\text{vol. AE pré-contracção atrial} - \text{vol. AE mínimo}]/\text{vol. AE pré-contracção atrial}$)⁷³. As

estimativas de volume obtidas pela ecocardiografia tridimensional têm demonstrado maior acurácia que as oriundas do método bidimensional e fornecem informações semelhantes às da ressonância magnética cardíaca⁷⁴. A principal limitação dos parâmetros derivados dos volumes do AE é a dificuldade de diferenciar o aumento relacionado a um maior fluxo de sangue recebido e ejetado de um real aumento na complacência e da contratilidade, já que se tratam de variáveis muito dependentes de carga⁷³.

Novos parâmetros ecocardiográficos têm sido estudados na avaliação da diástole. A análise da função do AE, compreendendo as fases de reservatório, conduto e contração atrial⁷⁵, por meio do *strain* obtido por técnica de STE tem sido correlacionada com medidas hemodinâmicas invasivas^{76, 77} e com a detecção de disfunção diastólica precoce em pacientes assintomáticos⁷⁸.

1.5 Análise da deformação miocárdica: *strain*

O *strain* representa a magnitude da deformação miocárdica e pode ser avaliada pelo Doppler tecidual ou pela técnica do STE. O STE analisa o deslocamento miocárdico a partir do rastreamento de marcadores acústicos naturais existentes na imagem em escala de cinza denominados “*speckles*” gerados a partir da interação entre o ultrassom e o tecido, sem dependência de ângulo e com melhor relação sinal-ruído^{79, 80}. *Frame rate* entre 40-80 quadros/s (qps) tem sido empregado^{81, 82}.

No caso do Doppler tecidual, é necessário cuidado no alinhamento do feixe de ultrassom com a direção do movimento interrogado. Idealmente, o ângulo de incidência não deve exceder 15°, mantendo-se a subestimação da velocidade inferior a 4%. O Doppler colorido demanda um *frame rate* elevado, preferencialmente acima de 100 qps e idealmente acima de 140⁸⁰.

O *strain* representa a mudança fracional no comprimento de determinado segmento miocárdico, expresso em porcentagem. O aumento no comprimento (adelgaçamento) é representado por valores positivos, enquanto o encurtamento (espessamento) por valores negativos. Assim, na contração longitudinal, o valor é negativo. Pode ser definido pela fórmula de Lagrangian: $(L-L_0)/L_0$, em que L é o

comprimento final no momento da medida e L_0 o comprimento inicial⁸³. O *strain rate* (SR) consiste na taxa de mudança do *strain*, expresso em 1/s ou s^{-1} . Pode ser obtido pela diferença de velocidades entre dois pontos 1 e 2 separados por uma distância d ($[v_2-v_1]/d$). Matematicamente, o *strain* consiste na integral do SR. O termo “global” é incluído para se referir à média dos valores obtidos de cada um dos segmentos, usualmente indicada pelos equipamentos ao se completar a análise⁸⁰.

Uma limitação técnica do STE é a diferença entre os *softwares* das diferentes empresas, que pode restringir a generalização de resultados a partir da análise de exames em diferentes plataformas e a uniformidade de valores de referência⁸⁰. Apesar disso, há estudos mostrando concordância entre diferentes *softwares*. Manovel *et al*⁸². compararam, em indivíduos saudáveis, *softwares* da *GE Ultrasound* e da *Toshiba Medical System*, evidenciando-se boa concordância na análise do SGLVE.

Existem duas ferramentas diferentes para a análise da deformação miocárdica por STE: *block matching* e *optical flow*. A técnica *block matching*⁸⁴ realiza a análise de um conjunto de *pixels* com padrões de rastreamento denominados *kernels*, buscando identificar em cada quadro, o conjunto que mais se assemelha com o quadro inicialmente rastreado. Necessita-se de uma frequência de repetição de quadros mais elevada (60-80 qps).

Já a técnica *optical flow*⁸⁵ baseia-se na conservação temporal do padrão cinza de cada marca acústica, de maneira que uma mudança indica movimentação do marcador. Assim, obtém-se uma análise dinâmica dos vetores de deslocamento e velocidade, sendo possível avaliar a deformação miocárdica. Trabalha-se com uma frequência de repetição de quadros mais baixa (40-60 qps), podendo-se estimar em 70% da frequência cardíaca do paciente.

Em estudo com indivíduos saudáveis, comparando-se a técnica de *block matching* em *software* da GE (Horten, Noruega) e a de *optical flow* da Esaote (Florença, Itália), obtiveram-se valores de SGLVE não sobreponíveis⁸⁶.

A função do VE é um fenômeno complexo que não se limita às medidas de FEVE, mudanças qualitativas da motilidade miocárdica regional e medidas do enchimento diastólico. A contração ventricular ocorre em direção longitudinal (base se move em direção ao ápice), direção radial (espessamento da parede) e direção circunferencial (redução do tamanho da cavidade perpendicular ao eixo longo da

câmara). Além disso, o ápice e a base fazem rotação em direções opostas durante a contração e o relaxamento⁸⁷. A torção se refere ao gradiente base-ápice na rotação angular em relação ao eixo longo do VE, expresso em graus por centímetro⁸⁰.

De forma geral, o componente longitudinal da mecânica do VE, principalmente pela região subendocárdica, refletindo a disposição paralela de suas fibras miocárdicas, é o componente mais sensível à detecção precoce de doença miocárdica e isquemia^{83,88}. O *strain* circunferencial e o *twist* do VE (derivado do movimento rotacional do coração em torno de seu eixo longo, calculado pela diferença absoluta em graus entre as rotações apical e basal) podem se manter normais ou apresentar valores mais elevados como mecanismo compensatório⁸⁹. Em pacientes com infartos subendocárdicos e FEVE preservada, notam-se *strain* radial e longitudinal reduzidos, embora o *strain* circunferencial e a mecânica de *twist* estejam relativamente preservados⁹⁰. Em infartos extensos transmuralis, diferentemente, observa-se alteração nessa dinâmica rotacional, que se correlaciona com FEVE reduzida⁹⁰.

O *strain* do VE por STE tem sido empregado em diversos contextos como valvopatias⁹¹, doença hipertensiva⁹², cardiotoxicidade⁹³ e DAC⁹⁴. Assume-se o valor de $-20\% \pm 2\%$ como normal para o SGLVE⁵⁷.

Esforços foram feitos no sentido de reduzir a variabilidade entre as diferentes plataformas disponíveis⁹⁵. Em 2015, foi publicado documento para padronização da análise do *strain* bidimensional do VE⁹⁶. Outros estudos evidenciaram melhora na concordância entre as plataformas na análise do SGLVE bidimensional^{97,98}.

O uso da técnica do STE para a avaliação das demais câmaras cardíacas ganhou força e também tem sido sistematizada, com recomendações específicas para análises de AE, átrio direito e ventrículo direito (VD)⁹⁹. Tem-se discriminado também as etapas para a performance do *strain* atrial esquerdo (*strain AE*) com *softwares* de diferentes empresas¹⁰⁰.

Retomando-se a analogia com os parâmetros de controle glicêmico, na qual o volume do AE seria a hemoglobina glicada, dada a natureza mais instantânea do *strain AE*, a deformação miocárdica equivaleria à medida do nível plasmático de glicose⁷¹.

A deformação do AE é dividida, classicamente, em 3 fases⁹⁹. A fase de reservatório (R) inicia-se no final da diástole ventricular (no fechamento da valva mitral), estendendo-se até a abertura da valva mitral. Compreende a contração

isovolumétrica, a fase de ejeção e o relaxamento isovolumétrico do VE. É a fase em que o AE recebe o sangue das veias pulmonares durante a sístole ventricular e o início da diástole, antes da abertura da valva mitral. Tem dependência de fatores como contração e relaxamento atrial^{101,102,103}, complacência atrial^{69,72}, deslocamento caudal do anel mitral pela contração do VE^{101,105} e sístole ventricular direita^{103,106}, pela influência no fluxo nas veias pulmonares.

A fase de conduto (CD), em ritmo sinusal, ocorre da abertura da valva mitral até o início da contração atrial, abrangendo a fase de enchimento rápido e a diástase. Em presença de FA, estende-se até o final da diástole ventricular. O sangue já armazenado flui para o VE e, concomitantemente, o proveniente das veias pulmonares continua a entrar no AE sem alterar significativamente seu volume. Relaxamento e complacência do VE, bem como a complacência do AE influenciam a função conduto^{70,101,107}.

A fase contrátil (CT) ocorre do início da contração atrial até o final da diástole ventricular, em ritmo sinusal. Reflete a contratilidade intrínseca do AE, mas é dependente da pós-carga imposta a essa câmara, relacionada às propriedades elásticas e pressões do VE^{70,104,108}.

Em indivíduos com diástole normal, a contribuição relativa das funções de reservatório, conduto e bomba é em torno de 40%, 35% e 25% respectivamente¹⁰⁹. Em estudo de Genovese *et al.*¹¹⁰ em 25 voluntários saudáveis, submetidos a testes de inclinação (*tilt test*), o *strain* AE por STE mostrou ser dependente da pré-carga, com redução de valores absolutos associadas à diminuição dessa, mas em magnitude inferior à dependência do volume atrial.

Na curva do *strain* AE, cada fase pode ser representada por uma medida, obtida pela diferença dos valores em dois pontos⁹⁹. Na fase de reservatório, medida como a diferença entre o *strain* na abertura da valva mitral e no final da diástole, o valor é positivo (*strain* AE R). A fase de contração atrial, medida como a diferença do *strain* no final da diástole e no início da contração atrial, apresenta valor negativo (*strain* AE CT). Na fase de conduto, dado pela diferença do *strain* no início da contração atrial e na abertura da valva mitral, o valor também é negativo (*strain* AE CD).

Existem duas opções para se utilizar como referência zero do *strain* AE: final da diástole ventricular (onda R eletrocardiográfica) ou início da contração atrial (onda

P eletrocardiográfica). Os valores de normalidade mostram-se diferentes de acordo com a referência adotada^{75,111,112}.

Dada a ausência de evidências que indiquem superioridade do emprego de uma das referências (intervalo R-R ou P-P), o emprego já rotineiro do fim da diástole ventricular como referência para o *strain* do VE e a ausência de onda P em pacientes com FA, o consenso recomenda o uso da referência R-R como linha de base para a curva de *strain* AE⁹⁹.

Em trabalho realizado por Singh *et al.*¹¹³ com 229 pacientes com FEVE preservada, foi possível realizar categorização da disfunção diastólica (com base em diretrizes de 2009) a partir do *strain* AE R, também designado por PALS (*peak atrial longitudinal strain*). Para diferenciação entre diástole normal x disfunção diastólica de graus 1-3 (valor de corte de 35%), disfunção diastólica grau 1 x graus 2-3 (valor de corte de 24%) e disfunção diastólica até grau 2 x grau 3 (valor de corte de 19%), a acurácia foi de 72%, 88% e 95%, respectivamente.

Morris *et al.*⁶⁶ avaliaram e corroboraram o *strain* AE como ferramenta potencial no incremento da acurácia diagnóstica das diretrizes ASE/EACVI de avaliação diastólica de 2016, ao incluí-lo como critério adicional aos quatro parâmetros já utilizados no contexto de pacientes com FEVE preservada. Em análise *pos hoc*, em 36 pacientes, estudou-se a relação com medidas invasivas e evidenciou-se que o *strain* AE teve melhor performance diagnóstica que o volume de AE em prever a PD2VE. Também houve associação da deformação miocárdica atrial esquerda anormal com pior classe funcional da New York Heart Association (NYHA)⁶⁶. Em outro estudo, o *strain* AE R reduzido foi associado a maior risco de hospitalização por ICFEP¹¹⁴. Malagoli *et al.*¹¹⁵, agora no contexto de FEVE reduzida, em seguimento de 286 pacientes com FEVE < 40%, identificaram o *strain* AE R como preditor independente de evento adverso, inclusive de morte cardiovascular, em estudo com desfecho primário composto definido por morte, hospitalização por IC, IAM não fatal e AVC não fatal.

Os valores de referência para os parâmetros de função atrial esquerda pelo *strain* têm sido estudados em diferentes publicações. Metanálise¹¹⁶ com 40 estudos, abrangendo 2542 pacientes saudáveis, definiram os seguintes valores de normalidade: 39,4% (I.C. 95%: 38,0-40,8%) para *strain* AE R, 23% (I.C. 95%: 20,7-

25,2%) para *strain* AE CD e 17,4% (I.C. 95%: 16,0-19,0%) para *strain* AE CT. Foram empregadas 34 plataformas GE e 6 plataformas não GE (Esaote, Philips, Hitachi, Canon, Tomtec, Artida). Heterogeneidade foi atribuída a tamanho da amostra, FC e superfície corpórea. Faixa etária, gênero, grupos raciais, referência zero do *strain* e diferenças entre os *softwares* (GE x não GE) não foram identificados como contribuintes para a variação.

Morris *et al.*¹¹⁷ em estudo multicêntrico com 329 pacientes saudáveis tiveram como valor de normalidade e menor valor esperado para *strain* AE R de 45,5 e 23,1%, respectivamente.

Resultados do *EACVI NORRE study*¹¹⁸, que incluiu 371 pacientes saudáveis, indicaram os seguintes valores absolutos de normalidade e menores valores esperados (indicados entre parêntesis) para o *strain* AE: 42,5% (26,1%) para função reservatório, 25,7% (12,0%) para função conduto e 16,3% (7,7%) para função contrátil.

No *World Alliance Societies of Echocardiography Study*¹¹⁹, multicêntrico com 1765 pacientes, os valores médios de normalidade encontrados para *strain* AE R bidimensional foram de 42,1±10%, para *strain* AE CD de 27,7±9,7% e para *strain* AE CT de 14,4±6,3%.

Sun *et al.*¹¹¹, em análise de 121 pessoas saudáveis, encontraram como valores de referência para o *strain* AE R, CD e CT, respectivamente: 46,8%, 27,3% e 19,6%. Os valores obtidos de SRs, SRe e SRa foram: 2,4, -2,4 e -2,8 s⁻¹. Em outro estudo¹²⁰, os valores de normalidade para esses parâmetros de SR foram respectivamente: 1,63, -1,80 e -2,12 s⁻¹.

Em consenso sobre a abordagem multimodalidade em pacientes com ICFEP¹²¹, o *strain* AE R foi incluído como parâmetro adicional para avaliação das pressões de enchimento do VE. Baseado em estudo multicêntrico¹²² publicado em 2022, no qual as medidas invasivas da PCP e da pré-A VE foram usadas como referência, um valor de *strain* AE R < 18% foi designado para discriminar pressões de enchimento elevadas na avaliação ecocardiográfica, quando há discordância entre dois dos parâmetros não invasivos disponíveis.

1.6 Doença arterial coronária e diástole

A DAC é um processo caracterizado pelo desenvolvimento de placas ateroscleróticas em artérias epicárdicas. A natureza dinâmica da doença resulta em diversas apresentações clínicas, categorizadas em síndrome coronária aguda (SCA), isto é, angina instável e infarto agudo do miocárdio, e doença estável, também denominada síndrome coronária crônica em diretrizes recentes¹²³.

Dados referentes a 2016 da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam as chamadas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como responsáveis por 41 milhões de mortes no mundo, perfazendo 71% dos casos, com destaque para as doenças cardiovasculares¹²⁴.

Em 2016, a DAC foi a principal causa de morte relacionada às doenças cardiovasculares nos Estados Unidos da América (EUA), responsável por 43,2% dos casos, seguida por acidente vascular cerebral (AVC; 16,9%), HAS (9,8%) e IC (9,3%). Os ataques cardíacos e a DAC foram 2 das 10 causas de internação com custos financeiros mais elevados em hospitais norte-americanos em 2013. Estima-se que o custo médico relacionado à doença arterial coronária dobre até 2030¹²⁵.

A DAC é um dos fatores potencialmente determinantes no desenvolvimento da disfunção diastólica. A alteração da dinâmica de fluxo do cálcio intracelular por prejuízo na produção de ATP e subsequente alteração do relaxamento ventricular, bem como necrose miocárdica com fibrose intersticial e redução de complacência podem desencadear disfunção diastólica e elevação das pressões de enchimento do VE⁴.

A DAC frequentemente coexiste nos pacientes com ICFEP, devido a fatores de risco comum como idade, HAS e DM. Estudos populacionais com diagnóstico de DAC baseado em história de IAM, revascularização e alterações eletrocardiográficas estimaram prevalência em 40-50% dos pacientes com ICFEP^{46,126,127}. Hwang *et al.* encontraram uma prevalência ainda maior de 68% de DAC em 376 pacientes com ICFEP, utilizando como critério estenose maior que 50% documentada por cineangiocoronariografia. Em seguimento desses pacientes com DAC e ICFEP

concomitante, observou-se maior queda da FEVE e pior sobrevida comparada à de pacientes com IC-FEP sem DAC, independentemente de outros preditores¹²⁸.

Em metanálise de 7 estudos¹²⁹, incluindo 887 pacientes com diagnóstico de IC, sendo 227 com DAC (pós IAM e cirurgia de revascularização miocárdica) e FEVE média acima de 50%, o padrão de influxo mitral pseudonormal se associou a risco 4,4 vezes maior de mortalidade comparado ao do padrão de alteração no relaxamento ventricular esquerdo.

O *strain* AE é descrito como preditor de remodelamento tardio após SCA e mostra valor incremental na predição de desfecho composto de mortalidade, reinfarto e admissão futura por IC⁵¹.

Estudo de Fernandes *et al.*¹³⁰ com 109 pacientes admitidos por SCA sem supra de segmento ST avaliou a capacidade do *strain* AE em classificar o grau de disfunção diastólica conforme as diretrizes de 2016. Houve redução dos componentes reservatório, conduto e contrátil proporcional ao aumento do grau de disfunção diastólica. Além disso, houve correlação moderada do *strain* AE com outros parâmetros de análise da diástole como volume indexado do AE, relação E/e' e velocidade das ondas e' do anel mitral.

Os dados relacionados à avaliação diastólica a partir da correlação entre parâmetros ecocardiográficos de deformação miocárdica do AE e medida invasiva em pacientes com DAC e FEVE preservada são derivados de estudos com populações heterogêneas. A análise exclusiva do padrão de fluxo transmitral pode ser insuficiente para inferências sobre a pressão média do AE nesses pacientes com FEVE preservada, como demonstrado em estudo comparando a correlação de medidas pelo Doppler a medidas invasivas de PD2VE e pré-A VE¹³¹.

Análises específicas, que discriminem o valor incremental do *strain* AE nesse grupo de pacientes, com base em medidas hemodinâmicas diretas, têm sido pouco descritas. Dessa forma, o estudo da função do AE por meio do *strain* pode fornecer informações importantes que possibilitem correlacioná-lo às pressões de enchimento do VE e, potencialmente, aumentar a acurácia na graduação da disfunção diastólica nessa população de coronariopatas.

1.7 Hipótese

Consideramos a hipótese de que a análise da função atrial esquerda por meio da deformação miocárdica dessa câmara pode ser preditora da medida por cateter de pressões de enchimento do VE (PD2VE e pré-A VE) e ferramenta não invasiva útil nessa discriminação hemodinâmica de pacientes com DAC e FEVE preservada.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Avaliar a correlação do *strain* bidimensional longitudinal do AE por STE com medidas invasivas da PD2VE e da pré-A VE em pacientes com DAC e FEVE preservada.

2.2 Objetivo secundário

Avaliar o poder incremental do *strain* bidimensional longitudinal do AE por STE na classificação da função diastólica na população estudada.

3 METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Realizou-se estudo unicêntrico do tipo observacional transversal a partir de dados coletados e exames previamente realizados entre os anos de 2014 e 2015 em pacientes atendidos em hospital público terciário especializado em doenças cardiovasculares (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - IDPC, São Paulo-SP, Brasil), referenciados eletivamente partir da rede de saúde pública do estado de São Paulo, Brasil.

3.2 Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa (4837/2018) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IDPC pelo parecer de número 2.646.992 (em anexo).

Os estudos ecocardiográficos e hemodinâmicos incluídos no presente trabalho tiveram o termo de consentimento livre e esclarecido dos pacientes aplicado na ocasião de sua realização nos referidos anos (protocolo 4119).

3.3 Cálculo de tamanho da amostra

Para o cálculo de tamanho amostral, considerou-se encontrar uma correlação entre o *strain* AE e as medidas invasivas de PD2VE e pré-A VE ao menos moderada ($r > 0,4$). Para categorizar a força de associação, para valores absolutos, o coeficiente de correlação r com valores 0-0,19 a definiu como muito fraca, 0.2-0.39 como fraca, 0.40-0.59 como moderada, 0.6-0.79 como forte e 0.8-1 como muito forte¹³². Com nível de significância de 5% e poder de 95%, seria necessário um tamanho amostral de 71 casos.

Para cálculo de amostra para diferença de duas médias, ao nível de significância de 5% e poder de 90%, seriam necessários 80 pacientes.

3.4 Critérios de inclusão do estudo

Foram critérios de inclusão do estudo:

- a) pacientes a partir de 18 anos, de quaisquer sexos ou etnias, admitidos para realização do cateterismo cardíaco, com medida documentada de PD2VE e pré-A VE;
- b) em ritmo sinusal;
- c) FEVE preservada em exame ecocardiográfico prévio ($> 50\%$, pelo método de Simpson);
- d) DAC significativa na cineangiocoronariografia, definida por obstruções $\geq 70\%$ em artérias coronárias epicárdicas ou $\geq 50\%$ no tronco da coronária esquerda;
- e) exame ecocardiográfico transtorácico à beira do leito no laboratório de hemodinâmica prévio à realização do cateterismo;
- f) ausência de hidratação endovenosa nas 24 horas prévias ao exame, de histórico de cirurgia valvar prévia, de dispositivos de estimulação cardíaca artificial ou de terapia renal substitutiva.

3.5 Critérios de exclusão do estudo

Foram critérios de exclusão do estudo:

- a) arritmia cardíaca frequente durante o exame;
- b) valvopatia significativa de graduação maior que discreta (inclusive calcificação do anel mitral);
- c) pericardiopatias e doenças primárias do miocárdio;
- d) comunicação interventricular pós-infarto;
- e) cardiopatias congênitas (inclusive aneurisma do septo interatrial);
- f) janela acústica inadequada.

3.6 Delineamento de estudo

Avaliou-se uma base previamente armazenada de exames de pacientes encaminhados eletivamente ao laboratório de hemodinâmica para cineangiocoronariografia, com medidas documentadas de PD2VE e pré-A VE e ecocardiograma transtorácico bidimensional com Doppler colorido realizado e gravado imediatamente antes do início do cateterismo cardíaco, que preenchiam os critérios de inclusão propostos. Dados da população (idade, sexo, etnia, peso, altura, indicação do estudo angiográfico, fatores de risco para DAC, sintomas) foram acessados a partir de registros em formulários obtidos da anamnese e dos exames realizados no dia dos estudos.

3.7 Dados clínicos

3.7.1 Tabagismo

Tabagismo foi definido como consumo de um ou mais cigarros há pelo menos um mês¹³³.

3.7.2 Hipertensão arterial sistêmica

A definição de HAS como fator de risco foi realizada a partir de diagnósticos prévios com base em histórico de níveis tensionais de pressão arterial (PA) sistólica \geq 140mmHg e PA diastólica \geq 90mmHg e uso de medicação anti-hipertensiva¹³⁴.

Foram realizadas medidas de PA antes da realização dos exames com esfigmomanômetro e técnica auscultatória com o paciente em decúbito dorsal, após 10 minutos em repouso. Essas medidas não foram utilizadas para definir a presença de HAS como fator de risco.

3.7.3 Dislipidemia

Dislipidemia foi definida na presença de uso de hipolipemiantes ou relato/documentação de exames laboratoriais com níveis de LDL \geq 160 mg/dl, HDL $<$ 50 mg/dl em mulheres ou $<$ 40 mg/dl em homens e/ou dosagem de triglicerídeos \geq 150 mg/dl¹³⁵.

3.7.4 Diabetes mellitus

DM foi definido por uso de antidiabéticos orais, insulina ou, se disponível, pelo registro em prontuário, na ocasião da inclusão no estudo, de duas dosagens de glicemia de jejum \geq 126 mg/dl ou hemoglobina glicada (HbA1C) \geq 6,5%¹³⁶.

3.7.5 Histórico familiar para DAC precoce

Histórico familiar para DAC precoce foi considerado na presença de SCA ou revascularização miocárdica em parente de primeiro grau com idade $<$ 55 anos em homens ou $<$ 65 anos em mulheres¹³⁵.

3.7.6 Peso, altura, IMC e área de superfície corpórea

Medidas de peso (em quilogramas) e altura (em metros) foram obtidas em balança antropométrica. O IMC foi expresso em kg/m² e a área de superfície corpórea em m² (a partir da fórmula de Dubois: $0,007184 \times \text{altura}^{0,725}$ em cm \times peso^{0,425} em kg).¹³⁷

Classificou-se o IMC (kg/m²) de acordo com recomendações da OMS¹³⁸: 18,5-24,9 (peso ideal); 25-29,9 (sobrepeso); 30-34,9 (obesidade grau I); 35-39,9 (obesidade grau II); \geq 40 (obesidade grau III).

3.8 Ecocardiografia

Os exames ecocardiográficos transtorácicos bidimensionais foram realizados e gravados por um único examinador, ecocardiografista experiente, utilizando-se aparelho de ultrassonografia portátil (*Vivid Q*, GE, Vingmed, Horten, Noruega), com transdutor matricial M4S-RS e registro eletrocardiográfico simultâneo. A avaliação foi realizada imediatamente antes do início do cateterismo cardíaco, na sala de hemodinâmica, após 10 minutos de repouso, com o paciente inicialmente em decúbito lateral esquerdo. Os estudos ecocardiográficos foram realizados com aquisições completas, em incidências paraesternal, apical, subcostal e supraesternal, sob monitorização eletrocardiográfica, sendo gravados em mídias digitais para avaliação *offline*.

Para a análise dos estudos ecocardiográficos, empregou-se a estação de trabalho Echo PAC PC Version 202 (GE Vingmed Ultrasound). Realizou-se análise adicional em estação Echo PAC PC Version 204 (GE Vingmed Ultrasound) para uso da ferramenta dedicada para análise do *strain* AE.

Utilizou-se como referência de padronização das medidas ecocardiográficas as recomendações da ASE/EACVI de 2015⁵⁷. Foram obtidas e consideradas para análise as medidas lineares pelo método bidimensional em milímetros (mm) do diâmetro anteroposterior do AE, do septo interventricular (S), diâmetro diastólico final do VE (DDFVE) e da parede posterior (PP) ou inferolateral do VE. O volume diastólico final do VE (VDFVE) e o volume sistólico final do VE (VSFVE), bem como a FEVE foram obtidos pelo método biplanar da soma dos discos (método de Simpson) em 2 e 4 câmaras. O volume máximo do AE também foi calculado em imagens sem encurtamento da câmara pela técnica da soma dos discos, a partir do traçado das bordas endocárdicas em incidência apical, 2 e 4 câmaras, na telessístole, com exclusão do espaço entre o anel mitral e as cúspides, da desembocadura das veias pulmonares e do apêndice atrial esquerdo.

A segmentação do VE para avaliação de contratilidade miocárdica foi baseada no modelo de 16 segmentos, com exclusão do segmento apical⁵⁷. Considera-se que o espessamento do topo do ápice do VE (segmento 17) seja imperceptível. Atribuiu-se 1 ponto para contratilidade normal ou hipercinesia, 2 pontos para hipocinesia, 3

pontos para acinesia e 4 pontos para discinesia. O índice de contratilidade miocárdica (WMSI – *wall motion score index*) foi obtido pela divisão da soma dos pontos atribuídos a cada segmento pelo número de segmentos avaliados.

A massa miocárdica do VE em gramas (g) foi obtida a partir de medidas lineares por meio da fórmula $0,8 \times 1,04 \times [(S+DDFVE+PP)^3 - (DDFVE)^3] + 0,6$. A massa ventricular esquerda indexada por superfície corpórea foi definida como normal quando $\leq 95 \text{ g/m}^2$ em mulheres e $\leq 115 \text{ g/m}^2$ em homens. Graduou-se a alteração em discreta, moderada e importante: 96-108, 109-121, $\geq 122 \text{ g/m}^2$ em mulheres; 116-131, 132-148, $\geq 149 \text{ g/m}^2$ em homens. A espessura relativa da parede (ERP) foi calculada a partir da fórmula $(2 \times PP)/DDFVE$. A geometria em pacientes com massa do VE normal foi definida como normal quando a ERP foi $\leq 0,42$ ou como remodelamento concêntrico se $ERP > 0,42$. Nos pacientes com massa indexada do VE aumentada, definiu-se hipertrofia excêntrica quando a ERP foi $\leq 0,42$ e hipertrofia concêntrica quando $> 0,42$ ^{57,139,140}.

Como parâmetro adicional de avaliação da geometria do VE, utilizou-se a relação massa (g)/altura (m). Considerou-se normal quando $\leq 99 \text{ g/m}$ em mulheres e $\leq 126 \text{ g/m}$ em homens. Graduou-se a alteração em discreta, moderada e importante: 100-115, 116-128, $\geq 129 \text{ g/m}$ em mulheres; 127-144, 145-162, $\geq 163 \text{ g/m}$ em homens^{139,140}.

Incluíram-se registros com Doppler colorido, pulsátil e tecidual, em pausa expiratória, abrangendo-se de 3 a 5 batimentos. Objetivou-se alinhamento ótimo com o fluxo sanguíneo.

Na via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), a partir da janela apical, 5 câmaras, obteve-se o VTI (integral velocidade-tempo), com o Doppler pulsátil, registrando-se o clique de fechamento da valva aórtica.

Posicionando-se o volume de amostra (1-3 mm) na janela apical 4 câmaras, no topo da extremidade das cúspides da valva mitral em diástole, obteve-se o fluxo transmitral. A partir dele, fez-se a medida de: velocidade da onda de enchimento protodiastólica (onda E), velocidade da onda de enchimento atrial (onda A), relação de ondas E/A, tempo de desaceleração da onda E, tempo de desaceleração da onda A. A duração da onda A foi medida a partir do fluxo em nível do anel mitral. Com a

medida do intervalo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral, obteve-se o TRIV.

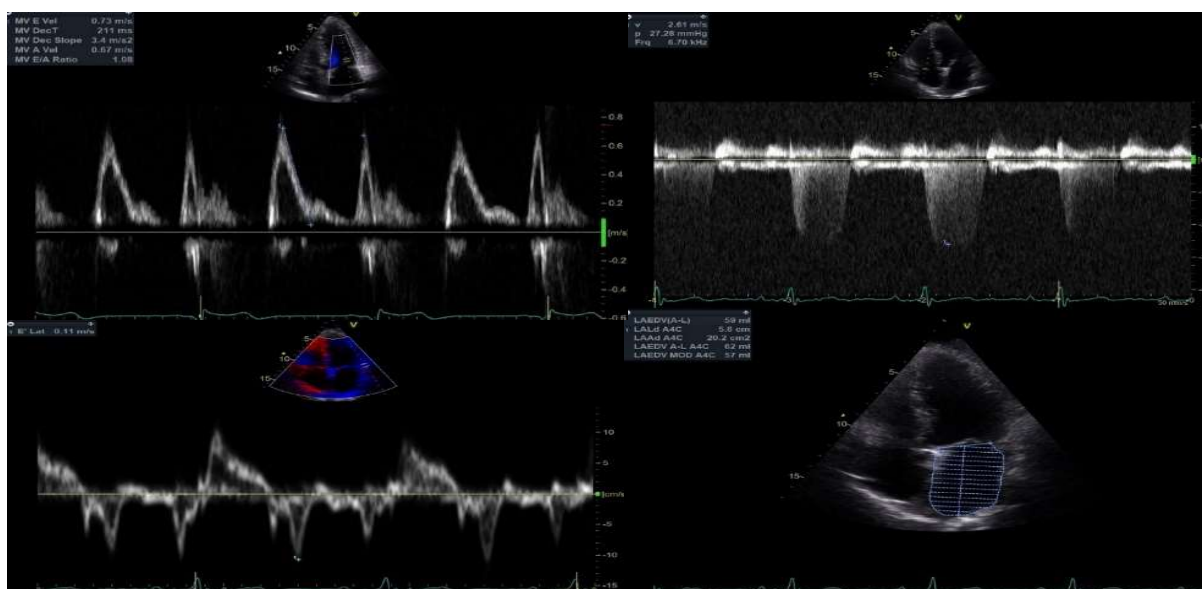
A avaliação do Doppler pulsátil das veias pulmonares, com o volume de amostra de 1-2 cm em seu interior, permitiu a medida de: velocidade da onda S, velocidade da onda D, tempo de duração da onda Ar e velocidade da onda Ar. Calculou-se, ainda, a diferença do tempo de duração da onda Ar e da onda A do influxo mitral.

A partir do Doppler tecidual (TDI – *tissue Doppler imaging*) foram obtidas as velocidades do anel mitral em suas porções septal e lateral: S' (sistólica), e' (protodiastólica) e a' (telediastólica). Os valores médios da porção septal e lateral foram calculados por média aritmética. A relação de velocidades de ondas E/e' média foi obtida por divisão simples entre valores de onda E e e' média. A velocidade de excursão sistólica do anel tricúspide lateral, S', foi obtida como parâmetro de avaliação de função sistólica do VD.

A variação da área do VD (FAC – *fractional area change*) foi obtida pelo traçado manual da borda endocárdica a partir da porção lateral do anel tricúspide, parede livre, ápice, septo interventricular e porção medial do anel tricúspide, em telediástole e telessístole, utilizando-a como parâmetro adicional de função sistólica do VD.

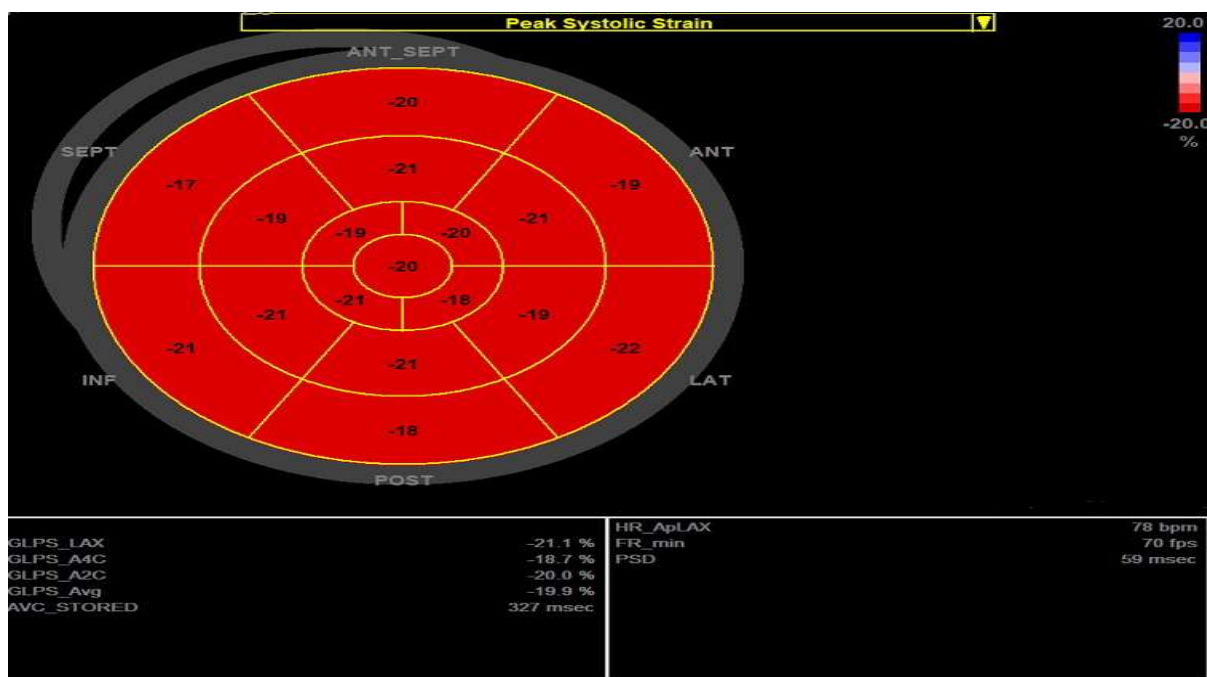
O Doppler contínuo foi utilizado para avaliação da velocidade máxima da IT (m/s), um dos parâmetros para análise da função diastólica (Figura 3.1).

Figura 3.1 - Parâmetros ecocardiográficos empregados na avaliação da diástole: relação E/e', velocidade da onda e', velocidade da insuficiência tricúspide e volume indexado do AE



Para análise de deformação miocárdica do VE por STE (*block matching*) seguiram-se recomendações da ASE/EACVI de 2015⁹⁶. Foram utilizadas imagens adquiridas com taxa de 40-80 qps e ciclos de 4 batimentos cardíacos, de maneira a se combinar resolução temporal com adequada definição espacial. Para a análise do SGLVE foram analisadas as janelas apicais 4, 2 e 3 câmaras. Realizou-se a marcação da abertura e do fechamento da valva aórtica a partir do registro do fluxo da VSVE obtido pelo Doppler pulsátil. Efetuou-se, então, o traçado da borda endocárdica do VE e o ajuste da largura da região de interesse (ROI) na parede do VE. A partir do rastreamento pelo *software*, realizou-se o ajuste da região de estudo, se necessário, e obtiveram-se as medidas de cada segmento avaliado (total de 17 segmentos), bem como a média, representada pelo SGLVE (Figura 3.2).

Figura 3.2 - Representação do SGLVE por STE em mapa polar (*bull's eye*)



SGLVE: *strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo; STE: *speckle tracking echocardiography*.

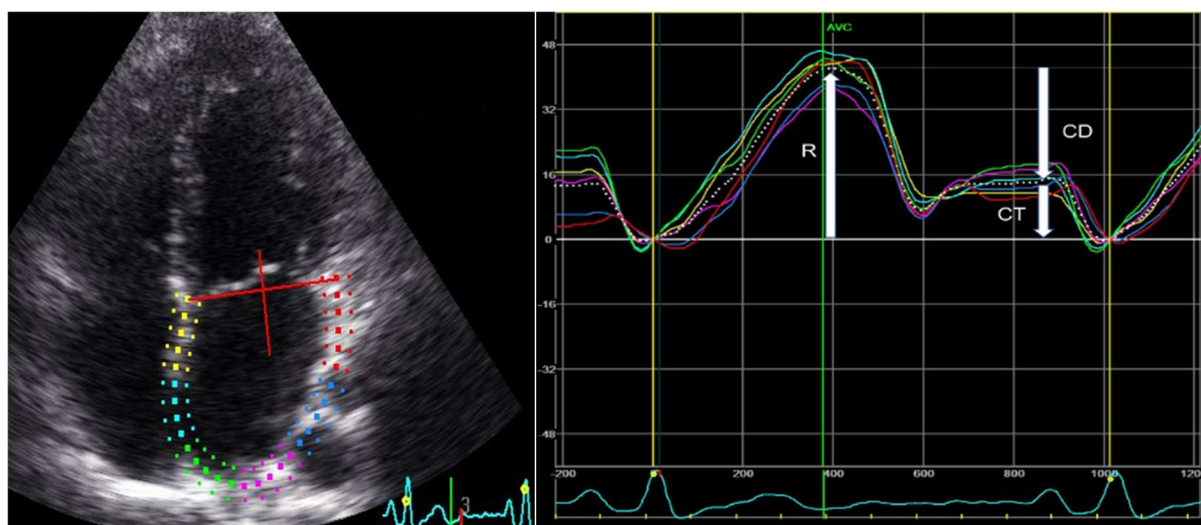
Para a análise do *strain* AE, utilizou-se a padronização do documento publicado pela ASE/EACVI em 2018⁹⁹. Foi empregado o método biplanar, a partir das janelas apicais em 4 e 2 câmaras (Figura 3.3), em todos os casos, extrapolando-se a desembocadura das veias pulmonares e o apêndice atrial esquerdo, apesar do reconhecimento em literatura da possibilidade de uso da janela em 4 câmaras de

forma isolada. As análises de deformação miocárdica foram realizadas em sequência aleatória e cega às medidas de PD2VE e pré-A VE. Realizou-se o traçado da borda endocárdica e, por método semiautomático, a análise dos 12 segmentos atriais. Geraram-se 6 curvas relativas a cada segmento em cada janela, além de uma adicional representando o valor médio delas. Como recomendado, empregou-se o *strain* global longitudinal do AE. Devido à espessura mais fina da parede do AE, o rastreamento do contorno endocárdico ou da camada média (*strain midwall*) não são considerados significativamente distintos⁹⁹. Nesse estudo, foram considerados os valores do *strain midwall*.

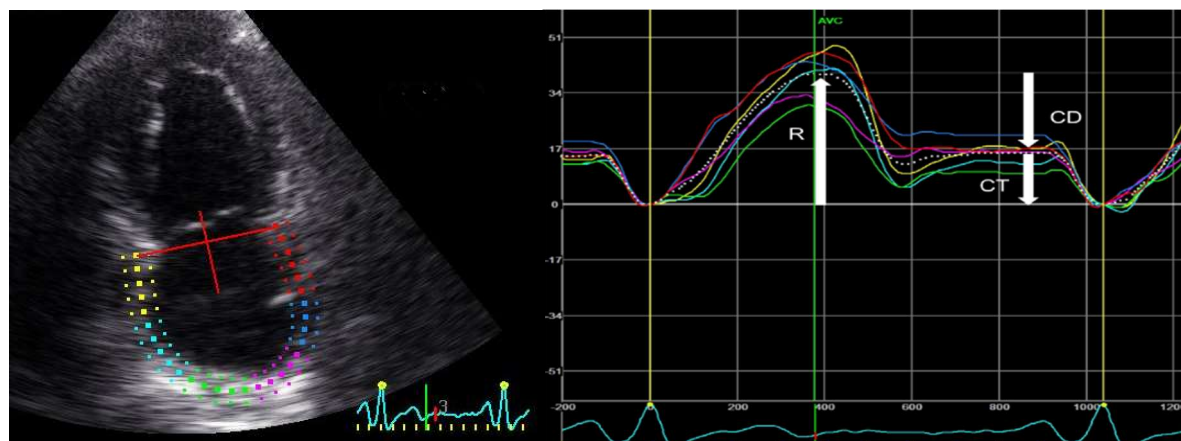
Também considerando a espessura da parede atrial, não foi realizada a avaliação do *strain* radial. Realizou-se a marcação de abertura e fechamento da valva mitral, bem como do início da onda A, a partir do influxo mitral obtido pelo Doppler pulsátil, como parâmetros auxiliares ao eletrocardiograma (ECG) para definição das fases do ciclo cardíaco. A própria morfologia da curva, como destacado no documento⁹⁹, fornece informações para orientar as medidas. Utilizou-se o final da diástole ventricular (parâmetro R-R) como referência para o zero *strain* do AE.

Figura 3.3 - Curvas do *strain* AE longitudinal em janelas apicais 04 (a) e 02 (b) câmaras em *software* não dedicado

Fig. 3.3 a) *Strain* AE – janela apical 04 câmaras.



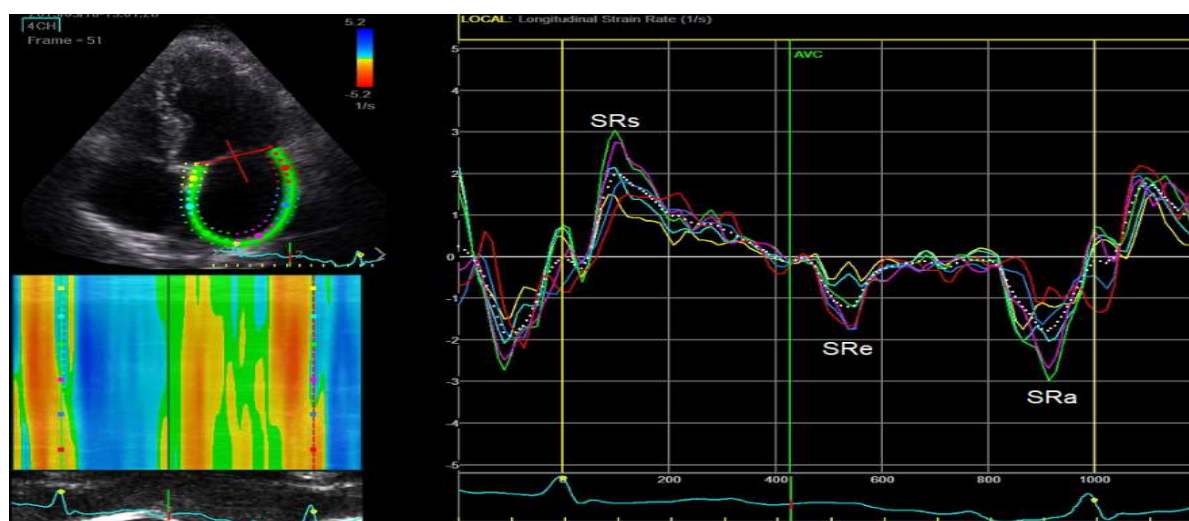
AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

Fig. 3.3 b) *Strain AE* – janela apical 02 câmaras

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

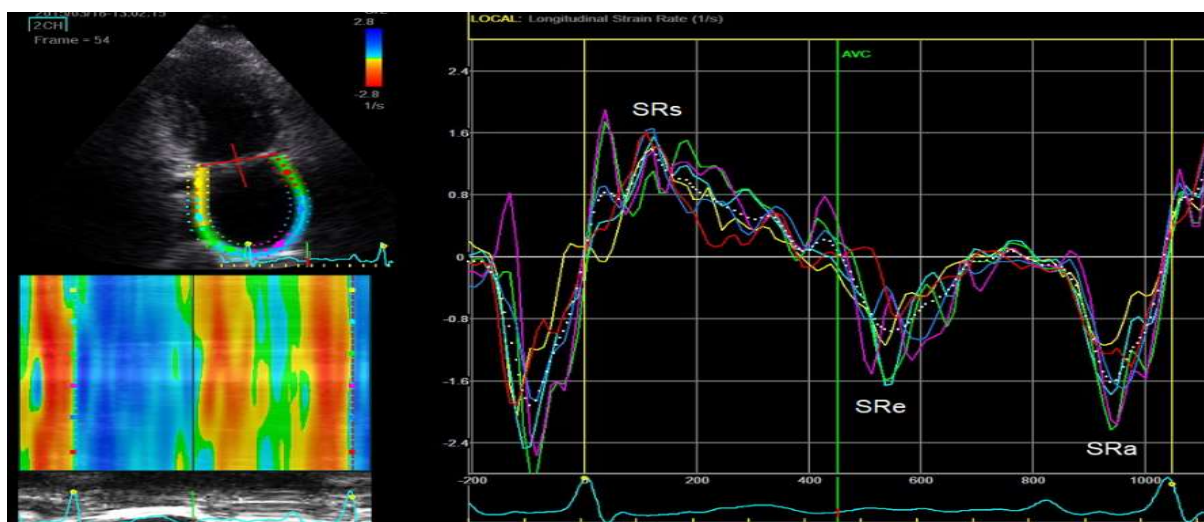
Para análise do *strain rate* (SR), empregou-se a mesma plataforma e metodologia do *strain*, selecionando-se o parâmetro longitudinal a ser avaliado (Figura 3.4). Na curva, registraram-se o pico positivo do SR (SRs), o primeiro pico negativo do SR na protodiástole (SRe) e o segundo pico negativo do SR na contração atrial (SRa).

Figura 3.4 - Curvas do SR AE longitudinal em janelas apicais 04 (a) e 02 (b) câmaras

Fig. 3.4 a) *SR AE* – janela apical 04 câmaras

AE: átrio esquerdo; SRa: *strain rate* telediastólico; SRe: *strain rate* protodiastólico; SRs: *strain rate* sistólico.

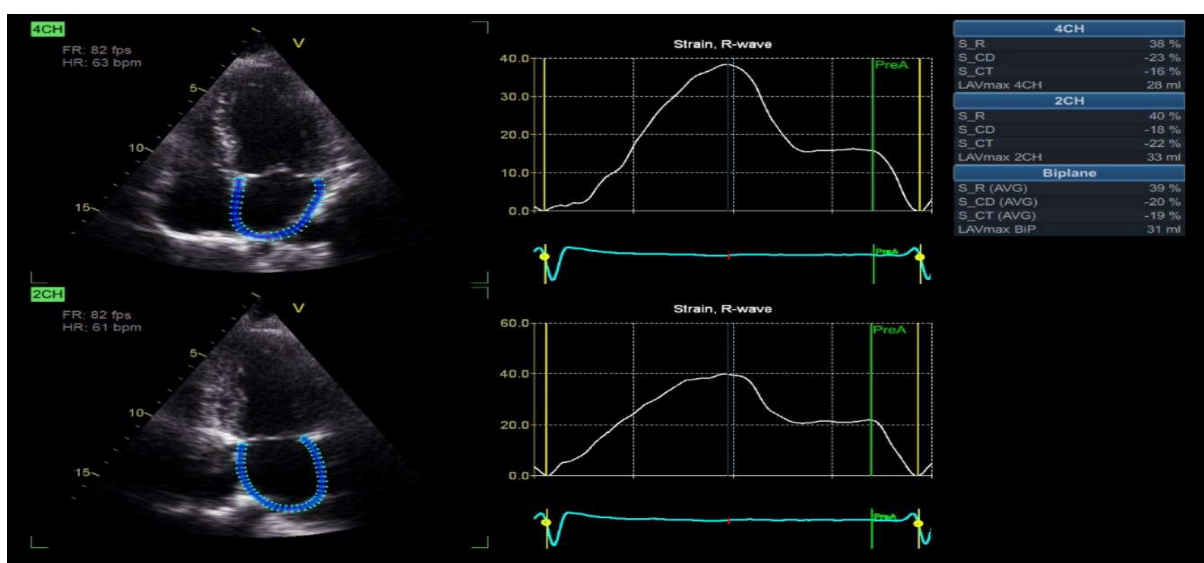
Fig. 3.4 b) SR AE – janela apical 02 câmaras



AE: átrio esquerdo; SRA: *strain rate* telediastólico; SRe: *strain rate* protodiastólico; SRs: *strain rate* sistólico.

No *software* dedicado para análise do *strain* AE, disponível comercialmente, realiza-se a marcação de três pontos em cada uma das janelas apicais em 4 e 2 câmaras, sendo dois deles na base do anel mitral e um no teto do átrio esquerdo. A partir deles, o delineamento da borda endocárdica na câmara é definido automaticamente, com exibição dos valores médios do *strain* AE R, CD e CT, sem necessidade de medida manual (Figura 3.5).

Figura 3.5 - Curvas do *strain* AE longitudinal em janelas apicais 04 e 02 câmaras em *software* dedicado



AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

A análise da função diastólica do VE foi realizada conforme as diretrizes ASE/EACVI mais recentes publicadas em 2016²¹.

Os parâmetros ecocardiográficos foram comparados entre grupos categorizados com base na PD2VE e pré-A VE.

Realizaram-se as análises intraobservador e interobservador a partir das mesmas imagens gravadas, com avaliação do *strain* e SR do AE, em 16 pacientes selecionados aleatoriamente, em diferentes momentos, de forma cega às medidas previamente obtidas.

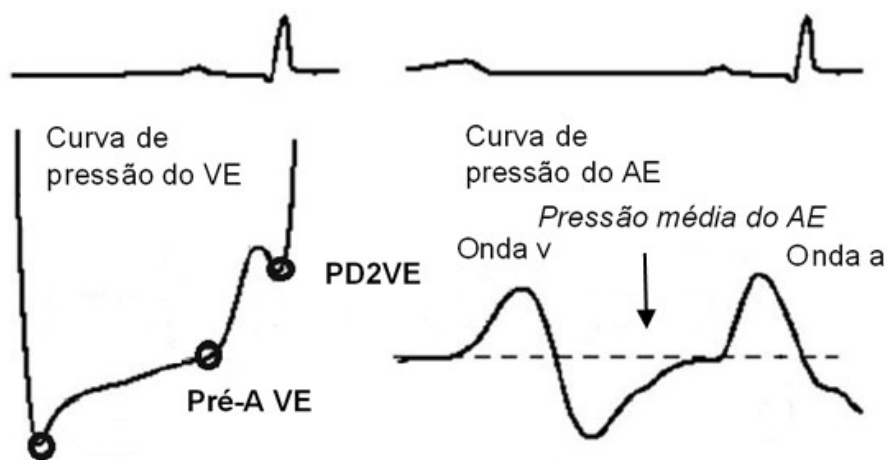
3.9 Cineangiocoronariografia e manometria

A cineangiocoronariografia foi realizada com cateteres de calibre 5 ou 6 *French* (F) por acesso femoral ou radial. Os pacientes estavam em jejum e em posição supina. Para as medidas de PD2VE e pré-A VE, o cateter *pigtail* foi posicionado no VE, em pausa expiratória, antes da ventriculografia contrastada. Na sequência, realizou-se a avaliação da anatomia coronária esquerda e direita. As medidas invasivas foram adquiridas sem o conhecimento dos dados ecocardiográficos.

A análise das pressões de enchimento do VE foi realizada a partir das curvas obtidas em polígrafo SP12H (TEB Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA, São Paulo-SP) com registro simultâneo ao ECG de superfície de pelo menos 10 batimentos, em escala de 50 mmHg. Empregou-se cateter preenchido com solução salina e nivelado com a linha axilar média como referência zero da coluna¹⁴¹.

As medidas de PD2VE e pré-A VE foram consideradas na média de 5 batimentos consecutivos. Valores maiores que 16 mmHg⁴⁵ e 12 mmHg⁴³ foram considerados elevados para PD2VE e pré-A VE, respectivamente. A pré-A VE foi medida imediatamente antes da curva de contração atrial e a PD2VE no nadir após a contração atrial, imediatamente antes do início da rápida elevação na curva decorrente da sístole do VE (Figura 3.6).

Figura 3.6 - Registros de curvas de pressão de VE (à esquerda) e AE (à direita) com representação dos pontos de medida de PD2VE e pré-A VE.



AE: átrio esquerdo; PD2VE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; Pré-A VE: pressão pré-contracção atrial do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo. Adaptado de Nagueh *et al.*²¹ J Am Soc Ecocardiogr. 2016.

Para o presente estudo, considerou-se significativa a DAC com estenoses $\geq 50\%$ em tronco de coronária esquerda (TCE) e/ou $\geq 70\%$ em artérias epicárdicas descendente anterior, circunflexa e coronária direita ou ramos.

3.10 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas por média \pm desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas em valores absolutos (percentagem). A diferença entre grupos foi avaliada pelo teste t de Student para variáveis contínuas com distribuição normal e pelo teste de Wilcoxon para variáveis contínuas não normais. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para variáveis categóricas. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors. Expressou-se por mediana e intervalo interquartil (percentil 25 ao 75) quando observadas distribuições não normais.

A análise de correlação entre variáveis foi realizada a partir de gráficos de dispersão e estudo de correlação com teste bicaudal por método de Pearson para as variáveis com distribuição normal ou de Spearman para as variáveis com distribuição não normal. Utilizou-se a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para análise

de desempenho das variáveis na predição de PD2VE e pré-A VE, comparando-as pelo método de DeLong. Identificaram-se valores de corte ótimos para parâmetros estudados de deformação atrial, com cálculos de sensibilidade e especificidade.

A associação de PD2VE e pré-A VE com variáveis dicotômicas foi avaliada usando a regressão logística binária, com a razão de chances (*Odds Ratio*; OR) como principal análise.

Para análise de variabilidades intraobservador e interobservador foram descritos diferenças absolutas médias e desvio-padrão entre as medidas, bem como empregado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI). O CCI mensura a homogeneidade entre medidas e pode ser interpretado como a proporção da variabilidade total atribuída ao objeto medido.

Para análise de concordância entre os *softwares* não dedicado e dedicado à medida de *strain* AE, realizou-se cálculo da diferença absoluta média e análise de Bland-Altman, com descrição da diferença média e dos limites de concordância ($\pm 1,96$ desvio-padrão).

O p-valor $< 0,05$ foi considerado para significância estatística.

Os dados foram analisados por meio dos *softwares* IBM SPSS *Statistics* 20 (SPSS Inc., IL, Estados Unidos da América) e *Medical Version* 19.3.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas da amostra

Avaliaram-se 141 casos de pacientes submetidos a cineangiocoronariografia entre março de 2014 e julho de 2015 com DAC significativa. Não foram incluídos 22 por registros inadequados ou ausência de medida de PD2VE e pré-A VE, 17 por FEVE reduzida. Foram excluídos 8 por arritmia cardíaca, 4 por valvopatia maior que discreta. Dos 90 restantes, excluíram-se 9 pacientes por janela acústica inadequada. A amostra final do estudo foi de 81 pacientes. A tabela 4.1 resume as características clínicas dessa amostra.

Tabela 4.1 - Características clínicas da amostra

(continua)

Variável	Número de pacientes (%) ou média (\pm desvio-padrão)
Idade (anos)	61,1 \pm 8,2
Fenótipo	
Branco	65 (80,3%)
Pardo	11 (13,6%)
Negro	4 (4,9%)
Amarelo	1 (1,2%)
Sexo masculino	54 (66,7%)
Área da superfície corpórea (m ²)	1,83 \pm 0,19
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	28,8 \pm 4,4
Pressão arterial sistólica (mmHg) ao exame	148 \pm 21,1
Pressão arterial diastólica (mmHg) ao exame	83 \pm 11,1
Frequência cardíaca (bpm) ao exame	66,7 \pm 11,7
Fatores de risco	
Hipertensão arterial sistêmica	70 (86,4%)
Dislipidemia	64 (79%)
Diabetes mellitus	33 (40,7%)
Histórico familiar positivo para DAC precoce	2 (2,5%)
Tabagismo atual	18 (22,2%)

Tabela 4.1 - Características clínicas da amostra

		(conclusão)
Variável	Número de pacientes (%) ou média (\pm desvio-padrão)	
Classificação por IMC		
Normal	12 (14,8%)	
Sobrepeso	44 (54,3%)	
Obesidade grau 1	17 (21%)	
Obesidade grau 2	7 (8,7%)	
Obesidade grau 3	1 (1,2%)	
Sintomas		
Dispneia	21 (25,9%)	
Angina	47 (58%)	
Uso de fármacos		
Ácido acetilsalicílico	74 (91,4%)	
Estatina	60 (74,1%)	
Betabloqueador	59 (72,8%)	
IECA	27 (33,3%)	
BRA	32 (39,5%)	
BCC	19 (23,5%)	
Vasodilatador direto	11 (13,6%)	
Nitrato	21 (25,9%)	
Diurético	26 (32,1%)	
Hipoglicemiante oral	25 (30,9%)	
Insulina	6 (7,4%)	
Revascularização prévia		
Cirúrgica	16 (19,8%)	
Percutânea	14 (17,3%)	

BCC: bloqueador de canal de cálcio; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina II; DAC: doença arterial coronária; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; IMC: índice de massa corpórea.

Trata-se de população com idade média de 61 ± 8 anos, predominantemente masculina. HAS, dislipidemia, DM e obesidade foram os fatores de risco mais prevalentes. Dispneia classe funcional II da NYHA foi referida por cerca de um quarto dos pacientes. Angina foi referida em 47 (58%) pacientes, sendo 8 (9,9%) classe I, 33 (40,7%) classe II e 6 (7,4%) classe III da Canadian Cardiovascular Society (CCS).

A amostra foi dividida em dois grupos para análise a partir da medida da PD2VE: ≤ 16 mmHg (grupo A, 41 pacientes) e > 16 mmHg (grupo B, 40 pacientes). No grupo A, a média da PD2VE foi de $12,3 \pm 2,9$ mmHg e no grupo B de $20,6 \pm 3,1$ mmHg ($p < 0,001$), enquanto a média da pré-A VE foi de $8,2 \pm 2,8$ mmHg e $14 \pm$

3,8mmHg ($p < 0,001$), respectivamente. Os grupos foram homogêneos quanto às características clínicas, sendo observadas diferenças apenas quanto ao IMC médio (grupo A: 27,8 kg/m²; grupo B: 29,9 kg/m²; $p: 0,03$) e prevalência de dispneia (grupo A: 3/41 – 7%; grupo B: 18/40 – 45%; $X^2 = 14,97$; $p < 0,001$). Não houve diferença significativa para FC e níveis de PA no momento do exame entre os grupos.

Elevação simultânea de PD2VE e pré-A VE foi observada em 27 (33,3%) pacientes, enquanto 13 (16%) deles apresentaram elevação isolada da PD2VE. A média da pré-A VE nos 27 pacientes com valores elevados dessa medida invasiva foi de $15,8 \pm 3,3$ mmHg.

Nos pacientes com elevação simultânea de pré-A VE e PD2VE, a prevalência de dispneia foi de 48,2% (13/27) e no subgrupo com elevação isolada de PD2VE foi de 38,5% (5/13), ($X^2 = 0,33$; $p = 0,56$).

Considerando-se o uso regular de medicações, AAS – ácido acetilsalicílico, estatina e betabloqueador foram fármacos utilizados pela maior parte da amostra. Não houve diferença entre os grupos com PD2VE normal ou elevada quanto à terapia medicamentosa em uso.

Quanto à anatomia coronária, 7 pacientes apresentaram estenose significativa em TCE. Nos pacientes sem lesão de TCE, 47 pacientes apresentaram lesões uniarteriais, 19 pacientes biarteriais e 8 pacientes triarteriais, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos A e B. Estenose significativa em artéria descendente anterior foi observada em 43 casos (53%).

Tabela 4.2 - Indicações de cineangiocoronariografia da amostra

Indicação de cineangiocoronariografia	Pacientes	%
Sintomas e prova funcional alterada	33	40,7
Exames de estratificação não invasivos alterados isoladamente	8	9,9
Sintomas isoladamente	22	27,2
Sintomas e antecedente de SCA	9	11,1
Antecedente de SCA	9	11,1

SCA: síndrome coronária aguda.

Quanto à indicação do cateterismo (Tabela 4.2), 41 pacientes (50,6%) apresentaram alterações em exames não invasivos que motivaram a estratificação invasiva: teste ergométrico (19), cintilografia de perfusão miocárdica (21) ou ecocardiograma de estresse (1). Antecedente de SCA há mais de 30 dias corroborou a indicação de cineangiocoronariografia em 18 (22,2%) pacientes. Histórico de revascularização miocárdica cirúrgica foi relatado em 8 pacientes em cada grupo e antecedente de intervenção coronária percutânea em 7 pacientes em cada grupo.

4.2 Parâmetros ecocardiográficos bidimensionais

A FEVE média foi de $63,8 \pm 4,6\%$. Alteração na geometria do VE (remodelamento concêntrico ou hipertrofia) foi observada em 42 (51,9%) dos pacientes. O SGLVE médio foi discretamente reduzido (-16,7%), com 46 (56,8%) casos apresentando valores absolutos inferiores a 18%. Alteração de contratilidade segmentar esteve presente em 30% dos casos.

As variáveis ecocardiográficas nos grupos com PD2VE normal ou elevada estão representadas na Tabela 4.3. Em 18 casos (22%), a curva do Doppler contínuo da IT não pôde ser avaliada de forma acurada (jato ausente ou mínimo), de modo que o parâmetro de sua velocidade máxima não foi considerado para fins de análise. Velocidade de onda E, E/e' média, volume indexado do AE e velocidade da IT foram maiores no grupo com PD2VE elevada. As velocidades de ondas e' septal e lateral também foram diferentes entre os grupos. O valor médio do SGLVE não diferiu entre os grupos.

Tabela 4.3 - Variáveis ecocardiográficas nos grupos categorizados por PD2VE
(continua)

Variável	Grupo A (n=41)	Grupo B (n=40)	p-valor
	PD2VE \leq 16 mmHg	PD2VE $>$ 16 mmHg	
Septo (mm)	$9,98 \pm 0,27$	$10,00 \pm 0,45$	0,77
Parede posterior (mm)	$10,17 \pm 1,02$	$10,15 \pm 1,31$	0,94
DDFVE (mm)	$49,07 \pm 3,80$	$49,40 \pm 3,73$	0,70
Massa VE (g)	$179,69 \pm 30,67$	$181,97 \pm 33,90$	0,75
Massa VE/SC (g/m ²)	$99,00 \pm 15,27$	$98,75 \pm 16,63$	0,95

Tabela 4.3 - Variáveis ecocardiográficas nos grupos categorizados por PD2VE
(conclusão)

Variável	Grupo A (n=41)	Grupo B (n=40)	p-valor
	PD2VE ≤ 16 mmHg	PD2VE > 16 mmHg	
Classificação massa VE/SC			
Normal	29 (70,73%)	30 (75%)	0,40
Aumento discreto	9 (21,95%)	5 (12,5%)	
Aumento moderado	2 (4,88%)	5 (12,5%)	
Aumento importante	1 (2,44%)	0 (0%)	
Espessura relativa de parede	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,05	0,67
Geometria do VE			
Normal	19 (46,34%)	20 (50%)	0,82
Remodelamento concêntrico	10 (24,39%)	10 (25%)	
HVE concêntrica	6 (14,63%)	7 (17,5%)	
HVE excêntrica	6 (14,63%)	3 (7,5%)	
Massa VE/Altura (g/m)	109,16 ± 17,23	111,68 ± 19,48	0,54
Classificação massa VE/Altura			
Normal	27 (65,85%)	24 (60%)	0,39
Aumento discreto	11 (26,83%)	9 (22,5%)	
Aumento moderado	2 (4,88%)	2 (5%)	
Aumento importante	1 (2,44%)	5 (12,5%)	
AE – Diâmetro (mm)	37,20 ± 2,95	38,03 ± 3,70	0,27
VDF VE (ml)	77,93 ± 16,62	77,03 ± 16,98	0,81
VDF VE indexado (ml/m ²)	42,89 ± 8,12	41,77 ± 8,60	0,55
VSF VE (ml)	29,02 ± 9,62	27,60 ± 8,44	0,48
VSF VE indexado (ml/m ²)	16,04 ± 5,23	14,94 ± 4,36	0,31
FEVE-Simpson (%)	63,12 ± 5,30	64,43 ± 3,64	0,20
SGLVE (%)	-16,53 ± 3,42	-16,93 ± 3,50	0,60
Alteração contrátil	14 (34,15%)	11 (27,5%)	0,63
Índice de escore de motilidade parietal (WMSI)			
	1,00 (1,0-1,13)	1,00 (1,0-1,06)	0,32
Onda E (cm/s)	68,07 ± 15,14	78,25 ± 19,58	0,01
Onda A (cm/s)	74,56 ± 18,68	76,73 ± 16,9	0,59
E/A	0,97 ± 0,34	1,06 ± 0,32	0,25
TD da onda E (ms)	208,51 ± 50,59	215,50 ± 38,55	0,49
e' septal anular mitral (cm/s)	7,37 ± 1,67	6,08 ± 1,54	0,001
e' lateral anular mitral (cm/s)	9,83 ± 2,50	8,6 ± 1,55	0,01
e' média anular mitral (cm/s)	8,60 ± 1,98	7,34 ± 1,33	0,001
E/e' média	8,14 ± 2,00	10,89 ± 2,84	<0,001
Velocidade da IT (m/s)	2,03 ± 0,38	2,41 ± 0,33	<0,001
Volume indexado do AE (ml/m ²)	28,68 ± 4,95	32,70 ± 5,83	0,001
TRIV (ms)	87,71 ± 16,46	81,93 ± 13,43	0,09
S' média anular mitral (cm/s)	6,95 ± 1,20	7,05 ± 0,96	0,68
a' média anular mitral (cm/s)	8,95 ± 2,07	9,03 ± 2,11	0,87
TD da onda A (ms)	102,07 ± 26,18	100,15 ± 21,41	0,72
Relação ondas S/D	1,32 ± 0,47	1,33 ± 0,47	0,94
Duração Ar-A (ms)	21,85 ± 20,15	16,25 ± 25,93	0,28
Velocidade da onda Ar (cm/s)	26,78 ± 3,23	28,63 ± 6,03	0,09
S' VD (cm/s)	10,76 ± 1,07	10,79 ± 1,09	0,56
FAC VD	0,44 ± 0,04	0,43 ± 0,04	0,94

AE: átrio esquerdo; Ar: onda A reversa da veia pulmonar; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FAC: fractional area change; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IT: insuficiência tricúspide; SC: superfície corpórea; SGLVE: strain global longitudinal do VE; TD: tempo de desaceleração; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; VDF: volume diastólico final; VE: ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final.

As variáveis ecocardiográficas nos foram também classificadas conforme a pré-A VE normal (Grupo 1) ou elevada (Grupo 2) e estão representadas na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Variáveis ecocardiográficas nos grupos categorizados por pré-A VE (continua)

Variável	Grupo 1 (n=54)	Grupo 2 (n=27)	p-valor
	Pré-A VE ≤ 12 mmHg	Pré-A VE > 12 mmHg	
Septo (mm)	9,98 ± 0,41	10,00 ± 0,28	0,81
Parede posterior (mm)	10,11 ± 1,08	10,26 ± 1,35	0,62
DDFVE (mm)	49,13 ± 3,56	49,44 ± 4,14	0,74
Massa (g)	179,43 ± 30,97	183,60 ± 34,75	0,60
Massa VE/SC (g/m ²)	98,47 ± 16,12	99,69 ± 15,58	0,74
Classificação massa VE/SC			
Normal	42 (77,78%)	18 (66,67%)	0,43
Aumento discreto	8 (14,81%)	5 (18,52%)	
Aumento moderado	3 (5,56%)	4 (14,81%)	
Aumento importante	1 (1,85%)	0 (0%)	
Espessura relativa de parede	0,41 ± 0,04	0,42 ± 0,05	0,77
Geometria do VE			
Normal	28 (51,85%)	11 (40,74%)	0,74
Remodelamento concêntrico	6 (11,11%)	5 (18,52%)	
HVE concêntrica	13 (24,07%)	7 (25,93%)	
HVE excêntrica	7 (12,96%)	4 (14,81%)	
Massa VE/Altura (g/m)	108,94 ± 17,42	113,34 ± 19,96	0,33
Classificação massa VE/Altura			
Normal	35 (64,81%)	16 (59,26%)	0,055
Aumento discreto	15 (27,78%)	5 (18,52%)	
Aumento moderado	3 (5,56%)	1 (3,7%)	
Aumento importante	1 (1,85%)	5 (18,52%)	
AE – Diâmetro (mm)	37,67 ± 2,91	37,48 ± 4,15	0,84
VDF VE (ml)	77,94 ± 18,21	76,56 ± 13,45	0,70
VDF VE indexado (ml/m ²)	42,74 ± 9,39	41,54 ± 5,70	0,48
VSF VE (ml)	28,83 ± 10,29	27,30 ± 5,78	0,39
VSF VE indexado (ml/m ²)	15,85 ± 5,62	14,78 ± 2,52	0,24
FEVE-Simpson (%)	63,54 ± 5,12	64,22 ± 3,25	0,47
SGLVE (%)	-16,94 ± 3,39	-16,30 ± 3,57	0,44
Alteração contrátil	18 (33,33%)	7 (25,93%)	0,61
Índice de escore de motilidade parietal (WMSI)	1,0 (1,0-1,13)	1,00 (1,0-1,03)	0,48
Onda E (cm/s)	69,61 ± 17,21	80,07 ± 18,14	0,01
Onda A (cm/s)	74,61 ± 17,92	77,67 ± 17,56	0,47
E/A	0,98 ± 0,34	1,08 ± 0,33	0,22
TD da onda E (ms)	210,74 ± 47,60	214,41 ± 39,72	0,72
e' septal anular mitral (cm/s)	7,20 ± 1,61	5,78 ± 1,58	<0,001
e' lateral anular mitral (cm/s)	9,76 ± 2,26	8,15 ± 1,46	<0,001
e' média anular mitral (cm/s)	8,48 ± 1,80	6,96 ± 1,32	<0,001
E/e' média	8,39 ± 2,15	11,72 ± 2,65	<0,001
Velocidade da IT (m/s)	2,11 ± 0,39	2,47 ± 0,29	<0,001

Tabela 4.4 - Variáveis ecocardiográficas nos grupos categorizados por pré-A VE (conclusão)

Variável	Grupo 1 (n=54)	Grupo 2 (n=27)	p-valor
	Pré-A VE ≤ 12 mm Hg	Pré-A VE > 12 mm Hg	
Volume indexado do AE (ml/m ²)	29,28 ± 4,71	33,43 ± 6,58	0,006
TRIV (ms)	85,63 ± 16,46	83,30 ± 12,55	0,48
S´ média anular mitral (cm/s)	7,02 ± 1,19	6,96 ± 0,85	0,81
a´ média anular mitral (cm/s)	9,17 ± 2,13	8,63 ± 1,96	0,26
TD da onda A (ms)	100,80 ± 24,29	101,78 ± 23,26	0,86
Relação ondas S/D	1,35 ± 0,48	1,26 ± 0,45	0,40
Duração Ar-A (ms)	21,33 ± 22,42	14,59 ± 24,53	0,24
Velocidade da onda Ar (cm/s)	27,37 ± 4,29	28,33 ± 5,92	0,46
S´VD (cm/s)	10,79 ± 1,08	10,73 ± 1,08	0,82
FAC VD	0,44 ± 0,04	0,43 ± 0,04	0,34

AE: átrio esquerdo; Ar: onda A reversa da veia pulmonar; DDFVE: Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; FAC: *fractional area change*; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; IT: insuficiência tricúspide; SC: superfície corpórea; SGLVE: *strain* global longitudinal do VE; TD: tempo de desaceleração; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; VDF: volume diastólico final; VE: ventrículo esquerdo; VSF: volume sistólico final.

Observou-se diferença no IMC entre os grupos com pré-A VE normal e elevada (28,06 ± 4,12; 30,33 ± 4,5; p = 0,03). Apenas cerca de 15% dos pacientes de nosso estudo apresentaram IMC normal. Considerando que a maior superfície corpórea de pacientes obesos pode subestimar a magnitude de alterações estruturais cardíacas, estratégias para melhorar a acurácia como alteração do valor de corte ou indexação de medidas pela altura são descritas na literatura¹⁴². Em nosso trabalho, não foi observada diferença na massa ventricular esquerda indexada pela altura entre os grupos categorizados pela PD2VE ou pela pré-A VE.

Velocidade de onda E, E/e´ média, volume indexado do AE, velocidade da IT, velocidades de ondas e´ septal e lateral também foram diferentes entre os grupos discriminados pela pré-A VE. O valor médio do SGLVE não foi diferente entre esses grupos. Não houve associação entre SGLVE alterado (<18% em valores absolutos) e pré-A VE elevada (19/27; 70%) ou normal (27/54; 50%) em nossa amostra (X² = 3,04; p = 0,08).

Quanto às variáveis de *strain* AE, houve diferença entre os grupos classificados conforme a PD2VE para os parâmetros reservatório, conduto e contrátil (Tabela 4.5). As variáveis SRs, SRe e SRa AE também apresentaram diferença estatística entre os grupos. A diferença persistiu quando os pacientes foram classificados conforme pré-A VE (Tabela 4.6).

Tabela 4.5 - Variáveis ecocardiográficas de *strain* AE e SR AE conforme PD2VE

Variável	Grupo A (n=41)	Grupo B (n=40)	p-valor
	PD2VE ≤ 16 mm Hg	PD2VE > 16 mm Hg	
<i>Strain</i> AE R (%)	39,78 (38,55 – 41,86)	25,7 (22,5 – 32)	<0,001
<i>Strain</i> AE CD (%)	-19,81 ± 4,84	-12,99 ± 4,61	<0,001
<i>Strain</i> AE CT (%)	-19,91 ± 4,19	-13,64 ± 4,14	<0,001
SRs AE s ⁻¹	1,65 ± 0,35	1,06 ± 0,33	<0,001
SRe AE s ⁻¹	-1,40 ± 0,45	-1,14 ± 0,35	<0,001
SRa AE s ⁻¹	-2,37 ± 0,51	-1,75 ± 0,47	<0,001

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório; SRa: *strain rate* telediastólico; SRe: *strain rate* protodiastólico; SRs: *strain rate* sistólico; VE: ventrículo esquerdo.

Em análise de subgrupo de pacientes com PD2VE elevada, observou-se diferença significativa entre os valores médios (mediana ou média) daqueles com pré-A VE também elevada e daqueles com pré-A VE normal, quando considerados os valores de *strain* AE R (23,69 [21,97-26,68]; 34,41 [30,88-38,13]; p < 0,001), CD (12,19±3,8; 16,2±5,1; p = 0,008) e CT (-11,9±2,8%; -17,2±4,3%; p < 0,001).

Tabela 4.6 - Variáveis ecocardiográficas de *strain* AE e SR AE conforme pré-A VE

Variável	Grupo 1 (n=54)	Grupo 2 (n=27)	p-valor
	Pré-A VE ≤ 12 mm Hg	Pré-A VE > 12 mm Hg	
<i>Strain</i> AE R (%)	39,25 (36,35 – 40,75)	23,69 (21,97 – 26,68)	<0,001
<i>Strain</i> AE CD (%)	-18,55 ± 5,03	-12,19 ± 3,79	<0,001
<i>Strain</i> AE CT (%)	-19,26 ± 4,34	-11,93 ± 2,82	<0,001
SRs AE s ⁻¹	1,58 ± 0,36	1,06 ± 0,19	<0,001
SRe AE s ⁻¹	-1,37 ± 0,42	-0,98 ± 0,33	<0,001
SRa AE s ⁻¹	-2,31 ± 0,51	-1,58 ± 0,35	<0,001

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório; SRa: *strain rate* telediastólico; SRe: *strain rate* protodiastólico; SRs: *strain rate* sistólico; VE: ventrículo esquerdo.

4.3 Correlação entre variáveis ecocardiográficas e medidas invasivas

Em relação à PD2VE (Tabela 4.7), observou-se forte correlação para *strain* AE R (r = -0,67; p < 0,001) e *strain* AE CT (r = 0,62; p < 0,001). Houve correlação moderada para SRs AE (r = -0,57; p < 0,001) e SRa AE (r = 0,59; p < 0,001). Quanto às variáveis classicamente empregadas nas diretrizes de avaliação da função diastólica, observou-se correlação significativa com a PD2VE de relação E/e' (r = 0,51;

$p < 0,001$), velocidade da IT ($r = 0,49$; $p < 0,001$; para os 63 casos analisáveis) e volume indexado do AE ($r = 0,33$; $p = 0,003$). Não houve correlação estatisticamente significativa da PD2VE com outras variáveis tradicionalmente descritas tais como a relação S/D do Doppler venoso pulmonar, a duração Ar-A e a velocidade da onda Ar.

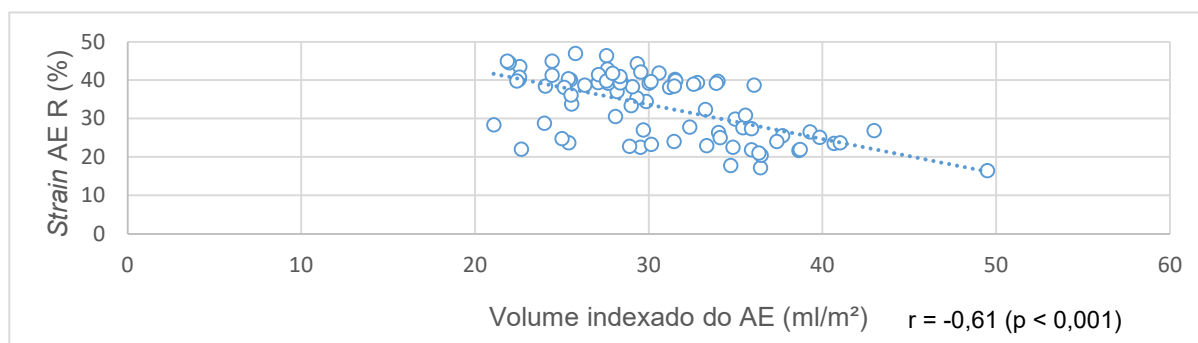
Tabela 4.7 - Correlação de *strain* AE e SR AE com PD2VE

Variável	r	p-valor
<i>Strain</i> AE R (%)	-0,67	<u><0,001</u>
<i>Strain</i> AE CD (%)	0,37	<u><0,001</u>
<i>Strain</i> AE CT (%)	0,62	<u><0,001</u>
SRs AE (s^{-1})	-0,57	<u><0,001</u>
SRe AE (s^{-1})	0,36	<u>0,001</u>
SRa AE (s^{-1})	0,59	<u><0,001</u>

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; PD2VE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; R: reservatório; SRa: *strain rate* telediastólico; SRe: *strain rate* protodiastólico; SRs: *strain rate* sistólico.

Houve correlação significativa de *strain* AE R com volume indexado do AE ($r = -0,61$; $p < 0,001$; Gráfico 4.1), E/e' ($r = -0,44$; $p = 0,001$) e velocidade da IT ($r = 0,38$; $p = 0,002$; considerados os 63 casos analisáveis).

Gráfico 4.1 - Gráfico de dispersão de correlação entre volume indexado do AE e *strain* AE R



AE: átrio esquerdo. R: reservatório.

Observou-se correlação forte de pré-A VE com *strain* AE R ($r = 0,65$; $p < 0,001$), e CT ($r = 0,63$; $p < 0,001$), conforme indicado na Tabela 4.8. Correlação moderada foi observada de pré-A VE com relação E/e' ($r = 0,56$; $p < 0,001$) e velocidade da IT ($r = 0,50$; $p < 0,001$; para os 63 casos analisáveis). Houve fraca correlação de pré-A VE com volume indexado do AE ($r = 0,31$; $p = 0,005$).

Tabela 4.8 - Correlação de *strain* AE e SR AE com pré-A VE

Variável	r	p-valor
<i>Strain</i> AE R (%)	-0,65	<0,001
<i>Strain</i> AE CD (%)	0,44	<0,001
<i>Strain</i> AE CT (%)	0,63	<0,001
SRs AE (s ⁻¹)	-0,55	<0,001
SRe AE (s ⁻¹)	0,36	0,001
SRa AE (s ⁻¹)	0,56	<0,001

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; Pré-A VE: pressão pré-contracção atrial do ventrículo esquerdo; R: reservatório; SRa: *strain rate* telediastólico; SRe: *strain rate* protodiastólico; SRs: *strain rate* sistólico; VE: ventrículo esquerdo.

Os gráficos de dispersão com associação entre as medidas de PD2VE e as medidas de *strain* AE, bem como as linhas de tendência (em pontilhado), estão representadas no Gráfico 4.2.

Gráfico 4.2 - Gráfico de dispersão de correlação entre PD2VE e *strain* AE

(continua)

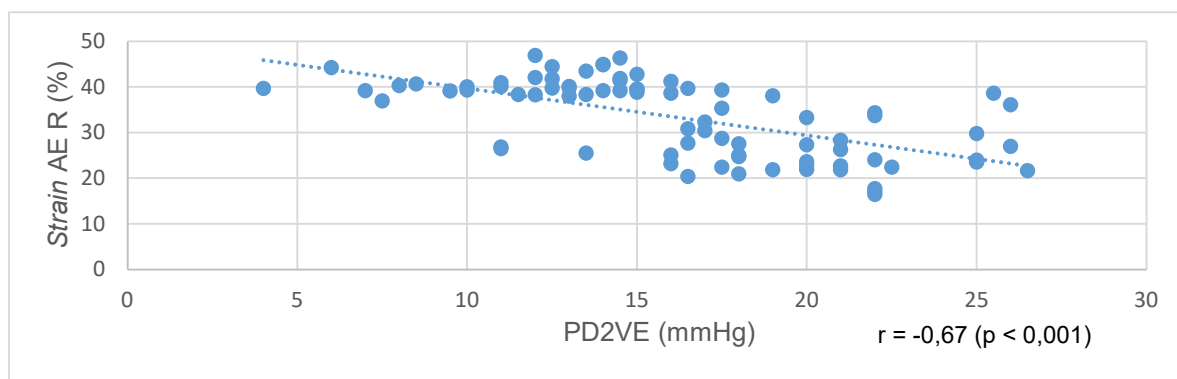
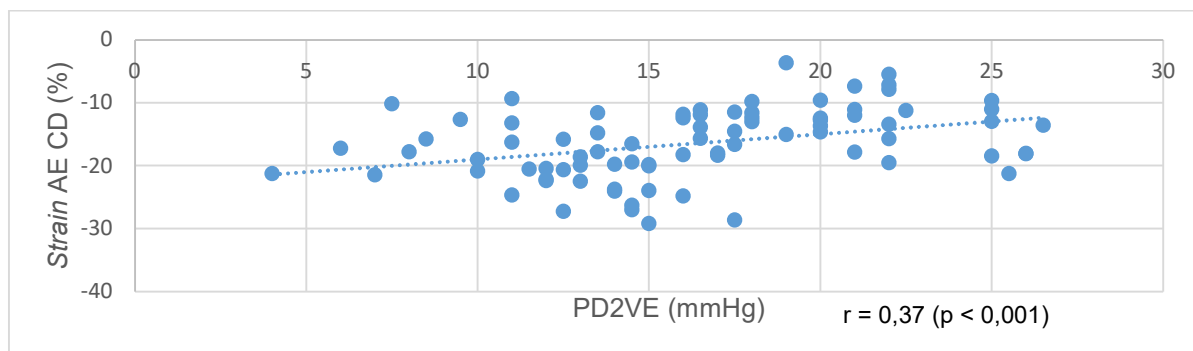
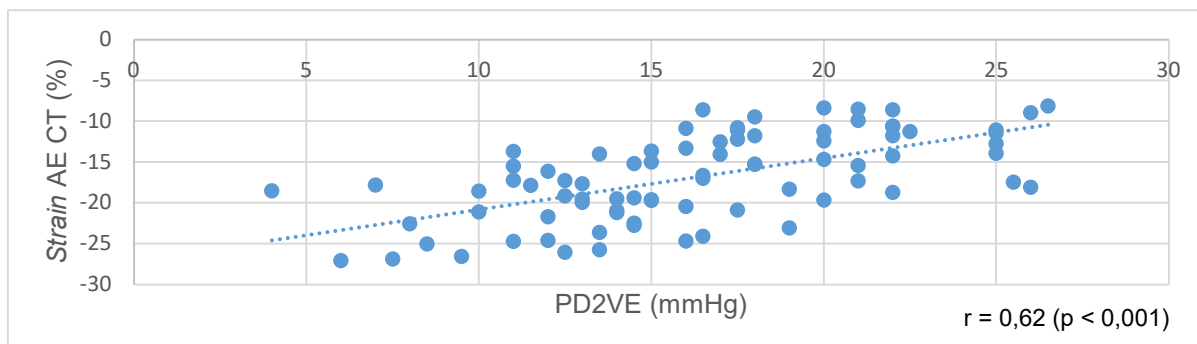
a) PD2VE X *Strain* AE Rb) PD2VE X *Strain* AE CD

Gráfico 4.2 - Gráfico de dispersão de correlação entre PD2VE e *strain* AE

(conclusão)

c) PD2VE X *Strain* AE CT

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

As associações entre a pré-A VE e as medidas de *strain* AE são representadas no Gráfico 4.3.

Gráfico 4.3 - Gráfico de dispersão de correlação entre pré-A VE e *strain* AE

(continua)

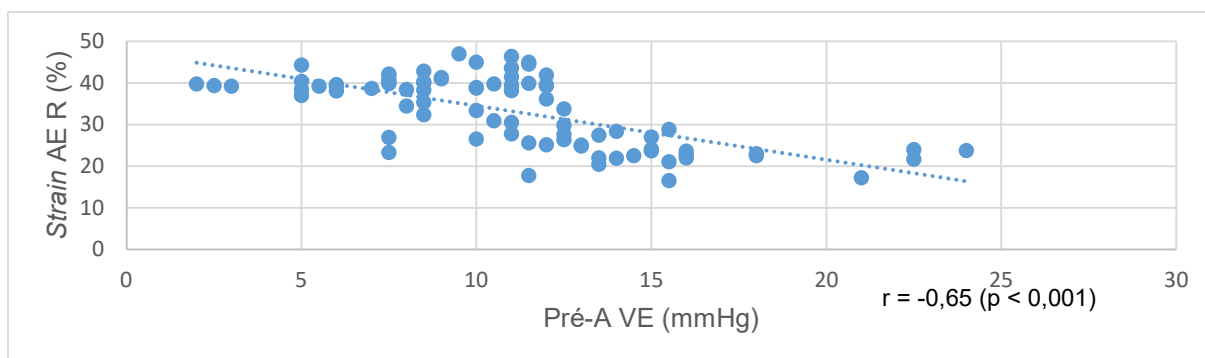
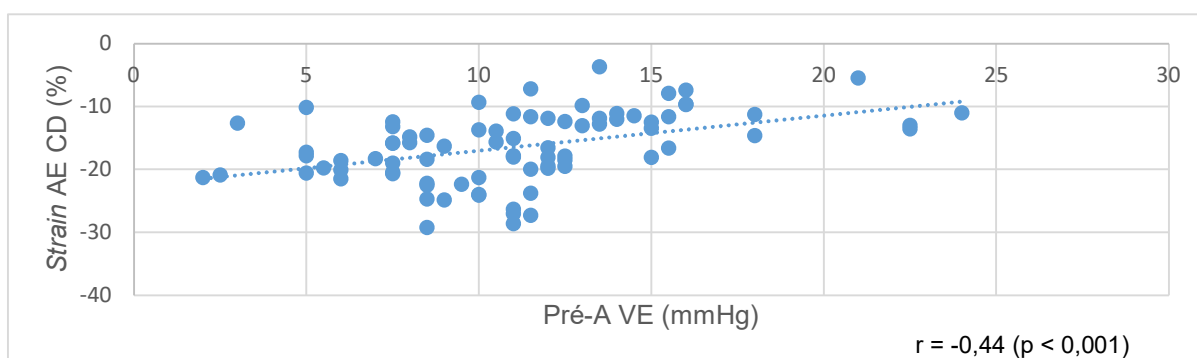
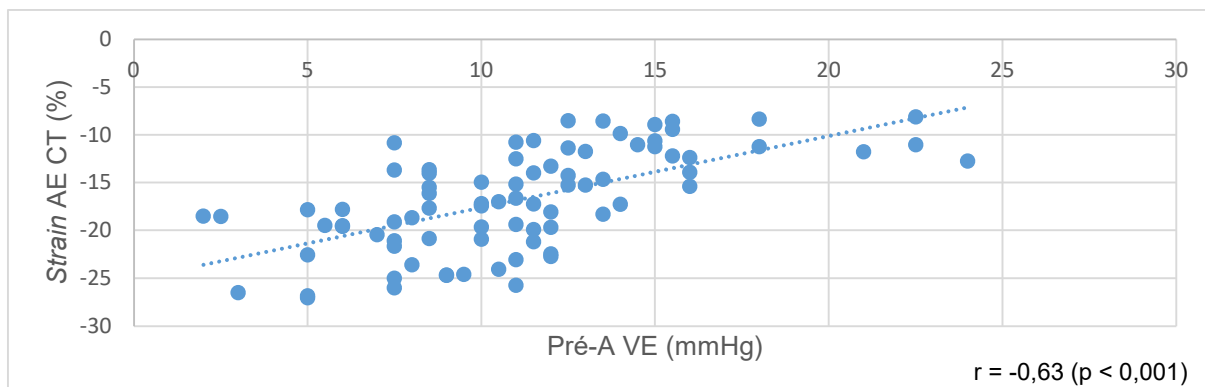
a) Pré-A VE x *Strain* AE Rb) Pré-A VE x *Strain* AE CD

Gráfico 4.3 - Gráfico de dispersão de correlação entre pré-A VE e *strain* AE

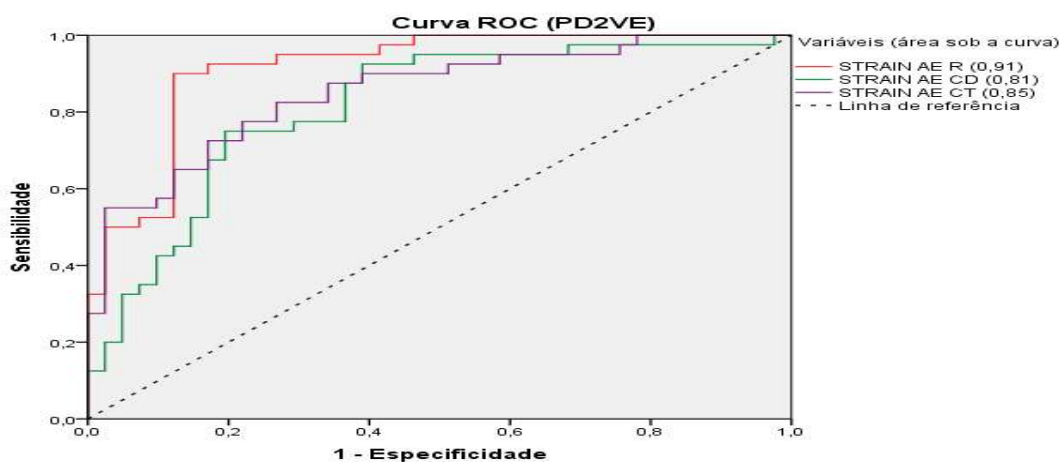
(conclusão)

c) Pré-A VE x *Strain* AE CT

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

4.4 Performance diagnóstica de parâmetros de deformação miocárdica do AE para pressões de enchimento do VE

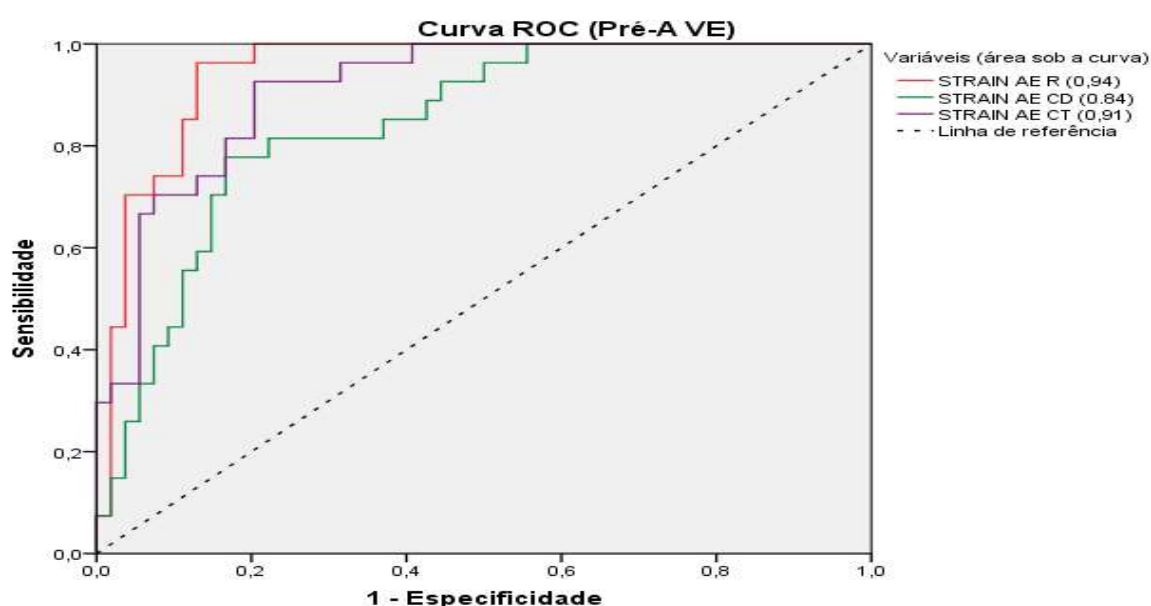
Analisou-se a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das variáveis de *strain* AE e SR AE. Para predição de PD2VE > 16 mmHg, os valores da área sob a curva obtidos para *strain* AE R, CD e CT foram de 0,91 (I.C. 95%: 0,85-0,97), 0,81 (I.C. 95%: 0,72-0,91) e 0,85 (I.C. 95%: 0,77-0,93), com $p < 0,001$ (Gráfico 4.4). Para o SRs, SRe e SRa AE, os valores foram, respectivamente, 0,87 (I.C. 95%: 0,79-0,95), 0,73 (I.C. 95%: 0,62-0,84) e 0,82 (I.C. 95%: 0,72-0,91), com $p < 0,001$.

Gráfico 4.4 - Curva ROC para *strain* AE na predição de PD2VE > 16 mmHg

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

Para predição de pré-A VE > 12 mmHg, os valores da área sob a curva ROC foram de 0,94 (I.C. 95%: 0,90-0,98) para *strain* AE R, 0,84 para *strain* AE CD (I.C. 95%: 0,76-0,92) e 0,91 (I.C. 95%: 0,85-0,97) para *strain* AE CT, com $p < 0,001$ (Gráfico 4.5). Para o SRs, SRe e SRa AE, os valores obtidos foram, respectivamente, 0,91 (I.C. 95%: 0,85-0,97), 0,78 (I.C. 95%: 0,67-0,88) e 0,88 (I.C. 95%: 0,81-0,95), com $p < 0,001$.

Gráfico 4.5 - Curva ROC para *strain* AE na predição de pré-A VE > 12 mmHg

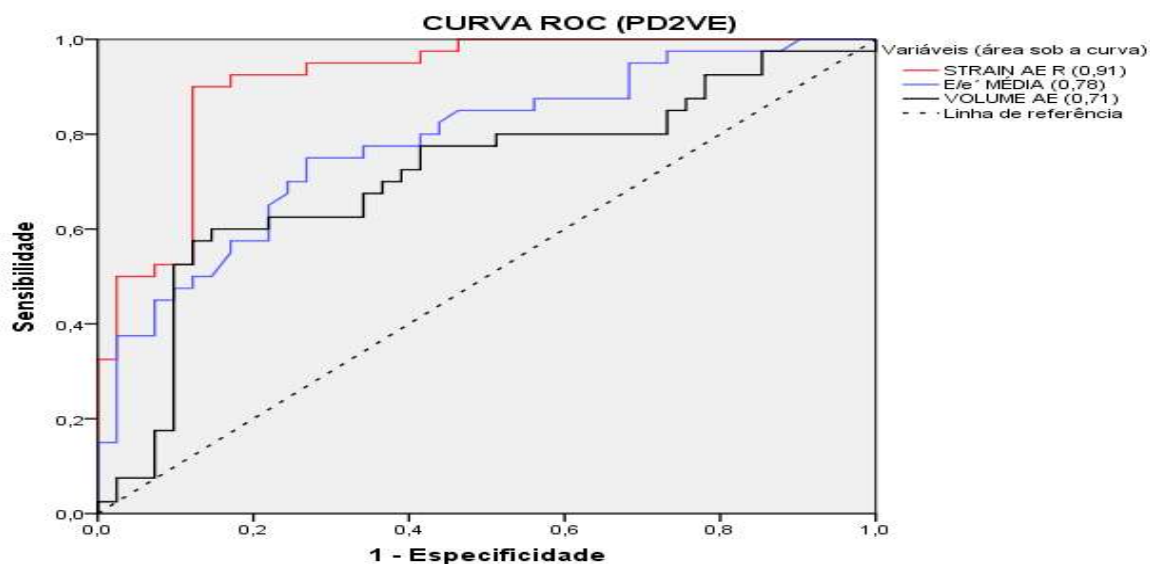


AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

Comparativamente, no presente estudo, os valores de área sob a curva para predição de PD2VE > 16 mmHg dos parâmetros E/e' média, velocidade da IT e volume indexado do AE (Gráfico 4.6) foram respectivamente: 0,78 (I.C. 95% 0,68-0,88), 0,77 (I.C. 95% 0,66-0,89; considerados os 63 casos em que o parâmetro foi analisável) e 0,71 (I.C. 95% 0,59-0,82). Para detecção de pré-A > 12 mmHg (Gráfico 4.7), os valores resultantes respectivos desses parâmetros foram: 0,83 (I.C. 95% 0,74-0,92), 0,75 (I.C. 95% 0,63-0,87; considerados os 63 casos em que o parâmetro foi analisável) e 0,70 (I.C. 95% 0,56-0,83). Observou-se superioridade do *strain* AE R com relação aos parâmetros E/e' (diferença entre áreas para PD2VE de 0,13 e para

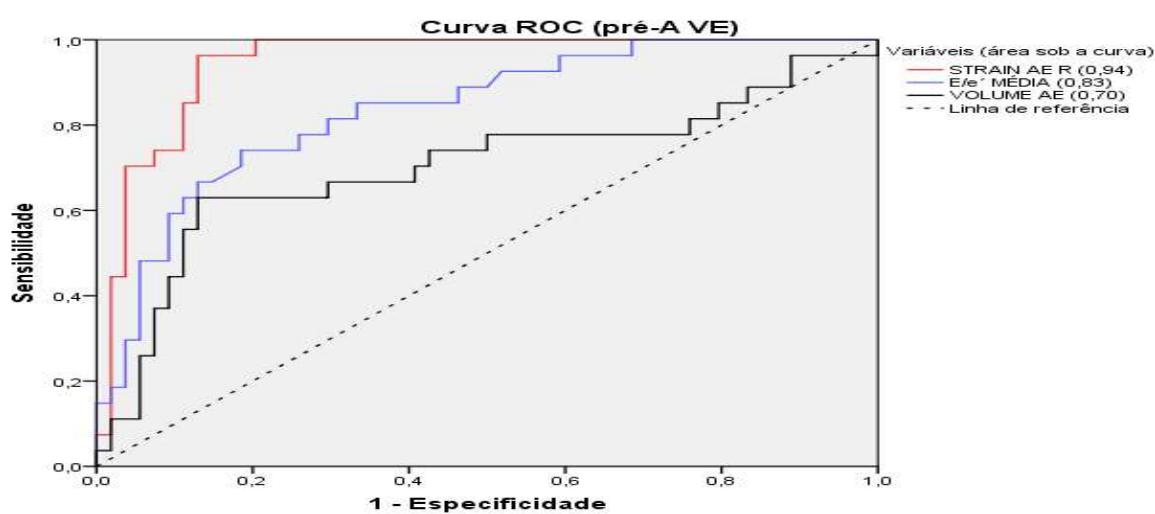
pré-A VE de 0,11; $p < 0,001$) e volume indexado do AE (diferença entre áreas para PD2VE de 0,20 e pré-A VE de 0,24; $p < 0,001$) como exposto nos Gráficos 4.6 e 4.7.

Gráfico 4.6 - Curva ROC para *strain* AE R, E/e' média e volume indexado do AE na predição de PD2VE > 16 mmHg



AE: átrio esquerdo; R: reservatório.

Gráfico 4.7 - Curva ROC para *strain* AE R, E/e' média e volume indexado do AE na predição de pré-A VE > 12 mmHg



AE: átrio esquerdo; R: reservatório.

Para diagnóstico de PD2VE elevada, assumindo-se o valor de corte de 35,7% para *strain* AE R, obteve-se sensibilidade de 87% e especificidade de 88%. Já para diagnóstico de pré-A VE alta, com o ponto de corte de 26,7% para *strain* AE R, alcançou-se sensibilidade de 74% e especificidade de 91% (nesse corte, para a predição da PD2VE elevada, a sensibilidade seria de cerca de 53% e a especificidade de 93%).

O *strain* AE CT com valor de -15,4% apresentou sensibilidade de 73% e especificidade de 83% no diagnóstico de PD2VE elevada. Utilizando-se o valor de corte de -8%¹²² de diferenciação de pressões de enchimento normais e elevadas para o *strain* AE CT, em nosso estudo evidenciou-se alta especificidade (100%), com sensibilidade de apenas 21% para pré-A VE alta e acurácia de 73%. Quando utilizado o corte de -14%¹²², a sensibilidade do *strain* AE CT para predição de pré-A VE alta foi de 71%, a especificidade de 84%, com acurácia de 80%.

Para SRs AE, o valor de 1,41 s⁻¹ foi capaz de predizer a PD2VE alta com sensibilidade de 70% e especificidade de 76%, enquanto o valor de 1,3s⁻¹ foi diagnóstico de pré-A VE elevada com sensibilidade de 78% e especificidade de 80%. O SRa AE, com valor de -2,05 s⁻¹, apresentou sensibilidade de 70% e especificidade de 73% para discriminar PD2VE elevada, enquanto um valor de -1,97s⁻¹ teve sensibilidade de 70% e especificidade de 82% para identificar pré-A VE alta.

Realizou-se análise de regressão logística binária para estudo das variáveis volume indexado de AE > 34 ml/m², *strain* AE R < 26%, E/e' média > 14 como previsores da PD2VE e pré-A VE. O modelo contendo essas 3 variáveis foi significativo para predição de PD2VE [χ^2 (3) = 24,99; p < 0,001; R² Negelkerke = 0,35] e pré-A VE [χ^2 (3) = 39,87; p < 0,001; R² Negelkerke = 0,54]. Nesse modelo, *strain* AE R foi o único predictor significativo para PD2VE (OR = 7,1; I.C. 95% 1,7-29,3; p = 0,007) e pré-A VE (OR = 18,2; I.C. 95% 4,5-73,4; p < 0,001).

4.5 Avaliação da função diastólica e acurácia diagnóstica das diretrizes

ASE/EACVI de 2016

De acordo com as recomendações das diretrizes ASE/EACVI de 2016 para avaliação de função diastólica²¹, em 69 (85,2%) pacientes (14 com função diastólica normal, 55 deles com disfunção diastólica de grau I) não houve evidências de aumento

das pressões de enchimento do VE em repouso, em 11 (9,9%) definiu-se disfunção de grau II, e em nenhum caso disfunção de grau III. Em 1 caso o grau de disfunção diastólica foi indeterminado. Excluindo-se o caso classificado como indeterminado, em nosso estudo, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia das diretrizes foram, respectivamente, de 26,3%, 97,6%, 90,9%, 59,4% e 63,8% para discriminar PD2VE > 16 mmHg. Para diagnóstico de pré-A VE > 12 mmHg, foram de 34,6%, 96,3%, 81,8%, 75,4% e 76,3%, respectivamente (Tabela 4.9). Em 14 (17,3%) pacientes do total (8 do grupo com PD2VE normal, 3 com PD2VE alta isoladamente e 3 com pré-A VE alta) não houve evidência de doença miocárdica quando considerados como normais a geometria do VE (massa do VE/SC), a contratilidade segmentar e o SGLVE concomitantemente (>18% em valores absolutos).

Tabela 4.9 - Classificação ecocardiográfica de pressões de enchimento do VE conforme diretrizes ASE/EACVI de 2016 e predição de medidas invasivas de pré-A VE

Análise da função diastólica	Medida invasiva		Sens. (%)	Espec. (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
	Pré-A VE ≤ 12 mm Hg	Pré-A VE > 12 mm Hg					
Diástole normal ou grau I	52	17	34,6	96,3	81,8	75,4	76,3
Diástole grau II ou grau III	2	9	(9/26)	(52/54)	(9/11)	(52/69)	(61/80)

Sens.: sensibilidade; Espec.: especificidade; VPP: valor de predição positivo; VPN: valor de predição negativo.

Em nosso estudo, entre os 27 pacientes com PD2VE e pré-A VE elevadas simultaneamente no repouso (grupo 2), quando considerados os parâmetros e valores de corte adotados pelas diretrizes ASE/EACVI de 2016²¹ para E/e' média, velocidade da IT e volume indexado do AE, observou-se que em 10 (37,1%) deles, nenhuma dessas medidas se apresentava alterada. Alteração em apenas 1 dos parâmetros foi vista em 8 (29,6%) pacientes como demonstrado na tabela 4.10. Volume indexado do AE > 34ml/m² foi identificado em 63% (17/27), E/e' média > 14 em 28,6% (8/27) e velocidade da IT > 2,8 m/s em 11,1% (3/27). Em 9 dos pacientes com pré-A VE elevada, a velocidade da IT não foi dado disponível para análise.

Considerados os pacientes com elevação da PD2VE, a prevalência de alterações nesses parâmetros ecocardiográficos também é descrita na Tabela 4.10.

Tabela 4.10 - Prevalência de alteração de parâmetros de análise de função diastólica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 em grupos com elevação de PD2VE e pré-A VE

Parâmetros ecocardiográficos	Medida invasiva	
	PD2VE > 16 mmHg (n=40)	Pré-A VE > 12 mmHg (n=27)
E/e' média > 14, velocidade da IT > 2,8 m/s, volume indexado do AE > 34 ml/m ²		
3 anormais	2 (5%)	2 (7,4%)
2 anormais	8 (20%)	7 (25,9%)
1 anormal	10 (25%)	8 (29,6%)
Nenhum alterado	20 (50%)	10 (37,1%)

AE: átrio esquerdo; IT: insuficiência tricúspide; PD2VE: pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; Pré-A VE: pressão pré-contracção atrial do ventrículo esquerdo.

Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de parâmetros ecocardiográficos na predição de pré-A VE alta são descritos na tabela 4.11.

Tabela 4.11 - Análise de sensibilidade, especificidade e valores preditivos de parâmetros ecocardiográficos para pré-A VE > 12 mmHg

Parâmetros	Sens. (%)	Espec. (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
E/e' média >14	29,6	96,3	80	73,2	74,1
Volume AE > 34 ml/m ²	63	87	70,8	82,5	79
Velocidade IT > 2,8 m/s*	16,7	97,8	75	74,6	74,6
Strain AE R < 26%	70,4	92,6	82,6	86,2	85,2
Strain AE R < 23%	48,1	98,1	92,9	77,9	81,5
Strain AE R < 18%	7,4	98,1	66,7	67,9	66,7

AE: átrio esquerdo; Espec.: especificidade; IT: insuficiência tricúspide; R: reservatório; Sens: sensibilidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo. *Excluídos os casos não analisáveis.

Em nosso estudo, E/e' média > 14 teve sensibilidade para discriminar os pacientes com PD2VE e pré-A VE elevadas em 22,5% e 29,6% dos casos, respectivamente, com especificidade de 97,6% e 96,3%. Entre os 27 pacientes com pré-A VE alta, 19 (70,4%) apresentaram valores de E/e' médio inferiores a 14. Já E/e' média > 9 evidenciou sensibilidade e especificidade respectivos de 50% e 66% para PD2VE alta e de 63% e 69% para pré-A VE alta.

A sensibilidade do volume indexado do AE > 34 ml/m² para identificar PD2VE e pré-A VE elevada foi de aproximadamente 50 e 63%, respectivamente, com especificidade próxima a 87%. Em relação à velocidade da IT, um corte de 2,8 m/s, teve sensibilidade em torno de 10,3% e 16,7%, respectivamente, com especificidade de 97% para diagnosticar PD2VE e pré-A VE altas.

No caso em que o grau de disfunção diastólica foi classificado como indeterminado, PD2VE e pré-A VE apresentavam-se elevadas, o volume indexado do AE aumentado, sendo a relação E/e' de 10 e velocidade da IT não disponível.

4.6 Strain AE R como parâmetro diagnóstico adicional nas diretrizes ASE/EACVI de 2016

O uso do *strain* AE R como substituto de algum parâmetro ecocardiográfico ausente (E/e' , volume indexado do AE ou velocidade da IT), como sugerido por Smithset *et al.*¹²¹, não aumentou a acurácia do algoritmo de análise de função diastólica²¹. Em 17 dos 18 casos em que a velocidade da IT não pôde ser estimada, os dois demais parâmetros eram ambos normais ou ambos alterados, de modo que a inclusão do *strain* AE R não modificou a inferência sobre as pressões de enchimento do VE. No caso em que o grau da disfunção diastólica foi classificado como indeterminado, o *strain* AE R mostrou-se reduzido (23%) e poderia substituir o parâmetro não analisável de velocidade da IT. Assim, a disfunção diastólica seria classificada acertadamente como grau II.

Morris *et al.*⁶⁶ sugeriram o uso do *strain* AE R $< 23\%$ como substituto do volume indexado do AE > 34 ml/m², de maneira que se definiria o critério como alterado se um ou outro desses parâmetros atingisse o valor de corte para anormalidade. Em nosso estudo, dos 13 casos com pré-A VE elevada em que o *strain* AE R foi $< 23\%$,

10 deles já apresentavam o volume indexado do AE aumentado. Nos casos restantes, uma alteração no *strain* AE R, isoladamente, não alteraria a conclusão do algoritmo diante da avaliação multiparamétrica. Utilizando-se o corte de 26% para *strain* AE R, dos 19 casos com valores de deformação miocárdica reduzidos e pré-A VE alta, 6 deles apresentariam alteração isolada desse parâmetro. Nos demais casos, o algoritmo já indicaria aumento de pressões de enchimento (maioria dos critérios tradicionais alterada) ou a redução no *strain* AE R se somaria ao volume indexado de AE já alterado.

4.7 Análise de variabilidades intraobservador e interobservador

Para avaliação de variabilidade intraobservador das medidas de *strain* AE R, CD e CT, repetiram-se as análises de forma aleatória e cega aos resultados iniciais após pelo menos quatro semanas da primeira medida em 16 casos aleatórios. Análise independente foi realizada por outro examinador experiente, cego às medidas previamente realizadas pelo primeiro. A escolha do ciclo cardíaco ficou a critério do examinador.

Para mensuração da confiabilidade entre as medidas, utilizou-se o coeficiente de correlação intraclassa (CCI) por algoritmo de completa concordância para medidas únicas, descrito a seguir (Tabela 4.12), com intervalos de confiança de 95%.

Tabela 4.12 - Análise de variabilidades intraobservador e interobservador do *strain* AE

Variável	Intraobservador	Interobservador
	CCI (I.C. 95%)	CCI (I.C. 95%)
<i>Strain</i> AE R	0,98 (0,94-0,99)	0,94 (0,84-0,97)
<i>Strain</i> AE CD	0,96 (0,90-0,99)	0,93 (0,80-0,97)
<i>Strain</i> AE CT	0,85 (0,63-0,95)	0,84 (0,60-0,94)

AE: átrio esquerdo; CCI: coeficiente de correlação intraclassa; CD: conduto; CT: contrátil; I.C: intervalo de confiança; R: reservatório; VE: ventrículo esquerdo.

4.8 Comparação de medidas do *strain* AE em *softwares* não dedicado e dedicado

Os valores médios obtidos para *strain* AE R, CD e CT, não apresentaram diferença significativa quando comparados os *softwares* não dedicado e dedicado, considerando os 81 casos (Tabela 4.13). A representação da análise de Bland-Altman é apresentada no Gráfico 4.8.

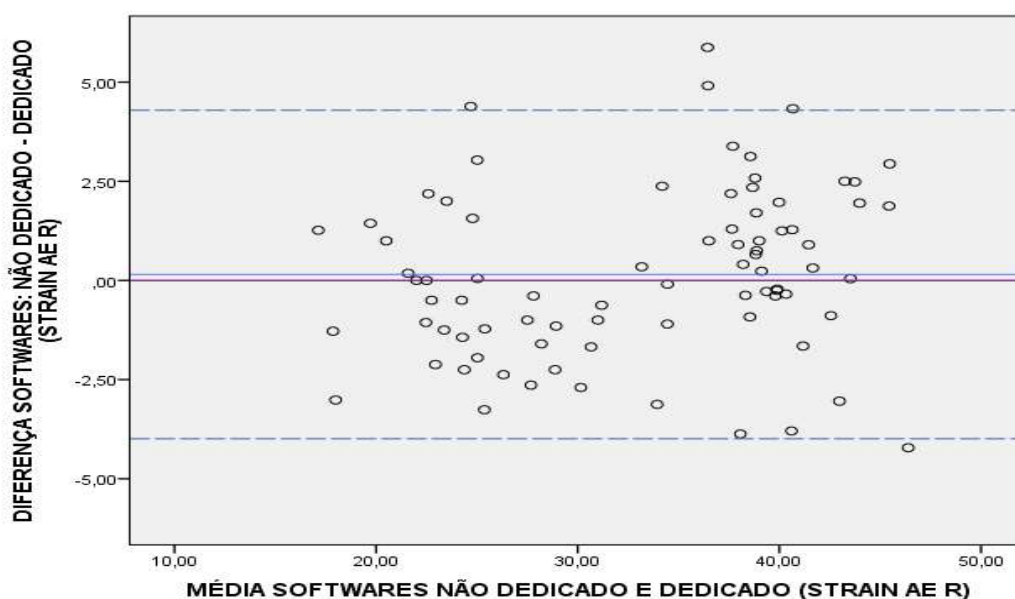
Tabela 4.13 - Valores médios de *strain* AE obtidos com *software* não dedicado e *software* dedicado em análise intraobservador

Variável	Software não dedicado	Software dedicado	p-valor	Diferença absoluta média
<i>Strain</i> AE R	33,2 ± 8,4	33 ± 7,9	0,52	1,68 ± 1,28
<i>Strain</i> AE CD	-16,4 ± 5,5	-16,2 ± 5,2	0,48	2,12 ± 2,10
<i>Strain</i> AE CT	-16,9 ± 5,1	-16,7 ± 5,3	0,51	1,58 ± 1,31

AE: átrio esquerdo; CD: conduto; CT: contrátil; R: reservatório.

Gráfico 4.8 - Análise de Bland-Altman para concordância entre *softwares* não dedicado e dedicado para *strain* AE

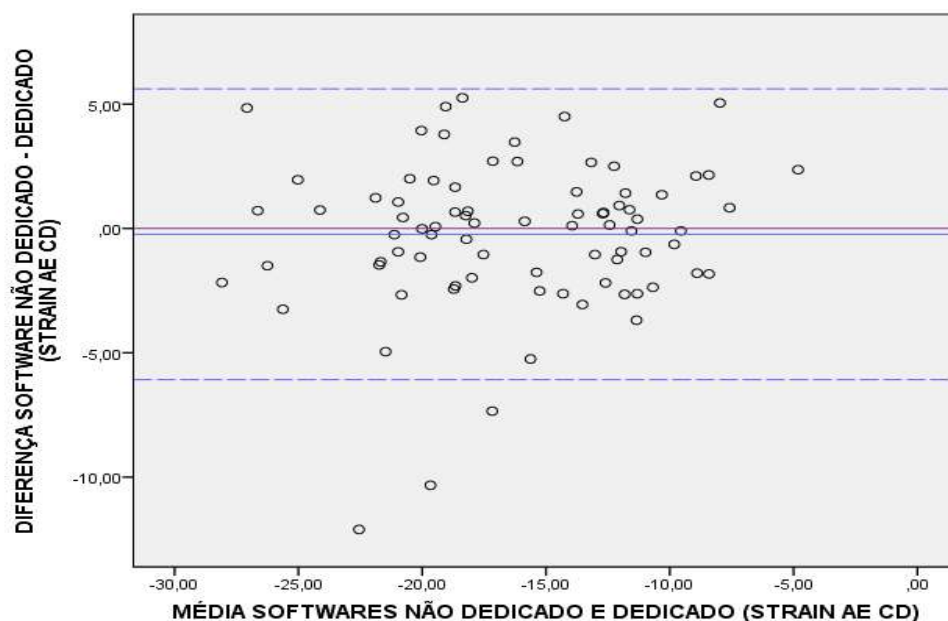
(continua)



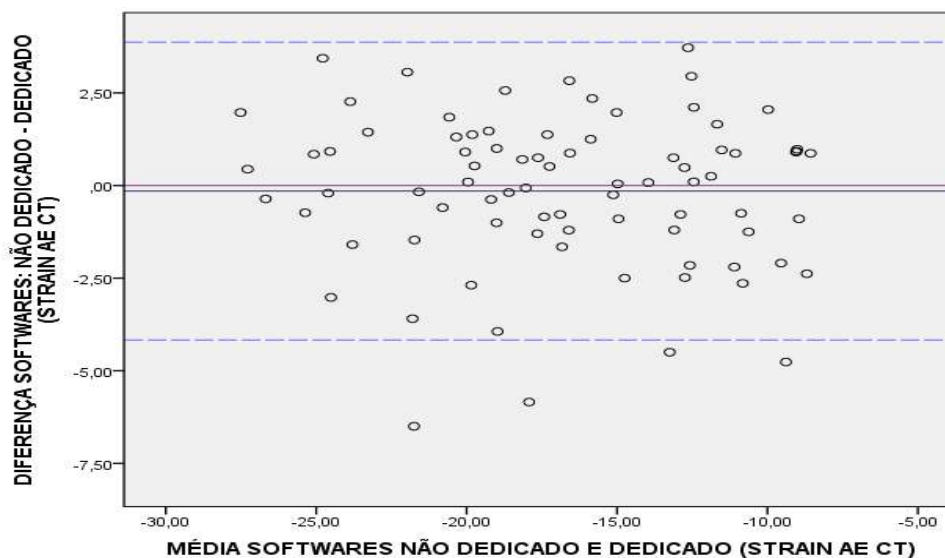
Bias: 0,15. 1,96 DP: ±2,11.

Gráfico 4.8 - Análise de Bland-Altman para concordância entre *softwares* não dedicado e dedicado para *strain* AE

(conclusão)



Bias: -0,24. 1,96 DP: $\pm 2,98$.



Bias: -0,15. 1,96 DP: $\pm 2,05$

Realizou-se análise interobservador para medidas com *software* dedicado com os mesmos 16 casos selecionados anteriormente para o *software* não dedicado. Os valores obtidos para o CCI foram de 0,95 (0,86-0,98) para strain AE R, 0,94 (0,84-0,98) para strain AE CD e 0,93 (0,80-0,97) para strain AE CT.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenhado para avaliar o *strain* AE por STE em amostra específica com DAC significativa e FEVE preservada, comparativamente às medidas invasivas de pressões de enchimento do VE. Dado o impacto mundial da DAC em morbimortalidade, trata-se de uma população com extrema relevância clínica, que tem sido analisada como subgrupo, em trabalhos prévios com pacientes heterogêneos para correlação de dados ecocardiográficos com medidas diretas de pressões de enchimento. Há grande heterogeneidade nas características fenotípicas e fisiopatológicas de cada espectro clínico agrupado sob a mesma definição de ICFEP. A abordagem uniforme, relatada em literatura como “*one size fits all*”, na descrição desses pacientes e nos estudos de intervenção terapêutica, parece ser menos oportuna que uma abordagem mais direcionada à compreensão das singularidades que envolvem os diferentes grupos de pacientes e à individualização de condutas^{143,144}. O *Euro-Filling study*⁴⁴, por exemplo, dos 159 recrutados, incluiu 66 pacientes com FEVE $\geq 50\%$ e estenose coronária $> 50\%$. Balaney *et al.*³³ incluíram 56 pacientes com FEVE preservada e 36 com DAC significativa entre os 90 casos estudados. Em amostra de pacientes com ICFEP, Hummel *et al.*¹⁴⁵ descreveram 15 deles com histórico de infarto do miocárdio.

Os critérios anatômicos do presente estudo para definição de lesão coronária significativa foram de estenoses maiores ou iguais a 50% para o TCE e 70% para os demais vasos por avaliação visual do hemodinamicista. No estudo FAME (*Fractional Flow Reserver versus Angiography for Multivessel Evaluation*)¹⁴⁶, apenas 35% das estenoses de 50-70% foram hemodinamicamente significativas, definidas por FFR (reserva de fluxo fracionada) $\leq 0,80$. Considerando-se as estenoses entre 71-90%, 80% eram significativas. Para lesões acima de 90%, a acurácia atingiu 96%. Assim, potencialmente, o critério anatômico, associado às provas não invasivas de isquemia positivas e/ou de sintomas (dispneia ou angina) permite a inferência de presença de DAC significativa em grande parte de nossa amostra. Não se realizou avaliação de isquemia por técnicas como FFR (*fractional flow reserve*) ou iwFR (*instantaneous wave-free ratio*) em nosso estudo.

O registro do exame ecocardiográfico imediatamente antes da realização das medidas invasivas em nosso estudo, como também realizado no trabalho de Balaney *et al.*³³, tende a diminuir fatores de confusão como a variação de grande amplitude em FC, PA sistêmica e estado volêmico do paciente, mais provável quando há registro em momentos muito distantes. A realização do ecocardiograma poucos minutos antes, mas não simultaneamente ao estudo angiográfico, permitiu o posicionamento do paciente de forma a obter uma janela acústica otimizada, fundamental para aumentar a acurácia das medidas, além de reduzir a interferência no fluxo de trabalho do laboratório de hemodinâmica. Em estudo de Hummel *et al.*¹⁴⁵, as imagens foram adquiridas simultaneamente ao cateterismo em posição supina. Kasner *et al.*¹⁴⁷ realizaram o ecocardiograma 3 a 5 horas após a medida invasiva das pressões do VE. Em estudo de Inoue *et al.*¹²², 90 pacientes foram avaliados simultaneamente ao cateterismo, enquanto 232 deles em até 1 dia, sem diferença significativa em FC e níveis pressóricos sistêmicos. Reddy *et al.*¹⁴⁸ realizaram medidas ecocardiográficas com intervalo mediano de 6 dias em relação às medidas invasivas de pressões de enchimento do VE, com potencial limitação na correlação dos parâmetros.

A medida da PD2VE permite a análise da pressão mais precocemente alterada nos estágios iniciais da disfunção diastólica com alteração da complacência ventricular, em pacientes com risco potencial de desenvolvimento de ICFEP. Alguns estudos, como o de Sato *et al.*⁴⁵, mostraram correlação forte entre PD2VE e PCP em 79 pacientes submetidos ao cateterismo de câmaras cardíacas esquerdas e direitas simultaneamente ($r = 0,82$; $p < 0,001$). Adicionalmente, a análise conjunta da pré-A VE em nosso estudo incluiu um parâmetro que apresenta melhor correlação com parâmetros ecocardiográficos da protodiástole, com a pressão média do AE e com a PCP, cuja elevação é, em última análise, substrato fisiopatológico fundamental para dispneia dos pacientes com ICFEP^{21,149}.

5.1 Software e aspectos técnicos da análise do *strain* por STE

Nesse estudo, utilizou-se exclusivamente a plataforma GE *Healthcare* (*EchoPAC*) para análise do *strain* e do SR das câmaras cardíacas, a qual tem sido a mais frequentemente empregada em trabalhos para determinar valores de

normalidade¹¹⁶ e demonstrado em alguns estudos boa correlação com outras plataformas, sobretudo na concordância para valores globais. Yang *et al.*⁹⁷ compararam o SGLVE em 82 pacientes avaliados nas plataformas GE *Healthcare* (*EchoPAC* BT12 e BT13) e Philips (*Qlab version* 8.0 e 9.0), constatando melhora de correlação após publicação de recomendações de padronização, de maneira que a variabilidade se apresentou semelhante à observada na avaliação da FEVE.

O grau de correlação das pressões de enchimento do VE medidas invasivamente com o *strain* AE pode ainda, contudo, apresentar variação de acordo com a plataforma empregada. Para *strain* AE R, foram obtidos os seguintes graus de associação com essas pressões em estudo de Inoue *et al.*¹²²: $r = -0,57$, $p < 0,001$ (GE *Healthcare*, *EchoPAC*); $r = -0,64$, $p < 0,001$ (Philips, QLAB); $r = -0,27$, $p = 0,034$ (Siemens, VVI, Tomtec). Nesse estudo, o grau de correlação de *strain* AE R e CT com as pressões de enchimento do VE mostrou-se fraca quando considerados pacientes com FEVE preservada, o que não foi reproduzido em nosso trabalho.

Cuidados na análise da deformação miocárdica podem otimizar a acurácia dessa ferramenta ecocardiográfica, sendo importantes não apenas no contexto de estudos, cuja padronização metodológica é mandatória, mas para que a implementação e a consolidação do método na prática diária sejam efetivas. Amzulescu *et al.*¹⁵⁰ indicam 3 grupos de fatores associados com inconsistências e variabilidade dessa técnica no estudo: relacionados à modalidade de imagem (qualidade do processo de aquisição de imagem, resolução espacial e temporal, alinhamento dos segmentos miocárdicos rastreados), relacionados ao *software* (processamento espacial e temporal para redução de ruídos, tamanho da região de interesse, camada miocárdica rastreada, cálculo do *strain* pelo método de Lagrange ou de Euler) e relacionados ao operador (definição das regiões de interesse pela marcação do contorno miocárdico, experiência e treinamento).

O *strain* ecocardiográfico bidimensional possui resolução temporal em torno de 40-80 qps e espacial de 0,2-0,3 mm. Uma vez que a resolução espacial ultrassonográfica se apresenta mais baixa em porções laterais e mais profundas¹⁵¹, os resultados mais confiáveis são obtidos com imagem centralizada e em menor profundidade, como padronizado em nossas aquisições. Na técnica bidimensional, o padrão da região de interesse é rastreado no próprio plano da imagem, embora a deformação miocárdica seja um fenômeno tridimensional, de modo que a área

estudada pode se deslocar para fora do plano escaneado durante o ciclo cardíaco. A performance para avaliar o deslocamento em pequenas regiões costuma ser inferior do que para áreas maiores, de modo que o *strain* radial parece ser menos acurado que o *strain* longitudinal¹⁵². Dessa forma, o *strain* longitudinal tem sido objeto preferencial de estudo, como descrito no presente trabalho.

O método de Lagrange baseia-se no cálculo do *strain* pela mudança no comprimento dividida pelo comprimento inicial. Já o *strain* Euleriano, também denominado *strain* natural, a variação de comprimento é dividida pelo *strain* instantâneo, isto é, o comprimento de referência muda à medida que a região estudada se deforma, assumindo valores absolutos levemente maiores que o *strain* Lagrangiano¹⁵⁰. O SR Euleriano é mais apropriado na técnica de Doppler tecidual, em que o comprimento de referência é diferente em cada momento interrogado. Por outro lado, a técnica de STE presta-se mais prontamente ao cálculo do *strain* Lagrangiano, uma vez que o comprimento inicial é sempre conhecido e pode ser facilmente empregado como referência.⁹⁶

Em relação ao operador, ressalta-se que a maior parte dos trabalhos de validação das técnicas de avaliação de deformação miocárdica foram conduzidos em centros com grande experiência¹⁵⁰, de modo que é razoável acreditar que a reprodutibilidade e a manutenção da acurácia da técnica no uso rotineiro do método por operadores com menor experiência depende de uma curva de aprendizado. Sobretudo na avaliação do *strain* AE, o desenvolvimento e a validação de *softwares* específicos para a câmara, que otimizem o tempo necessário e facilitem o processo de análise, bem como o treinamento adequado dos ecocardiografistas, podem ser importantes na incorporação diária desse recurso. Desenvolveram-se, recentemente, ferramentas dedicadas de *strain* automatizado, direcionado especificamente para a avaliação do AE. Em nosso estudo, utilizamos *software* não dedicado, desenvolvido inicialmente para a análise ecocardiográfica por STE do VE, e também *software* com ferramenta dedicada ao AE, disponibilizada em versão mais recente do mesmo. A ausência de diferença significativa entre os valores médios do *strain* AE demonstrada em nosso estudo quando comparados os dois tipos de ferramentas, foi corroborada em publicação de Mirea *et al.*¹⁵³, com 200 pacientes, também utilizando a mesma versão de *software* da plataforma GE. Nesse trabalho citado, o principal ganho foi quanto à redução nas variabilidades interobservador e intraobservador.

O uso do final da diástole como referência zero, como preconizado em documento publicado em 2018 (*EACVI/ASE*)⁹⁹ e adotado no presente trabalho, permite a análise tanto em pacientes em ritmo sinusal quanto em FA, facilitando ainda a medida do *strain* AE R, que é realizada no pico sistólico ventricular positivo da curva. Comparativamente, os valores absolutos de todas as fases do *strain* AE tendem a ser maiores do que quando se adota o início da contração atrial como referência⁹⁹. Além disso, o uso da referência R-R (ondas R eletrocardiográficas), tem sido mais difundido. Em metanálise de Pathan *et al.* de 2017¹¹⁶, apenas 3 das 40 publicações analisadas para estabelecimento de valores de normalidade para o *strain* AE utilizaram a referência P-P (ondas P eletrocardiográficas).

Os valores de normalidade adotados como referência para o *strain* AE devem ser analisados considerando as variações técnicas inerentes ao método e às diferentes plataformas, bem como os fatores fisiológicos e a implicação clínica de cada corte.

Em relação aos determinantes fisiológicos, Miglioranza *et al.*¹¹² identificaram em 171 pacientes assintomáticos (sem histórico de fatores de risco ou doenças cardiovasculares ou pulmonares), a idade, o SGLVE, a FEVE e o volume do VE como determinantes das funções reservatório e conduto do AE. PA sistólica, relação E/A, SGLVE e volume sistólico do VE foram os principais determinantes da função contrátil do AE nesse estudo. Em nosso estudo, não houve diferença quanto a valores médios de PA, FC, SGLVE e FEVE entre os grupos categorizados com base nas medidas invasivas de pressões.

Os valores absolutos do *strain* AE R e CD têm se mostrado significativamente maiores nos mais jovens¹¹². As alterações microestruturais do AE com o envelhecimento, que envolvem fibrose, depósito intersticial de colágeno e gordura, podem levar ao remodelamento da câmara cardíaca, fornecendo racional para alterações na análise da deformação miocárdica¹⁵⁴. A dilatação e a disfunção do AE parecem refletir mais as condições clínicas que acompanham o envelhecimento que o efeito da idade em si. A deformação miocárdica na fase contrátil do AE pode compensar as alterações iniciais da função diastólica e levar a achados de valores semelhantes ou até superiores aos observados em indivíduos mais jovens⁷³. Tal fenômeno pode justificar em parte o emprego preferencial nos estudos do *strain* AE R e sua boa performance diagnóstica, com variação mais linear com a idade, em relação

ao *strain* AE CT, como parâmetro preditor das pressões de enchimento do VE. Em nosso trabalho, tanto o componente reservatório quanto o contrátil do *strain* AE, mostraram boa correlação com as pressões invasivas do VE.

5.2 Características ecocardiográficas estruturais

A alteração morfológica e a presença de doença miocárdica do VE são substratos para alteração de relaxamento e complacência, que resulta em elevação de pressões de enchimento do VE. A prevalência dessas alterações estruturais do VE foi elevada em nosso estudo, em conformidade com as diversas comorbidades descritas da população analisada. Entre os 27 pacientes com elevação concomitante de PD2VE e pré-A do VE, apenas 3 apresentaram normalidade concomitante quanto a geometria do VE (massa indexada por superfície corpórea e por altura), contratilidade miocárdica e SGLVE (<18%). Além disso, a evidência de SGLVE reduzido na maioria dos pacientes de nossa amostra, demonstra que a FEVE preservada, efetivamente, não denota função sistólica do VE normal.

Contudo, como reportado, não foram observadas diferenças estruturais ecocardiográficas significativas entre os grupos com pressões de enchimento normais e elevadas. O SGLVE médio também não revelou diferenças entre eles e o perfil anatômico da doença coronária foi semelhante entre os grupos. Entretanto, houve maior prevalência de SGLVE reduzido nos pacientes com pré-A VE elevada em relação aos pacientes com pré-A VE normal, apesar de estatisticamente essa associação não ter se mostrado significativa, o que pode estar relacionado ao tamanho da amostra. Não dispomos de dados comparativos quanto à carga de fibrose miocárdica do VE entre os grupos, o que poderia ser fator contribuinte para diferenças em complacência ventricular.

Litwin e Zile³² ressaltam em artigo de revisão que uma proporção significativa de pacientes incluídos em ensaios clínicos de ICFEP não apresentavam evidências de HVE, aumento do AE ou mesmo disfunção diastólica. Em subestudo de 2011 do I-PRESERVE¹⁵⁵, com 745 casos da coorte original (41% deles com SCA ou revascularização prévia) que avaliou o uso de irbesartana em pacientes com ICFEP, HVE foi definida em 20% dos casos e remodelamento concêntrico em 29% deles. Um terço teve a função diastólica classificada como normal. Em subestudo publicado em

2014 do TOPCAT¹⁵⁶, que avaliou o uso da espironolactona na ICFEP, 935 pacientes (57% com antecedente de DAC) da coorte original foram avaliados, com remodelamento concêntrico definido em 34%, HVE em 52% deles e 14% com geometria do VE normal. Alterações segmentares da contratilidade do VE foram identificadas em 7% dos casos. A função diastólica foi classificada como normal em 34% dos casos. Deve-se lembrar que tais trabalhos não empregaram as recomendações do algoritmo ASE/EACVI de 2016²¹ para análise da função diastólica, que traz o conceito fundamental de que hipertrofia patológica do VE e evidência de doença miocárdica denotam disfunção diastólica.

A semelhança em nosso estudo entre os grupos com pressões de enchimento elevadas e normais quanto à prevalência de fatores de risco cardiovasculares não implica necessariamente em magnitude, estágios evolutivos e controle equivalentes dessas comorbidades. Tais fatores de risco poderiam ocasionar impacto na função diastólica de forma independente. O DM, por exemplo, independentemente, prediz valores mais reduzidos de *strain* AE R e CT, sugerindo que o acúmulo de produtos finais da glicosilação pode ser prejudicial¹⁵⁷. Em estudo do *strain* AE e SR AE com pacientes obesos e diabéticos, as funções reservatório e contrátil também foram reduzidas comparadas com as de não obesos com DM tipo 2¹⁵⁸. Tem-se documentado, além disso, a associação de alterações da microcirculação avaliadas por PET (tomografia por emissão de pósitrons) com a disfunção do AE independentemente de sexo, idade e outras comorbidades, superior à correlação observada com o SGLVE¹⁵⁹.

Além disso, a redução da deformação miocárdica do AE, expressa em nosso estudo pela diminuição do *strain* AE R, CD e CT correlata à PD2VE e pré-A VE, pode não apenas refletir o aumento das pressões do AE, mas ao mesmo tempo contribuir para que esse fenômeno ocorra. O aumento das dimensões da câmara atrial a partir de pressões elevadas, afeta as propriedades miocárdicas intrínsecas e a performance global do AE, com consequente redução da complacência atrial e aumento da rigidez¹⁶⁰. Clinicamente, a diminuição da complacência foi associada com redução na capacidade de exercício pelo teste de caminhada de 6 minutos em pacientes com ICFEP¹⁶¹. Trata-se de processo complexo e interdependente.

A redistribuição de tecido conjuntivo com a formação de fibrose parece se associar com a queda da função do AE e pode ser um dos fatores associados à

diferença de valores de *strain* AE observada, embora não tenha sido avaliada em nosso trabalho. Estudos envolvendo pacientes com FA evidenciou associação inversa do *strain* e SR atrial com a extensão da fibrose demonstrada por estudo de ressonância magnética com técnica de realce tardio por gadolínio^{162,163,164}.

5.3 Parâmetros ecocardiográficos tradicionais de avaliação da função diastólica e *strain* AE como preditores de pressões de enchimento do VE

Em nosso estudo, demonstrou-se correlação significativa do *strain* AE, sobretudo dos componentes reservatório e contrátil, com as medidas invasivas tanto de PD2VE quanto de pré-A VE. Algumas considerações são importantes quanto ao comportamento dinâmico da deformação atrial.

A história natural da ICFEP parece refletir a mecânica miocárdica, auxiliando na compreensão de fenômenos relacionados à câmara atrial esquerda¹⁶⁵. O estadiamento proposto pela *American College of Cardiology (ACC)* e *American Heart Association (AHA)*¹⁶⁶ baseado em alterações estruturais e sintomas reflete também a mecânica miocárdica do AE. Na disfunção atrial pré-clínica, observa-se redução das funções de reservatório e conduto, sem alteração na função contrátil. Alterações no *strain* podem ser vistas antes do aumento do AE, com reduções no componente reservatório tendo sido relatadas mesmo na ausência de hipertrofia do VE, em pacientes hipertensos com FEVE preservada¹⁶⁷. Com a progressão da disfunção subclínica, a função contrátil do AE aumenta inicialmente, parecendo ser mecanismo compensatório para aumentar o enchimento tardio do VE, refletido também no padrão observado ao Doppler de alteração do relaxamento (relação E/A \leq 0,8). Nos estágios C e D, com IC clinicamente manifesta, a contração atrial perde a capacidade de compensar a disfunção de conduto e reservatório¹⁶⁸, embora em alguns pacientes com ICFEP se observe ainda o componente contrátil na faixa de normalidade¹⁶⁵. Em nosso estudo, a média do *strain* AE CT apresenta-se significativamente mais reduzida no grupo com pré-A VE elevada, comparada àqueles com PD2VE alta isoladamente, o que pode sugerir potencial participação do elemento contrátil na determinação das dinâmicas de pressão que, em última análise, levam às manifestações clínicas da IC.

A recuperação da função e da morfologia atrial (remodelamento reverso), após a normalização ou redução das pressões de enchimento, parece ser possível, mas não necessariamente concomitante. Estudo de Huynh *et al.*¹⁶⁹ evidenciou que a redução na relação E/e' se relacionou com melhora, mas não esteve associada à normalização do volume do AE. Em relação ao *strain* AE R, houve associação significativa da melhora da deformação miocárdica (valores absolutos > 32%) com a redução das pressões de enchimento. Tal fenômeno pode ser uma das justificativas para os casos de nossa amostra (8,6%) em que o volume atrial esquerdo se mostrou aumentado, sem elevação identificada da pré-A VE. Outros confundidores, como arritmias subclínicas, não foram avaliados e também não podem ser descartados como causa de aumento volumétrico do AE.

Em pacientes com IAM, o *strain* AE R foi preditor independente de remodelamento atrial durante o seguimento de 1 ano, definido como aumento de 8ml/m² no volume máximo do AE¹⁷⁰. A natureza dinâmica do *strain* AE foi reiterada em estudo com pacientes admitidos com IC descompensada e FEVE reduzida, no qual observou-se aumento significativo do *strain* AE R e SRs AE com a terapia diurética¹⁷¹. Essa variação mais instantânea do *strain* pode explicar o maior grau de correlação da deformação miocárdica do AE com medidas invasivas das pressões de enchimento quando comparado ao do volume do AE em nosso estudo.

O *strain* AE R também tem evidenciado importante utilidade prognóstica^{75,172}, aspecto não contemplado em nosso estudo. Em estudo prospectivo de Freed *et al.*¹⁷³, 308 pacientes com diagnóstico de ICFEP foram seguidos para avaliação da função do AE e da associação com desfechos clínicos, tendo-se como primário o desfecho combinado de hospitalização por doenças cardiovasculares ou morte por todas as causas. Todos os componentes do *strain* AE foram preditores de hospitalização cardiovascular e morte. O *strain* AE R apresentou a correlação mais forte com eventos adversos e foi associado independentemente com o desfecho composto depois de ajuste para FA, volume do AE, massa do VE e escore de risco multiparamétrico preditor de mortalidade em 1 e 3 anos (*MAGGIC Risk Score – Meta Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*). Utilizou-se o valor de 31,2% como parâmetro do *strain* AE R para estratificação das curvas de Kaplan-Meyer na amostra geral. Para o subgrupo de pacientes em ritmo sinusal, foi utilizado o corte de 35,1%. Tais valores são próximos ao encontrado como valor ótimo a partir da curva ROC para discriminar

PD2VE elevada em nosso trabalho, de modo que, hipoteticamente, essa elevação também pode ser marcadora de prognóstico adverso.

Outro estudo prospectivo com 312 pacientes de Cameli *et al.*¹⁷⁴ também demonstrou o bom valor prognóstico do *strain* AE R, que apresentou a melhor performance dos parâmetros de função atrial na predição de eventos cardiovasculares (área sob a curva ROC de 0,83), quando comparado a volume indexado do AE (0,71), fração de ejeção do AE (0,69), área do AE (0,64) e diâmetro do AE (0,59). Nesse trabalho, observou-se sobrevida livre de eventos cardiovasculares proporcional à graduação do *strain* AE R. Entre as categorias definidas de redução discreta (30-40%), redução moderada (20-30%) e redução importante (<20%) do *strain* AE R, houve decréscimo progressivo na sobrevida, com razão de chance de eventos de 2,2, 3,0 e 7,3 ($p < 0,0001$), respectivamente, em modelo multivariado ajustado para gênero, idade, presença de HAS, DM, IAM, FEVE e severidade da disfunção diastólica. Sugere-se, assim, que mesmo reduções discretas do *strain* AE R apresentam significado clínico, ainda que acima de valores de corte atualmente considerados como preditores das pressões de enchimento. O poder prognóstico do *strain* AE R tem sido demonstrado também no contexto de IC aguda, tanto em pacientes com FEVE preservada quanto naqueles com FEVE reduzida¹⁷⁵.

Definir um valor de corte para os parâmetros de *strain* AE e SR AE envolve considerar um ponto ótimo entre sensibilidade e especificidade diagnósticas, bem como valor prognóstico. Em alguns trabalhos, os valores de corte para predição de aumento das pressões de enchimento têm sido muito menores em valores absolutos que os valores médios de normalidade.

Em estudo de Morris *et al.*⁶⁶, o *strain* AE R menor que 23%, considerando-se valor 1,96 desvios-padrão abaixo da média ($45,5 \pm 11,4$)¹¹⁷, foi associado a sintomas de dispneia, pior classe funcional (NYHA III e IV) e PCP > 15mmHg, mesmo quando o volume do AE era normal. Utilizando tal corte em nossa amostra, a medida do *strain* AE R apresentaria baixa sensibilidade (inferior a 50%) e elevada especificidade diagnóstica (cerca de 98%) para PD2VE e pré-A VE elevadas. Ressalta-se que, em nosso trabalho, nenhum dos pacientes foi classificado com disfunção diastólica de grau III, o que pode se associar a estágios menos avançados de alterações na função atrial esquerda, refletidos em valores menos reduzidos do *strain* AE¹⁷⁶.

Trabalhos que incluíram pacientes com valores mais elevados de pressões de

enchimento, encontraram valores de corte de *strain* AE R mais baixos que o de nosso estudo para discriminação das mesmas, como no caso do estudo de Inoue *et al.*¹²², em que 8% dos pacientes tinham pressões ≥ 30 mmHg. Em nossa amostra, nenhum dos pacientes apresentava pré-A VE acima desse valor, sendo que em apenas 4 casos a pré-A VE foi > 20 mmHg. Reitera-se a avaliação invasiva em caráter eletivo dos pacientes de nossa amostra, de maneira que pacientes com descompensações agudas e pressões de enchimento potencialmente mais altas não foram contemplados.

A exclusão de pacientes com arritmias frequentes e valvopatias significativas em nosso trabalho reduz potenciais fatores de influência nos valores do *strain* AE. No trabalho de Inoue *et al.*¹²², em que o valor de corte ótimo de *strain* AE R para diferenciar pressões de enchimento normais e elevadas do VE foi de 18%, incluíram-se, por exemplo, pacientes com FA ou insuficiência mitral de grau moderado ou maior (21,7% dos casos), o que pode ter influenciado nos valores de deformação miocárdica obtidos. Nesses pacientes com FA, os valores de *strain* AE R foram inferiores a 20% independentemente dos níveis das pressões de enchimento do VE, o que repercute na especificidade dos achados.

No presente estudo, o desempenho dos parâmetros de deformação miocárdica do AE como preditores das pressões diastólicas do VE mostrou-se superior ao de parâmetros tradicionalmente utilizados na avaliação da função diastólica, quando avaliados individualmente. Tal evidência corrobora relatos prévios da literatura. Em trabalho de Hummel *et al.*¹⁴⁵ com pacientes que apresentavam FEVE média de 57%, a relação $E/e' \geq 15$, a velocidade da IT $> 2,8$ m/s, o volume indexado do AE ≥ 34 ml/m² e a abordagem multiparamétrica das diretrizes ASE/EACVI de 2016 apresentaram área sob a curva ROC para predizer PCP média ≥ 15 mmHg de 0,59, 0,69, 0,76 e 0,75, respectivamente. Em análise de regressão linear multivariada, apenas o TRIV e o *strain* AE R estiveram independentemente associados com essa medida invasiva (área sob a curva ROC de 0,70 e 0,84, respectivamente). A correlação de E/e' com a PCP ($r = 0,24$; $p = 0,02$) e com a PD2VE foi fraca ($r = 0,08$; $p = 0,45$).

Ommen *et al.*⁸ identificaram correlação da E/e' média ($r = 0,45$) com a pressão diastólica média do VE em pacientes com FEVE preservada de magnitude inferior à identificada em pacientes com FEVE reduzida ($r = 0,60$). Mencionou-se a falta de correlação isolada de parâmetros de fluxo transmitral com as pressões de enchimento

do VE no grupo com FEVE preservada. Em metanálise de 24 estudos¹⁷⁷ que correlacionaram E/e' (e' septal, e' lateral ou e' média) com diferentes parâmetros de pressões de enchimento do VE em indivíduos com FEVE preservada, concluiu-se que não haveria evidência suficiente que pudesse embasar o uso desse dado ecocardiográfico para estimá-las confiavelmente, sobretudo em seu emprego isolado. Considerou-se que os cortes adotados de E/e' para identificar pressões elevadas são específicos, mas muito pouco sensíveis. Nessa metanálise, apenas 24-44% dos pacientes com pressão de enchimento elevada apresentavam E/e' elevado, sendo que 10-26% deles, ao contrário, tinham E/e' < 8. Entre os que apresentavam pressões normais, de 36-64% tinham E/e' normal. Mais da metade dos pacientes, apresentaram-se na zona intermediária de E/e' (8-15), consistente com estudos prévios que apontam alta variabilidade em pessoas saudáveis e elevação de valores em indivíduos mais idosos¹⁷⁸.

Em outra revisão sistemática, que incluiu estudos com pacientes com ICFEP³⁶, entre os parâmetros ecocardiográficos comparados com medidas invasivas da pressão de enchimento do VE (PD2VE ou PCP), a relação E/e' teve melhor evidência, com correlação moderada. Em nosso estudo, de forma similar, houve correlação moderada desse parâmetro com as pressões de enchimento avaliadas.

A mesma reflexão feita para o *strain* AE quanto aos valores de corte são válidas para a relação E/e' e demais parâmetros, dadas suas implicações práticas na classificação multiparamétrica da função diastólica. O valor de corte de E/e' > 14 em nossa amostra apresentou baixa sensibilidade (cerca de 30%) para discriminar os pacientes com PD2VE e pré-A VE elevadas, com especificidade elevada, acima de 95%, em concordância com dados da literatura. No estudo Euro-Filling⁴⁴, a sensibilidade de E/e' média \geq 14 para discriminar PD2VE elevada, considerando toda a população, foi de 13%, com especificidade de 93%. Quando considerado o subgrupo com FEVE \geq 50%, a sensibilidade foi de apenas 2,4%; no grupo com FEVE reduzida, foi de aproximadamente 35%. Nesse mesmo trabalho, em todo o grupo estudado, as relações E/A, E/e' média e o volume indexado do AE foram independentemente associados (correlação fraca a moderada) com a PD2VE ($r = 0,46, 0,34$ e $0,28$, respectivamente, com significância estatística). No subgrupo com FEVE preservada, E/e', volume indexado do AE e velocidade da IT não se associaram de forma estatisticamente significativa à medida invasiva. A sensibilidade e a especificidade do

volume indexado do AE $\geq 34\text{ml/m}^2$ no referido estudo foram, respectivamente, de 46 e 64%; para a velocidade da IT $> 2,8\text{ m/s}$, os valores respectivos foram de 34 e 91%. Quando considerado apenas o subgrupo com FEVE normal, novamente, a sensibilidade desses parâmetros foi reduzida (29% e 20%, respectivamente). Reitera-se que a premissa do algoritmo das diretrizes ASE/EACVI de análise de função diastólica de 2016, bem como de seus parâmetros, é a estimativa da pressão média do AE e não da PD2VE.

Em nosso estudo, a sensibilidade do volume indexado do AE $> 34\text{ ml/m}^2$ para identificar PD2VE e pré-A do VE elevada também não foi elevada, com boa especificidade (acima de 86%). Em relação à velocidade da IT, para um valor de corte de $2,8\text{ m/s}$, observou-se a mesma tendência de baixa sensibilidade e alta especificidade para diagnosticar PD2VE e pré-A VE altas.

5.4 Diretrizes ecocardiográficas de avaliação da função diastólica ASE/EACVI de 2016 e perspectivas

Aplicando o algoritmo proposto em 2016²¹ em nossa amostra, notamos baixa sensibilidade e elevada especificidade, com acurácia próxima a 78%, quando considerada a pré-A VE como pressão de referência, em consenso com a literatura. Acurácia inferior (64%) foi obtida quando considerada a PD2VE como parâmetro.

Em estudo de Lancellotti *et al.*⁴⁴, um terço dos pacientes com pressões de enchimento classificadas pela ecocardiografia como normais, utilizando as recomendações das diretrizes de 2016, tinham PD2VE elevada, sobretudo aqueles com FEVE preservada. Cerca de 17% da população estudada teve a categorização das pressões de enchimento do VE indeterminada ao ecocardiograma, a maioria com FEVE $\geq 50\%$. Cerca de um quarto desse grupo indeterminado apresentava PD2VE $\geq 15\text{ mmHg}$. Nesse estudo, sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia das diretrizes de 2016 foram de 33,3%, 93,3%, 79,2%, 64,8% e 67,4%, respectivamente, para discriminar PD2VE elevada. Quando analisado o subgrupo com FEVE preservada, os resultados respectivos foram: 11,1%, 98,4%, 80%, 65,8% e 66,7%.

Andersen *et al.*⁴³ relataram que os parâmetros de avaliação da função diastólica, quando empregados individualmente, apresentaram correlação

significativa, mas modesta com pré-A VE e PCP, principalmente em pacientes com FEVE preservada. Contudo, mesmo nesse grupo, na abordagem multiparamétrica sistematizada, como recomendada nas diretrizes, houve boa acurácia (84%), que incrementou significativamente a avaliação clínico-laboratorial isolada.

Balaney *et al.*³³, por sua vez, descreveram concordância similar do algoritmo de 2016 com as medidas invasivas de pressões de enchimento em pacientes com FEVE preservada ou reduzida. Excluídos os pacientes com grau indeterminado, que correspondiam a 10% da amostra (9/90), a sensibilidade foi de 69% e a especificidade de 81% para diagnóstico de pré-A VE > 12 mmHg. VPP e VPN foram de 77% e 74%. A acurácia geral foi de 75%, semelhante à observada em nosso estudo. A performance dos parâmetros ecocardiográficos individuais, de maneira geral, foi fraca. E/e' teve a melhor correlação ($r = 0,40$; $p < 0,001$). Sato *et al.*⁴⁵ também evidenciaram correlação fraca dos parâmetros ecocardiográficos isoladamente, com melhor desempenho do algoritmo multiparamétrico. A área sob a curva ROC das diretrizes ASE/EACVI de 2016²¹ para detectar PD2VE > 16 mmHg foi de 0,66, com sensibilidade de 34%, especificidade de 86%, VPP de 60% e VPN de 67%.

Morris *et al.*⁶⁶ acrescentaram o *strain* AE R como parâmetro ao algoritmo 8A das diretrizes ASE/EACVI²¹ de 2016, considerando o critério relativo ao AE como alterado se volume indexado AE > 34 ml/m² ou *strain* AE R < 23%. Elevou-se a taxa de diagnóstico de disfunção diastólica do VE de 13,5% para 23,4% ($p < 0,01$). Em análise *pos hoc* com 36 pacientes com PD2VE > 16 mmHg, o *strain* AE reduzido teve melhor performance diagnóstica que o volume indexado do AE aumentado (sensibilidade de 62% e 25%; especificidade de 75 e 85%, respectivamente).

Em nosso estudo, dada a maior sensibilidade diagnóstica do *strain* AE R para pressões de enchimento elevadas, principalmente quando comparado à relação E/e' e velocidade da IT, inferir-se-ia potencial contribuição desse parâmetro em abordagem multiparamétrica da função diastólica. Entretanto, como os parâmetros E/e' e velocidade da IT apresentaram individualmente baixa sensibilidade para prever essas pressões, incluir o *strain* AE R como um parâmetro adicional na sistemática proposta por Morris *et al.*⁶⁶, não levaria, em nossa amostra, a mudança na classificação na grande maioria dos casos. A positividade do "critério do AE", isoladamente, não alteraria a conclusão do algoritmo.

A poder incremental do *strain* AE na discriminação de pacientes com diástole indeterminada não pode ser adequadamente avaliada em nosso estudo, dada a baixa prevalência desse subgrupo. A sensibilidade do *strain* AE, sobretudo em estágios mais iniciais da disfunção diastólica, sugere a possibilidade de ser elemento útil para discriminar casos em que a função diastólica ou o grau de disfunção diastólica são classificados como indeterminados¹⁷⁶. As diretrizes de 2016²¹ relatam correlação inversa entre a PCP média e o *strain* AE R, mas referem que, embora promissora, há limitações técnicas que demandam experiência.

Nagueh, S. ressalta, em editorial publicado¹⁷⁹, que a utilidade do *strain* AE deve ser demonstrada não somente no campo da pesquisa, mas também no “mundo real”, já que benefícios dificilmente seriam vistos sem otimização técnica de análise da câmara e em condições nas quais, mesmo a medida adequada do volume do AE, mostra-se um desafio para os laboratórios de ecocardiografia. Em outro artigo recém-publicado¹⁸⁰, o mesmo autor reconhece a potencial utilidade do *strain* AE na análise das pressões de enchimento do VE, mas destaca a limitação de seu uso AE como parâmetro isolado no diagnóstico da disfunção diastólica. Os valores de *strain* AE em pacientes com disfunção diastólica que, por vezes, se sobrepõem aos observados em indivíduos normais e, por outro lado, a possibilidade de detecção de valores reduzidos em indivíduos normais como consequência de mudanças nas condições de pré-carga, limitariam o uso desse parâmetro como medida única na graduação da disfunção diastólica.

Como demonstrado, os desafios na análise da função diastólica em pacientes com FEVE preservada são grandes e permeiam também a utilização do *strain* AE.

5.5 Limitações do estudo

Tratando-se de estudo unicêntrico em serviço de referência cardiovascular, seleciona-se um perfil específico de população com alto risco cardiovascular e prevalência de fatores de risco acima da média da população brasileira. Análises foram realizadas por poucos examinadores, o que, apesar de cegas às medidas hemodinâmicas e testadas para variabilidades intraobservador e interobservador, também constitui potencial limitação. A utilização de um único *software* disponível

comercialmente para avaliação da deformação miocárdica do AE pode limitar generalizações de aplicabilidade, considerando as variações ainda existentes entre as diferentes plataformas.

Apesar do uso de dois parâmetros para as denominadas “pressões de enchimento do VE”, isto é, PD2VE e pré-A VE, a medida da PCP, cuja elevação é considerada base fisiopatológica para a dispneia no contexto de ICFEP, não foi realizada. A realização de cateterismo direito em pacientes sem indicação precisa pode ser questionável eticamente. O objetivo da cineangiocoronariografia nos pacientes estudados foi essencialmente investigar DAC e não etiologia de dispneia, já que os pacientes não foram selecionados com base nesse sintoma e a maioria deles não o apresentava.

Teste de esforço também não foi realizado durante a realização do ecocardiograma ou das medidas hemodinâmicas invasivas. As medidas exclusivamente em repouso não permitem fazer inferências mais precisas sobre o comportamento dinâmico das pressões e da função do AE sob estresse nessa população. Dados de biomarcadores também não estavam disponíveis como parâmetros adicionais.

O uso de cateteres preenchidos com solução salina é comum na prática clínica e empregado em estudos^{43,44}, mas pode apresentar acurácia inferior quando comparado a de cateteres de alta fidelidade.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O *strain* AE, sobretudo em seus componentes reservatório e contrátil, demonstrou forte correlação com as medidas invasivas de PD2VE e pré-A VE e boa acurácia na predição de elevação dessas pressões em pacientes com DAC e FEVE preservada, superior à observada em parâmetros tradicionais, tais como E/e' média e velocidade da IT.

O *strain* AE não demonstrou poder incremental às diretrizes para análise da função diastólica ASE/EACVI de 2016 em coronariopatas com FEVE preservada, sendo necessárias avaliações adicionais do modo mais apropriado de sua aplicação.

REFERÊNCIAS

1. Nagueh SF. Left ventricular diastolic function understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):228–44.
2. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Mohammad Abbasi, Abbasifard M *et al*. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204–22.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
4. Braunwald E, Bonow, Robert O; Zipes DP. Braunwald - Tratado de Doenças Cardiovasculares. 9a ed. Elsevier; 2013. 473-500 p.
5. Silbiger JJ. Pathophysiology and echocardiographic diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(2):216–32.
6. Weisfeldt ML, Weiss JL, Frederiksen JT, Yin FC. Quantification of incomplete left ventricular relaxation: relationship to the time constant for isovolumic pressure fall. *Eur Heart J*. 1980;Suppl A:119–29.
7. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH *et al*. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(2):474–80.
8. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM *et al*. Clinical utility of Doppler echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788–94.
9. Carzola O, Freiburg A, Helmes M, Centner T, McNabb M, Wu Y *et al*. Differential Expression of Cardiac Titin Isoforms and Modulation of Cellular Stiffness. *Circ Res*. 2000;86:59–67.
10. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Litwin CM, Bressler R, Goldman S. Induction of myocardial hypertrophy after coronary ligation in rats decreases ventricular dilatation and improves systolic function. *Circulation*. 1991;84:1819–27.
11. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006;92(5):712–8.
12. Harvey W. Anatomical studies on the motion of the heart and blood. *Can Med Assoc J*. 1929;20(2):230–2.

13. Gessel RA. Auricular systole and its relation to ventricular output. *Am J Physiol.* 1911;(29):32–63.
14. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* 1914;48(5):357–79.
15. Braunwald E, Brockenbrough EC, Frahm CJ, Ross J. Left atrial and left ventricular pressures in subjects without cardiovascular disease: observations in eighteen patients studied by transseptal left heart catheterization. *Circulation.* 1961;24:267–9.
16. Braunwald E, Frahm CJ. Studies on Starling's law of the heart IV. Observations on the hemodynamic functions of the left atrium in man. *Circulation.* 1961;3:566–71.
17. Rahimtoola SH, Loeb HS, Ehsani A, Sinno MZ, Chuquimia R, Lal R *et al.* Relationship of pulmonary artery to left ventricular diastolic pressures in acute myocardial infarction. *Circulation.* 1972;46:283–90.
18. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H *et al.* Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease - a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J.* 1982;46(1):92–102.
19. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):426–40.
20. Peverill RE. "Left ventricular filling pressure (s)" — Ambiguous and misleading terminology, best abandoned. *Int J Cardiol.* 2015;191:110–3.
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T *et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314.
22. Fawzy ME, Mimish L, Sivanandam V, Lingamanaicker J, Patel A, Khan B *et al.* Immediate and long-term effect of mitral balloon valvotomy on severe pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Am Hear J.* 1996;131:89–93.
23. Bouchard RJ, Gault JH, J R. Evaluation of pulmonary arterial end-diastolic pressure as an estimate of left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal and abnormal left ventricular performance. *Circulation.* 1971;44:1072–9.
24. Yamamoto K, Nishimura RA, Redfield MM. Assessment of mean left atrial pressure from the LV pressure tracing in patients with cardiomyopathies. *Am J Cardiol.* 1996;78:107–10.

25. Hatano S, Strasser T, WHO. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting. Geneva; 1973.
26. Gérald Simonneau David Montani, Celermajer DS, Denton CPMAG, Krowka M, Willians PG, Rogerio Souza. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2019;53(1).
27. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A *et al*. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):509–16.
28. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M SG. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2009;34:1219–63.
29. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34(4):888–94.
30. Herve P, Lau EM, Sitbon O, Savale L, Montani D, Godinas L *et al*. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(3):728–37.
31. Ragosta M. Normal waveforms, artifacts and pitfalls. *Textbook of clinical hemodynamics*. 2nd ed. Elsevier. 2017. 17-55 p.
32. Litwin SE, Zile MR. Should We Test for Diastolic Dysfunction? How and How Often? *J Am Coll Cardiol*. 2020;13(1 Pt 2):297–309.
33. Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, Singh A, Ciszek B, Kruse E *et al*. Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic guidelines: head-to-head comparison with the 2009 guidelines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(1):79–88.
34. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA *et al*. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107–33.
35. Mitter SS, Shah SJ, Thomas JD. A test in context: E/A and E/e' to assess diastolic dysfunction and LV filling pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):1451–64.
36. Nauta JF, Hummel YM, Meer P van der, Lam CSP, Voors AA, Melle JP van. Correlation with invasive left ventricular filling pressures and prognostic relevance of the echocardiographic diastolic parameters used in the 2016 ESC heart failure guidelines and in the 2016 ASE/EACVI recommendations. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1303–11.

37. Ariza J, Casanova MA, Esteban F, Ciudad MM, Trapiello L, Herrera N. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular relaxation in subjects with mitral annulus calcification. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(7):804–11.
38. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*. 2005;111(24):3281–9.
39. Ozdemir K, Altunkeser BB, Gök H, Içli A, Temizhan A. Analysis of the myocardial velocities in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15(12):1472–8.
40. D'Souza KA, Mooney DJ, Russell AE, MacIsaac AI, Aylward PE, Prior DL. Abnormal septal motion affects early diastolic velocities at the septal and lateral mitral annulus, and impacts on estimation of the pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(5):445–53.
41. Reuss CS, Wilansky SM, Lester SJ, Lusk JL, Grill DE, Oh JK *et al*. Using mitral “annulus reversus” to diagnose constrictive pericarditis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(3):372–5.
42. Jonassen AA, Bjørnerheim R, Edvardsen T, Veel T, Kirkebøen KA. Effects of preload alterations on peak early diastolic mitral annulus velocities evaluated by tissue Doppler echocardiography. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(2):159–65.
43. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A *et al*. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1937–48.
44. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, Cardim N *et al*. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):961–8.
45. Sato K, Grant ADM, Negishi K, Cremer PC, Negishi T, Kumar A *et al*. Reliability of updated left ventricular diastolic function recommendations in predicting elevated left ventricular filling pressure and prognosis. *Am Heart J*. 2017;189:28–39.
46. Bhatia R, Tu J, Lee D, Austin P, Fang J, Haouzi A *et al*. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260–9.
47. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M *et al*. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–61.

48. Solomon SD, McMurray JJ V, Claggett B, Boer RA De, DeMets D, Hernandez AF *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089–98.
49. Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(7):665–71.
50. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD *et al.* New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J.* 2014;35(40):2797–815.
51. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263–71.
52. Franssen C, Chen S, Hamdani N, Paulus WJ. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart.* 2015;102:320–30.
53. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:507–15.
54. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE *et al.* How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539–50.
55. Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz.* 2002;27(2):92–8.
56. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res.* 2004;64(1):24–31.
57. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71.
58. Ponikowski P, Poland C, Voors AA, Germany SDA, Uk JGFC, Uk AJSC *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200.
59. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–726.

60. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2012;5(6):720–6.
61. Kraigher-krainger E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B *et al*. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(5):447–56.
62. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK *et al*. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(7):893–900.
63. Triposkiadis F, Harbas C, Kelepeshis G, Sitafidis G, Skoularigis J, Demopoulos V *et al*. Left atrial remodeling in patients younger than 70 years with diastolic and systolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(2):177–85.
64. Reddy YNV, Carter RE, Obkata M, Redfield MM BB. A Simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70.
65. Pieske B, Tscho C, Boer RA De, Fraser AG, Anker SD, Donal E *et al*. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA – PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;22(3):391–412.
66. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K *et al*. 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;11(10):1405–15.
67. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Porter T. How should left atrial size be reported? Comparative assessment with use of multiple echocardiographic methods. *Am Hear J*. 2004;147(2):369–74.
68. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*. 1999;84(7):829–32.
69. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr*. 2017;16(2):55–64.
70. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ *et al*. Left atrial size. Physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2357–63.
71. Negishi K. Incremental diagnostic value of left atrial strain over left atrial volume. An analogy of glucose level and glycosylated hemoglobin? Editorial Comment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1416–8.

72. Prasad SB, Lin AK, Guppy-Colles KB, Stanton T, Krishnasamy R, Whalley GA *et al.* Diastolic dysfunction assessed using contemporary guidelines and prognosis following myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(10):1127–36.
73. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart.* 2011;97(23):1982–9.
74. Tops LF, Van Der Wall EE, SchaliJ MJ, Bax JJ. Multi-modality imaging to assess left atrial size, anatomy and function. *Heart.* 2007;93(11):1461–70.
75. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: Echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(5):463–78.
76. Wakami K, Ohte N, Asada K, Fukuta H, Goto T, Mukai S *et al.* Correlation between left ventricular end-diastolic pressure and peak left atrial wall strain during left ventricular systole. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(7):847–51.
77. Cameli M, Sparla S, Losito M, Righini FM, Menci D, Lisi M *et al.* Correlation of left atrial strain and Doppler Measurements with invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction. *Echocardiography.* 2016;33(3):398–405.
78. Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Rütke M, Hättasch R, Wagelöhner T *et al.* Left atrial function in preclinical diastolic dysfunction: two-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived results from the BEFRI Trial. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(8):750–8.
79. Hoit BD. Left atrial size and function: Role in prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(6):493–505.
80. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277–313.
81. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P *et al.* Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80–4.
82. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11(5):417–21.

83. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008;118(24):2571–87.
84. Langeland S, D'hooge J, Torp H, Bijmens B, Suetens P. Comparison of time-domain displacement estimators for two-dimensional RF tracking. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(8):1177–86.
85. Horn BK, Shunk BG. Determining optical flow. *Artif Intell*. 1981;17:185–203.
86. Linhares RR, Barretto RBM, Silva CES, Bihan DCS, Peixoto LB, Cruz AP *et al*. Comparação entre técnicas de block-matching e optical flow na análise do strain pela ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol Imagem Cardiovasc*. 2017;30(3):87–91.
87. Otto CM. Textbook of clinical echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 106 p.
88. Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ *et al*. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(23):2365–73.
89. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Cererj S, Gentile F *et al*. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351–69.
90. Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(1):36–44.
91. Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, Hasegawa T, Abe H, Kitazake M. Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(10):1238–44.
92. Kang SJ, Lim HA, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):907–11.
93. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Bonnie K, Crosbie MS *et al*. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063–93.

94. Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SH, Song BG, Lee SC. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormalities. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(5):695–701.
95. Thomas JD, Badano LP. EACVI-ASE-industry initiative to standardize deformation imaging: a brief update from the co-chairs. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(11):1039–40.
96. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R. Definitions for common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):1–11.
97. Yang H, Marwick TH, Fukuda N, Oe H, Saito M, Thomas JD *et al.* Improvement in strain concordance between two major vendors after the strain standardization initiative. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(6):642–8.
98. Shiino K, Yamada A, Ischenko M, Khandheria BK, Hudaverdi M, Speranza V *et al.* Intervendor consistency and reproducibility of left ventricular 2D global and regional strain with two different high-end ultrasound systems. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(6):707–16.
99. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T *et al.* 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.
100. Haji K, Wong C, Wright L, Ramkumar S, Marwick TH. Left atrial strain performance and its application in clinical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(6):1093–101.
101. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier D. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology.* 2003;98(4):975–94.
102. Toma Y, Matsuda Y, Moritani K, Ogawa H, Matsuzaki M, Kusakawa R. Left atrial filling in normal human subjects: relation between left atrial contraction and left atrial early filling. *Cardiovasc Res.* 1987;21(4):255–9.
103. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB GS. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation.* 1999;100(4):427–36.
104. Stefanadis C, Dernellis J TP. A clinical appraisal of left atrial function. *Eur Heart J.* 2001;22(1):22–36.

105. Fujii K, Ozaki M, Yamagishi T, Ishine K, Furutani Y, Nagano H *et al.* Effect of left ventricular contractile performance on passive left atrial filling-clinical study using radionuclide angiography. *Clin Cardiol.* 1994;17(5):258–62.
106. Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1562–74.
107. Hoit BD. Left atrial function in health and disease. *Eur Heart J.* 2000;2(Suppl K):K9–16.
108. Mitchell JH SW. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol.* 1969;23(4):556–67.
109. Prioli A, Marino P, Lanzoni L ZP. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol.* 1998;82(6):756–806.
110. Genovese D, Singh A, Volpato V, Kruse E, Weinert L, Yamat M *et al.* Load dependency of left atrial strain in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31(11):1221–8.
111. Sun JP, Yang Y, Guo R, Wang D, Lee AP, Wang XY *et al.* Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle-tracking echocardiography; normal values and effects of aging in a large group of normal subjects. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3473–9.
112. Miglioranza MH, Badano LP, Mihaila S, Peluso D, Cucchini U, Soriani N. Physiologic determinants of left atrial longitudinal strain: a two-dimensional speckle-tracking and three-dimensional echocardiographic study in healthy volunteers. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(11):1023–34.
113. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(7):735–43.
114. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS *et al.* Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(4):1–12.
115. Malagoli A, Rossi L, Bursi F, Zanni A, Sticozzi C, Piepoli MF *et al.* Left atrial function predicts cardiovascular events in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(2):248–56.
116. Pathan F, D’Elia N, Nolan MT, Marwick TH, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):59–70.

117. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Köhncke C, Bekfani T, Carstensen T *et al.* Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(4):364–72.
118. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L *et al.* Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):630–8.
119. Singh A, Singulane CC, Miyoshi T, Prado AD, Addetia K, Bellino M *et al.* Normal values of left atrial size and function and the impact of age: results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(2):154–64.
120. Liu YY, Xie MX, Xu JF, Wang XF, Lv Q, Lu XF *et al.* Evaluation of left atrial function in patients with coronary artery disease by two-dimensional strain and strain rate imaging. *Echocardiography.* 2011;28(10):1095–103.
121. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, Cikes M, Delgado V, Donal E *et al.* Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(2):e34–61.
122. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M *et al.* Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(1):61–70.
123. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C *et al.* 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–77.
124. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva, World Health Organization. 2018.
125. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e56–528.
126. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ *et al.* Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: Insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070–7.
127. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M *et al.* Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J.* 2008;29(3):339–47.

128. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 PART A):2817–27.
129. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, Gamble GD, Doughty RN. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(5):494–8.
130. Fernandes RM, Le Bihan D, Vilela AA, Barretto RBM, Santos ES, Assef JE *et al*. Association between left atrial strain and left ventricular diastolic function in patients with acute coronary syndrome. *J Echocardiogr*. 2019;17(3):138–46.
131. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(7):1819–26.
132. Correlation and regression. [Internet]. *The British Medical Journal*. [citado 1 fev. 2021]. Disponível em: <https://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/statistics-square-one/11-correlation-and-regression>.
133. World Health Organization and U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco Questions for Surveys of Youth (TQS-Youth): a subset of key questions from the Global Youth Tobacco Survey (GYTS). Geneva: World Health Organization; 2019.
134. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT *et al*. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3 Supl.3):1-83.
135. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A *et al*. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2 Supl.1):1-76.
136. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27.
137. Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med*. 1916;17:863–71.
138. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health [citado 01 fev. 2021]. Disponível em: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/.

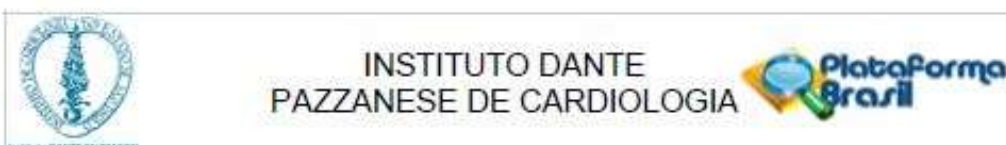
139. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M *et al.* Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727–54.
140. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL *et al.* Posicionamento sobre indicações da ecocardiografia em adultos. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(1):135–81.
141. Bain DS. Pressure measurement. In: Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 133–47.
142. Singh M, Sethi A, Mishra AK, Subrayappa NK, Stapleton DD, Pellikka PA. Echocardiographic imaging challenges in obesity: guideline recommendations and limitations of adjusting to body size. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014609.
143. Buono MG Del, Iannaccone G, Scacciavillani R, Carbone S, Camilli M, Niccoli G *et al.* Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: an updated review of the evidence. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):570–84.
144. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559–73.
145. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, Munoz DFF, Damman K, Rienstra M *et al.* Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1651–60.
146. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B *et al.* Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(3):177–84.
147. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K *et al.* Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007;116(6):637–47.
148. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G *et al.* Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;21(7):891–900.
149. Reddy YNV, Abdallah E-S, Nishimura RA. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiol.* 2018;3(6):453–4.

150. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC *et al.* Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(6):605–19.
151. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016;37(15):1196–207.
152. Langeland S, Wouters PF, Claus P, Leather HA, Bijmens B, Sutherland GR *et al.* Experimental assessment of a new research tool for the estimation of two-dimensional myocardial strain. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(10):1509–13.
153. Mirea O, Duchenne J, Voigt JU. Comparison between nondedicated and novel dedicated tracking tool for right ventricular and left atrial strain. *J Am Soc Echocardiogr.* 2022;35(4):419–25.
154. Cameli M, Mandoli GE, Mondillo S. Left atrium: the last bulwark before overt heart failure. *Heart Fail Rev.* 2016;22(1):123–31.
155. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R *et al.* Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;124(23):2491–501.
156. Shah A, Shah S, Anand IS, Sweitzer NK, O’Meara E, Heitner JF *et al.* Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):104–15.
157. Georgievska-Ismail L, Zafirovska P, Hristovski Z. Evaluation of the role of left atrial strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus and heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res.* 2016;13(6):384–94.
158. Mohseni-Badalabadi R, Meharbi-Pari S, Hosseinsabet A. Evaluation of the left atrial function by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in diabetic patients with obesity. *Int J Cardiovascular Imaging.* 2020;36(4):643–52.
159. Konerman MC, Greenberg JC, Koliass TJ, Corbett JR, Shah R V, Murthy VL *et al.* Reduced myocardial flow reserve is associated with diastolic dysfunction and decreased left atrial strain in patients with normal ejection fraction and epicardial perfusion. *J Card Fail.* 2018;24(2):90–100.
160. Thomas L, Muraru D, Popescu BA, Sitges M, Rosca M, Pedrizzetti G *et al.* Evaluation of left atrial size and function: relevance for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(8):934–52.

161. Bytyci I, Bajraktari G, Fabiani I, Lindqvist P, Poniku A, Pugliese NR *et al.* Left atrial compliance index predicts exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;36(6):1045–53.
162. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S *et al.* Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):231–9.
163. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation: mechanisms and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(8):943–59.
164. Habibi M, Lima JA, Khurram IM, Zimmerman SL, Zipunnikov V, Fukumoto K *et al.* Association of left atrial function and left atrial enhancement in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8(2):e002769.
165. Bianco CM, Farjo PD, Ghaffar YA, Sengupta PP. Myocardial mechanics in patients with normal LVEF and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):258–71.
166. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DEJ, Drazner M *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810–52.
167. Cameli M, Matteo L, Righini FM, Benincasa S, Solari M, D'Ascenzi F *et al.* Left atrial strain in patients with arterial hypertension. *Int Cardiovasc Forum J.* 2013;1:31–6.
168. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F *et al.* Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(1):62–7.
169. 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;28(12):1428–33.
170. Antoni ML, Ten Brinke EA, Marsan NA, Atary JZ, Holman ER, Van Der Wall EE *et al.* Comprehensive assessment of changes in left atrial volumes and function after ST-segment elevation acute myocardial infarction: Role of two-dimensional speckle-tracking strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(10):1126–33.
171. Deferm S, Martens P, Verbrugge FH, Bertrand PB, Dauw J, Verhaert D *et al.* LA Mechanics in Decompensated Heart Failure: Insights From Strain Echocardiography With Invasive Hemodynamics. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(5):1107–15.

172. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M. EACVI/EHRA expert consensus document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355–83.
173. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A *et al*. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3).
174. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S *et al*. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol*. 2012;110(2):264–9.
175. Park J, Hwang I, Park JJ, Park J, Cho G. Prognostic power of left atrial strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(2):210–9.
176. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(15):1961–77.
177. Sharifov OF, Schiros CG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic accuracy of tissue Doppler index E/e' for evaluating left ventricular filling pressure and diastolic dysfunction/heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002530.
178. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(5):614–22.
179. Oh JK, Miranda WR, Bird JG, Kane GC, Nagueh SF. The 2016 diastolic function guideline: is it already time to revisit or revise them? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):327–35.
180. Nagueh SF, Khan SU. Left atrial strain for assessment of left ventricular diastolic function: focus on populations with normal LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 [citado 19 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jcmg.2022.10.011>.

ANEXO A - Carta de aprovação e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação ecocardiográfica bidimensional do strain atrial esquerdo: associação com a medida invasiva da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

Pesquisador: Gustavo Nishida

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 88354218.3.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.646.992

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP:4837/ 2018

Nº DE PARTICIPANTES DA PESQUISA:80

Orientador:Profº Drº Jorge Eduardo Assef

Trata-se de estudo unicêntrico em hospital público terciário especializado em doenças cardiovasculares, do tipo observacional transversal. Propõe-se a inclusão de pacientes encaminhados ao laboratório de hemodinâmica para cineangiocoronariografia, com medida da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (PD2VE) e que realizaram exame ecocardiográfico transtorácico bidimensional imediatamente antes do início do cateterismo cardíaco. Os exames foram realizados entre os anos de 2014 e 2015. Para análise de strain atrial por speckle tracking, serão utilizadas imagens adquiridas com taxa de 40-80 quadros por segundo e ciclos de 4 batimentos cardíacos. As análises de deformação miocárdica (strain) serão feitas off-line, utilizando a estação de trabalho Echo PAC PC (GE Vingmed Ultrasound), em sequência aleatória e cega às medidas de PD2VE. A análise dos registros das curvas das pressões de enchimento do VE será realizada a partir das curvas das pressões de enchimento que foram feitas em polígrafo pela hemodinâmica SP12H (TEB Tecnologia Eletrônica Brasileira LTDA, São Paulo-SP) com registro simultâneo ao eletrocardiograma de superfície, de pelo menos 10 batimentos, em escala de 50mmHg.

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



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 2.646.992

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

A medida bidimensional do strain atrial esquerdo por speckle tracking se correlaciona com a medida da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em coronariopatas com FEVE preservada.

Objetivo Primário:

Avaliar a associação do strain atrial esquerdo bidimensional com a medida invasiva da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em pacientes com DAC e FEVE preservada.

Objetivo Secundário:

Avaliar o poder incremental do strain atrial esquerdo bidimensional na classificação da disfunção diastólica na população estudada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Trata-se de estudo observacional transversal com base em exames ecocardiográficos e hemodinâmicos realizados previamente conforme técnicas preconizadas e adotadas pela instituição, incluindo consentimento livre e esclarecido dos pacientes na ocasião de sua realização. O presente estudo não implica, portanto, em riscos à população estudada.

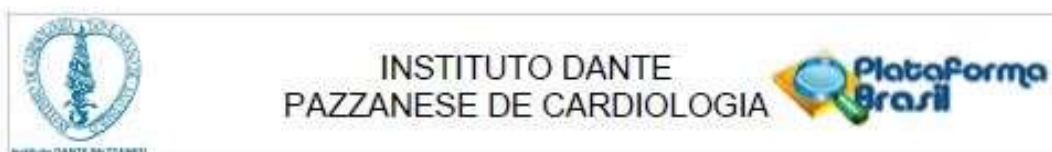
Benefícios:

Estudo de ferramenta diagnóstica não invasiva na avaliação da diástole do ventrículo esquerdo em pacientes coronariopatas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A ecocardiografia constitui importante recurso na análise da função diastólica e das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE). Os dados relacionados à avaliação diastólica a partir da correlação entre parâmetros ecocardiográficos e medida invasiva em pacientes com doença arterial coronária (DAC) e fração de ejeção (FEVE) preservada são derivados de subgrupos de populações heterogêneas. O estudo da função do átrio esquerdo por meio do strain bidimensional pela técnica de speckle tracking pode fornecer informações importantes que possibilitem correlacioná-lo a medidas invasivas das pressões de enchimento do VE e aumentar a acurácia na avaliação da diástole nessa população de coronariopatas. Trata-se de estudo transversal, observacional, com base em exames ecocardiográficos e hemodinâmicos realizados previamente entre 2014 e 2015, com o objetivo de associar a medida do strain atrial esquerdo com a medida invasiva da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

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



Continuação do Parecer: 2.646.992

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto de Pesquisa, Declaração para Tese de Doutorado, Declaração de realização do estudo, declaração de responsabilidade, direitos e obrigações, declaração de riscos e benefícios, declaração de currículo Lattes, orçamento, lista de participantes e declaração de dispensa de TCLE. Todos entregues e adequados.

Recomendações:

Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido. Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE. Elaborar e apresentar ao CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa e Relatório Final do Estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

projeto aprovado.

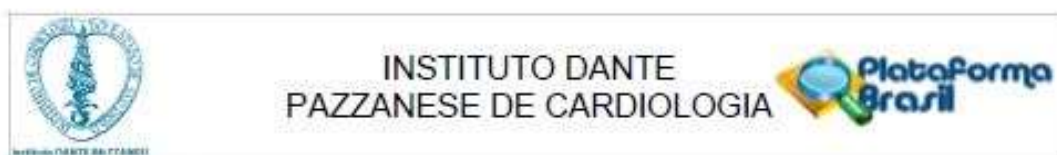
Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/96 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 08/05/2018 manifesta-se pela aprovação do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1115728.pdf	24/04/2018 22:56:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODISPENSATCLE.pdf	24/04/2018 22:52:26	Gustavo Nishida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOPESQUISADORPDF.pdf	24/04/2018 22:47:44	Gustavo Nishida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAOINSTITUICAOPDF.pdf	24/04/2018 22:43:36	Gustavo Nishida	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	MANUSEIOMATERIALBIOLPDF.pdf	24/04/2018 22:39:34	Gustavo Nishida	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAPDF.pdf	24/04/2018 22:35:06	Gustavo Nishida	Aceito

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



Continuação do Parecer: 2.646.992

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETODEPESQUISAPDF.pdf	24/04/2018 22:33:43	Gustavo Nishida	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOPDF.pdf	24/04/2018 22:24:39	Gustavo Nishida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Maio de 2018

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador)

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

ANEXO B - Parecer de aprovação de emenda do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação ecocardiográfica do strain bidimensional do átrio esquerdo: correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e pré-contracção atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária com fração de ejeção preservada.

Pesquisador: Gustavo Nishida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 88354218.3.0000.5462

Instituição Proponente: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.377.662

Apresentação do Projeto:

Nº DO PROTOCOLO DO CEP: 4837

Os documentos alterados na presente emenda foram:

Alteração do título para: Avaliação ecocardiográfica do strain bidimensional do átrio esquerdo: correlação com medidas invasivas das pressões diastólica final e pré-contracção atrial do ventrículo esquerdo na doença arterial coronária com fração de ejeção preservada.

Inclusão de análise de medida de parâmetro hemodinâmico adicional no estudo (pressão pré-contracção atrial do ventrículo esquerdo) a partir de curva pressórica já registrada, o que pode contribuir para a compreensão da função diastólica na população estudada.

Inclusão em "Objetivos" da análise da correlação da pressão pré-contracção atrial do VE com o strain do átrio esquerdo.

Inclusão em "Metodologia" de parâmetro hemodinâmico adicional no estudo (pressão pré-contracção atrial do VE).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação está de acordo com o que se é necessário para análise neste CEP.

Recomendações:

Informar imediatamente:

Relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido.

Comunicar qualquer alteração no projeto e/ou no TCLE através de emenda. Elaborar e enviar via Plataforma Brasil ao CEP relatórios: Semestrais sobre o andamento da pesquisa e o Relatório Final do Estudo;

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012, resolução 510/16 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, em reunião ordinária de 03/11/2020 manifesta-se



INSTITUTO DANTE
PAZZANESE DE CARDIOLOGIA



Continuação do Parecer: 4.377.662.

pela aprovação da emenda ao projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1650111_É1.pdf	23/10/2020 14:36:41		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_EMENDA_2020.pdf	23/10/2020 14:33:56	Gustavo Nishida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISAcom_emenda_GUSTAVONISHIDA.pdf	19/10/2020 11:38:11	Gustavo Nishida	Aceito
Outros	CARTA_DE_SUBMISSAO_DE_EMENDA_AO_CEP.pdf	19/10/2020 11:36:46	Gustavo Nishida	Aceito
Outros	EMENDAALTERACAODETITULO_PROJETO_DOUTORADO.pdf	19/10/2020 11:33:09	Gustavo Nishida	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMODISPENSATCLE.pdf	24/04/2018 22:52:26	Gustavo Nishida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOPESQUISADORPDF.pdf	24/04/2018 22:47:44	Gustavo Nishida	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAONSTITUICAOPDF.pdf	24/04/2018 22:43:36	Gustavo Nishida	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	MANUSEIOMATERIALBIOLPDF.pdf	24/04/2018 22:39:34	Gustavo Nishida	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAPDF.pdf	24/04/2018 22:35:06	Gustavo Nishida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 04 de Novembro de 2020

Assinado por:
Pedro Silvio Farsky
(Coordenador(a))