

ANA CAROLINA CAIXETA BOVENDORP

**Influência da Frequência Cardíaca sobre a Deformação Miocárdica
Avaliada pela Ecocardiografia**

Versão Original

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Área de Concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barreto

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Bovendorp, Ana Carolina Caixeta

Influência da frequência cardíaca sobre a deformação miocárdica avaliada pela ecocardiografia / Ana Carolina Caixeta Bovendorp. -- São Paulo, 2019.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barretto

Descritores: 1. Frequência Cardíaca. 2. Ecocardiografia/métodos. 3. Ecocardiografia com Speckle Tracking.

USP/IDPC/Biblioteca/010/19

Nome: BOVENDORP, Ana Carolina Caixeta

Título: Influência da Frequência Cardíaca sobre a Deformação Miocárdica Avaliada pela Ecocardiografia

**Dissertação apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia – Entidade
Associada da Universidade de São Paulo – para
obtenção do título de Mestre em Cardiologia**

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rodrigo Bellio de Mattos Barreto, pela transmissão do inesgotável conhecimento científico e intelectual.

Aos professores, colegas e equipe do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pelo aprendizado e convivência.

RESUMO

BOVENDORP, Ana Carolina Caixeta. Influência da Frequência Cardíaca sobre a Deformação Miocárdica Avaliada pela Ecocardiografia. 2019. Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo, 2019.

Introdução: A aplicabilidade diagnóstica e prognóstica da técnica de *speckle tracking* é inquestionável no cenário clínico atual. Contudo, pouco se conhece sobre a possível influência de variáveis hemodinâmicas sobre os achados por ela fornecidos. **Objetivo:** Avaliar a influência isolada da frequência cardíaca sobre a deformação miocárdica analisada pela ecocardiografia. **Métodos:** Estudo transversal em um centro de referência em cardiologia que envolveu portadores de marcapasso cardíaco por doença do nó sinusal com condução atrioventricular preservada e função cardíaca normal. Os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma bidimensional com frequências cardíacas programadas de 70, 90, 110 e 130 batimentos por minuto; com cálculo dos índices de deformidade miocárdica a cada etapa e posterior aplicação do teste ANOVA considerando-se significativo o valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Catorze pacientes participaram do protocolo. Metade da amostra era do gênero masculino e a idade média foi de $63,3 \pm 12,6$ anos. Não houve diferença significativa nos valores de pressão arterial sistólica, diastólica e média dos pacientes. Os valores globais de *strain* longitudinal, radial e circunferencial, o *twist* e a torção não mostraram diferença estatisticamente relevante nas diferentes frequências cardíacas estudadas. **Conclusão:** A frequência cardíaca como parâmetro isolado não exerce influência significativa sob os índices globais de deformidade miocárdica avaliados pela ecocardiografia bidimensional.

Palavras-chave: Frequência Cardíaca. Ecocardiografia/métodos. Ecocardiografia com Speckle Tracking.

ABSTRACT

BOVENDORP, Ana Carolina Caixeta. **Influência da Frequência Cardíaca sobre a Deformação Miocárdica Avaliada pela Ecocardiografia.** 2019. Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo, 2019.

Introduction: *Speckle tracking* imaging has a broad applicability for diagnosis and prognosis evaluation in current clinic scenario. However, little is known about the possible influence of hemodynamic variables on its findings. **Objective:** To evaluate the influence of heart rate as an isolated parameter on myocardial deformation using echocardiography. **Methods:** This is a cross-sectional study conceived in a reference cardiology center involving pacemaker carries for sick sinus syndrome with preserved atrioventricular conduction and normal cardiac function. Two-dimensional echocardiography was performed in the patients and myocardial deformation indices were calculated at pacing rates of 70, 90, 110 and 130 bpm. Afterwards, ANOVA test was used and a p value <0,05 was considered significant. **Results:** Fourteen patients were allocated for the protocol. Half of them were male and their mean age was 63,3 ± 12,6 years. There was no significant difference in systolic, diastolic and mean blood pressure values among the stages. Global values of longitudinal, radial e circumferencial *strain*, twist and torsion were not significantly different between pacing rates. **Conclusion:** Heart rate as an isolated variable does not significantly influence global indices of myocardial deformation using two-dimensional echocardiography.

Keywords: Heart rate. Echocardiography/methods. *Speckle tracking* Echocardiography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Orientação das fibras miocárdicas e principais sentidos de contração	14
.....	
Figura 2: Exemplo de cálculo do <i>strain rate</i> e <i>strain</i> a partir do Doppler tecidual	15
.....	
Figura 3: Rastreamento de <i>speckles</i> durante o ciclo cardíaco	16
.....	
Figura 4: Exemplo de cálculo do strain pela técnica de speckle tracking	16
.....	
Figura 5: Exemplo de padrões diferentes de alteração do <i>strain</i> em cenários clínicos	17
.....	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Marcapassos cardíacos utilizados pelos pacientes da amostra.....	28
Tabela 2: Características clínicas dos pacientes da amostra	29
Tabela 3: Valores de pressão arterial da amostra nas diferentes frequências cardíacas estudadas.....	30
Tabela 4: Variáveis ecocardiográficas gerais dos pacientes da amostra.....	31
Tabela 5: Variação dos índices globais de deformidade miocárdica nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 110 bpm	32
Tabela 6: Variação dos índices globais de deformidade miocárdica nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.....	35
Tabela 7: Variação dos índices segmentares de deformidade miocárdica longitudinal nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.....	39
Tabela 8: Variação dos índices segmentares de deformidade miocárdica circunferencial nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.....	40
Tabela 9: Variação dos índices segmentares de deformidade miocárdica radial nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 110 bpm.....	41
Tabela 10: Variação do <i>time to peak</i> nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm	43
Tabela 11: Valores de p para correlação entre volumes ventriculares e índices globais de deformação miocárdica	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Variação do <i>strain</i> longitudinal global até a frequência cardíaca de 110 bpm.....	32
Gráfico 2: Variação do <i>strain</i> global circunferencial até a frequência cardíaca de 110 bpm.....	33
Gráfico 3: Variação do <i>strain</i> global radialaté a frequência cardíaca de 110 bpm.....	33
Gráfico 4: Variação do <i>twist</i> até a frequência cardíaca de 110 bpm.....	34
Gráfico 5: Variação da torção até a frequência cardíaca de 110 bpm.....	34
Gráfico 6: Variação do <i>strain</i> longitudinal global até a frequência cardíaca de 130 bpm.....	36
Gráfico 7: Variação do <i>strain</i> global circunferencial até a frequência cardíaca de 130 bpm.....	36
Gráfico 8: Variação do <i>strain</i> global radialaté a frequência cardíaca de 130 bpm.....	37
Gráfico 9: Variação do <i>twist</i> até a frequência cardíaca de 130 bpm.....	37
Gráfico 10: Variação da torção até a frequência cardíaca de 130 bpm.....	38

Sumário

1 – Introdução.....	1
1.1 – Mecânica cardíaca	1
1.2 – Aplicações clínicas do <i>strain</i>	7
1.3 – Limitações da técnica de <i>speckle tracking</i>	10
2 – Hipótese	12
3 – Objetivo	13
4 – Material e métodos	14
4.1 – Desenho do estudo	14
4.2 – População-alvo	14
4.2.1 – Critérios de inclusão:	14
4.2.2 – Critérios de exclusão:	14
4.3 – Seleção da amostra	15
4.4 – Procedimentos	15
4.5 – Análise estatística	16
4.6 – Considerações éticas.....	16
5.1 – Descrição das características da população	17
5.2 – Análise dos índices globais de deformidade miocárdica envolvendo a variação de frequência cardíaca entre 70 e 110 batimentos por minuto.....	18
5.3 – Análise dos índices globais de deformidade miocárdica até a frequência cardíaca de 130 batimentos por minuto	24
5.4 – Análise dos índices segmentares de deformidade miocárdica na amostra	27
5.5 – Tempo para o pico do <i>strain</i>	31
5.5 – Avaliação da variação da deformidade miocárdica em relação à variação das medidas volumétricas ventriculares	32
6 – Discussão.....	34
7 – Limitações do estudo.....	38
8 – Conclusão	40
9 – Referências bibliográficas	41

1 – Introdução

A avaliação da função cardíaca é parâmetro chave na cardiologia e figura com relevância no cenário clínico, tendo em vista o grande impacto em morbidade e mortalidade gerado pelas doenças cardiovasculares mundialmente.^{1,2}

A função cardíaca ideal é a que possibilita o enchimento cardíaco em pressões baixas o suficiente para evitar congestão pulmonar, permitindo oferta de sangue adequada para perfusão tecidual, bem como aumentando seu desempenho em situações de maior demanda. Infelizmente, não há medida isolada que representa a função cardíaca em sua totalidade.³ Didaticamente, é possível subdividi-la em componentes. São eles: 1- Função de câmara: dimensões ventriculares, massa, forma e frações de ejeção; 2 – Função miocárdica: contratilidade miocárdica; 3 – Função hemodinâmica: volume ejetado e débito cardíaco; 4 – Função diastólica; 5 – Interação entre os ventrículos e ventriculoarterial. Todos eles estão integrados e sofrem influência de variáveis hemodinâmicas, como frequência cardíaca, pré e pós-carga.^{2,3}

1.1 – Mecânica cardíaca

Na prática diária, o parâmetro mais utilizado é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, um dos componentes da função de câmara, frequentemente obtido pela ecocardiografia. É amplamente difundida e foi usada em grandes estudos que respaldam diagnóstico, prognóstico e tratamento cardiológicos.¹ Entretanto, apesar de sua reconhecida importância, ela permite apenas uma avaliação parcial da função sistólica; o que motiva o estudo de novos parâmetros que melhor a representem.⁴

Desde o surgimento da teoria da banda helicoidal única, sabe-se que a função miocárdica é determinada pelo peculiar arranjo de suas fibras, que pode ser representada pela contração nos sentidos longitudinal (movimento da base em direção ao ápice), radial (espessamento das paredes na sístole) e circunferencial (redução da cavidade perpendicularmente ao eixo longo). Ademais, ocorre torção (base gira em direção horária e ápice em direção anti-horária). Na diástole, observa-se o fenômeno inverso. (Figura 1).^{1,2,5,6,7,8} O padrão tridimensional de

ativação e contração ventricular é um desafio aos métodos de imagem convencionais. A integração da geometria e função regional em uma sequência global de deformação nas fases no ciclo cardíaco persiste como alvo de estudos clínicos, impulsionando o desenvolvimento tecnologias avançadas que permitem a demonstração da mecânica do coração por meio da análise dos diferentes sentidos da contração e estiramento miocárdicos.

Figura 1: Orientação das fibras miocárdicas e principais sentidos de contração.

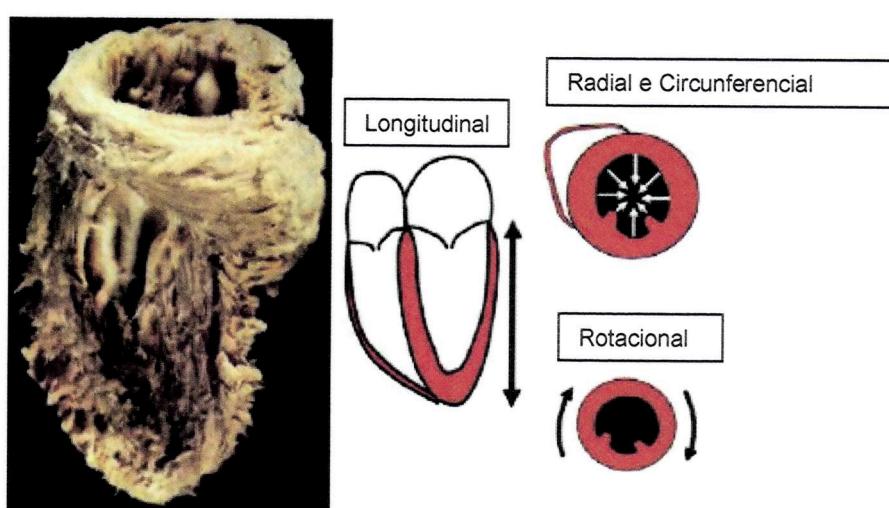


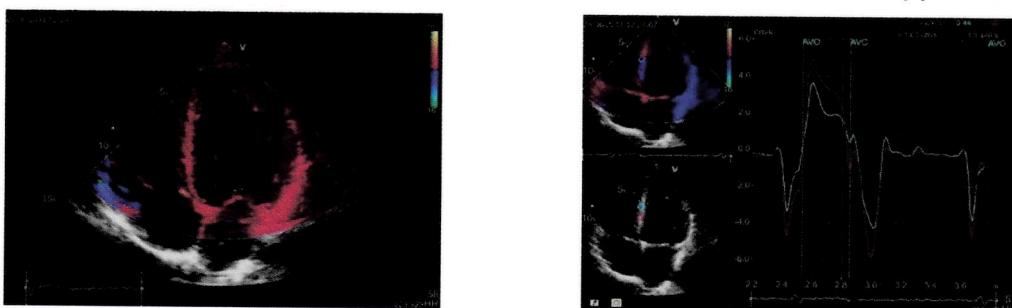
Figura 1: Orientação das fibras miocárdicas e principais sentidos de contração. Fonte: Gorcsan J, Tanaka H; 2011.

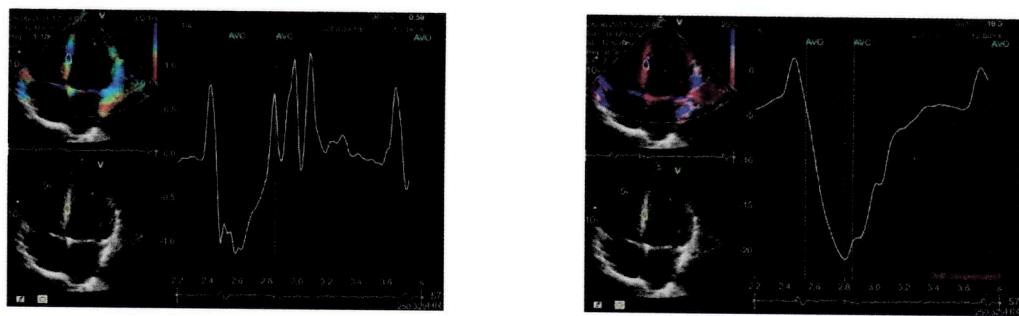
Essa análise mecânica segue um conceito da física que viabiliza a mensuração da deformação de uma estrutura não compressível, característica esta que está presente no miocárdio. Inicialmente, a técnica utilizada para avaliar a deformação miocárdica consistiu no Doppler tecidual, que permitia calcular variáveis especialmente no sentido longitudinal, além da análise ser limitada do ângulo de insonação e pela dependência de elevada taxa de quadros (*frame rate*). Posteriormente, surgiu a técnica do *speckle tracking*. Ao ultrassom, o miocárdio exibe marcadores acústicos naturais, fruto do efeito de refração. Eles são chamados de *speckles* e podem ser rastreados durante o ciclo cardíaco com a utilização de softwares adequados, o que permite a avaliação da deformação nos vários sentidos.^{1,2,5,6,7,8,9}

A avaliação desses marcadores permite a realização de cálculos que refletem a mecânica cardíaca. Para sua compreensão, faz-se necessário ressaltar alguns conceitos. São eles: 1) Deslocamento: distância percorrida por um marcador ou componente cardíaco entre dois quadros consecutivos (medida em centímetros); 2) Velocidade: deslocamento por unidade de tempo (medida em centímetros por segundo); 3) *Strain*: deformação miocárdica, traduzida pela fração de mudança no comprimento de segmentos miocárdicos (expressa em porcentagem). Uma vez que o deslocamento e a velocidade consistem em vetores, podem ser analisados nos sentidos longitudinal, circunferencial e radial. Os valores serão negativos nos primeiros casos e positivos no último. Pode-se ainda calcular o *strain* segmentar ou o global (média de valores de todos os segmentos); 4) *Strain rate*: taxa de alteração do *strain* (medida em 1/segundo); 5) Rotação: movimento circular exercido pelo miocárdico ao redor de seu eixo longitudinal (medido em graus); 6) *Twist*: diferença absoluta entre a rotação do ápice para a base (medido em graus); 7) Torção: gradiente do ângulo rotacional da base para o ápice ao longo do eixo longitudinal do ventrículo esquerdo (medido em graus por centímetro).¹⁰ As figuras 2 a 4 exemplificam o cálculo do *strain* pelo Doppler tecidual e pela técnica de *speckle tracking*.

Ademais, os *strains* de cada camada - subendocárdico, miocárdico e subepicárdico - podem ser calculados.^{1,2,5,6,7,8,9}

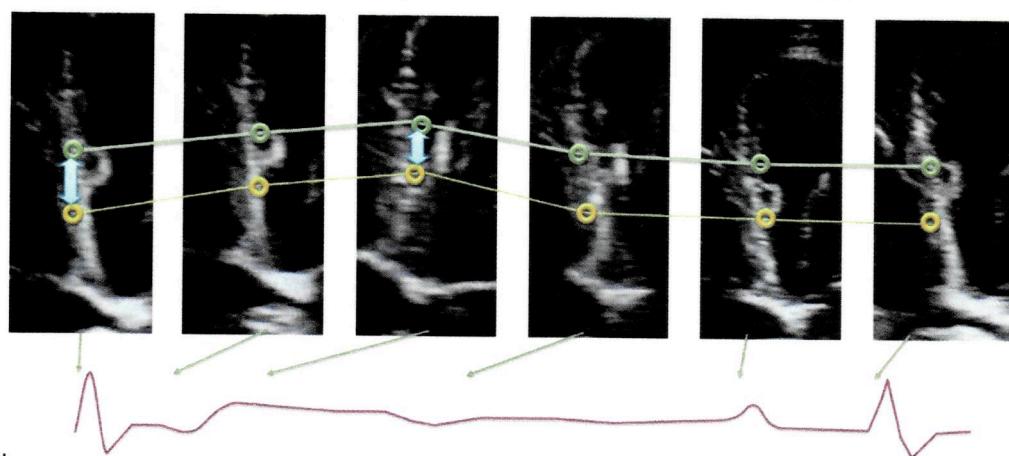
Figura 2: Exemplo de cálculo do *strain rate* e *strain* a partir do Doppler tecidual.





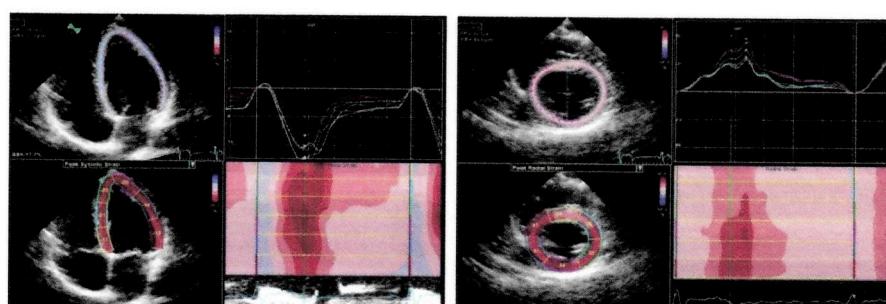
Imagens da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 3: Rastreamento de speckles durante o ciclo cardíaco.



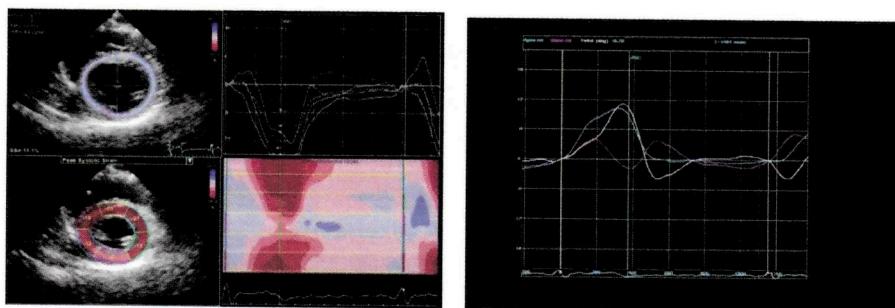
Imagens da Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

Figura 4: Exemplo de cálculo do *strain* pela técnica de *speckle tracking*.



Strain Longitudinal

Strain Radial



Strain Circunferencial

Twist

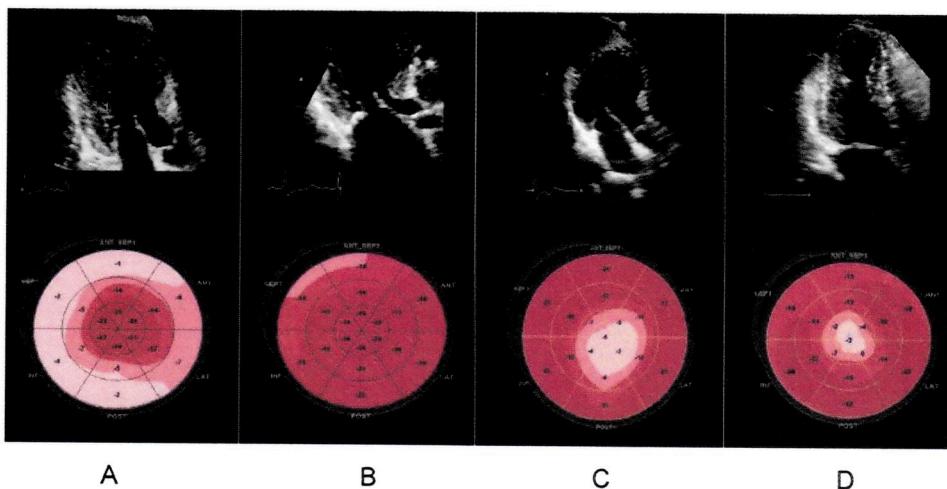
Imagens do departamento de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

1.2 – Aplicações clínicas do *strain*

Essa técnica tem sido aplicada a diversos contextos clínicos, auxiliando no diagnóstico diferencial cardiológico (Figura 5), inclusive de alterações incipientes que ainda não cursam com prejuízo em outros parâmetros de análise de função ventricular, bem como agregando valor prognóstico.¹⁰⁻²³

Nos pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção reduzida, o *strain* associa-se à maior mortalidade e risco de hospitalização, além de auxiliar no fenótipo funcional.¹² Estudo que envolveu 1065 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida admitidos em uma clínica destacou o *strain* longitudinal global como preditor independente de mortalidade, sendo o único parâmetro ecocardiográfico que permaneceu com tal valor prognóstico após análise multivariada.¹³

Figura 5: Exemplo de padrões diferentes de alteração do *strain* em cenários clínicos.



A: padrão que poupa o ápice sugestivo de amiloidose. B: alteração do *strain* septal em paciente com miocardiopatia hipertrófica. C: Redução do *strain* apical em paciente com variante de miocardiopatia hipertrófica. D: Redução de *strain* apical em paciente com infarto prévio. Fonte: Collier P, Phelan D, Klein A; 2017.

Em pacientes com miocardiopatia isquêmica e fração de ejeção média de 41% incluídos em estudo que comparou o *strain* de camadas à ressonância magnética com seguimento de aproximadamente 05 anos, o *strain* circumferencial endocárdico se mostrou um ótimo preditor de prognóstico.¹⁴ Além disso, o encurtamento pós-sistólico é um parâmetro importante da técnica de *speckle tracking* nos portadores de doença arterial coronariana. Nestes pacientes, pode haver redução do *strain* longitudinal global e regional e a introdução desta ferramenta na estratificação de pacientes com pacientes com dor torácica de risco baixo a intermediário otimiza a predição de obstrução importante e pode auxiliar na estimativa do tamanho do infarto.¹²

Já nos portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, o *strain* também é preditor de mortalidade, além de identificar a dispersão mecânica e fibrose regional.¹² Estudo realizado em 219 pacientes com tal patologia buscava avaliar a frequência e gravidade da alteração de deformação comparada com 50 controles normais e 44 portadores de hipertensão arterial sistêmica sem miocardiopatia. O *strain* longitudinal global e o *strain* circumferencial foram menores no primeiro grupo; sendo o esse modestamente associado à elevação de NT pró-BNP mesmo após a análise multivariada.¹⁵

O *strain* também tem seu valor determinado no acompanhamento de pacientes que recebem tratamento para câncer devido ao potencial de cardiotoxicidade envolvido.¹² Este parâmetro precede alterações significativas de fração de ejeção ventricular, o que foi comprovado em metanálise que envolveu 1504 pacientes. Sabe-se que a queda do *strain* longitudinal global em 10 a 15% é um parâmetro útil para predizer cardiotoxicidade manifestada como queda de fração de ejeção e insuficiência cardíaca.¹⁶

Em relação ao aumento de espessura miocárdica, o *strain* tem o potencial de auxiliar no diagnóstico diferencial, bem como na identificação de áreas de fibrose e na predição de eventos adversos relacionados à miocardiopatia hipertrófica.¹² Estudo com jogadores profissionais de futebol comparados a controles saudáveis

e a portadores de miocardiopatia hipertrófica revelou que atletas exibiam maior *strain* radial em relação aos controles, e que os portadores de miocardiopatia hipertrófica exibiam redução expressiva no *strain* longitudinal em relação dos outros grupos.¹⁷ Outro estudo que comparou 48 pacientes portadores de miocardiopatia hipertrófica com fração de ejeção preservada submetidos ao ecocardiograma e à ressonância magnética revelou que o *strain* longitudinal global em portadores de realce tardio era significativamente maior menor e funcionava como preditor independente de sua presença. Valores menores deste parâmetro associaram-se à maior taxa de eventos adversos.¹⁸ Valores reduzidos de *strain* longitudinal também foram associados à incidência de taquicardia ventricular não sustentada nos portadores de miocardiopatia hipertrófica, contribuindo para estratificação de risco dos mesmos.¹⁹

Em relação às valvopatias, a técnica de *speckle tracking* revelou seu valor nos casos de estenose ou insuficiência aórtica, bem como na insuficiência mitral; seja na predição de troca valvar ou na inferência de comportamento funcional após abordagem invasiva.¹² Estudo com 79 pacientes portadores de estenose aórtica grave revelou que valores absolutos de *strain* longitudinal global inferiores a 15% relacionavam-se a mortalidade excessiva.²⁰ Estudo com 129 portadores de insuficiência aórtica moderada a grave revelou que *strain* longitudinal e circunferencial eram piores nos sintomáticos a despeito de fração de ejeção preservada e identificava pacientes que demandavam abordagem cirúrgica durante o seguimento.²¹ Nos casos de insuficiência mitral primária grave, o valor absoluto de *strain* longitudinal global abaixo de 18% foi um forte preditor independente de disfunção ventricular esquerda no pós-operatório.²² Nos casos de insuficiência mitral secundária, um estudo com 41 pacientes submetidos ao implante de MitraClip destacou o *strain* longitudinal global pré-procedimento como único preditor independente de eventos adversos em dois anos.²³

Assim, trata-se de uma técnica que demonstra valor relevante, sendo cada vez mais incorporada a recomendações para análise da função cardíaca.

1.3 – Limitações da técnica de speckle tracking

Reconhece-se, entretanto, que há limitações para a realização desta técnica e que seus resultados podem ser influenciados por alguns fatores. Dentre eles, citam-se janelas acústicas inadequadas, softwares diferentes, arritmias e variáveis hemodinâmicas – pré e pós-carga e frequência cardíaca.

Estudo que envolveu a comparação de 09 softwares em 62 voluntários revelou que a pequena variabilidade entre os fornecedores deve ser considerada ao realizar estudos em série e reflete um ponto de referência para esforço de padronização de valores. Digno de nota que a variabilidade intra e interobservador foram menores para o *strain* em relação à fração de ejeção ventricular esquerda e outros parâmetros ecocardiográficos, reforçando a reproduzibilidade do método.²⁴

Há estudos que documentam de alguma forma a influência da variação de condições hemodinâmicas sobre o *strain* avaliado pela ecocardiografia, seja por utilização de drogas ou ainda pela realização de atividades físicas.²⁵⁻³¹

Dentre eles, há a análise da mecânica cardíaca antes e após o uso de betabloqueador por duas semanas, com diferença significativa de frequência cardíaca e pressão arterial, acompanhado por alteração de parâmetros de deformidade miocárdica.²⁵

Atletas de polo aquático ao ecocardiograma de repouso e após atividade física de alta intensidade tiveram alterações em parâmetros sistólicos e *strain*.²⁶

Homens sedentários realizaram atividade em bicicleta ergométrica com cargas progressivas de exercício apresentaram modificações do *strain* e torção com a progressão do esforço físico.²⁷

Quando comparados atletas de alta resistência a indivíduos sedentários, observaram-se diferenças quanto a menor frequência cardíaca e pressão arterial diastólica em atletas, sendo sugerida esta alteração como influência nos parâmetros de mecânica cardíaca avaliada pelo ecocardiograma de três dimensões; inferindo inclusive o papel da bradicardia em propriedades diastólicas ventriculares.^{28,29}

O uso de drogas que modificam os parâmetros hemodinâmicos também foi estudado e analisado quanto às modificações da mecânica cardíaca. Leitman e colaboradores avaliaram o comportamento do *strain* em um ecocardiograma com estresse com exercício em pacientes que não exibiam isquemia. Houve ajuste de

parâmetros para a frequência cardíaca e fizeram achados interessantes que podem contribuir para a aplicação dessa técnica na prática clínica.³⁰

Diante disso, nota-se que os estudos disponíveis na literatura geralmente avaliam múltiplos parâmetros hemodinâmicos em conjunto e sua repercussão sob os índices de deformação miocárdica. Avaliando isoladamente um parâmetro, Suzuki e colaboradores analisaram a influência exclusiva da frequência cardíaca, por meio de estimulação por marcapasso sobre os parâmetros do *strain* bidimensional em cães e não detectaram diferenças estatisticamente relevantes na grande maioria deles.³¹ O estudo em questão avaliou os dados da mecânica cardíaca em frequências cardíacas bastante elevadas, pertinentes ao modelo animal utilizado.

Até a presente data não se encontram estudos em seres humanos que avaliem a influência isolada da frequência cardíaca sobre as medidas de deformação miocárdica. Embora esta técnica seja amplamente validada, não se sabe se o real impacto que frequências cardíacas diferentes podem trazer para a análise seriada ecocardiográfica nos diversos contextos propedêuticos. Tal definição contribuiria para a padronização e interpretação correta de resultados de exames em cenários hemodinâmicos diversos nos quais os pacientes podem estar a cada ecocardiograma, evitando que alterações não patológicas não sejam interpretadas como tal.

2 – Hipótese

A frequência cardíaca de maneira isolada influencia os parâmetros de deformidade miocárdica avaliados pela técnica de *speckle tracking*.

3 – Objetivo

Avaliar a influência isolada da frequência cardíaca sobre a deformação miocárdica analisada pela ecocardiografia.

4 – Material e métodos

4.1 – Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, unicêntrico (Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia).

4.2 – População-alvo

Pacientes portadores de marcapasso unicameral atrial ou bicameral por doença do nó sinusal atendidos no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia com presença de condução atrioventricular preservada.

4.2.1 – Critérios de inclusão:

Pacientes portadores de marcapasso unicameral atrial ou bicameral por doença do nó sinusal com condução atrioventricular preservada; em ritmo cardíaco regular; com fração de ejeção preservada ($\geq 55\%$), sem alteração da contratilidade segmentar ao ecocardiograma de repouso e com *strain* longitudinal global basal dentro dos limites da normalidade.

4.2.2 – Critérios de exclusão:

Pacientes com janela acústica inadequada; QRS alargado (maior ou igual a 120 ms); portadores de valvopatias de grau maior que discreto; portadores de doença arterial coronária conhecida, pacientes submetidos à cirurgia cardíaca prévia; na vigência de arritmias que inviabilizem a análise da deformação miocárdica em repouso; ou apresentando alterações durante a estimulação cardíaca em diferentes frequências, como distúrbios de condução, arritmias sustentadas ou que prejudiquem a análise ecocardiográfica; ou alterações segmentares de contratilidade.

4.3 – Seleção da amostra

Pacientes que se adequavam aos critérios de inclusão atendidos no ambulatório de programação do marcapasso receberam o convite para participar do estudo mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido.

Considerando um desvio padrão de 4,9% e supondo uma correlação em torno de 0,8 (forte) entre os tempos, poder de 80% e α de 5%, com diferença a ser detectada de 3 pontos (15% de um *strain* normal considerado 20%), projetou-se uma amostra de 27 pacientes.^{30,32}

4.4 – Procedimentos

Os pacientes selecionados foram submetidos ao ecocardiograma transtorácico por um único operador , no aparelho Vivid E95 (GE Healthcare, Horton, Noruega), com o transdutor setorial M5S. Durante o exame, um médico da Seção de Marcapasso programou o dispositivo para a realização de estímulos atriais em frequências cardíacas diferentes, iniciando em 70 batimentos por minuto e progredindo a cada 20 batimentos por minuto até o ponto de Wenckebach (momento em que a condução atrioventricular deixava de ser 1:1) ou 130 batimentos por minuto. Para cada programação, com intervalo de três minutos após o ajuste do marcapasso, foram adquiridos três ciclos de imagens ecocardiográficas com o paciente em decúbito lateral esquerdo em janelas paraesternal eixo curto (basal, médio e apical) e apical (4C, 2C e 3C) para posterior cálculo dos parâmetros de interesse. O eletrocardiograma de uma derivação era registrado na tela, sendo documentado também o valor de pressão arterial não invasiva (sistólica, diastólica e média) a cada etapa.

As imagens ecocardiográficas adquiridas seguiram as recomendações das sociedades norteamericana de ecocardiografia e europeia de imagem cardiovascular.²⁶ A resolução temporal foi ajustada para a máxima possível, tendo em consideração a profundidade e ângulo de abertura para imagem do coração. Para cada etapa, o Doppler da valva mitral e aórtica com os registros de abertura e fechamento foi utilizado para identificação de fases do ciclo cardíaco. Todas as imagens ficaram armazenadas na forma de clipe digital em mídia apropriada para posterior em análise

em estação de trabalho dedicada utilizando-se o software EchoPAC versão SW 202 (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Noruega).

Houve aquisição de parâmetros globais pelo ecocardiograma bidimensional: diâmetro de raiz de aorta, diâmetro de átrio esquerdo, diâmetro diastólico do ventrículo direito na janela paraesternal, diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, fração de ejeção e volumes ventriculares pelos de Simpson, o volume de ejeção com o cálculo do débito cardíaco, e o volume atrial esquerdo máximo. Houve avaliação dos parâmetros do Doppler da valva mitral com ondas E e A, quando possível, e sua relação, o tempo de desaceleração de onda E e as ondas e' ao Doppler tecidual.

Em cada nível de estimulação cardíaca, mediram-se o *strain* longitudinal, radial, circunferencial de forma global e regional, a rotação, o *twist* e a torção do ventrículo esquerdo. A borda endocárdica do ventrículo esquerdo foi tracejada de forma manual e o programa delineou a borda endocárdica. Posteriormente, era feita checagem para garantir que o software acompanhava corretamente a área de interesse, sendo feitos ajustes quando necessário. Os dados foram obtidos para cada frequência cardíaca e então compilados para posterior análise estatística.

4.5 – Análise estatística

As variáveis analisadas foram expressas em valores absolutos e registradas como mediana e intervalo interquartil. Para a análise estatística, utilizou-se o teste de ANOVA para medidas repetidas não paramétricas, com auxílio do programa R versão 3.1 (R Core Team, Viena, Austria). Considerou-se o valor de 5% para a significância estatística. Para avaliar possíveis correlações entre os achados, foi usada a correlação de Spearman.

4.6 – Considerações éticas

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do IDPC, número de protocolo 4806. Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5 – Resultados

5.1 – Descrição das características da população

Um total de 20 pacientes aceitou participar do estudo. Seis exibiram critérios de exclusão durante o protocolo. Os motivos para tal consistiram em: distúrbio de condução durante o exame (dois pacientes), relato de doença arterial coronária não antes descrita (dois pacientes), valvopatia moderada a importante não antes conhecida (um paciente); aneurisma apical (um paciente).

Os marcapassos utilizados pelos pacientes do estudo estão listados na tabela 1 e as características clínicas da amostra estão listadas na tabela 2.

Tabela 1: Marcapassos cardíacos utilizados pelos pacientes da amostra

Marcapasso	Empresa	Porcentagem portadora na amostra
AccentDR	St. Jude	7,1%
AccentMRI	St. Jude	7,1%
Zephyr DR	St. Jude	7,1%
Zephyr XL DR	St. Jude	7,1%
AdaptaDR	Medtronic	28,6%
AdvantioMRI	Boston	7,1%
EndurityMRI	Abbott	7,1%
Entrinsa 8SR-T	Biotronik	7,1%
Entovis DR-T	Biotronik	14,3%

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes da amostra

Variável	Média e desvio padrão
Idade	63,29 ± 12,61
Peso	66,68 ± 15,04
Superfície corporal	1,69 ± 0,22
IMC	25,71 ± 3,82
Variável	%
Gênero masculino	50,0
Hipertensão arterial sistêmica	57,1
Diabetes mellitus	28,6
Dislipidemia	42,9
Doença arterial obstrutiva periférica	7,1
Doença renal crônica	7,1
Doença de Chagas	14,3
Tabagismo	14,3
Ex-tabagismo	21,4
Asma	14,3
Ex-etilismo	7,1
Depressão	7,1
Hipotireoidismo	7,1

Todos os 14 pacientes atingiram frequência cardíaca de 70, 90 e 110 batimentos por minuto e em seis deles foi possível adquirir imagens com 130 batimentos por minuto. Assim, foi realizada a avaliação dos índices de deformidade miocárdica até a frequência cardíaca de 110 batimentos por minuto atingida por todos os pacientes e posteriormente até a frequência de 130 batimentos por minuto nos demais.

Não houve diferença significativa na pressão arterial sistólica, diastólica e média dos pacientes (Tabela 3).

Tabela 3: Valores de pressão arterial da amostra nas diferentes frequências cardíacas estudadas.

FC (bpm)	PAS (mmHg) (média e desvio padrão)	PAD (mmHg) (média e desvio padrão)	PAM (mmHg) (média e desvio padrão)
70	117,79 ± 17,53	68,71 ± 13,10	84,61 ± 13,84
90	117,21 ± 14,82	70,86 ± 13,84	86,29 ± 13,52
110	115,57 ± 16,52	72,64 ± 12,96	86,14 ± 14,59
130	118,86 ± 10,28	70,57 ± 9,98	86,57 ± 8,58
P	0,583	0,256	0,406

FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média.

As variáveis ecocardiográficas gerais encontradas na amostra (medidas lineares e volumétricas) estão expostas na tabela 4. Dentre as medidas lineares, houve redução significativa dos diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo. Já nos parâmetros volumétricos, contatou-se queda significativa dos volumes diastólico e sistólico final do ventrículo esquerdo, bem como do volume de ejeção e da fração de ejeção estimada pelo método de Simpson com a variação da frequência cardíaca.

Tabela 4: Variáveis ecocardiográficas gerais da amostra.

	Medidas lineares (média e desvio padrão)				
	70bpm	90bpm	110bpm	130bpm	p
VD (mm)	23 ± 2,90	22 ± 3,60	22 ± 2,50	21,5± 3,43	0.202
AoR (mm)	32 ± 3,80	31 ± 2,90	32,5 ± 3,56	31 ± 2,87	0.618
VEd (mm)	47 ± 4,50	42 ± 4,50	42 ± 5,15	38 ± 3,19	<0,001
VEs (mm)	29 ± 3,70	28 ± 3,30	27,5 ± 4,30	26 ± 1,76	0.009
SIV (mm)	9 ± 1,30	9 ± 0,70	9 ± 1,07	9 ± 0,50	0.521
PP (mm)	8 ± 1,10	9 ± 0,70	9 ± 1,54	9 ± 1,17	0.391
	Medidas volumétricas (média e desvio padrão)				
	70bpm	90bpm	110bpm	130bpm	p
VDFVE (ml)	63,5 ± 20,95	53,5 ± 17,86	49,5 ± 16,95	38 ± 10,01	<0,001
VSFVE (ml)	22 ± 8,30	18,0 ± 6,30	18,5 ± 9,07	16,5 ± 4,40	0.005
FEVE (%)	65 ± 3,42	66 ± 4,30	64 ± 5,74	61 ± 5,89	0.028
SV (ml)	49 ± 14,40	39 ± 12,80	31,5 ± 15,82	25 ± 9,69	<0,001
DC(L/min)	3,0 ± 0,93	3,5 ± 1,14	3,4 ± 1,75	3,15 ± 1,30	0.509
IVolAE (ml/m ²)	22,9 ± 5,28	23,3 ± 5,23	22,8 ± 6,06	19,6 ± 4,48	0.124

VD = diâmetro do ventrículo direito; AOR = diâmetro da raiz de aorta; AE = diâmetro do átrio esquerdo; IVol AE = volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corporal dos pacientes; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; SIV = diâmetro do septo interventricular; PP= diâmetro da parede posterior do ventrículo esquerdo; VDF = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSF = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FE = fração de ejeção; SV = stroke volume (volume de ejeção); DC = débito cardíaco.

5.2 – Análise dos índices globais de deformidade miocárdica envolvendo a variação de frequência cardíaca entre 70 e 110 batimentos por minuto

Os valores das medianas do *strain* longitudinal, radial e circunferencial; o *twist* e a torção não mostraram diferença estatisticamente relevante nas diferentes frequências cardíacas estudadas (Tabela 5 e Gráficos 1 a 5).

Tabela 5: Variação dos índices globais de deformidade miocárdica nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 110 bpm.

FC	SLG (%)	SCG (%)	SRG (%)	Twist (°)	Torção (°/cm)
70 bpm	19,78 (18,28-21,16)	17,11 (15,34- 20,68)	24,33 (19,83- 30,74)	8,31 (4,67- 11,20)	1,00 (0,62- 1,53)
90 bpm	19,83 (17,75-20,45)	15,19 (12,74- 17,67)	22,54 (14,57- 29,33)	8,41 (4,52- 11,35)	1,17 (0,60- 1,49)
110 bpm	18,63 (16,84-22,56)	17,40 (14,19- 19,67)	21,50 (16,53- 28,33)	6,43 (2,71- 11,95)	0,86 (0,34- 1,71)
	P 0.109	0.0977	0.716	0.750	0.766

SLG = *strain longitudinal global*; SCG = *strain circunferencial global*; SRG = *strain radial global*.

Gráfico 1: Variação do *strain longitudinal global* até a frequência cardíaca de 110 bpm.

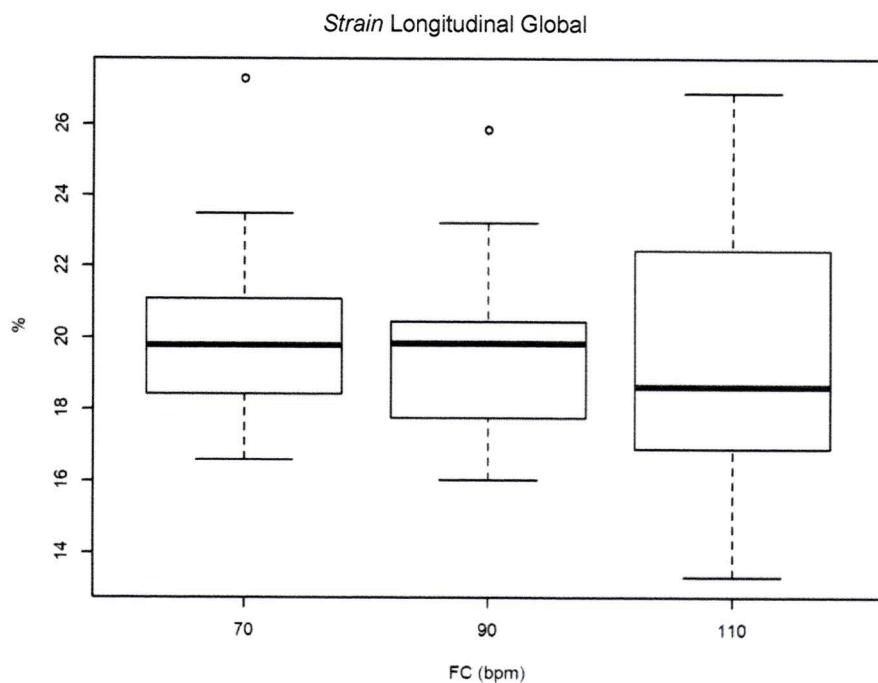


Gráfico 2: Variação do *strain* circunferencial global até a frequência cardíaca de 110 bpm

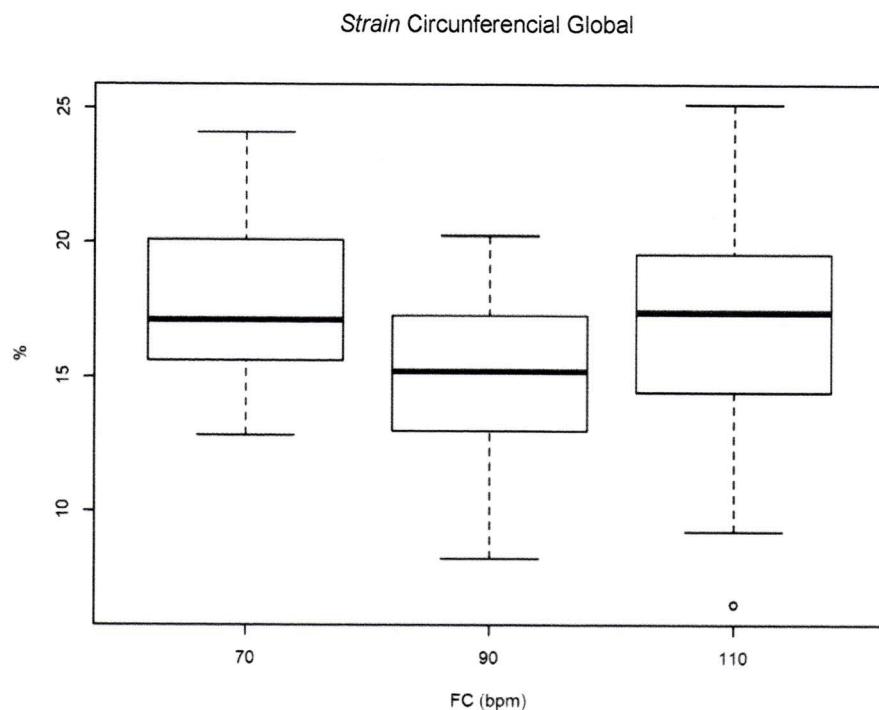


Gráfico 3: Variação do *strain* radial global até a frequência cardíaca de 110 bpm

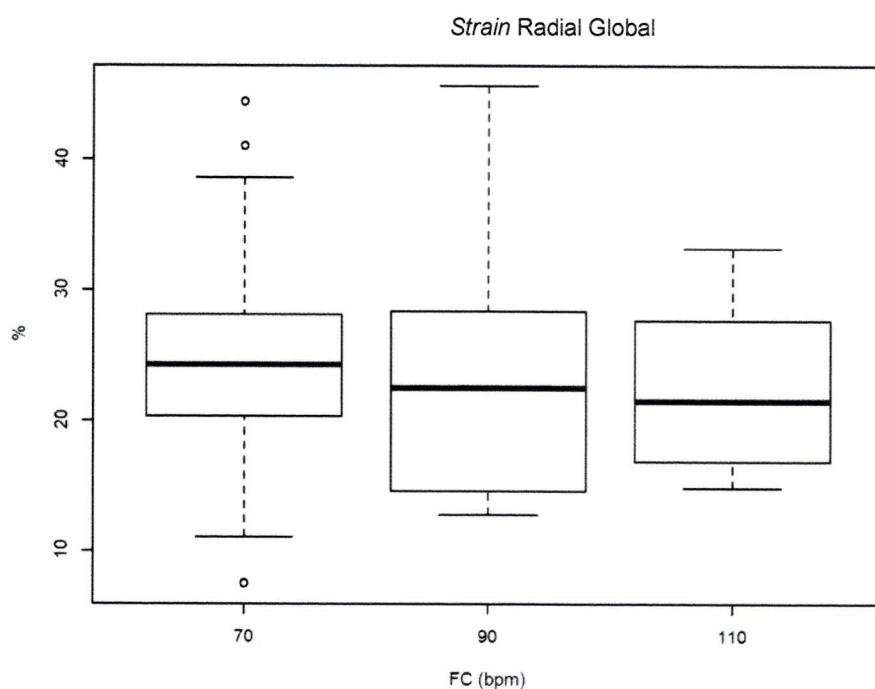


Gráfico 4: Variação do *twist* até a frequência cardíaca de 110 bpm

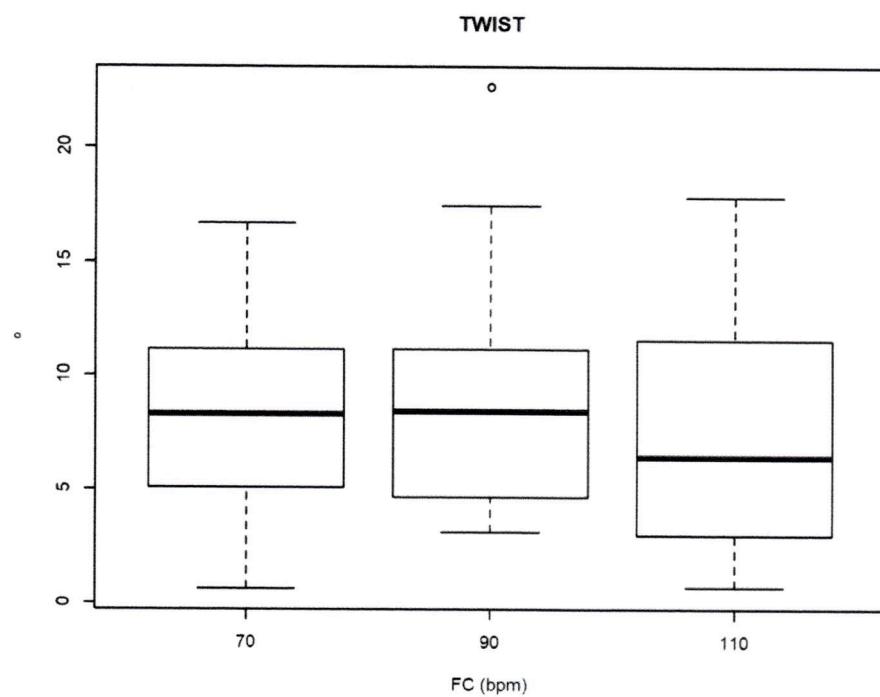
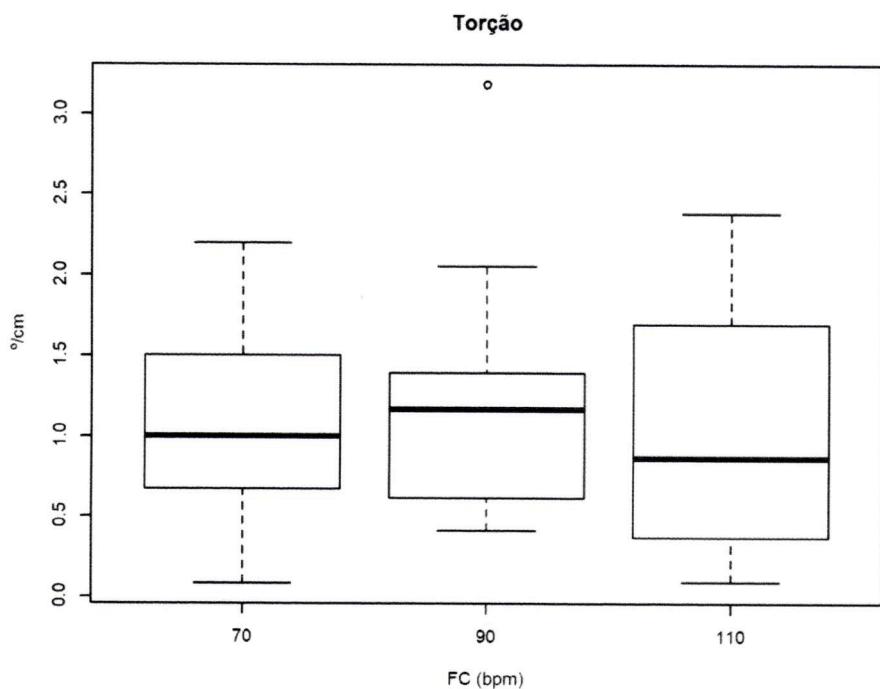


Gráfico 5: Variação da torção até a frequência cardíaca de 110 bpm



5.3 – Análise dos índices globais de deformidade miocárdica até a frequência cardíaca de 130 batimentos por minuto

Os valores médios dos índices de deformidade miocárdica também não mostraram diferença com significância estatística ao incluir a frequência de 130 bpm na análise (Tabela 6 e Gráficos 6 a 10).

Tabela 6: Variação dos índices globais de deformidade miocárdica nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.

FC	SLG (%)	SCG (%)	SRG (%)	Twist (°)	Torção (° /cm)
70 bpm	19,78 (18,28-21,16)	17,11 (15,34-20,68)	24,33 (19,83-30,74)	8,31 (4,67-11,20)	1,00 (0,62-1,53)
90 bpm	19,83 (17,75-20,45)	15,19 (12,74-17,67)	22,54 (14,57-29,33)	8,41 (4,52-11,35)	1,17 (0,60-1,49)
110 bpm	18,63 (16,84-22,56)	17,40 (14,19-19,67)	21,50 (16,53- 28,33)	6,43 (2,71-11,95)	0,86 (0,34-1,71)
130 bpm	18,71 (15,52-22,11)	16,08 (13,99-18,35)	19,88 (14,45-38,75)	10,32 (4,34-24,68)	1,32 (0,57-3,37)
P	0.473	0.320	0.862	0.578	0.583

SLG = *strain longitudinal global*; SCG = *strain circunferencial global*; SRG = *strain radial global*.

Gráfico 6: Variação do *strain* longitudinal global até a frequência cardíaca de 130 bpm.

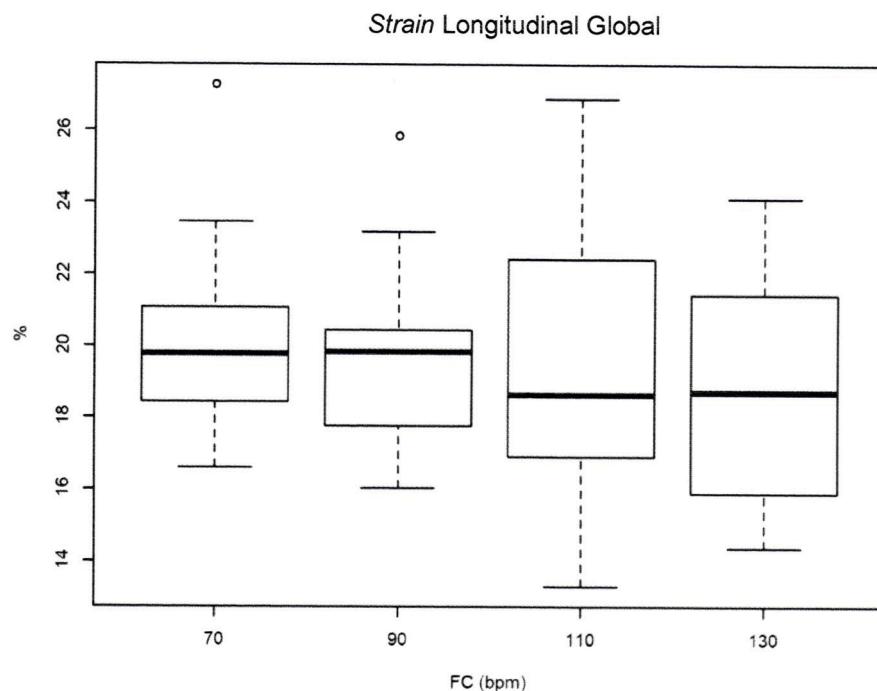


Gráfico 7: Variação do *strain* circunferencial global até a frequência cardíaca de 130 bpm.

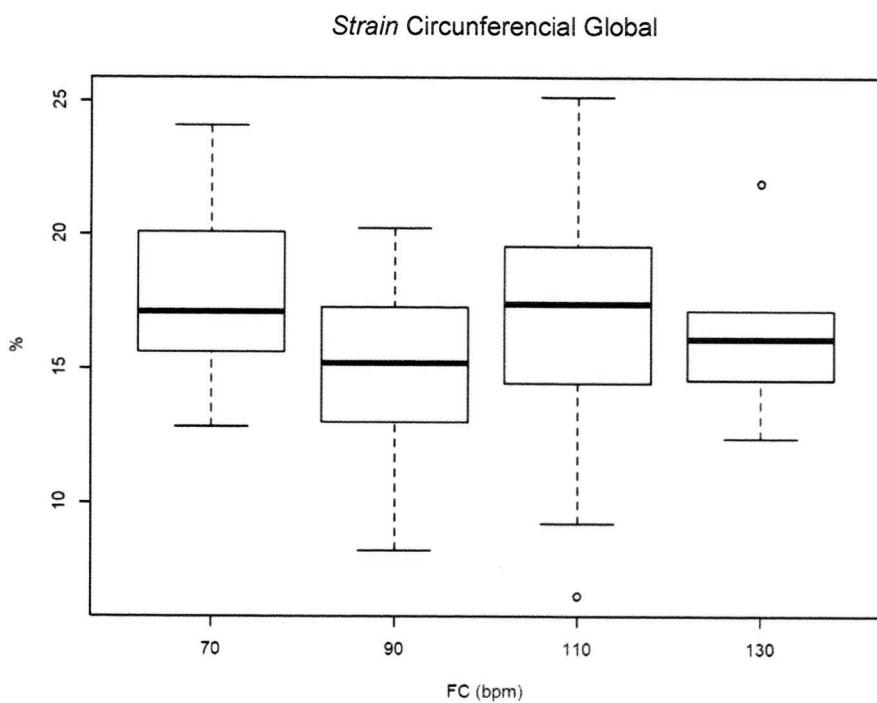


Gráfico 8: Variação do *strain* radial global até a frequência cardíaca de 130 bpm.

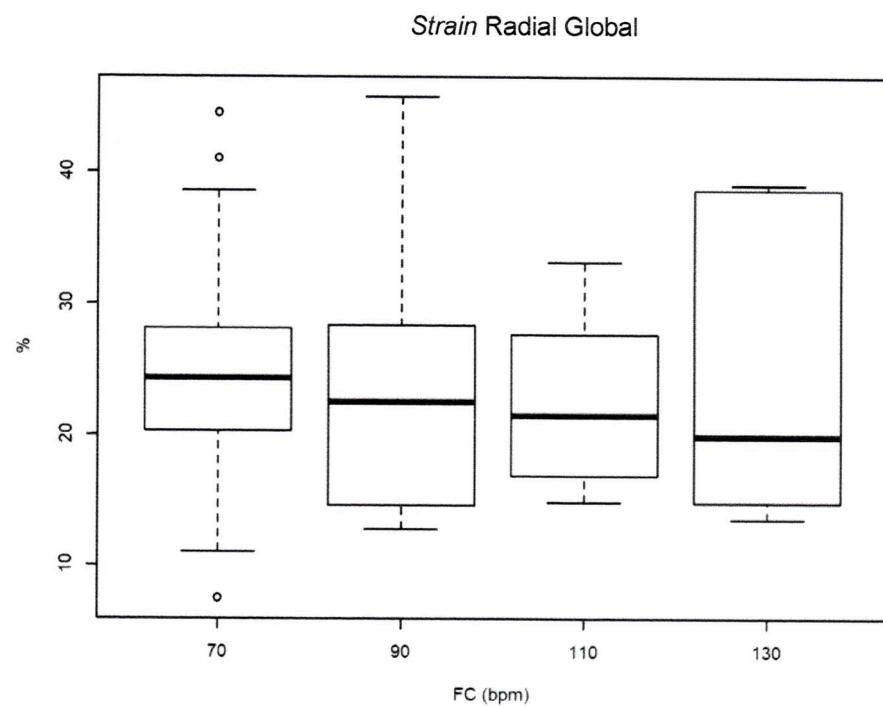


Gráfico 9: Variação do *twist* até a frequência cardíaca de 130 bpm.

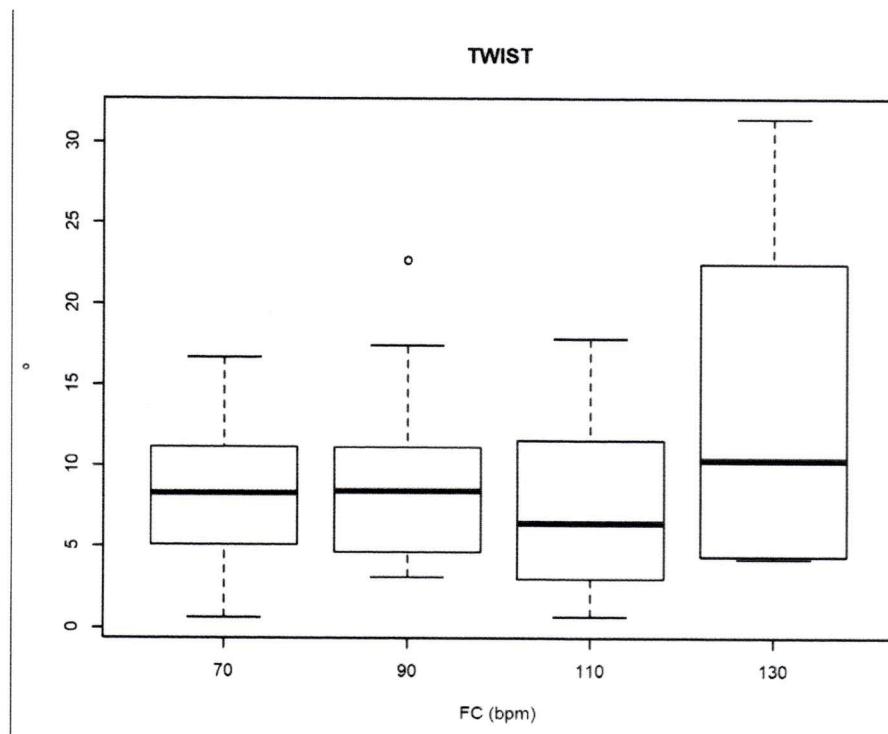
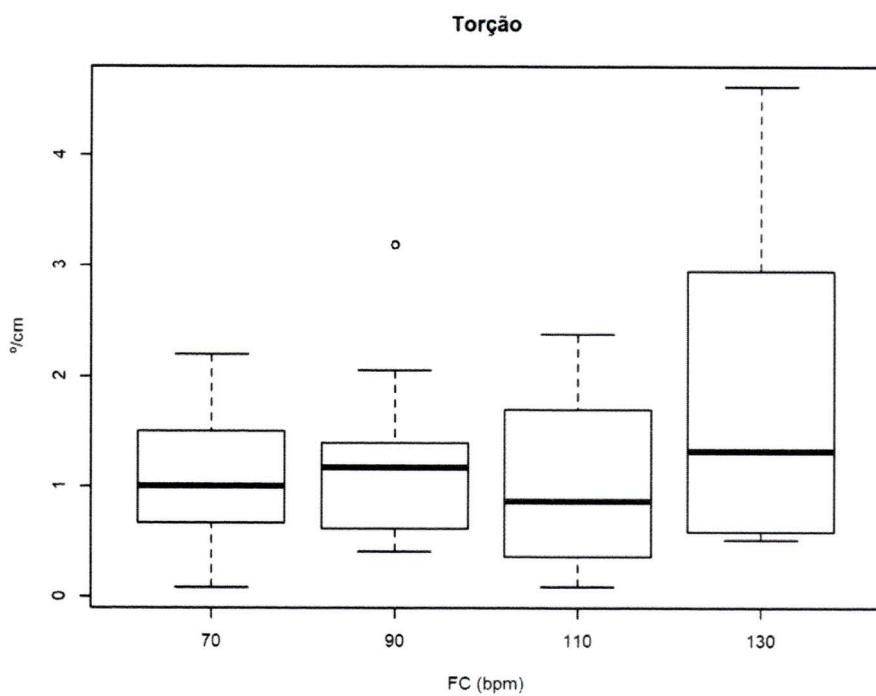


Gráfico 10: Variação da torção até a frequência cardíaca de 130 bpm.



5.4 – Análise dos índices segmentares de deformidade miocárdica na amostra

Ao avaliar os índices de deformidade miocárdica longitudinal segmentar, houve diferença significativa apenas no segmento basal das paredes anterosseptal e septal e nos segmentos médio e basal da parede inferior. Já na análise do *strain* circunferencial, notamos diferença no segmento médio da parede anterosseptal. No caso do *strain* radial, todos os segmentos basais exceto da parede anterior revelaram diferença significativa (Tabelas 7, 8 e 9).

Tabela 7: Variação dos índices segmentares de deformidade miocárdica longitudinal nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.

Parede	Nível	Mediana e intervalo		p			
		interquartil					
		70 bpm	90 bpm	110 bpm	130 bpm		
Posterior	Basal	17,0 (15,9-19,3)	18,3 (14,3-19,7)	15,1 (10,0-16,7)	14,8 (8,4-19,3)	0.159	
	Médio	18,0 (17,1-19,2)	17,5 (15,7-19,6)	16,3 (13,5-19,4)	16,3 (13,3-19,8)	0.365	
	Apical	21,3 (19,3-23,4)	21,2 (19,1-23)	22,9 (16,7-25,8)	23,1 (19,7-29,0)	0.630	
	Anterosseptal	Basal	19,8 (15,7-21,3)	18,0 (13,4-20,3)	16,9 (11,8-21,4)	15,1 (9,12,2-18,2)	0.037
		Médio	22,1 (18,8-24,5)	19,2 (17,3-26,5)	21,4 (17,5-23,8)	20,0 (16,7-23,9)	0.617
		Apical	23,1 (21,3-26,0)	23,4 (19,2-26,1)	25,3 (19,4-27,7)	27,5 (20,2-19,8)	0.645
	Septal	Basal	15,1 (12,4-17,3)	12,6 (9,1-15,6)	12,3 (7,0-15,5)	10,6 (7,8-12,7)	0.003
		Médio	18,7 (17,6-20,9)	18,0 (13,6-21,0)	17,9 (11,7-20,2)	15,9 (10,0-18,4)	0.069
		Apical	23,1 (20,3-27,5)	26,6 (23,4-31,6)	25,9 (21,2-30,5)	27,0 (20,6-30,6)	0.312
Lateral	Basal	17,1 (14,5-22,6)	16,1 (12,4-21,9)	14,0 (10,0-17,3)	14,5 (8,4-19,5)	0.175	
		Médio	18,7 (14,4-21,8)	17,4 (15,8-20,9)	16,9 (14,4-20,2)	18,7 (15,0-21,7)	0.736
		Apical	21,7 (17,2-24,6)	24,4 (23,5-29,6)	24,6 (21,7-28,2)	28,6 (19,9-32,0)	0.160
	Inferior	Basal	16,2 (14,5-18,1)	14,7 (12,4-17,1)	10,4 (9,3-13,9)	8,2 (6,8-11,4)	<0,001
		Médio	18,8 (16,6-20,5)	16,4 (14,8-19,1)	15,8 (14,4-17,9)	11,9 (10,2-14,6)	<0,001
		Apical	25,4 (22,7-28,0)	25,4 (21,4-27,1)	25,9 (23,3-28,6)	24,2 (19,4-28,0)	0.692
Anterior	Basal	16,6 (12,0-21,6)	18,5 (13,1-19,5)	15,6 (10,7-19,3)	12,3 (10,8-17,1)	0.264	
		Médio	19,0 (13,9-22,8)	19,7 (14,6-22,9)	17,2 (14,1-23,5)	17,7 (11,9-24,1)	0.723
		Apical	23,6 (20,3-27,6)	26,0 (21,4-27,8)	26,8 (20,8-30,7)	27,5 (19,4-32,9)	0.511

Tabela 8: Variação dos índices segmentares de deformidade miocárdica circunferencial nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.

Parede	Nível	Mediana e intervalo				P	
		interquartil					
		70 bpm	90 bpm	110 bpm	130 bpm		
Posterior	Basal	2,5 (0,3- 8,7)	4,9 (0,4- 8,0)	4,1 (1,4- 7,6)	5,6 (3,8- 9,3)	0,862	
	Médio	5,3 (0,1- 11,7)	4,3 (0,1- 12,0)	10,9 (0,9- 16,7)	2,2 (0,0- 6,4)	0,169	
	Apical	24,3 (18,6- 30,8)	22,7 (10,0- 27,8)	24,4 (20,4- 32,7)	25,7 (19,0- 30,8)	0,711	
	Anterosseptal	Basal	18,8 (11,8- 24,0)	17,5 (9,8- 22,3)	14,0 (8,8- 20,7)	13,9 (9,0- 24,1)	0,545
		Médio	23,2 (20,9- 30,4)	23,2 (15,0- 29,9)	18,5 (14,6- 24,9)	29,3 (23,3- 35,3)	0,013
		Apical	27,5 (21,5- 35,6)	23,0 (20,5- 30,2)	29,2 (19,5- 37,1)	28,0 (13,7- 36,7)	0,620
	Septal	Basal	13,6 (9,6- 20,8)	15,0 (7,5- 19,2)	8,8 (3,7- 15,4)	13,1 (7,9- 16,4)	0,282
		Médio	21,9 (18,1- 24,7)	15,1 (9,8- 21,2)	16,1 (6,9- 21,8)	18,9 (14,7- 21,9)	0,056
		Apical	25,1 (19,0- 35,0)	23,3 (20,4- 29,2)	29,1 (19,2- 34,4)	28,4 (13,7- 36,5)	0,702
Lateral	Basal	8,1 (3,0- 12,0)	3,6 (0,8- 10,0)	4,8 (2,1- 9,5)	4,3 (0,0- 8,2)	0,302	
		Médio	8,8 (3,2- 15,5)	9,1 (5,6- 12,5)	11,5 (1,8- 16,2)	2,9 (0,5- 11,1)	0,266
		Apical	27,1 (20,2- 32,3)	22,5 (11,3- 30,1)	26,8 (20,3- 33,4)	25,6 (18,8- 32,4)	0,589
	Inferior	Basal	5,0 (2,8- 8,0)	6,9 (1,8- 14,2)	4,9 (0,9- 11,8)	7,6 (2,1- 10,9)	0,934
		Médio	11,0 (7,1- 14,3)	11,3 (0,4- 16,8)	11,3 (5,6- 16,8)	5,4 (0,0- 12,4)	0,351
		Apical	21,4 (17,5- 31,8)	23,4 (14,3- 28,5)	26,4 (20,2- 31,2)	26,9 (19,4- 31,4)	0,537

Continua

	Parede	Nível	Mediana e intervalo				P	
			intervalo interquartil					
			70 bpm	90 bpm	110 bpm	130 bpm		
Anterior	Basal	16,2 (6,8- 24,9)	12,6 (6,5- 19,7)	12,1 (5,8- 18,5)	7,9 (2,5- 21,7)		0.666	
		21,7 (16,8- 24,8)	18,1 (14,2- 23,3)	16,4 (10,3- 23,2)	18,1 (9,1- 913,0- 24,2)			
	Médio	28,3 (22,0- 34,2)	22,5 (14,6- 31,3)	28,1 (20,7- 35,4)	28,0 (16,1- 34,9)		0.404	
	Apical	28,3 (22,0- 34,2)	22,5 (14,6- 31,3)	28,1 (20,7- 35,4)	28,0 (16,1- 34,9)		0.409	

Tabela 9: Variação dos índices segmentares de deformidade miocárdica radial nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm

Parede	Nível	Mediana e intervalo				P	
		intervalo interquartil					
		70 bpm	90 bpm	110 bpm	130 bpm		
Posterior	Basal	20,5 (13,0- 40,5)	32,4 (16,0- 49,6)	17,3 (12,0- 30,3)	13,5 (9,1- 16,2)	0,002	
		38,3 (13,6- 56,6)	21,5 (9,2- 41,9)	26,3 (18,5- 53,4)	20,8 (9,8- 39,2)		
	Médio	6,4 (0,5- 18,3)	6,1 (1,2- 17,6)	11,9 (6,1- 17,2)	24,9 (3,3- 46,7)	0,496	
	Apical	6,4 (0,5- 18,3)	6,1 (1,2- 17,6)	11,9 (6,1- 17,2)	24,9 (3,3- 46,7)	0,152	
	Anterosseptal	Basal	24,8 (15,0- 35,4)	22,9 (13,4- 42,5)	16,4 (10,9- 21,2)	9,3 (3,7- 20,7)	0,015
			44,0 (20,9- 52,4)	22,7 (14,1- 43,0)	28,7 (17,7- 44,5)	16,3 (9,5- 39,9)	
		Apical	5,2 (1,4- 17,9)	7,1 (1,4- 16,4)	10,5 (5,3- 19,7)	24,4 (2,8- 47,0)	0,330
	Septal	Basal	23,5 (18,5- 38,4)	22,1 (16,2- 44,3)	18,0 (13,1- 24,4)	12,5 (1,1- 19,4)	0,016
			40,5 (27,6- 57,6)	23,1 (13,4- 39,7)	25,1 (18,0- 53,8)	19,4 (5,2- 44,6)	
		Apical	4,1 (1,4- 18,7)	9,2 (1,4- 19,1)	12,4 (4,8- 17,7)	25,7 (3,0- 47,4)	0,287

Continua

	Parede	Nível	Mediana e intervalo interquartil			P
			70 bpm	90 bpm	110 bpm	
Lateral	Basal	17,2 (14,2-	28,5 (15,8-	19,5 (10,5-	12,9 (3,2-	0,022
		39,2)	46,2)	28,3)	19,8)	
		Médio	38,8 (25,6-	22,5 (10,2-	28,2 (20,1-	19,5 (10,8- 0,352
	Apical	52,8)	38,8)	49,5)	40,5)	
		7,18 (0,7-	5,7 (1,3-	10,9 (5,0-	23,8 (2,6-	0,269
		17,1)	17,7)	19,9)	47,3)	
	Inferior	Basal	24,3 (16,5-	27,7 (17,9-	18,0 (15,1-	13,3 (1,4- 0,017
		42,5)	47,0)	26,8)	21,1)	
		Médio	37,0 (12,5-	21,6 (9,6-	25,9 (17,1-	21,4 (9,0- 0,676
Anterior	Apical	54,3)	40,0)	57,8)	44,4)	
		8,7 (1,4-	9,1 (1,3-	11,1 (6,2-	23,8 (3,2- 0,220	
		18,2)	21,3)	17,1)	48,7)	
	Basal	21,2 (13,6-	24,1 (14,8-	18,5 (10,5-	10,9 (3,9- 0,100	
		35,6)	42,8)	23,7)	22,5)	
		Médio	44,2 (22,6-	23,4 (11,6-	29,5 (21,0-	18,4 (13,3- 0,307
	Apical	50,0)	40,4)	49,5)	41,3)	
		6,4 (1,6-	6,2 (1,4-	9,7 (4,6-	22,2 (2,8- 0,347	
		15,8)	16,4)	23,1)	49,9)	

5.5 – Tempo para o pico do strain

Observamos que o tempo para o pico do strain global e segmentar exibiu redução significativa com a elevação da frequência cardíaca (Tabela 10).

Tabela 10: Variação do tempo para o pico de *strain* nas diferentes frequências cardíacas estudadas até 130 bpm.

Parede	Nível	70 bpm	90bpm	110bpm	130bpm
Posterior	Basal	349	321	278	243
	Médio	319	314	278	255
	Apical	321	309	270	267
Anterosseptal	Basal	332	311	278	267
	Médio	328	319	283	255
	Apical	324	319	283	255
Septal	Basal	321	319	278	267
	Médio	313	315	270	267
	Apical	316	311	270	255
Lateral	Basal	333	322	270	267
	Médio	332	324	283	267
	Apical	319	329	290	267
Inferior	Basal	324	314	283	278
	Médio	324	315	284	278
	Apical	321	311	283	278
Anterior	Basal	328	315	283	278
	Médio	323	329	283	278
	Apical	321	329	285	267
Global		349	320	279	260

*Valores expressos em mediana **p<0,001 para todas as variáveis.

5.5 – Avaliação da variação da deformidade miocárdica em relação à variação das medidas volumétricas ventriculares

Não foi encontrada correlação entre a variação das medidas volumétricas ventriculares e fração de ejeção com os valores globais de *strain* longitudinal, circunferencial, radial, *twist* e torção (Tabela 11).

Tabela 11: Valores de p para correlação entre volumes ventriculares e índices globais de deformação miocárdica.

	VDFVE (mL)	VSFVE (mL)	FEVE (%)
SLG(%)	0,340	0,671	0,626
SCG(%)	0,226	0,811	0,256
SRG (%)	0,252	0,356	0,397
Twist (°)	0,917	0,799	0,964
Torção (°/cm)	0,846	0,923	0,712

VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSDVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SLG = *strain* longitudinal global; SCG = *strain* circunferencial global; SRG = *strain* radial global.

6 – Discussão

Nesse estudo, avaliamos a influência isolada da frequência cardíaca sobre a deformidade miocárdica e não observamos variação significativa das medidas de *strain* longitudinal global, radial, circunferencial, *twist* e torção na amostra. Não localizamos na literatura artigos em humanos até então com desenho direcionado para a análise exclusiva da influência de uma variável hemodinâmica sob os índices adquiridos pela técnica de *speckle tracking*.

Nossos achados são concordantes com estudo com proposta semelhante que foi realizado em cães e que também não revelou diferença significativa entre as variáveis de *strain* longitudinal, circunferencial e radial. Ele envolveu uma amostra de 13 *beagles* cuja estimulação cardíaca foi realizada com marcapasso transvenoso provisório atrial direito e cursou com a administração de anestesia endovenosa com tiopental de sódio além isoflurano com oxigênio. A variação de frequência cardíaca foi entre 120 e 180 batimentos por minuto. A única diferença com significância estatística encontrada pelos autores ocorreu na taxa de torção no início da diástole, que reflete um relaxamento diastólico otimizado. Os autores atribuem este fenômeno à manutenção do volume de ejeção em quadros de tempo de enchimento curtos. Além disso, ressaltaram que o real impacto que o uso de sedoanalgesia nos cães é desconhecido, o que poderia limitar os achados.³¹

Outros trabalhos também se propuseram a investigar a relação entre o uso de drogas que atuam no cronotropismo e a deformidade miocárdica. Palmieri e colaboradores analisaram o efeito do bisoprolol sobre a mecânica ventricular em 26 pacientes. Após duas semanas do uso da medicação, ocorreu diminuição significativa da frequência cardíaca (78 ± 7 vs 61 ± 7 bpm; $p<0,01$) e da pressão arterial sistólica (133 ± 13 vs 125 ± 15 mmHg). Os autores encontraram um *strain* longitudinal global obtido na janela apical de 4 câmaras menos negativo ($p<0,01$), refletindo redução da função longitudinal ventricular com o uso do betabloqueador. Ao correlacionarem esse achado às variáveis hemodinâmicas, não encontraram associação entre eles. Os resultados podem ter sofrido influência de alterações do inotropismo cardíaco, não refletindo assim o real efeito da variação da frequência cardíaca de maneira isolada como foi proposto nesta tese.²⁵

Indiretamente também já se investigou a variação das medidas do *strain* relacionadas à frequência cardíaca em estudos que envolveram alterações da

mecânica cardíaca relacionadas à atividade física. Santoro e colaboradores submeteram 27 jogadores de polo aquático à ecocardiografia em repouso e após exercício de máxima intensidade. Houve aumento significativo da frequência cardíaca (60 ± 11 vs 151 ± 10 bpm; $p < 0,001$) da pressão arterial sistólica (112 ± 14 vs 172 ± 13 bpm; $p < 0,001$) e diastólica (67 ± 9 vs 91 ± 5 bpm; $p < 0,01$) e de todos os parâmetros sistólicos ecocardiográficos após o exercício, mas não houve diferença significativa no *strain* longitudinal global ($-18,55 \pm 2,5$ em repouso vs $-17,66 \pm 2,1$ com p não significativo). Na análise univariada, os autores detectaram que o *strain* circunferencial apical, a torção e a rotação dos segmentos apicais foram linearmente relacionados ao volume de ejeção.²⁶ No nosso estudo, a queda do volumes de ejeção não mostrou correlação com a variação das medidas de deformidade miocárdica, o que pode guardar relação com o fato de as outras variáveis hemodinâmicas além da frequência cardíaca estarem inalteradas.

Também neste sentido há descrições da variação da frequência cardíaca e dos valores de *strain* quando realizados em estudo de ecocardiografia de estresse em indivíduos saudáveis. Duocende e colaboradores avaliaram 20 homens jovens sedentários submetidos ao exercício em bicicleta ergométrica. Houve aumento da frequência cardíaca (66 ± 9 bpm em repouso vs 179 ± 12 bpm após o exercício), assim como da pressão arterial (pressão arterial sistólica 127 ± 9 mmHg e 197 ± 8 mmHg e diastólica de 86 ± 7 e 99 ± 7 mmHg em repouso e após o exercício respectivamente). Observou-se aumento progressivo do *twist* com manutenção do *strain* longitudinal com a ascensão das cargas de exercício, fortalecendo o papel da reserva torsional para acoplamento sistodiastólico durante a atividade física. Diferentemente, observamos que não houve diferença significativa no *twist*, o que pode novamente se dever ao fato de o único parâmetro hemodinâmico alterado ter sido a frequência cardíaca. Os autores hipotetizaram que a queda do volume diastólico final devido ao encurtamento do tempo de enchimento ventricular poderia induzir o aumento do *twist* e consequente otimização do *untwisting* diastólico para otimizar o enchimento rápido, porém não encontramos essa correlação em nosso estudo.²⁷

Larsen e colaboradores selecionaram 67 voluntários sem histórico de comorbidades para realizar ecocardiograma com estresse físico na bicicleta. A variação global da frequência cardíaca foi de 87 ± 22 bpm; a da pressão arterial sistólica de 79 ± 27 mmHg e a diastólica de 16 ± 25 mmHg. Os autores encontraram um aumento dos parâmetros sistólicos e hemodinâmicos em geral, sendo o aumento

absoluto do *strain* longitudinal global de $5,3 \pm 2\%$ ($20,1 \pm 1,8\%$ em repouso para $25,4 \pm 2,0\%$ no exercício). Na análise segmentar, o aumento foi proporcionalmente maior nos segmentos apicais em relação aos basais, com a hipótese de que a reserva contrátil se dá, sobretudo, pela contribuição dos segmentos médio e apicais ventriculares. O efeito da idade sobre os achados pareceu ser marginal e o gênero não exerceu influência sobre eles. Em análise univariada, os autores não detectaram correlação entre o *strain* longitudinal global de pico e a frequência cardíaca máxima ($r=0,23$; $p=0,07$) e nem tampouco com a pressão arterial média ($r=-0,11$; $p=0,38$).³⁴

No mesmo cenário de ecocardiografia de estresse, porém em esteira ergométrica, Leitman e colaboradores analisaram os dados ecocardiográficos e as medidas da mecânica miocárdica pelo *speckle tracking* de 46 pacientes sem histórico de doença arterial coronária, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada e ecocardiografia de estresse negativa em repouso e no pico do esforço na esteira com protocolo de Bruce até atingir 90% na frequência cardíaca máxima. Observou-se elevação do *strain* longitudinal global (-20 ± 7 vs -25 ± 3 ; $p<0,05$) e segmentar no pico da atividade física, sendo os valores mais proeminentes no ápice em relação à base tanto em repouso quanto após esforço. Esses pacientes atingiram a frequência cardíaca submáxima preconizada para a idade, sendo esta alcançada apenas em cerca de 21% dos pacientes alocados para o nosso estudo, o que pode ter exibido relação com os achados. Embora não tenham sido descritos os valores de pressão arterial dos pacientes, sabe-se que as condições de carga além da frequência cardíaca se alteram na atividade física. Os autores também notaram que houve redução significativa do tempo para o pico do *strain*, achado que vai ao encontro do nosso e é esperado em cenários de elevação de frequência cardíaca.³⁰

Iudice e colaboradores propuseram-se a estudar a deformidade miocárdica à ecocardiografia de três dimensões ao comparar achados de atletas de alta resistência a controles sedentários.²⁸ Considerando que a atividade isotônica regular e prolongada leva ao aumento de câmaras cardíacas esquerdas e à bradicardia sinusal, em geral a função diastólica permanece normal e a fração de ejeção pode ser mantida, elevar-se ou diminuir. Já a análise da deformação miocárdica ainda permanece controversa na literatura. Os autores encontraram menor frequência cardíaca ($57,6 \pm 10,6$ vs $68,6 \pm 12,6$ bpm; $p<0,0001$) e pressão arterial diastólica ($71,5 \pm 8,5$ vs $76,1 \pm 9,5$ mmHg; $p=0,032$) ao exame em repouso no grupo dos atletas. Utilizando a tecnologia 3D, percebeu-se que o *strain* longitudinal global, global circunferencial e de

área global foram maiores nos atletas, o que não ocorreu com o *strain* radial. Na análise multivariada, a frequência cardíaca foi independentemente associada a todos os componentes do *strain*, sendo a principal determinante do *strain* longitudinal global ($p<0,002$) e da área global ($p<0,001$). Isso possivelmente traduz o impacto de baixa frequência cardíaca nas propriedades diastólicas, conforme demonstrado em outro estudo.²⁹ No entanto, aumento da massa miocárdica ventricular esquerda ou redução de volume diastólico final e baixa pós-carga também se revelaram preditores independentes da deformação miocárdica dos atletas em repouso. Vale ressaltar que esse estudo envolveu grupos diferentes. Sabe-se que muitas outras variáveis além da frequência cardíaca são divergentes entre os atletas e indivíduos sedentários, e não houve avaliação da variação de frequência cardíaca em cada um dos grupos, sendo o estudo realizado apenas em repouso. Além disso, a análise não foi realizada pela ecocardiografia bidimensional. Isso deixa uma incógnita em relação aos possíveis achados que seriam encontrados se houvesse avaliação em condições dinâmicas e, portanto, não se faz comparável ao nosso estudo, embora sugira que a frequência cardíaca pode ser um dos fatores que influencia a deformidade miocárdica.²⁹

Em relação às alterações de *strain* segmentar encontradas em nosso estudo, não dispomos de elementos suficientes para justificá-las, tendo em vista a ausência de achados semelhantes nos estudos disponíveis na literatura. A hipótese de os achados se deverem ao acaso não pode ser descartada.

7 – Limitações do estudo

Dentre as limitações deste estudo, cita-se o número de pacientes abaixo do cálculo amostral previamente efetuado. Contudo, a variabilidade encontrada em nosso estudo foi diferente da detectada nos autores em que nos baseamos para o cálculo amostral.

³⁰ Se considerarmos a variabilidade em nossa amostra de aproximadamente 2,38% no *strain* longitudinal global, teríamos um poder de 97% para afirmar a ausência de diferença entre os valores encontrados. Nesse sentido, podemos afirmar que não houve diferença significativa nos parâmetros de deformidade miocárdica avaliada pela técnica de *speckle tracking*.

Outra limitação possível seria o fato de os pacientes da amostra serem portadores de marcapasso cardíaco permanente, o que poderia em tese alterar a mecânica cardíaca por si só. Contudo, as comparações foram realizadas entre os mesmos pacientes. Ademais, Papadopoulou e colaboradores estudaram os efeitos dos modos de programação do marcapasso sob a mecânica cardíaca. Para tal, selecionaram 25 pacientes com marcapasso de duas câmaras (DDD) por doença do nó sinusal ou síndrome do seio carotídeo que estavam em ritmo sinusal. Os resultados revelaram que quando em modo DDD em relação ao AAI, havia redução do *twist* ventricular esquerdo, sobretudo às custas de redução de rotação basal. Ademais, o *strain* circunferencial basal estava significativamente reduzido e ocorria após o previsto.³⁵ Conforme no nosso estudo o protocolo não era do marcapasso em DDD e isso foi mantido de maneira constante em todas as frequências cardíacas testadas, inclusive com condução atrioventricular sempre preservada, não se espera que tenha ocorrido influência do marcapasso sobre as comparações realizadas.

Por fim, diante dos restritos critérios de inclusão do estudo, não foi possível alocar pacientes sem comorbidades conhecidas. Porém, no intuito de evitar erros de interpretação nesse sentido, selecionamos para o protocolo apenas pacientes que partiam de um *strain* longitudinal global dentro dos limites da normalidade em repouso. Há estudo realizado em pacientes chagásicos que comparou a técnica de *speckle tracking* aos achados de realce tardio da ressonância magnética para avaliação de alterações incipientes da função cardíaca. Os índices de deformação globais longitudinal, circunferencial e radial entre pacientes portadores de Chagas e os do grupo controle foram similares, sendo que os pacientes que exibiam fibrose à

ressonância também demonstravam valores menores de *strain* a despeito de fração de ejeção preservada.³⁶

8 – Conclusão

Os dados deste estudo demonstram que a frequência cardíaca como parâmetro isolado não exerce influência significativa sobre os índices globais de *strain* longitudinal, radial e circunferencial, *twist* e torção do ventrículo esquerdo avaliados pela técnica de *speckle tracking* à ecocardiografia bidimensional.

9 – Referências bibliográficas

- 1 - Cameli M, Mondillo S, Solari M, Riguini FM, Andrei V et al. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function: from ejection fraction to torsion. *Heart Fail Rev* 2016; 21:77–94.
- 2 - Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan M, Jahangir A, Khandheria BK. Left Ventricular Structure and Function – Basic Science for Cardiac Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(10):1988-2001.
- 3 - Thomas JB, Popovic ZB. Assessment of Left Ventricular Function by Cardiac Ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2012-25.
- 4 - Konstam M, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation* 2017;135:717-719.
- 5 - Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 91-102.
- 6 - Torrent-Guasp F , Kocica MJ , Corno AF , et al. Towards new understanding of the heart structure and function . *Euro J Cardiothorac Surg* 2005 ; 27 : 191 – 201.
- 7 - Donadio A, Alencar AM, Jr. WM, Vieira MLC. Estudo da Mecânica Cardíaca pelo Speckle Tracking. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(4):403-412.
- 8 - Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1401-13.
- 9 - Abduch MCD, Alencar AM, Jr WM, Vieira MLC. Estudo da Mecânica Cardíaca pelo Speckle Tracking. *Arq Bras Cardiol* 2014;102(4):403-412.
- 10 - Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM 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;24:277-313.

11 – Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial *Strain* Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(8):1043 – 56.

12 – Potter E, Marwick T. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal *Strain* to Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11(2):260-74.

13 - Sengelov M, Jorgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ et al. Global Longitudinal *Strain* Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC* 2015; 8(12):1351-1359.

14 - Hamada S, Schroeder J, Hoffmann R, Altiok E, Keszei A, Almalla M et al. Prediction of Outcomes in Patients with Chronic Ischemic Cardiomyopathy by Layer-Specific *Strain* Echocardiography: A Proof of Concept. *J Am Soc Echocardiography* 2016; 29(5):412-20.

15 - Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B et al for the PARAMOUNT Investigators. Impaired Systolic Function by *Strain* Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:447–56.

16 - Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial *strain* imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25):2751-68.17

17 - Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, Kerouani A, Chalabi H, Dos Santos P, Douard H, Roudaut R. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional *strain*) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007 ;100(1):128-32.

- 18 - Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H et al. Clinical significance of global two-dimensional *strain* as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2012; 13: 617–623.
- 19 - Correia E, Rodrigues B, Santos LF, Moreira D, Gama P, Cabral C, Santos O. Longitudinal Left Ventricular *Strain* in Hypertrophic Cardiomyopathy: Correlation with Nonsustained Ventricular Tachycardia. *Echocardiography* 2011;28:709-714.
- 20 - Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(6):719-25.
- 21 - Ewe SH, Haeck MLA, Ng ACT, et al. Detection of subtle left ventricular systolic dysfunction in patients with significant aortic regurgitation and preserved left ventricular ejection fraction: speckle tracking echocardiographic analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:992–9.
- 22 - Mascle S, Schnell F, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Hamonic S, Veillard D, Mabo P, Leguerrier A, Donal E. Predictive value of global longitudinal *strain* in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(7):766-72.
- 23 - Citro R, Baldi C, Lancellotti P, Silverio A, Provenza G, Bellino M, Di Muro MR, Mastrogiovanni G, De Rosa R, Galasso G, Bossone E, Giudice P, Piscione F. Global longitudinal *strain* predicts outcome after MitraClip implantation for secondary mitral regurgitation. *J Cardiovasc Med* 2017 Sep;18(9):669-678.
- 24 - Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal *Strain* Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-1181.

- 25 - Palmieri V, Russo C, Palmieri EA, Pezzullo S, Celentano A. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10:745-752.
- 26 - Santoro A, Alvino F, Antonelli G, Cameli M, Bertini M, Molle R, Mondillo S. Left Ventricular Strain Modifications after Maximal Exercise in Athletes: A Speckle Tracking Study. *Echocardiography* 2014; 00:1-8.
- 27 - Doucende G, Schuster I, Rupp T, Startun A, Dauzat M, Obert P, Nottin S. Kinetics of Left Ventricular Strains and Torsion During Incremental Exercise in Healthy Subjects – The Key Role of torsional Mechanics for Systolic-Diastolic Coupling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:586-594.
- 28 - Iudice FL, Petitto M, Ferrone M et al. Determinants of myocardial mechanics in top-level endurance athletes: three-dimensional speckle tracking evaluation. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2017;18(5):549-555.
- 29 - Caso P, D'Andrea A, Galderisi M et al. Pulsed Doppler tissue imaging in endurance athletes: relation between left ventricular preload and myocardial regional diastolic function. *Am J Cardiol* 2000;85:1131-6).
- 30 – Leitman M, Tyomkin V, Peleg E et al. Speckle Tracking Imaging in Normal Stress Echocardiography. *J Ultrasound Med* 2017;36(4):717-724.
- 31 - Suzuki R, Matsumoto H, Teshima T, Koyama H. Influence of heart rate on myocardial function using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology* 2013; 15:139-146.
- 32 – Lwanga, Stephen Kaggwa, Lemeshow, Stanley&World Health Organization.(1991). Sample size determination in health studies : a practical manual / S. K. Lwanga and S. Lemeshow. Geneva : World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/40062>.

- 33 – Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
- 34 – Larsen AH, Clemmensen TS, Wiggers H, Poulsen SH. Left Ventricular Myocardial Contractile Reserve during Exercise Stress in Healthy Adults: A Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:1116-26.
- 35 - Papadopoulou E, Kaladaridou A, Mattheou J, Pamboucas C, Harzidou S, Antiniou A, Toumanidis S. Effect of Pacing Mode and Pacing Site on Torsional and Strain Parameters and on Coronary Flow. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:347-54.
- 36 – Gomes, VA, Alves GF, Hadlich, M, Azevedo CF, Pereira IM, Santos CR, Brasil PEAA, Sangenis LHC, Cunha AB, Xavier SS, Saraiva RM. Analysis of Regional Left Ventricular Strain in Patients with Chagas Disease and Normal Left Ventricular Systolic Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:679-88.