

ANTONIO AMADOR CALVILHO JÚNIOR

**Correlação entre medidas ecocardiográfica e invasiva
da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em
coronariopatas com fração de ejeção preservada.**

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

Programa de Medicina, Tecnologia e
Intervenção em Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef

São Paulo
2016

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

©reprodução autorizada pelo autor

Calvilho Júnior, Antonio Amador

Correlação entre medidas ecocardiográfica e invasiva da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em coronariopatas com fração de ejeção preservada/Antonio Amador Calvilho Júnior -- São Paulo, 2016.

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. Ecocardiografia Bidimensional. 2. Coronariopatia. 3. Pressão Ventricular. 4. Insuficiência Cardíaca. 5. Diástole. 5. Speckle-tracking.

USP/IDPC/Biblioteca/057/15

À minha mãe, Nerci Antunes Calvilho, pelo estímulo à realização de meus sonhos e pelo exemplo de superação.

À minha amada esposa, Bianca Zocca Moreira Calvilho, pela paciência e apoio fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus filhos, Pedro Moreira Calvilho e Guilherme Moreira Calvilho, pelo novo sentido conferido à minha vida.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos pacientes que aceitaram participar deste estudo, propiciando a busca de conhecimento científico, fundamental para o desenvolvimento, preservação e evolução da humanidade.

Ao Prof. Dr. Jorge Eduardo Assef, orientador desta tese, Diretor do Serviço de Cardiologia Não Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela irrestrita disponibilidade e apoio incondicional durante toda a realização deste trabalho. Reitero minha amizade, meu respeito e minha admiração.

Ao Prof. Dr. Sergio Luiz Navarro Braga, Diretor da Seção Médica de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela contribuição na banca qualificação desta tese e pelo apoio em todas as dificuldades que atravessaram meu caminho na fase de aquisição dos dados. A minha gratidão é imensurável.

Aos Doutores Rodrigo Bellio de Mattos Barretto e David da Costa Le Bihan, pela influência na minha formação profissional durante a Especialização em Ecocardiografia e pelo apoio, tanto nas fases laborais desta tese, como no compartilhamento de conceitos científicos.

Aos Doutores Carlos Alberto de Jesus, Andréa Vilela, Ana Cláudia Pereira Petisco e Mohamed Hassan Saleh dos quais recebi relevantes recomendações referentes ao programa de pós-graduação da instituição e tive a oportunidade de compartilhar experiências e desabafos neste caminho que foi trilhado.

Aos Doutores Alvaro Avezum Júnior e Valdir Ambrósio Moisés, renomados professores, pela disponibilidade e valiosa contribuição na banca de qualificação desta tese.

Aos médicos residentes do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela paciência e solidariedade referentes à minha intensa permanência na seção e pelo zelo na obtenção e análise criteriosa dos traçados de manometria.

Ao amigo e colega de turma do programa de pós graduação USP-IDPC, Antonio Tito Paladino pelas recorrentes formas de apoio em diversas etapas deste programa.

À todas as médicas assistentes e residentes da Seção Médica de Ecocardiografia Pediátrica e Fetal, pela compreensão e solidariedade referentes às demandas de compartilhamento dos recursos tecnológicos.

Aos amigos Marta Kimura, Rosângela Armando, Jose Luiz da Silva, Elaine Cristina Rosa e Elza Angélica Prata, pela alegria e pelo auxílio sempre presentes.

Às funcionárias do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Valquíria Cristina dos Santos Dias, Janeide Alves do Santos e Rita Lopes, pelo convívio prazeroso e pela enorme colaboração na disponibilização das informações durante todo o processo de pós-graduação.

À Anna Simene Souza Leite, bibliotecária do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela valiosa orientação quanto à formatação da tese e à elaboração de referências bibliográficas.

À Janayne Andrea Marques de Faria Maffeis, Diretora da Unidade Regional de Emergência do Conjunto Hospitalar de Sorocaba por me substituir neste cargo, viabilizando minha dedicação à esta tese, e pela amizade e apoio em toda esta etapa.

Ao amigo e Supervisor do Pronto Socorro de Clínica Médica da Unidade Regional de Emergência do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, Amer Mohamad Abou Jokh pelo apoio e suporte em viabilizar trocas de plantão e cobertura para que eu pudesse desenvolver importantes etapas deste trabalho.

Aos colegas de plantão Amara Mahmud Said Suqair, Luana Silveira Andreta, Rafael Pauletti Gonçalves e Eduardo Gillieron Assis, que não mediram esforços em me viabilizar tempo livre, substituição e foram até expectadores de ensaios de apresentação.

Ao grande Amigo, irmão e compadre Luis Antonio Della Rosa Castanho pelo companheirismo e suporte em todas as horas, principalmente as mais escuras.

Ao colegas médicos, enfermeiros e colaboradores do Hospital Total Cor de São Paulo, onde conheci a excelência em atendimento e obtive diversas formas de apoio durante a elaboração desta tese.

***"Cada sonho que você deixa pra traz é um pedaço de seu futuro
que deixa de existir"***

Steve Jobs

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de símbolos	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução.....	1
1.1. Doenças cardiovasculares e insuficiência cardíaca	1
1.2. Diastologia	5
1.3. Papel da ecocardiografia com Doppler na diastologia	7
1.4. Modernas técnicas de quantificação da mecânica cardíaca	11
1.5. A importância da avaliação da diástole.....	19
2. Hipótese.....	20
3. Objetivo.....	21
4. Métodos	22
4.1. Delineamento do estudo e casuística.....	22
4.2. Fluxograma da seleção e realização dos exames.....	23
4.3. Cálculo do tamanho da amostra.....	23
4.4. Critérios de inclusão e exclusão	23
4.5. Avaliação das características da população.....	24
4.6. Realização do exame ecocardiográfico.....	26
4.7. Realização da manometria e cineangiocoronariografia.....	28
4.8. Análise offline da deformação miocárdica	29
4.9. Análise estatística	34
4.10. Aspectos éticos.....	35
5. Resultados	37
5.1. Características clínicas.....	38
5.2. Características ecocardiográficas.....	40
6. Discussão	48
6.1. Cineangiocoronariografia.....	49
6.2. Características clínicas.....	49
6.3. Características ecocardiográficas.....	50
6.4. Causas de elevação da pressão diastólica final.....	57
6.5. Limitações do estudo.....	59
7. Conclusão.....	61
8. Anexos	62
Anexo A - Formulário do estudo	62
Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	64
9. Referências.....	66
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A - Telediastólico(a) ou pico da onda de contração atrial

ACCF - *American College of Cardiology Foundation*

AE - Átrio esquerdo

AHA - *American Heart Association*

ASC - Área de superfície corporal

ASE - *American Society of Echocardiography* (Sociedade Americana de Ecocardiografia)

DAC - Doença arterial coronária

DCNT - Doença crônica não transmissível

DCV - Doença cardiovascular

E - Protodiastólico(a)

EST - Ecocardiografia *speckle-tracking*

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HDL-C - *High density lipoprotein cholesterol* (colesterol de alta densidade)

IC - Insuficiência cardíaca

ICFEP - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

ICFER - Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

IDT - Imagem de Doppler tecidual

IMC - Índice de massa corporal

IRM - Imagem de ressonância magnética

LDL-C - *Low density lipoprotein cholesterol* (colesterol de baixa densidade)

Pré-A - Antes da onda de contração atrial

PD₂ - Pressão diastólica final

POAP - Pressão de oclusão de artéria pulmonar

ROC - *Receiver operating characteristics* (característica de operação do receptor)

S - Sistólico(a)
SD - *Strain* diastólico
SGC - *Strain* global circunferencial
SGL - *Strain* global longitudinal
SGR - *Strain* global radial
SR - *Strain rate*
SRD - *Strain rate* diastólico
SRG - *Strain rate* global
SRGC - *Strain rate* global circunferencial
SRGL - *Strain rate* global longitudinal
ST - *Speckle-tracking*
TG - Triglicérides
TNG - Trinitrato de glicerina
TRIV - Tempo de relaxamento isovolumétrico
VDF - Volume diastólico final
VE - Ventrículo esquerdo
VPF - Velocidade de propagação de fluxo
VPSD - Veia pulmonar superior direita
VSF - Volume sistólico final
VSVE - Via de saída do ventrículo esquerdo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
≤	menor ou igual que
>	maior que
≥	maior ou igual que
±	maios ou menos
°	graus
°/s	graus por segundo
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
cm/s	centímetro por segundo
dL	decilitro
g	grama
g/m ²	grama por metro quadrado
kg	quilograma
m ²	metro quadrado
MHz	MegaHertz
mL	mililitro
mm	milímetro
mm Hg	milímetro de mercúrio
ms	milissegundo
s	segundo
s ⁻¹	segundo elevado a menos um
p	nível descritivo de probabilidade do teste
rho	coeficiente de correlação de Spearman

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxo transmitral ao Doppler pulsátil.....	08
Figura 2 - Representação esquemática do <i>speckle-tracking</i> e obtenção de <i>strain</i> e <i>strain rate</i>	12
Figura 3 - Padronização das direções para estudo da deformação miocárdica	13
Figura 4 - Direções das fibras musculares cardíacas nas camadas do miocárdio	14
Figura 5 - Ilustrações esquemáticas representando a rotação subendocárdica e subepicárdica	17
Figura 6 - Ilustração esquemática tridimensional dos fenômenos da rotação, <i>twist</i> , <i>untwist</i> e torção do ventrículo esquerdo.....	18
Figura 7 - Fluxograma do estudo	22
Figura 8 - Obtenção das medidas globais automáticas do pico sistólico do <i>strain</i> no sentido longitudinal	30
Figura 9 - Obtenção das medidas diastólicas de <i>strain</i>	31
Figura 10 - Obtenção das medidas de <i>strain rate</i> no sentido longitudinal	32
Figura 11 - Obtenção das medidas circunferenciais de <i>strain</i> , <i>strain rate</i> e do <i>twist</i>	33
Figura 12 - Gráficos de dispersão (variáveis com correlação significativa em relação à PD ₂)	45
Figura 13 - Gráfico de curvas ROC para as relações E/e' (azul) E/SRGCE (verde)	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Cineangiocoronariografia e manometria.....	37
Tabela 2 - Características clínicas	39
Tabela 3 - Medicamentos de uso contínuo	40
Tabela 4 - Características ecocardiográficas.....	41
Tabela 5 - Variáveis de deformação miocárdica no período sistólico.....	42
Tabela 6 - Variáveis de deformação miocárdica no período diastólico.....	43
Tabela 7 - Variáveis combinadas, relações com variáveis de strain rate	44
Tabela 8 - Variabilidade intraobservador e interobservador	47

RESUMO

Calvilho Júnior, AA. Correlação entre medidas ecocardiográfica e invasiva da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em coronariopatas com fração de ejeção preservada [Tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia - Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A doença arterial coronária é importante e prevalente manifestação da aterosclerose. A avaliação da função diastólica pelos parâmetros mitrais obtidos com Doppler ecocardiográfico possui limitações nos coronariopatas com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada. Nestes, a disfunção diastólica, independentemente da FEVE, associa-se a maior incidência de desfechos desfavoráveis. A elevação da pressão diastólica final (PD₂) do ventrículo esquerdo (VE) é a principal consequência fisiológica da disfunção diastólica. A pesquisa por melhores formas de determinação da PD₂ do VE estendeu-se às modernas técnicas ecocardiográficas de quantificação da mecânica cardíaca. O objetivo deste estudo é correlacionar as medidas de deformação miocárdica, obtidas pelo *speckle-tracking* ecocardiográfico bidimensional, com a medida invasiva da PD₂ do VE em pacientes com insuficiência coronariana e FEVE preservada. **Métodos:** foram avaliados 81 coronariopatas (idade: 61 ±8 anos) com FEVE >50%, encaminhados para cineangiocoronariografia eletiva, 40 destes com PD₂ elevada (>16 mm Hg). Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação ecocardiográfica convencional imediatamente antes do cateterismo e subsequente avaliação *offline*, com ecocardiografia *speckle-tracking* (EST) para obtenção de medidas sistólicas e diastólicas de *strain* e *strain rate* circunferenciais e longitudinais, e estudo rotacional do VE. Foram analisadas as variáveis diastólicas da EST, tanto de forma isolada, quanto combinada com a velocidade da onda E ao Doppler. **Resultados:** Comparativamente, os pacientes do grupo com PD₂ do VE elevada (n=40) mostraram aumento do volume indexado do átrio esquerdo (22 ±6 mL vs 26 ±8,26 mL p=0,04), velocidade da onda E (65 ±15 cm/s vs 78 ±20 cm/s p=0,02), relação E/e' médio (8,14 ±2,0 vs 11,54 ±2,7 p=0,03) e relação E/strain rate global circunferencial (SRGC) pico E (39 cm vs 46 cm p <0,01). Nos 81 pacientes a correlação de Spearman com a medida invasiva da PD₂ do VE foi de 0,56 para a relação E/e' (p=0,03) e de 0,43 para a relação E/ESRGC pico E (p<0,01). A área sob a curva ROC foi significativa em ambas, sendo 0,83 e 0,73 respectivamente (p<0,05). **Conclusão:** A relação E/SRGC pico E é capaz de identificar elevação da PD₂ do VE em coronariopatas com FEVE preservada, com menor desempenho que a relação E/e'.

Descritores: ecocardiografia bidimensional, coronariopatia, pressão ventricular, insuficiência cardíaca, diástole, *speckle tracking*.

SUMMARY

Calvilho Júnior, AA. Correlation between echocardiographic and invasive measurements of left ventricular end-diastolic pressure in patients with coronary artery disease and preserved ejection fraction [Thesis] .São Paulo: Dante Pazzanese Institute of Cardiology - entity linked to the University of São Paulo, in 2016.

Introduction: Coronary artery disease (CAD) is important and prevalent manifestation of atherosclerosis. The assessment of diastolic function by mitral Doppler echocardiographic parameters has limitations in patients with CAD and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). Diastolic dysfunction is associated with higher incidence of unfavorable outcomes in these patients, regardless of LVEF. The increase in left ventricle end-diastolic pressure (LVEDP) is the main physiological consequence of diastolic dysfunction. The search for better ways of determining the LVEDP extended to the quantitative evaluation of cardiac mechanics with the modern echocardiographic techniques. The aim of this study is to correlate the invasive measures of LVEDP and myocardial deformation measurements obtained by the two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with coronary artery disease and preserved LVEF. **Methods:** 81 CAD patients (age: 61 ± 8 years) with LVEF $>50\%$, scheduled for elective coronary angiography were evaluated, 40 of these with high LVEDP (>16 mm Hg). All subjects underwent conventional echocardiography immediately before catheterization and subsequent offline assessment with speckle-tracking echocardiography (STE) to obtain systolic and diastolic values of circumferential and longitudinal strain and strain rate, and rotational LV study. Diastolic variables of EST were analyzed both isolated and combined with the speed of the transmitral Doppler E wave. Results: Patients in the group with the high LVEDP ($n=40$) showed increased left atrial volume index (22 ± 6 mL vs 26 ± 8.26 mL $p=0.04$), E wave velocity (65 ± 15 cm/s vs 78 ± 20 cm/s $p=0.02$), E/e' (average) ratio (8.14 ± 2.0 vs 11.54 ± 2.7 $p=0.03$) and E/global circumferential strain rate (GCSR) peak E (39 cm vs 46 cm $p<0.01$). In 81 patients, Spearman's correlation with the invasive measurement of LVEDP was 0.56 ($p=0.03$) for the E/e' ratio and 0.43 for the E/GCSR peak E ($p<0.01$). The area under the ROC curve was significant for both ($p<0.05$): 0.83 and 0.73 respectively. **Conclusion:** The E/GCSR peak E ratio is able to identify elevated LVEDP in CAD patients with preserved LVEF, with less performance than the E/e' ratio.

Descriptors: Two-Dimensional Echocardiography, Coronary Disease, Ventricular Pressure, Diastolic Heart Failure, Diastole, speckle-tracking.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doenças cardiovasculares e insuficiência cardíaca

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa mundial de morte, chegando a 17,3 milhões por ano, das quais 80% ocorrem nos países em desenvolvimento.¹ Estima-se que sua mortalidade anual supere 23,6 milhões até 2030.² As DCV compõem cerca de metade das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no mundo e também no Brasil, onde, apesar da redução progressiva nas últimas décadas, as taxas de mortalidade continuam elevadas.³ As DCV foram responsáveis por 30,69% dos óbitos nacionais registrados no ano de 2011.⁴

A insuficiência cardíaca (IC) é um estado fisiopatológico caracterizado por anormalidade funcional do coração, que prejudica o bombeamento sanguíneo, tornando-o insuficiente para as necessidades metabólicas do organismo.⁵

No Brasil, no ano de 2007 registrou-se que 39,4% das internações hospitalares por DCV foram associadas a IC, com mortalidade entre 6,58% e 6,95% e hospitalização média de 5,8 dias.⁶ Estima-se que sua prevalência atingirá 5 milhões de brasileiros em meados de 2025.⁷

1.1.1. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

O diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP) é feito quando há presença de sinais e sintomas típicos de IC, associados a FEVE $\geq 50\%$ e evidências de disfunção diastólica.⁸ A

definição original da “insuficiência cardíaca diastólica” surgiu com base na aparente preservação da função sistólica.^{9, 10} Posteriormente, constatou-se que o acometimento da função diastólica não é isolado, pois apesar da FEVE preservada ou pouco alterada, existe disfunção sistólica, constatada por outros parâmetros.^{11, 12} Portanto, a expressão “função sistólica” não deve ser usada como equivalente à “fração de ejeção”, sendo mais adequado o uso de “ICFEP”.^{13, 14, 15}

1.1.2. Epidemiologia da ICFEP e importância da avaliação da diástole

A avaliação da função diastólica é fundamental em todos os indivíduos com dispnéia ou insuficiência cardíaca, pois, em estudos internacionais, a ICFEP corresponde a cerca de metade desta população.^{16, 17} Nestes, a intensidade do consumo de recursos de saúde e o prognóstico são tão desfavoráveis quanto naqueles com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER).^{18, 19, 20} No Brasil, os achados não são diferentes, com evidências de prevalência da ICFEP pouco acima de 60% do total de pacientes com IC, particularmente em idosos e mulheres.²¹

Apesar de alguns estudos apresentam diferenças entre as taxas de mortalidade das duas formas de IC, pouco menores nos casos com FEVE preservada, as taxas de readmissão hospitalar e de manutenção do *status* funcional não são diferentes.²²

A tendência secular da ICFEP é alarmante, pois poderá superar a prevalência da ICFER no próximo decênio, mas com taxas de mortalidade inalteradas ao longo dos últimos anos, ao contrário da segunda, que tem reduzido.²³ Isto está relacionado com a insuficiente quantidade de novas

evidências para seu tratamento, dentre outras potenciais explicações.²⁴

A mortalidade é maior quanto maior o grau de disfunção diastólica, independentemente de sexo, idade e FEVE.^{25, 26} Isto também se aplica à sintomatologia, mais intensa quanto maior a disfunção diastólica, até mesmo naqueles com FEVE reduzida.²⁷

1.1.3. Concomitância de coronariopatia e ICFEP

A prevalência da doença arterial coronária (DAC) nos pacientes que desenvolvem insuficiência cardíaca é alta, sendo maior naqueles com FEVE reduzida.²⁸ A presença de coronariopatia aumenta a incidência de IC em indivíduos com mais de 65 anos.²⁹

O enchimento diastólico anormal é comum em doentes coronarianos, mesmo naqueles sem prévio infarto do miocárdio, sem alterações regionais da contratilidade e independentemente da FEVE.³⁰ Nos pacientes com ICFEP, a concomitância de DAC reduz dramaticamente as taxas de sobrevida, com curvas de sobrevivência piores naqueles com maior quantidade de vasos acometidos. De outro ângulo, nos pacientes com DAC, mas assintomáticos, a sobrevida é maior que naqueles com DAC associada a sintomas de IC.³¹

1.1.4. Única doença ou doenças diferentes ?

Muitos autores defendem a visão binária da IC, que classifica ICFEP e ICFER como doenças distintas, ou seja, diferentes fenótipos, mas com similar apresentação clínica.^{32, 33, 34} Entretanto, outros discordam e consideram a IC crônica uma doença única, e as respectivas manifestações clínicas como estágios de um *continuum*, com um espectro de

apresentações, nas quais a ICFEP e ICFER seriam meramente os extremos.^{35, 36}

1.1.5. Anatomia microscópica do miocárdio e ICFEP

A disfunção diastólica origina-se de fatores extrínsecos ao miocárdio (como carga hemodinâmica e pericárdio, por exemplo) e intrínsecos (como cardiomiócitos e matriz extracelular).³⁷ A redução da elasticidade miocárdica é característica encontrada em pacientes com ICFEP.³⁸ Na ausência de doença endocárdica ou pericárdica, a disfunção diastólica resulta do aumento da rigidez nos componentes intrínsecos do músculo.³⁹

A fibrose é o principal determinante extracelular da rigidez miocárdica e caracteriza-se por alterações do colágeno. Este fenômeno ocorre tanto pelo aumento (absoluto ou proporcional) do colágeno tipo um, como pela intensificação de suas ligações cruzadas. O desbalanço entre as enzimas envolvidas em sua síntese e degradação parece ter papel chave neste processo.^{40, 41}

Entretanto, biópsias endomiocárdicas com colágeno normal ocorrem em até um terço dos pacientes com rigidez miocárdica aumentada, isto sugere a ocorrência de um mecanismo não fibrótico e provavelmente intracelular para a perda da elasticidade.⁴² Este efeito tem sido atribuído à uma gigante proteína citoesquelética chamada titina, que é expressa nos cardiomiócitos em duas isoformas principais: a N2B (forma mais rígida) e a N2BA (forma mais complacente).⁴³ A mudança na proporção entre estas moléculas é mecanismo de ajuste da rigidez passiva ou tensão de repouso.^{44, 45} Outras formas de alteração da elasticidade das titinas ocorrem

por modificações no seu estado de fosforilação, pelo estresse oxidativo e pela formação de pontes dissulfeto.^{46, 47}

1.2. Diastologia

O termo “diastologia” é utilizado para se referir à ciência e arte de caracterizar a distensão ventricular, as dinâmicas de enchimento e a integração de ambas na prática clínica. Clinicamente é difícil diferenciar e diagnosticar os distúrbios da diástole, pois suas etapas são fugazes e de complexa racionalização. Portanto, na busca por meios de interpretação mais práticos e eficazes, recorre-se a exames subsidiários específicos.^{48, 49}

1.2.1. Determinantes da função diastólica

A diástole é determinada por múltiplos fatores que conjuntamente propiciam o enchimento ventricular, destacando-se: distensão ventricular, sucção diastólica (que inclui o recolhimento elástico), forças viscoelásticas do miocárdio, frequência cardíaca, resistência pericárdica, interação ventricular e contribuição atrial.⁵⁰ Muitas formas de segmentar suas fases foram propostas, visando racionalizar o diagnóstico e tratamento dos seus distúrbios.⁵¹ Brutsaert et al.⁵² propõem a divisão em 4 períodos: relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, enchimento lento e contração atrial.

Os dois maiores determinantes do enchimento ativo do VE são o relaxamento e a complacência, que são componentes da distensão ventricular. O relaxamento determina a velocidade de distensão, inicia-se durante a mesossístole e continua até o primeiro terço do enchimento diastólico.⁵³ A complacência determina o grau da distensão do miocárdio e está relacionada à rigidez e demais forças de contraposição à diástole.⁵⁴ A

contribuição atrial é responsável pela maior parte do enchimento passivo do VE.⁵⁵

1.2.2. Conexão entre as funções sistólica e diastólica

No terço inicial da diástole há entrada de 60% a 80% do volume diastólico final do VE, grande parte deste fluxo ocorre enquanto há queda da pressão intraventricular, devido ao relaxamento ativo e recolhimento elástico, que continuam após a abertura da valva mitral. Quando se impede experimentalmente o fluxo da via de entrada, a pressão do VE decai a níveis subatmosféricos.^{56, 57} Portanto, o VE encherá mesmo quando a pressão atrial for zero.^{58, 59} Este fenômeno é conhecido como sucção ventricular e resulta de dois mecanismos: o relaxamento ativo (processo dependente de energia) e o retorno da deformação dos elementos de recolhimento elástico, comprimidos durante a sístole (ex.: titina).^{60, 61} A liberação diastólica de energia elástica armazenada na fase de contração representa a interconexão entre as funções sistólica e diastólica.^{62, 63}

1.2.3. Performance diastólica normal e formas invasivas de avaliação

A performance diastólica do VE é normal quando seu enchimento resulta em débito cardíaco proporcional às necessidades do organismo, sem elevação da pressão venosa pulmonar (<12 mm Hg).⁶⁴

O método padrão ouro para medida das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo é a cateterização cardíaca, que também pode fornecer informações sobre o relaxamento ventricular, através do valor do pico negativo da curva de pressão sobre tempo (dP/dt) e da constante de relaxamento sobre o tempo (τ).^{65, 66} Entretanto, este procedimento é

invasivo, por isto não é amplamente disponível e tampouco seria adequado para avaliações seriadas.⁶⁷

Destacam-se duas formas invasivas de avaliação das pressões de enchimento do VE: a medida da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), obtida por cateterismo cardíaco direito, e a pressão diastólica do VE, pelo cateterismo cardíaco esquerdo. A segunda pode ser medida no final da diástole ventricular (conhecida como PD₂ ou pressão diastólica final) ou logo antes da onda de contração atrial (denominada pré-A).^{68, 69} Valores de POAP até 12 mm Hg são consensualmente normais.^{70, 71} A PD₂ é considerada elevada quando acima de 16 mm Hg, segundo as diretrizes relacionadas à ICDEF, apesar de variações em outras referências.^{72, 73}

1.3. Papel da ecocardiografia com Doppler na diastologia

A ecocardiografia bidimensional com uso do Doppler é forma de avaliação não invasiva bastante aceita, confiável e reprodutível. Sua implementação promoveu muitos avanços na diastologia, a ponto de ter sido considerada equivalente à “Pedra de Rosetta” para os cardiologistas, não somente por decifrar, mas também por simplificar os “mistérios” da diástole.⁷⁴

1.3.1. Velocidade de fluxo transmitral

A análise do perfil da velocidade do fluxo diastólico transmitral permite registro da dinâmica do enchimento do VE, composto por dois picos de velocidade: a onda E (resultante das variações protodiastólicas das pressões relativas entre o AE e o VE) e a onda A (dependente da contração atrial e complacência ventricular). O tempo de desaceleração (TD) da onda

* A Pedra de Roseta é um artefato arqueológico que permitiu a interpretação de registros antigos por conter um mesmo texto (um decreto do ano de 196 A.C.) escrito em três diferentes idiomas (egípcio antigo, demótico e grego antigo).

E representa o tempo para a equalização da pressão entre as câmaras.

Foram definidas cinco categorias de perfil do fluxo transmitral com base nas ondas E e A e o TD da onda E (Figura 1), que são: perfil normal (E/A entre 0,8–2,0 e TD entre 160–240 ms), disfunção diastólica do tipo 1 ou relaxamento anormal (E/A <0,8 e TD >240 ms), disfunção diastólica tipo 2 ou perfil pseudonormal (relação E/A e TD similares ao padrão normal), disfunção diastólica do tipo 3 ou perfil restritivo reversível, e tipo 4 ou perfil restritivo irreversível (ambas com E/A \geq 2, TD <160 ms, porém a última não inverte a relação E/A com manobra de Valsalva).^{75, 76}

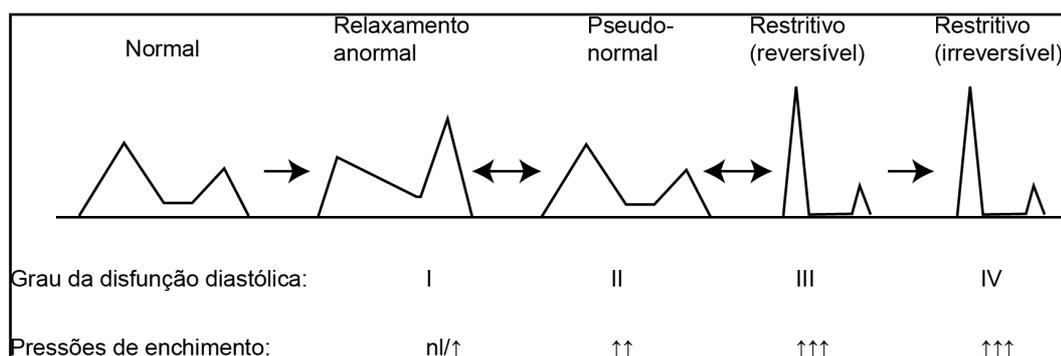


Figura 1 - Fluxo transmitral ao Doppler pulsátil. Quatro padrões de alteração. Padrão normal e pseudonormal são indistinguíveis em avaliação isolada. Manobras que modificam a pré-carga (ex.: fase de *strain* da manobra de Valsalva) auxiliam no diagnóstico, modificando o padrão entre diferentes graus (setas duplas). Fonte: adaptado da referência 76 (com permissão).

Além da manobra de Valsalva, é usual a medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), mas que possui limitações similares às encontradas na análise do fluxo transmitral (influência da pré-carga). O TRIV normal dura cerca de 70 a 110 ms, pode ser medido por meio do Doppler contínuo ou com imagem de Doppler tecidual (IDT), alonga-se em vigência de relaxamento anormal do VE e encurta-se quando a sua complacência estiver reduzida e com pressões de enchimento elevadas. Sua combinação com as medidas de velocidade de fluxo mitral pode estimar aumento da PD₂

do VE, independentemente da performance sistólica.⁷⁷

Apesar de úteis, estes padrões de enchimento podem ter perfis similares, tanto para os indivíduos saudáveis, como para os doentes (conhecidos como padrão normal e pseudonormal). Isto é consequente à elevação das pressões de enchimento, que reverte ao normal os padrões de alteração de relaxamento, impossibilitando que seu uso isolado tenha capacidade discriminatória de situações opostas (normal versus anormal), particularmente em pacientes com HVE e/ou DAC.⁷⁸ Até mesmo entre diferentes categorias há sobreposição de padrões, como o grau I-A, que é igual ao padrão de relaxamento anormal, mas associado a elevação das pressões de enchimento. Adicionalmente, situações normais podem parecer alteradas ao Doppler transmitral, como o padrão “supernormal”, que é igual ao restritivo, mas pode ocorrer em sadios atletas de alto desempenho.^{79, 80}

O Doppler transmitral possui facilidade de execução da técnica, mas não é isento de limitações, que ocorrem com aumento da frequência cardíaca, interação ventricular, doença valvar mitral e insuficiência aórtica.⁸¹

1.3.2. Métodos adjuvantes à análise do fluxo transmitral

Métodos adjuvantes são agregados à análise do perfil do fluxo transmitral, visando distinguir os graus de disfunção diastólica, ao permitir a detecção das elevações das pressões de enchimento de forma não invasiva. Os principais são: a análise padrão do fluxo venoso pulmonar, a velocidade de propagação do fluxo (VPF) mitral e o Doppler tecidual.

1.3.2.1. *Doppler pulsátil venoso pulmonar*

Caracteriza-se pelo posicionamento da amostra-volume do Doppler

pulsátil, cerca de 1 a 2 cm dentro da desembocadura da veia pulmonar superior direita, com obtenção de traçado com ondas S, D e A reversa.⁸² As análises da duração da onda A reversa e da fração de enchimento sistólico (relação da integral velocidade-tempo das ondas S e S+D) são eficazes no diagnóstico de PD₂ elevada, particularmente em sua realização por via transesofágica.^{83, 84} Pela via transtorácica, imagens satisfatórias podem ser obtidas em grande parte dos casos ambulatoriais, porém são necessários rigor técnico, treinamento e condições favoráveis.^{85, 86, 87, 88} Há também outras limitações como: presença de doença valvar mitral, síndromes compressivas pericárdicas, bloqueios átrio-ventriculares e taquicardia.⁸⁹

1.3.2.2. Velocidade de propagação de fluxo do ventrículo esquerdo

A VPF pode ser medida na imagem em modo M colorido do influxo mitral, que fornece informação temporal e espacial (valor normal >50 cm/s).⁹⁰ Quando reduzida é indicadora de alteração do relaxamento, entretanto isto é mais reprodutível em pacientes com FE reduzida e ventrículos dilatados, nos demais é preferível usar outros índices.⁹¹ A determinação de elevação das pressões de enchimento é possível combinada com o TRIV ou por meio da medida da relação E/VPF.^{92, 93, 94} Esta última possui boa correlação com pressões de enchimento nas populações com FEVE <50%, mas não naqueles com FEVE ≥50%.⁹⁵ Ademais, a complexidade para sua obtenção e grande variabilidade interobservador desencorajam seu uso.⁹⁶

1.3.2.3. Doppler tecidual

Relevantes avanços na diastologia foram obtidos com o uso da imagem de Doppler tecidual (IDT) em associação com Doppler pulsátil do

fluxo transmitral. Destaca-se a relação E/e' (velocidade da onda E dividida pela velocidade do deslocamento protodiastólico do anel mitral obtida pela IDT), que é útil para a determinação de elevação das pressões de enchimento do VE, de forma mais eficaz que a análise isolada do padrão do fluxo transmitral, e mais prática que as outras técnicas adjuvantes anteriormente mencionadas.⁹⁷

Entretanto, a relação E/e' possui limitações, deixando uma zona de imprecisão de valores (também chamada de zona cinzenta).⁹⁸ Em doentes com FEVE reduzida, nos quais possui o melhor desempenho, valores maiores que 15 (obtidos com IDT septal) acuradamente diagnosticam pressões de enchimento aumentadas, enquanto valores menores que 8 fazem o mesmo para os casos com pressões normais, mas valores entre 8 e 15 não são diagnósticos.⁹⁹

1.4. Modernas técnicas de quantificação da mecânica cardíaca

Com motivação nas limitações do princípio Doppler e dos demais métodos baseados em medidas de deslocamento e velocidade, mesmo após os avanços obtidos com a IDT, outras ferramentas vem sendo estudadas.

Modernas tecnologias ecocardiográficas são capazes de quantificar a deformação miocárdica em diferentes modos e direções, com parâmetros chamados *strain*, *strain rate* (SR), rotação e torção. Dois métodos estão hoje disponíveis para esta finalidade: a IDT e o *speckle-tracking* (ST). O segundo possui vantagem por independência dos ângulos de insonação, o que possibilita adicionais abordagens espaciais. Ambos são validados em relação à sonomicrometria (que é um método invasivo de análise da

deformação) e imagem de ressonância magnética (IRM) cardíaca.¹⁰⁰

O ST é obtido a partir de imagens bidimensionais ou tridimensionais em movimento, nas quais os pequenos pontos (os *speckles*), que compõe a imagem do músculo cardíaco, são marcados por processamento computadorizado e fornecem os dados referentes à velocidade e intensidade da deformação em múltiplas direções, como por exemplo o encurtamento ou alongamento da região estudada (Figura 2).

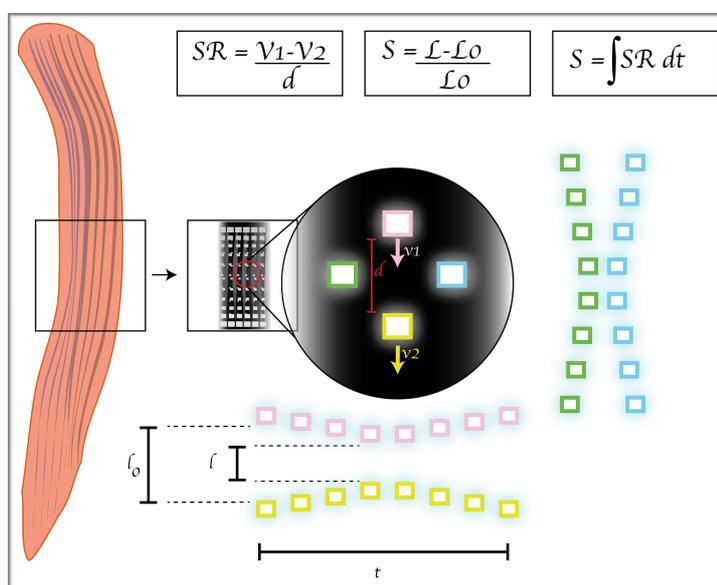


Figura 2 - Representação esquemática do *speckle-tracking* e obtenção de *strain* e *strain rate*

Os *speckles* são pontos da imagem que possuem assinatura específica, uma espécie de identidade digital detectada pelo sistema computadorizado, representada nesta figura pela identificação por cores. A relação entre a disposição e velocidade dos *speckles* derivará os dados sobre deformação (*strain* e o *strain rate*), que podem ser obtidos em diferentes direções.

l = distância, l_0 = distância inicial, S = *strain*, SR = *strain rate*, t = tempo, V = velocidade.

1.4.1. Deformação miocárdica (*Strain*)

Strain é um parâmetro sem unidade, expresso em porcentagem, que descreve a deformação miocárdica como uma mudança relativa no seu comprimento, e *strain rate* é a taxa de mudança desta deformação, usualmente expressa como 1/segundo (ou segundo⁻¹). Matematicamente *strain* é a integral de SR , com encurtamento expresso em valor negativo e alongamento em valor positivo. A depender da direção da deformação estes

parâmetros podem ser longitudinais, circunferenciais e radiais (Figura 3). É chamada de “global” a medida de *strain* ou SR obtida pela média dos segmentos na direção de interesse (ex.: *strain* global longitudinal ou *strain* global circunferencial). Outras expressões de valores também são: *strain* “principal” (qualquer local isoladamente), *strain* segmentar (conforme a segmentação clássica) ou *strain* territorial (para cada área de distribuição vascular teórica).¹⁰¹

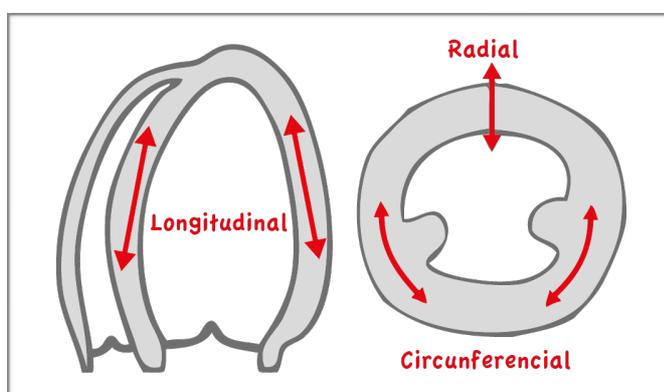


Figura 3 - Padronização das direções para estudo da deformação miocárdica
Fonte: referência 68 (com permissão).

O miocárdio do VE consiste de fibras musculares circunferenciais na camada média e longitudinais nas camadas do subepicárdio e subendocárdio. Sua orientação muda continuamente entre as camadas, de uma hélice voltada para a direita, para outra voltada à esquerda (Figura 04).^{102, 103} Esta hélice distribui-se como estrutura contínua em todo o miocárdio, uma banda única enrolada sobre si, como um rolo de papel.^{104, 105, 106} Esta distribuição tem papel central na eficiência mecânica do coração, tornando possível que somente 15% de encurtamento das fibras resulte em 60% de redução do volume do VE.¹⁰⁷

Conseqüentemente, as fibras miocárdicas assemelham-se aos padrões de espiral e vórtex vistos na natureza, que abrangem desde as

pequenas organelas, redemoinhos, furacões e até as rotações das galáxias. Os vórtices ligam duas formas fundamentais de movimento que trabalham em equilíbrio: uma central em espiral rápida descendente e uma externa menos rápida em rotação ascendente. Estes movimentos contra-direcionais produzem forças de sucção e expulsão eficientes, que têm sido inclusive exploradas em motores propelentes e turbinas.¹⁰⁸ Ademais, modelos experimentais e matemáticos têm demonstrado que tal geometria provê eficiente distribuição do estresse e deformação regionais.¹⁰⁹

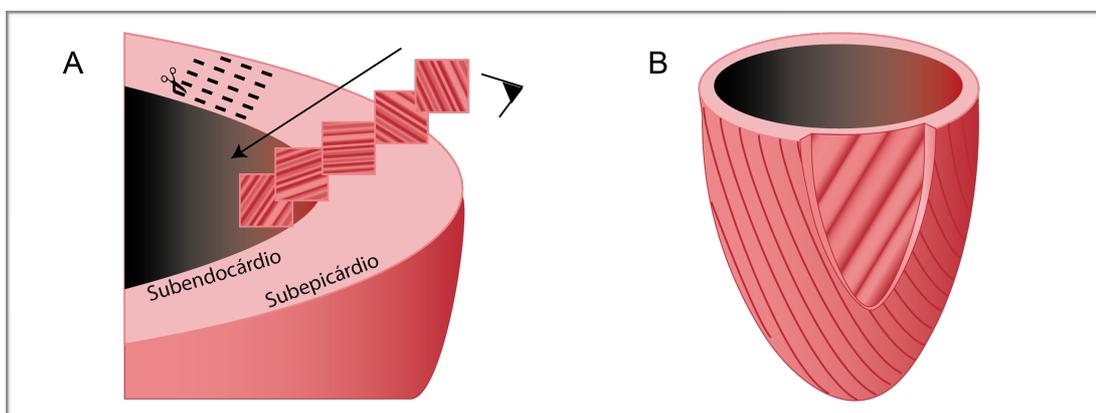


Figura 4 - Direções das fibras musculares cardíacas nas camadas do miocárdio. As fibras assumem direções progressivamente diferentes em cada camada, no subepicárdio são voltadas para a direita, progressivamente em direção ao subendocárdio mudam o sentido, para a esquerda. (A). No subendocárdio possuem direção oposta à do subepicárdio (B)

1.4.1.1. Aplicações do *Strain* e *Strain rate* na avaliação da função sistólica

As análises sistólicas de deformação miocárdica, sejam regionais ou globais, possuem utilidade em cardiopatias diversas, particularmente na detecção de acometimento subclínico, a exemplo da amiloidose, ataxia de Friedrich, cardiomiopatia hipertrófica e valvopatias.¹¹⁰ No estudo da contratilidade miocárdica, o *strain* territorial é menos sujeito à dependência do observador, por ser uma variável objetiva.^{111, 112}

O *strain* global longitudinal (SGL) é preditor de eventos cardiovasculares em longo prazo nos pacientes com IC crônica de etiologia

isquêmica, superior inclusive ao escore de motilidade miocárdica e FEVE.¹¹³ O mesmo ocorre para o *strain* global sistólico no sentido circunferencial.¹¹⁴

1.4.1.2. *Strain diastólico e pressões de enchimento ventricular*

Wang et al.¹¹⁵ publicaram em 2007 a avaliação de 50 indivíduos por cateterismo direito simultâneo à ecocardiografia *speckle-tracking* (EST), utilizando o *strain rate* global longitudinal (SRGL) medido no TRIV. Segundo esta publicação, a relação $E/SRGL_{TRIV}$ de 236 cm determina POAP aumentada (>15 mm Hg) com sensibilidade de 96% e especificidade de 82%. Seu bom desempenho ocorreu tanto em indivíduos com FEVE preservada, como naqueles com FEVE reduzida, superando a relação E/e' .

Dokainish et al.¹¹⁶ em 2008 publicaram a avaliação de 50 indivíduos, com FEVE média de 49,3%, pelas medidas protodiastólicas (pico E) do *strain* e do SR longitudinais obtidas com EST e comparando as relações E/SGL_E , $E/10 \times SRGL_E$, e E/e' com a medida invasiva da pressão diastólica pré-A do VE. Estas variáveis possuem correlação significativa ($p < 0,001$) com a medida pré-A do VE de 0,81, 0,80 e 0,63 respectivamente. A relação $E/SGL_E \geq 8$ possui maior sensibilidade (95%) e especificidade (94%) que E/e' para determinar Pré-A do VE ≥ 15 mm Hg ($p = 0,01$), com área sob a curva ROC de 0,96 ($p < 0,05$). Nos pacientes com FEVE $\geq 50\%$ e E/e' entre 8 e 15, estas relações com *strain* e *strain rate* são mais acuradas para detecção da elevação da pressão pré-A do VE.

Nguyen et al.¹¹⁷ publicaram em dezembro de 2010 a comparação de medidas invasivas das pressões de enchimento com medidas sistólicas e diastólicas do *strain*, SR, *twist* e *twist rate*, obtidos com EST. Foram

avaliados 60 pacientes ($55,3 \pm 8,9$ anos) com FEVE preservada ($>50\%$), encaminhados para cineangiocoronariografia eletiva, com realização do exame ecocardiográfico em até 20 minutos após o término do exame invasivo. Nos 30 pacientes com pressão pré-A do VE ≥ 15 mm Hg, as médias dos valores dos picos sistólicos e diastólicos das curvas de SRGC foram significativamente menores em comparação àqueles com pré-A < 15 mm Hg.

A fibrose intersticial está relacionada com alterações na velocidade e deformação miocárdicas.¹¹⁸ Na ICFEP a disfunção sistólica é predominante nas fibras subendocárdicas, pois esta camada é mais suscetível aos efeitos deletérios da fibrose intersticial e hipoperfusão.¹¹⁹ Consequentemente, as fibras subepicárdicas (de grande importância para o strain circunferencial) seriam poupadas ou até recrutadas de forma compensatória, após o acometimento das fibras longitudinais.¹²⁰

Isto é demonstrado por Wang et al.¹²¹, que compararam 3 grupos de indivíduos submetidos ao cateterismo cardíaco direito e EST: normais (controles), com ICFEP e com ICFER. Naqueles com ICFEP há redução importante na intensidade das deformações radiais e longitudinais, com preservação da deformação circunferencial. Entretanto, naqueles com ICFER as deformações são reduzidas em todas as direções.

1.4.2. Estudo da rotação cardíaca e variáveis derivadas (*twist* e torção)

As primeiras observações do comportamento rotacional do VE e sua comparação com o "torcer de um pano molhado", ocorreram há mais de 300 anos.¹²² Séculos depois, o desafio de compreender a performance do coração humano continua intrigando pesquisadores.

Do ponto de vista apical, a rotação da base ocorre no sentido horário durante a sístole e anti-horário durante a diástole, no ápice ocorre no sentido oposto em cada ciclo. O resultado funcional é o cíclico giro sistólico e retorno giratório diastólico do ápice em relação a base do VE, chamados também de *twist* e *untwist*.

O retorno do giro (*untwist*) desempenha também papel crucial na sucção diastólica, uma espécie de vácuo (gradiente intraventricular), que pode se intensificar e aumentar a eficiência do enchimento diastólico quando demandado.^{123, 124}

O Torque, que é a medida de quanto uma força sobre um objeto o faz girar, é determinado pelo raio da espiral, que nas fibras subepicárdicas é logicamente maior, resultando em domínio destas na força da rotação global, apesar de parcialmente contra-balanceadas pelo torque subendocárdico (Figura 5).¹²⁵ Mudanças estruturais, influenciando uma ou outra camada de fibras, levam a desbalanço entre os dois torques e alteração no *twist*, que é o parâmetro obtido pela diferença absoluta entre as rotações basal e apical (expressa em graus).

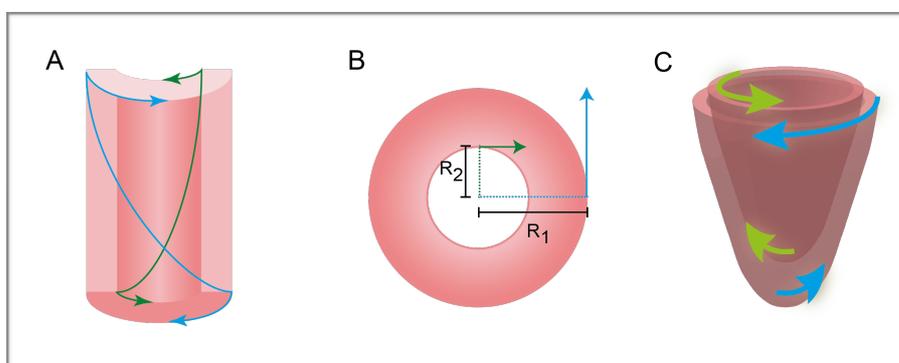


Figura 5 - Ilustrações esquemáticas representando a rotação subendocárdica e subepicárdica. No cilindro ilustram-se as forças de rotação contra-direcionais (base vs ápice e subendocárdio vs subepicárdio) (A). Os vetores de rotação da circunferência de maior raio possuem maior momento e dominância sobre os vetores contra-direcionais, de menor raio (B). Na ilustração tridimensional do ventrículo são representadas as duas camadas e suas direções opostas (C). Fonte da figura A: adaptada da referência 125 (com permissão).

Torção é a divisão dos valores do *twist* pelo comprimento longitudinal do VE antes da contração (expressa em $^{\circ}/\text{cm}$). *Untwist* e torção diastólica (ou *untorsion*) são os respectivos termos que podem ser utilizados para indicar a avaliação destas variáveis no período diastólico (Figura 6). *Twist rate* é a taxa do *twist* ao longo do tempo (expressa $^{\circ}/\text{s}$).¹²⁶ A concordância destes parâmetros existe mesmo quando obtidos por diferentes métodos, como EST e IRM cardíaca.¹²⁷ Entretanto, é preciso cautela ao analisar as publicações relacionadas, pois é frequente a troca inadequada entre as definições de torção e *twist*.

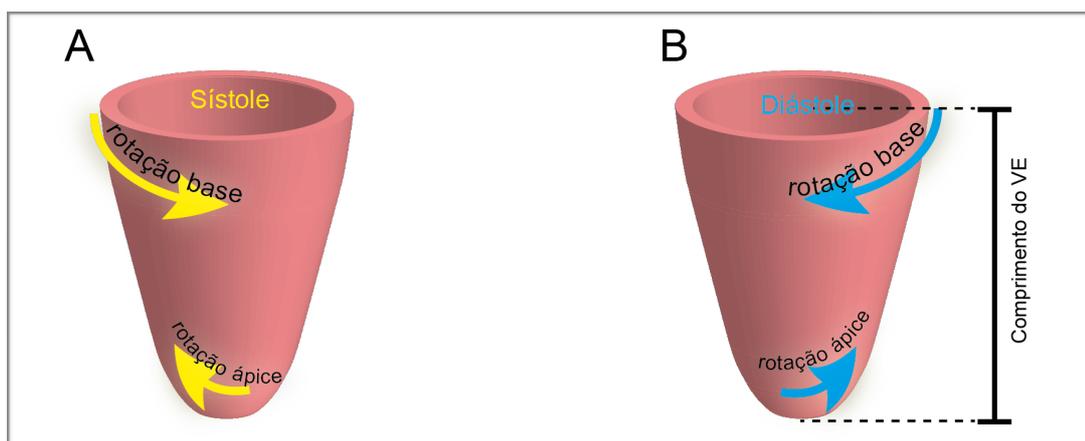


Figura 6 - Ilustração esquemática tridimensional dos fenômenos da rotação, *twist*, *untwist* e torção do ventrículo esquerdo
A diferença entre a rotação da base e do ápice do VE, determina o chamado *twist* na sístole (A) e seu retorno ou *untwist* na diástole (B). O *twist* é chamado de torção, quando dividido pelo comprimento longitudinal do VE, (medido no final da diástole).

As variáveis rotatórias sistólicas (especialmente torção e *twist*) aumentam com o envelhecimento normal.¹²⁸ Consequentemente, existem similares padrões nas análises de torção, *twist* e *untwist* entre idosos e pacientes com ICDEF. O mesmo ocorre com *strain*, exceto no sentido circunferencial, em que ocorre significativo aumento nos pacientes ICDEF em comparação com indivíduos idosos.^{129,130}

1.5. A importância da avaliação da diástole

Na prática diária há importância em determinar se há ou não elevação patológica da pressão de enchimento ventricular, pois sua determinação possui valor prognóstico, além de ser pertinente para o diagnóstico da ICFEV, que possui morbimortalidade e prevalência crescentes.

Entretanto, nos pacientes com FEVE $\geq 50\%$ é pobre a relação das variáveis mitrais obtidas com Doppler com os parâmetros hemodinâmicos determinados de forma invasiva, particularmente naqueles com DAC ou cardiomiopatia hipertrófica.^{131, 132}

Portanto, é relevante pesquisar meios para determinação mais acurada das elevações da PD₂ do VE em pacientes com insuficiência coronariana crônica.

As análises de deformação miocárdica medidas pela EST são provavelmente vantajosas em relação aos métodos vigentes para avaliação diastólica, principalmente por não serem afetadas pelos fenômenos da translação ou *tethering* (do inglês prender ou segurar), que prejudicam as variáveis obtidas com TDI.¹³³

2. HIPÓTESE

As medidas de deformação miocárdica, obtidas pela ecocardiografia com ST, são capazes de avaliar a PD_2 do VE em coronariopatas com FEVE preservada.

3. OBJETIVO

Correlacionar as medidas ecocardiográficas de deformação miocárdica obtidas pelo *speckle-tracking* bidimensional, com a medida invasiva da PD₂ do VE em pacientes com insuficiência coronariana e FEVE preservada.

4. MÉTODOS

4.1. Delineamento do estudo e casuística

Trata-se de um estudo observacional transversal, incluídos indivíduos encaminhados para realização de cineangiocoronariografia, provenientes da Rede Pública de Saúde do estado de São Paulo, e que voluntariamente aceitaram participar.

Pacientes encaminhados ao laboratório de cateterização cardíaca para realização de angiografia coronariana foram avaliados para inclusão.

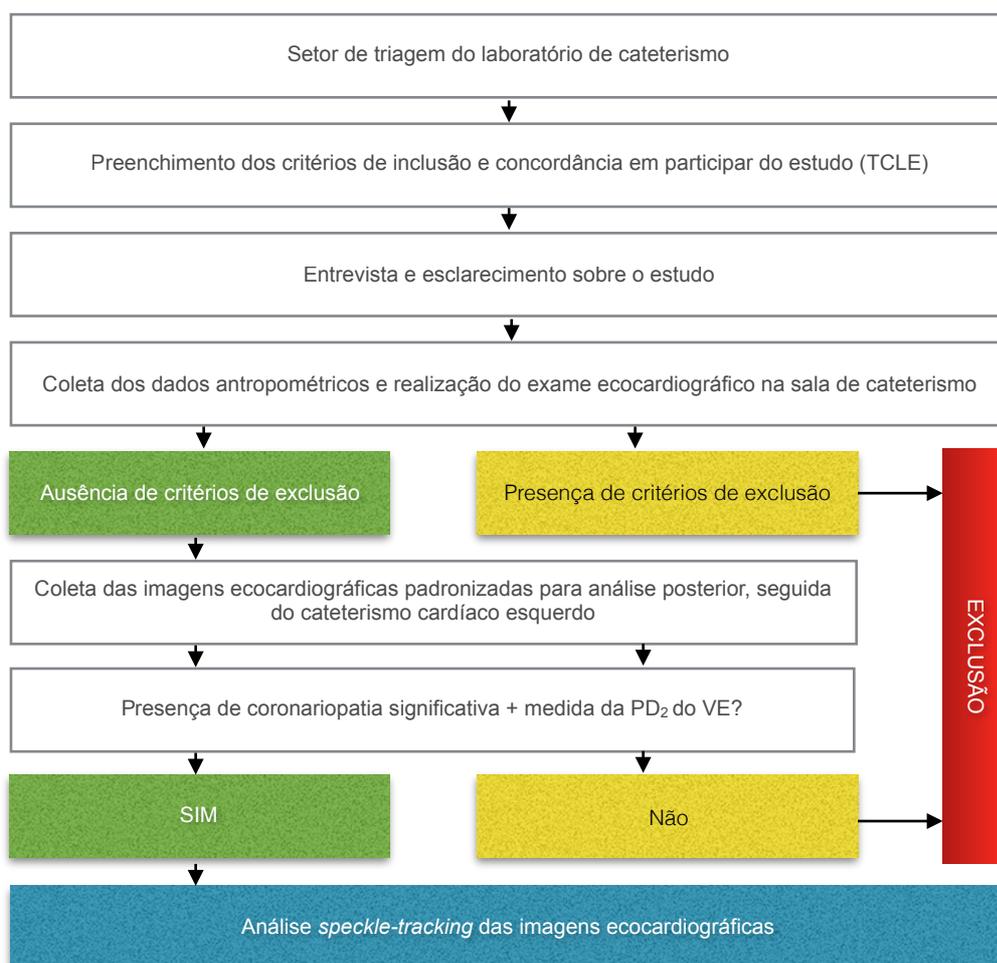


Figura 7 - Fluxograma do estudo

4.2. Fluxograma da seleção e realização dos exames

4.3. Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra levou em consideração os trabalhos prévios com *strain* obtido com a mesma técnica em população similar.^{117, 121}

Por meio do cálculo de amostra para diferença entre duas médias, estimou-se para 5% de nível de significância bicaudal (α) e poder do teste de 90% ($1-\beta$), 40 pacientes em cada grupo (PD_2 elevada e PD_2 normal), adicionou-se 10% para compensação de potenciais perdas.¹³⁴

4.4. Critérios de inclusão e exclusão

4.4.1. Critérios de inclusão:

- Idade maior que 18 anos, independentemente de sexo e etnia.
- Submetidos ao cateterismo cardíaco.
- Não recebam hidratação endovenosa nas últimas 24 horas antes do exame.
- Sem terapia renal substitutiva.
- Sem cirurgia cardíaca valvar prévia.
- Sem dispositivos de estimulação cardíaca artificial.
- Ritmo sinusal.
- Aceitem a participação no estudo e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

4.4.2. Critérios de exclusão:

- Arritmia cardíaca.
- Fração de ejeção reduzida.
- Cardiopatia congênita.
- Miocardiopatias e pericardiopatias.
- Valvopatia de grau maior que discreto.
- CIV pós-infarto.
- Ausência de DAC significativa.
- Não realização da medida da PD₂.
- Janela acústica inadequada.

4.5. Avaliação das características da população

Para caracterização da população estudada, foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, etnia, indicação do exame e presença de fatores de risco para DAC (tabagismo, hipertensão, dislipidemia, *diabetes mellitus*, ingestão de bebida alcoólica, estresse psicológico e sedentarismo). Foram também questionados os sintomas dispnéia e angina em seus diferentes espectros, além da obtenção de dados antropométricos.

Todos os dados foram registrados em formulário próprio do estudo (Anexo A), após a aceitação do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B).

4.5.1. Tabagismo

Foi definido como o uso de um ou mais cigarros ou de qualquer tipo

ou quantidade de tabaco há pelo menos um mês.¹³⁵

4.5.2. Avaliação da pressão arterial (PA)

A PA foi aferida após 10 minutos de repouso, com esfigmomanômetro manual e com a paciente em decúbito dorsal. Esta medida não foi considerada para classificação de hipertensão arterial como antecedente ou fator de risco. Foram considerados hipertensos aqueles com antecedente de PA sistólica ≥ 140 mm Hg e/ou com PA diastólica ≥ 90 mm Hg e aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva.¹³⁶

4.5.3. Dislipidemia

Foram considerados portadores de dislipidemia os pacientes que faziam uso de hipolipemiantes ou que tenham relatado (ou documentado) a realização de exame que a constatasse, definida como: LDL-C ≥ 160 mg/dL e/ou HDL-C < 50 mg/dL (mulheres) ou < 40 mg/dL (homens) e/ou TG ≥ 150 mg/dL).¹³⁷

4.5.4. *Diabetes mellitus*

Foram considerados diabéticos aqueles que relataram ou possuíam em seu prontuário histórico de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou uso prévio de medicamentos antidiabéticos orais ou insulina. Pacientes que relataram uso de metformina por glicemia de jejum alterada (entre 100 e 126 mg/dL) ou outro motivo diferente de diabetes, não foram considerados.¹³⁸

4.5.5. Ingesta de bebida alcoólica

Foi definida como a ingestão de 15 g ou mais de etanol, ao menos três vezes por semana.¹³⁵

4.5.6. Atividade Física

Foi definida como prática regular de atividade física, o equivalente a realização de caminhadas por, no mínimo, 30 min ao dia por 3 vezes na semana. Menos do que isso foi considerado sedentarismo.¹³⁵

4.5.7. Peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e área de superfície corporal (ASC)

O peso e a altura foram aferidos em balança antropométrica. O IMC, obtido pela divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros (expresso em kg/m²). A fórmula de Dubois¹³⁹ ($0.007184 \times \text{peso}^{0.425} \times \text{altura}^{0.725}$) foi utilizada para cálculo da área de superfície corporal (ASC) expressa em metros quadrados.

4.6. Realização do exame ecocardiográfico

Antes da início do cateterismo cardíaco, após 10 min de repouso e com paciente em decúbito lateral esquerdo, foi realizado o exame ecocardiográfico padronizado (na sala de hemodinâmica). Utilizou-se aparelho portátil Vivid Q (*GE Vingmed, Horton, Norway*) com transdutor matricial M4S-RS e registro eletrocardiográfico simultâneo.

As medidas bidimensionais foram efetuadas conforme os padrões recomendados pelas diretrizes da *American Society of Echocardiography* (ASE) e compreenderam: diâmetros da raiz aórtica, AE, diâmetro diastólico do VE (DDVE), diâmetro sistólico do VE (DSVE), espessura do septo interventricular (SIV) e da parede posterior (PP). O volume diastólico final (VDF) do VE e o volume sistólico final (VSF) foram calculados pelo método de Simpson modificado aplicado às imagens bidimensionais apicais em 2 e

4 câmaras. A FEVE foi calculada com estes volumes seguindo a fórmula: $\{(VDF-VSF)/VDF\} \times 100$. O volume do AE foi obtido pelo método de Simpson.¹⁴⁰

A contratilidade miocárdica do VE foi avaliada em cada segmento e classificada da seguinte forma: 1 ponto para normal ou hipercinesia, 2 pontos para hipocinesia (espessamento reduzido), 3 pontos para acinesia (espessamento ausente ou imperceptível) e 4 pontos para discinesia (alongamento ou afinamento sistólico). Com a divisão da soma destes pontos pelo número de segmentos avaliados foi composto o índice dos escores de contratilidade miocárdica do VE.¹⁴¹

Com base nas medidas bidimensionais em cm, foi determinada a massa miocárdica do VE (em g) por meio da fórmula: $0,8 \times 1,04 \times \{(DDVE + SIV + PPVE)^3 - DDVE^3\} + 0,6$. A massa do VE, os volumes ventriculares, e o volume atrial foram indexados pela ASC.¹⁴²

A imagem de Doppler colorido orientou o alinhamento de todos os registros com Doppler, que foram feitos em pausa expiratória, registrando-se 3 a 5 batimentos em escala de cinza e com amplitude suficiente para preencher o mínimo de 70% do campo. Em 5 câmaras realizou-se o Doppler pulsátil da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE), próximo de 5 mm da valva aórtica, visando fluxo laminar e registro de seu clique de fechamento. Em 4 câmaras registrou-se o fluxo transmitral com Doppler pulsátil, na altura das bordas das cúspides da valva mitral aberta. O TD foi medido do pico da onda E até o ponto de intersecção da sua desaceleração com a linha de base.

O estudo da velocidade longitudinal miocárdica e anular mitral foi feito por meio do registro espectral do Doppler pulsátil tecidual nas porções septal e lateral da junção do miocárdio com anel mitral. A relação E/e' foi obtida com a divisão da velocidade de pico da onda E pela média aritmética entre as ondas e' septal e lateral (obtidas pelo Doppler tecidual). O TRIV foi medido na imagem espectral do Doppler pulsátil tecidual do septo basal.¹⁴³

Todos os fluxos e refluxos valvares foram registrados na forma de Doppler contínuo. As valvopatias foram quantificadas conforme as respectivas recomendações da ASE.^{144, 145}

Nos remanescentes, como protocolo para realização da EST, foi feita aquisição de imagens bidimensionais em frequência harmônica, com taxa de 40 a 80 quadros por segundo e ciclos de 4 batimentos cardíacos nas seguintes janelas: paraesternal esquerda do VE em eixo curto (nos níveis mitral, músculo papilar e apical) e apical (4, 3 e 2 câmaras).¹⁴⁶

As imagens ecocardiográficas foram gravadas na forma de dados puros passíveis de análise posterior na estação de trabalho.

4.7. Realização da manometria e cineangiocoronariografia

Após o exame ecocardiográfico, os participantes foram submetidos ao cateterismo cardíaco esquerdo, em decúbito dorsal, com cateter de calibre 5F ou 6F, cruzando a valva aórtica por via femoral ou radial retrógradas. Iniciou-se pelos registros das pressões diastólicas do ventrículo esquerdo, com catéter *pigtail*, em pausa expiratória, antes da ventriculografia contrastada. Em seguida, foi realizada a coronariografia pela injeção de contraste após cateterização seletiva dos óstios coronarianos, e registro em

posições padronizadas das imagens das coronárias direita e esquerda. O relatório foi elaborado conforme as diretrizes internacionais adotadas pela instituição.^{147, 148}

Foram consideradas significativas as obstruções $\geq 70\%$ em artérias coronárias epicárdicas e as obstruções $\geq 50\%$ no tronco de coronária esquerda.^{149, 150}

As curvas das pressões de enchimento foram feitas em polígrafo para hemodinâmica 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 mm Hg. Utilizou-se cateter preenchido com fluido salino e nivelado com linha axilar média para o "zero" da coluna fluida.¹⁵¹

Os registros foram analisados de forma cega aos dados ecocardiográficos. As medidas de PD₂ do VE, que representam a pressão intraventricular logo antes da sístole, foram determinadas pelo pico da onda R do ECG simultâneo e anotadas na forma de média de 5 batimentos consecutivos. Valores maiores que 16 mm Hg foram considerados elevados.

72, 73

4.8. Análise *offline* da deformação miocárdica

As análises de deformação miocárdica foram feitas *offline* utilizando a estação de trabalho comercialmente disponível *EchoPAC® PC version 113 (GE Vingmed Ultrasound)*, em sequência aleatória e cega às medidas de PD₂.

Primeiramente marcou-se abertura e fechamento da valva aórtica

nos registros de Doppler pulsátil da via de saída do VE. Posteriormente, nos diferentes cortes ecocardiográficos, foram selecionados os ciclos cardíacos com melhor qualidade de imagem bidimensional, nos quais foi marcado o endocárdio do VE no final da sístole. A largura da região de interesse foi ajustada para compreender toda espessura da parede. O software então automaticamente delineou o movimento pelo resto do ciclo cardíaco. O rastreamento adequado foi verificado em tempo real e ajustado em conjunto com o indicador de qualidade do *software*.

4.8.1. Variáveis longitudinais

4.8.1.1. Picos sistólicos do *strain* global longitudinal

Após marcação das regiões a serem estudadas nos 3 cortes apicais, o *software* forneceu automaticamente os valores dos picos sistólicos globais (17 segmentos) do *strain* longitudinal, em 3 diferentes formas: SGL (toda a parede), SGL subendocárdico e SGL subepicárdico (Figura 8).

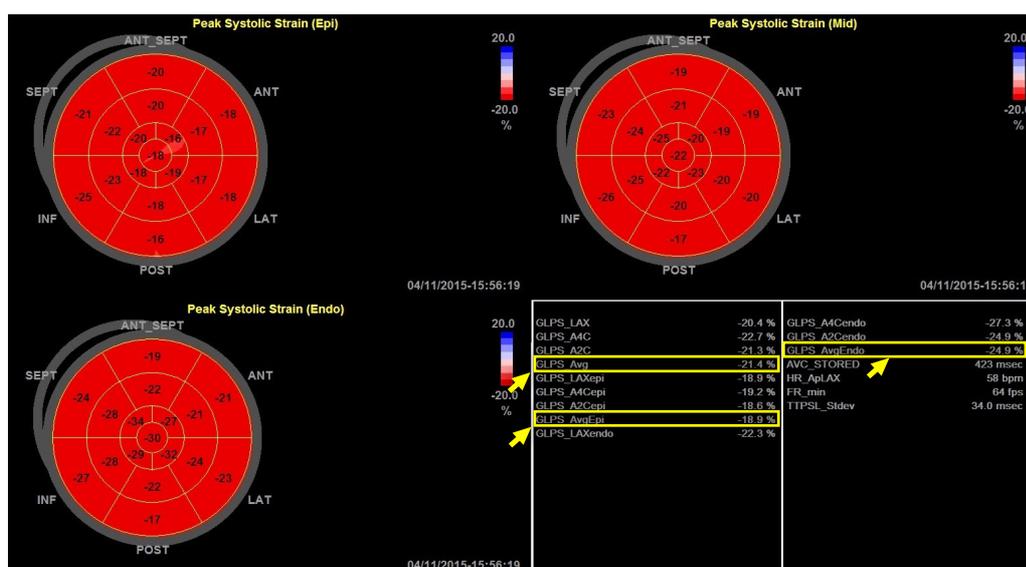


Figura 8 - Obtenção das medidas globais automáticas do pico sistólico do *strain* no sentido longitudinal. O *strain* global é informado automaticamente pelo aplicativo, as setas e retângulos amarelos indicam os campos de saída dos resultados, inclusive as camadas subendocárdicas e subepicárdicas.

4.8.1.2. Picos diastólicos do strain global longitudinal

Os traçados do Doppler pulsátil transmitral foram utilizados como referência para medidas diastólicas de deformação nas curvas de *Strain* (Figura 9).¹¹⁶ Os tempos do início do QRS ao pico da onda E (tempo QRS–E) e até o início da onda A (tempo QRS–pré-A) foram medidos e utilizados em cada curva de *strain* longitudinal (4, 3 e 2 câmaras) para obtenção das medidas E e pré-A do strain diastólico. O mesmo foi feito para as respectivas curvas das camadas subendocárdica e subepicárdica do *strain* longitudinal.

As médias destes 2 picos (E e pré-A), obtidos nos 3 cortes da janela apical, em traçados de toda espessura e nos traçados de subcamadas (subendocárdicos e subepicárdicos), determinaram as 6 variáveis globais longitudinais diastólicas do *strain*: SGL_E (toda espessura da parede), SGL_E subendocárdico, SGL_E subepicárdico, $SGL_{pré-A}$ (toda espessura da parede), $SGL_{pré-A}$ subendocárdico, $SGL_{pré-A}$ subepicárdico.

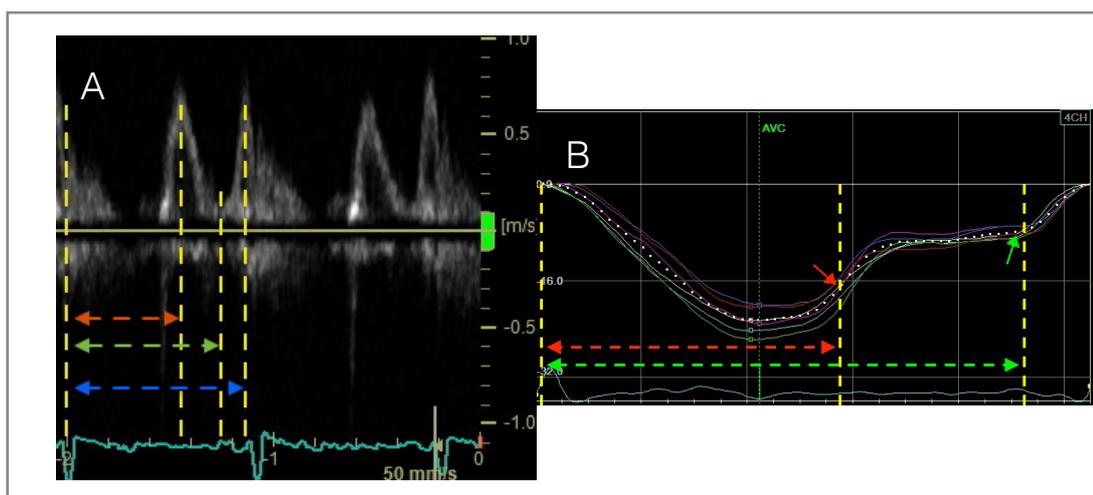


Figura 9 - Obtenção das medidas diastólicas de *strain*

Exemplo de como traçados do Doppler pulsado transmitral são utilizados para medir o tempo entre o início do QRS e os eventos diastólicos de interesse (A): tempo até o pico E (linha tracejada vermelha), tempo até o pico pré-A (linha tracejada verde) e tempo até pico A (linha tracejada azul). As medidas são utilizadas como referência para demarcar os eventos na curva de deformação miocárdica no sentido longitudinal (B), que são pico E (seta vermelha) e pico pré-A (seta verde).

4.8.1.3. Picos sistólicos e diastólicos do *strain rate* global longitudinal

Com a mesma marcação do miocárdio feita para o *strain* longitudinal, os picos de *strain rate* (sistólico, protodiastólico e telediastólico) foram medidos nas curvas geradas em cada corte apical (Figura 10). As médias dos respectivos picos resultaram nas variáveis globais: SRGL_S (sistólico ou pico S), SRGL_E (protodiastólico ou pico E) e SRGL_A (telediastólico ou pico A).

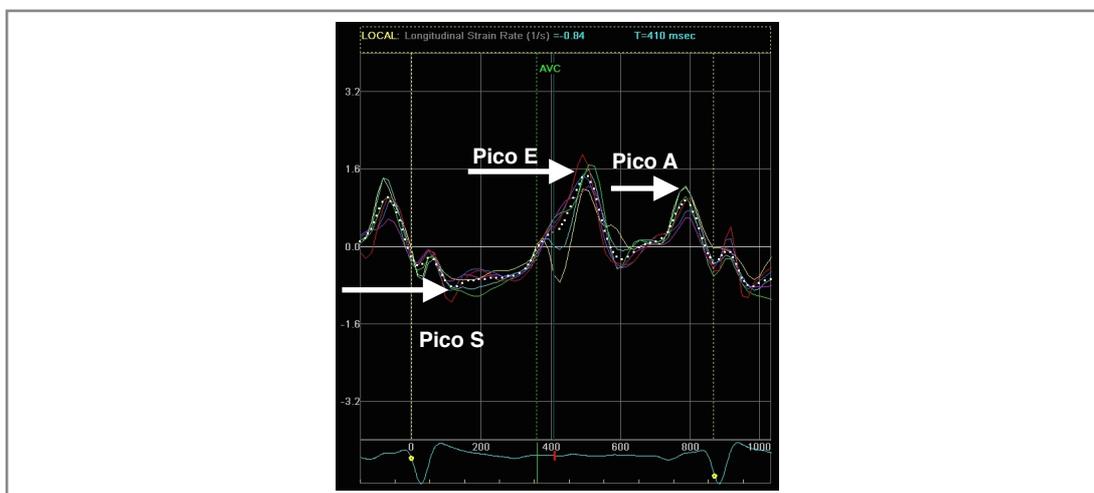


Figura 10 - Obtenção das medidas de *strain rate* no sentido longitudinal
 Nas curvas de *strain rate*, as médias aritméticas dos picos respectivos (medidos nos 3 cortes anatômicos) resultam nas variáveis globais SRGL_S, SRGL_E e SRGL_A.

4.8.2. Variáveis circunferenciais

Curvas de deformação circunferencial de *strain* e *strain rate* foram obtidas após marcação das regiões a serem estudadas nos 3 cortes paraesternais de eixo curto (basal, médio e apical).

Diferentemente do *strain* longitudinal, o pico sistólico do *strain* circunferencial não é processado automaticamente pelo *software* e foi medido diretamente nos traçados de cada corte, bem como os picos diastólicos (nos mesmos moldes descritos para as variáveis longitudinais). As médias aritméticas destas medidas forneceram as variáveis globais

circunferenciais sistólicas (ou pico S) e diastólicas (picos E e pré-A) para *strain* (de toda a espessura da parede) nomeadas: strain global circunferencial (SGC ou SGC_S ou SGC pico S), SGC_E e SGC_{pré-A}. Medidas nos traçados obtidos em subcamadas (subendocárdico e subepicárdico) também foram efetuadas, resultando nas seguintes variáveis: SGC subendocárdico, SGC_E subendocárdico, SGC_{pré-A} subendocárdico, SGC subepicárdico, SGC_E subepicárdico, SGC_{pré-A} subepicárdico

As medidas nas curvas de *strain rate* circunferencial foram feitas da mesma forma que para o strain longitudinal e suas médias aritméticas entre os 3 cortes derivaram as respectivas variáveis de strain rate global circunferencial (SRGC): SRGC_S (sistólico ou pico S), SRGC_E (protodiastólico ou pico E) e SRGC_A (telediastólico ou pico A).

4.8.3. Variáveis rotacionais

Com a mesma marcação feita nas imagens de eixo curto, as rotações miocárdicas foram medidas nos níveis da valva mitral e no ápice, seguidas da medida do *twist* do VE nas curvas da diferença instantânea entre estas rotações. (Figura 11).

O comprimento diastólico do VE foi medido do nível do anel mitral ao ápice do VE, na janela apical quatro câmaras, e foi utilizado para dividir o *twist*, resultando na variável torção.¹⁰¹

4.8.4. Variáveis combinadas

Relações entre variáveis também foram analisadas nos sentidos longitudinais e circunferenciais, tanto entre variáveis de *strain rate* (relação S/E, S/A e E/A) quanto combinando variáveis Doppler (pico da onda E do

fluxo transmitral) com picos E e A do *strain rate*.

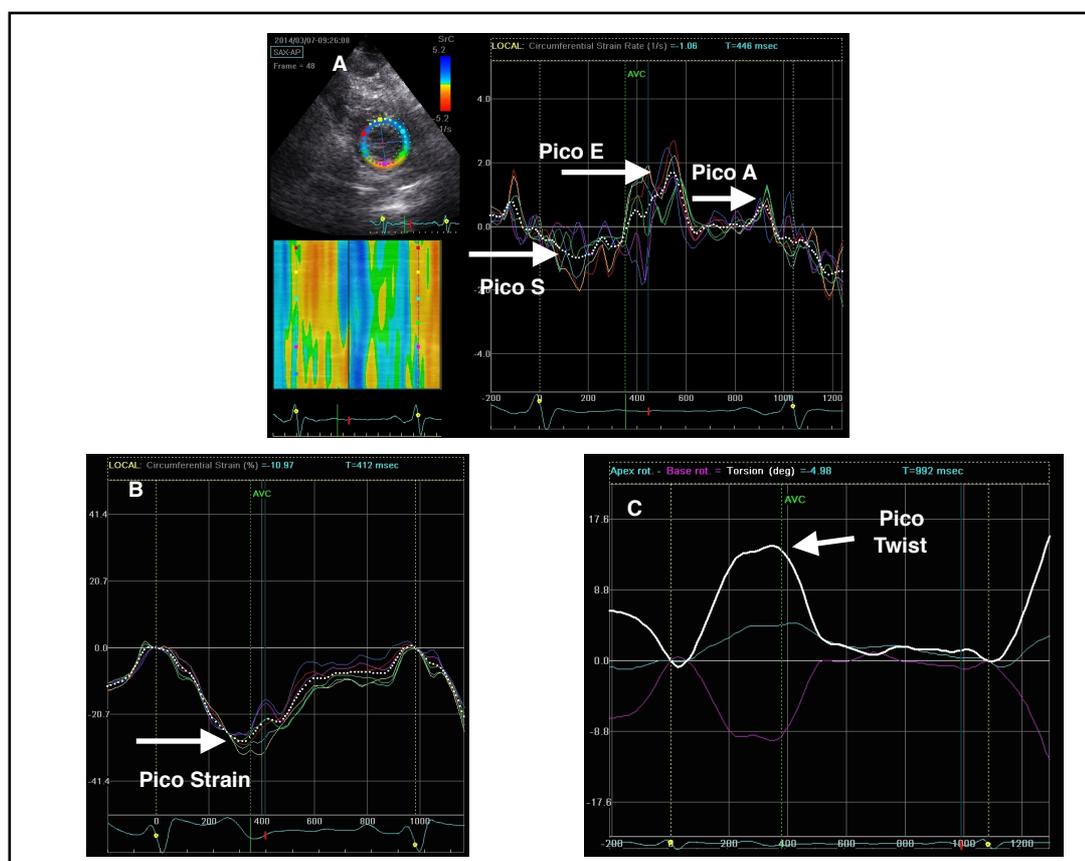


Figura 11 - Obtenção das medidas circunferenciais de *strain*, *strain rate* e do *twist*. As medidas do *strain rate* circunferencial são obtidas em 3 picos (setas): um sistólico e outros dois diastólicos. (A). Exemplo do pico sistólico do *strain* circunferencial medido em um dos corte anatômicos(B). O *twist* é resultado da diferença instantânea entre as rotações apical e basal do VE, que também podem ser medidos no mesmo gráfico (C).

4.9. Análise estatística

As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade pelos testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov e foram expressas em média \pm desvio padrão, quando consideradas normais, e mediana (percentil 25 ao 75), quando consideradas não normais.^{152 153} As variáveis qualitativas foram expressas em valor absoluto e porcentagens. Para variáveis categóricas utilizou-se para análise o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher, e para as variáveis contínuas, o teste de Wilcoxon ou T de Student.¹⁵⁴

Para comparações múltiplas de variáveis com distribuição normal

utilizou-se o teste ANOVA unidirecional, seguida, quando pertinente, do teste (post hoc) de Tukey para identificação da variável diferente.¹⁵⁵ O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar a distribuição entre múltiplos grupos classificados como não normais.

A correlação entre as variáveis foi analisada por meio da composição de matrizes de gráficos de dispersão, seguida pelos estudos de correlação pelo método de Pearson ou Spearman conforme aplicável.¹⁵⁶

Para as variáveis que apresentaram correlação com a PD₂ e diferença entre os grupos, a curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) foi elaborada visando comparação de desempenho destas como teste diagnóstico para elevação da PD₂.¹⁵⁷

Para testar a reprodutibilidade intraobservador e interobservador, foi utilizado o coeficiente de correlação intraclassa (CCI), possibilitando a mensuração da confiabilidade entre as medidas e a variabilidade total atribuída ao objeto medido. As análises de variabilidade interobservador e intraobservador foram realizadas em 15 pacientes aleatoriamente selecionados, considerando apenas as variáveis globais.

O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Os cálculos estatísticos foram feitos com *software IBM SPSS statistics* versão 22.00.

4.10. Aspectos éticos

4.10.1. Consentimento

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Instituição (número de protocolo 4119) com termo de consentimento em

conformidade com suas determinações (Anexo B).

4.10.2. Condições de segurança

O ultrassom é uma técnica que não utiliza radiação e não apresenta efeitos adversos agudos ou crônicos. Não houve interferência na realização da cineangiocoronariografia pela inclusão no estudo, pois os pacientes recrutados já tinham sua indicação determinada previamente. Não houve relatos de intercorrências relacionadas a esta pesquisa.

5. RESULTADOS

No período compreendido entre o início de março de 2014 e o final de julho de 2015, foram avaliados 184 indivíduos encaminhados para cateterismo cardíaco. Foram excluídos 22 (11,96%) por ausência da medida da PD₂, 17 (9,24%) por fração de ejeção reduzida, 8 (4,35%) por janela acústica inadequada, 8 (4,35%) por arritmia cardíaca, 4 (2,17%) por valvopatia de grau maior que discreto e um por cardiomiopatia (0,54%), restando 124 indivíduos. Destes, 81 tiveram doença arterial coronariana confirmada e foram analisados em 2 grupos, com base na pressão diastólica final: grupo A (PD₂ ≤16 mm Hg) com 41 pacientes, e grupo B (PD₂ >16 mm Hg) com 40 pacientes (Tabela 1).

Tabela 1 - Cineangiogramia e manometria

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
Coronárias			
Uniarterial	22 (53,66%)	25 (62,50%)	0,50
Biarterial	11 (26,83%)	8 (20%)	0,60
Triarterial	8 (19,51%)	7 (17,50%)	1
Tronco de coronária esquerda	5 (12,20%)	1 (2,50%)	0,20
Ventrículo esquerdo			
PD ₂ (mm Hg)	12,17 ±3,03	20,45 ±2,96	<0,01*
Alteração da contratilidade na ventriculografia	20 (48,80%)	18 (45%)	0,82
VDF aumentado na ventriculografia	11 (26,80%)	12 (30%)	0,80

Dados expressos em média ±DP ou número (percentual).
*p <0,05
PD₂ = pressão diastólica final, VDF = volume diastólico final,

O cateterismo eletivo foi motivado por exames não invasivos com resultados alterados (cintilografia de perfusão miocárdica, teste ergométrico e ecocardiografia de estresse) em 41 (50,62%) participantes, pela presença de sintomas considerados anginosos ou equivalentes em 19 (23,46%) e SCA pregressa (todos há mais de 30 dias) em 18 (22,22%). Em 3 (3,70%) pacientes não foi possível determinar precisamente a indicação do exame.

Procedimentos coronarianos prévios foram relatados em igual número nos dois grupos, sendo cirurgia de revascularização miocárdica em 7 (17,07%) do grupo A e 7 (17,50%) do grupo B e intervenção coronariana percutânea em 8 (19,51%) do grupo A e 8 (20%) do grupo B.

5.1. Características clínicas

5.1.1. Características globais

A população estudada (n=81) apresentou idade média de 61,09 \pm 8,24 anos, e foi composta de 27 (33,33%) mulheres. A etnia branca foi predominante com 65 (80,25%) indivíduos, seguida de 11 (13,58%) pardos, 4 (4,94%) negros e 1 (1,23%) amarelo.

Antecedentes de hipertensão foram registrados em 70 (86,42%) dos participantes, dislipidemia em 64 (79,01%), diabetes em 33 (40,74%), tabagismo em 18 (22,22%), histórico familiar para DAC precoce ocorreu em 47 (58,02%), sedentarismo em 1 (1,23%) e estresse psicológico em 1 (1,23%).

Quanto a sintomatologia, 21 (25,93%) pacientes relataram dispnéia, todos em classe funcional II. A angina foi relatada por 47 (58,02%)

pacientes, e classificada como típica em 39 (48,15%), com classificação CCS II em 33 (40,74%), e CCS III em 6 (7,41%).

5.1.2. Características clínicas dos grupos

A maioria das características clínicas foi semelhante entre os grupos, exceto pela dispnéia, que foi relatada em maior percentual naqueles com PD₂ elevada, e o IMC, que também foi significativamente maior no mesmo grupo (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
Idade (anos)	60,15 ±8,98	62,05 ±7,50	0,43
Mulheres	12 (29,27%)	15 (37,50%)	0,48
ASC (m ²)	1,81 ±0,19	1,84 ±0,18	0,59
IMC (kg/m ²)	27,87 ±4,01	29,89 ±4,36	0,03*
PA sistólica (mm Hg)	148,29 ±20,32	147,68 ±22,08	0,89
PA diastólica (mm Hg)	82,24 ±11,25	83,65 ±10,93	0,46
FC (bpm)	65,68 ±9,20	67,65 ±13,84	0,81
Fatores de risco			
Hipertensão	35 (85,37%)	35 (87,50%)	1
Dislipidemia	32 (78,05%)	32 (80%)	1
Diabetes	18 (43,90%)	15 (37,50%)	0,65
História familiar positiva para DAC	2 (4,88%)	0	0,49
Tabagismo atual	8 (19,51%)	10 (25%)	0,60
Sedentarismo	0	1 (2,50%)	0,49
Estresse psicológico	0	1 (2,50%)	0,49
Sintomas			
Dispnéia	3 (7,32%)	18 (45%)	<0,01*
Angina	27 (65,85%)	20 (50%)	0,18

Dados expressos em média ±DP ou número (percentual).

*p < 0,05

ASC = área de superfície corporal, BPM = batimentos por minuto, DAC = doença arterial coronária, FC = frequência cardíaca, IMC = índice de massa corporal, PA = pressão arterial, PD₂ = pressão diastólica final

Quanto aos medicamentos de uso contínuo relatados, os grupos foram similares (Tabela 3)

Tabela 3 - Medicamentos de uso contínuo

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
AAS	37 (90,24%)	37 (92,50%)	1
Betabloqueador	32 (78,05%)	27 (67,50%)	0,32
IECA	16 (39,02%)	11 (27,50%)	0,34
BRA	17 (41,46%)	15 (37,50%)	0,82
Bloqueador do canal de Cálcio	9 (21,95%)	10 (25%)	0,79
Nitrato	10 (24,39%)	11 (27,50%)	0,80
Vasodilatador direto	5 (12,20%)	6 (15%)	0,75
Diurético	14 (34,15%)	12 (30%)	0,81
Estatina	30 (73,17%)	30 (75%)	1
Hipoglicemiante oral	13 (31,71%)	12 (30%)	1
Insulina	5 (12,20%)	1 (2,50%)	0,20

Dados expressos em número (percentual).
AAS = ácido acetil salicílico, BRA = bloqueador do receptor da angiotensina, IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina, PD₂ = pressão diastólica final

5.2. Características ecocardiográficas

O volume indexado do AE, a velocidade de onda E, e a relação E/E (média entre septo e parede lateral) foram significativamente aumentados nos pacientes com PD₂ elevada. As demais variáveis ecocardiográficas não apresentaram diferenças significativas na comparação entre os grupos (Tabela 4).

A relação E/e' com valor entre 8 e 13 (zona cinzenta) ocorreu em 45 (55,56%) dos 81 indivíduos, sendo 23 no grupo A e 22 no grupo B.

Tabela 4 - Características ecocardiográficas

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
Volume indexado do AE (mL/m ²)	22,22 ±6,03	26,68 ±8,26	0,04*
Volume diastólico final do VE indexado (mL/m ²)	41,11 ±9,35	42,53 ±10,53	0,23
Volume sistólico final do VE indexado (mL/m ²)	30,76 ±1,34	31,44 ±11,52	0,92
FEVE Simpson (%)	61,68 ±6,69	62,83 ±7,25	0,47
Massa indexada do VE (mg/m ²)	86,66 ±18,07	89,41 ±25,67	0,88
Espessura relativa da parede posterior	0,39 ±0,07	0,38 ±0,06	0,60
Velocidade da onda E (cm/s)	65,02 ±19,96	78,13 ±20,08	0,02*
Relação E/A	0,95 ±0,37	1,00 ±0,34	0,43
TD (ms)	241,17 ±71,16	245,13 ±63,39	0,38
TRIV (ms)	76,17 ±21,22	76,73 ±21,63	0,93
E/e' médio	8,14 ±2,05	11,54 ±2,74	0,03*
PSAP (mm Hg)	18,16 ±8,49	20,75 ±9,09	0,09#
Alteração de contratilidade segmentar	14 (34,10%)	11 (27,50%)	0,63
Escore de contratilidade miocárdica	1,11 ±0,19	1,09 ±0,22	0,63

Dados expressos em média ±DP ou número (percentual).

*p < 0,05

AE = átrio esquerdo, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, PD₂ = pressão diastólica final, PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar, TD = tempo de desaceleração, TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico, VE = ventrículo esquerdo

5.2.1. Análise bidimensional de deformação miocárdica

Os valores das variáveis sistólicas de deformação miocárdica não mostraram diferenças significativas entre grupos com elevação ou não da PD₂ (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis de deformação miocárdica no período sistólico

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
Longitudinais			
Pico S do SGL (%)	-16,70 ±3,36	-17,36 ±4,73	0,47
Pico S do SGL endocárdico (%)	-19,54 ±4,04	-20,14 ±5,34	0,56
Pico S do SGL epicárdico (%)	-14,61 ±2,90	-15,14 ±4,14	0,52
Pico S do SRGL (1/s)	-0,86 ±0,19	-0,86 ±0,23	0,89
Circunferenciais			
Pico S do SGC (%)	-23,17 (-26,35—20,08)	-24,50(-27,35—20,90)	0,38
Pico S do SGC endocárdico (%)	-34,07 (-43,10—30,70)	-35,39 (-41,39—31,22)	0,90
Pico S do SGC epicárdico (%)	-16,63 (-18,66—14,50)	-17,92(-20,40—15,40)	0,34
Pico S do SRGC (1/s)	-1,30 (-1,60—1,10)	-1,32 (-1,48—1,18)	0,75
Rotacionais			
Pico Rotação Ápice (graus)	7,97 ±4,33	7,87 ±4,46	0,92
Pico Rotação base (graus)	-6,19 (-8,80—3,95)	-5,84 (-8,07—3,00)	0,34
Pico Twist (graus)	12,03 (9,80—15,64)	11,17 (8,94—16,20)	0,47
Pico Torção (graus/cm)	1,65 (1,31—2,06)	1,57 (1,20—2,10)	0,42
Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (percentil 25 ao 75) quando apropriado. S = sistólico, SGC = <i>strain</i> global circunferencial, SGL = <i>strain</i> global longitudinal, SRGC = <i>strain rate</i> global circunferencial, SRGC = <i>strain rate</i> global longitudinal, PD ₂ = pressão diastólica final * P < 0,05			

Nas variáveis de deformação miocárdica medidas no período diastólico também não foram constatadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 6 - Variáveis de deformação miocárdica no período diastólico

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
Variáveis Longitudinais			
Pico E do SGL (%)	-11,16 ±2,46	-10,71 ±2,45	0,40
Pico E do SGL subendocárdico (%)	-12,82 ±3,06	-12,05 ±2,98	0,44
Pico E do SGL subepicárdico (%)	-9,88 ±2,15	-9,50 ±2,39	0,45
Pico pré-A do SGL(%)	-6,03 ±1,78	-5,68 ±1,69	0,41
Pico pré-A do SGL subendocárdico (%)	-6,86 ±2,15	-6,43 ±2,05	0,48
Pico pré-A do SGL subepicárdico (%)	-5,05 ±1,55	-4,74 ±1,61	0,46
Pico E do SRGL (1/s)	0,98 (0,75–1,12)	0,89 (0,73–1,30)	0,97
Pico A do SRGL (1/s)	0,88 ±0,29	0,84 ±0,29	0,33
Variáveis Circunferenciais			
Pico E do SGC (%)	-13,47 (-17,03–10,88)	-13,04 (-16,64–9,57)	0,60
Pico E do SGC subendocárdico (%)	-15,11 (-19,44–12,28)	-15,60 (-18,88–11,71)	0,72
Pico E do SGC subepicárdico (%)	-10,01 (-12,36–7,77)	-9,25 (-12,00–7,01)	0,37
Pico pré-A do SGC (%)	-5,47 (-6,80–4,73)	-5,54 (-6,46–4,29)	0,61
Pico pré-A do SGC subendocárdico (%)	-8,56 (-10,68–6,65)	-8,08 (-10,46–6,68)	0,47
Pico pré-A do SGC subepicárdico (%)	-4,01 (-5,07–3,59)	-3,94 (-5,05–3,24)	0,47
Pico E do SRGC (1/s)	1,71 (1,35–2,01)	1,59 (1,21–1,99)	0,42
Pico A do SRGC (1/s)	0,95 (0,70–1,06)	0,82 (0,69–1,03)	0,43

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (percentil 25 ao 75) quando apropriado.
A = pico A (telediastólico), E= pico E (protodiastólico), PD₂ = pressão diastólica final, SGC = *strain* global circunferencial, SGL = *strain* global longitudinal, SRGC = *strain rate* global circunferencial, SRGL = *strain rate* global longitudinal
* P < 0,05.

As variáveis resultantes por meio da razão de parâmetros absolutos da EST foram similares entre os grupos, porém, a relação entre velocidade de onda E ao Doppler transmitral com pico E do SRGC, foi significativamente aumentada nos coronariopatas com elevação da PD₂, em relação àqueles sem elevação da PD₂ (Tabela 7).

Tabela 7 - Variáveis combinadas, relações com variáveis de strain rate

Variável	Grupo A (n=41) PD ₂ ≤16 mm Hg	Grupo B (n=40) PD ₂ >16 mm Hg	p
SRGL _S /SRGLE	-0,86 (-1,15—0,74)	-0,87 (-1,00—0,69)	0,75
SRGL _S /SRGL _A	-0,95 (-1,24—0,77)	-1,01 (-1,15—0,85)	0,17
SRGL _E /SRGL _A	1,04 (0,71—1,58)	1,20 (0,92—1,68)	0,29
SRGC _S /SRGC _E	-0,77 (-0,94—0,68)	-0,81 (-0,93—0,68)	0,74
SRGC _S /SRGC _A	-1,47 (-1,84—1,11)	-1,49 (-1,85—1,30)	0,48
SRGC _E /SRGC _A	1,79 (1,39—2,66)	1,88 (1,43—2,57)	0,90
E/SRGLE (cm)	65,82 (55,15—83,94)	77,09 (63,12—100,32)	0,05 [#]
E/SRGL _A (cm)	68,73 (52,29—113,06)	99,19 (63,63—121,15)	0,05 [#]
E/SRGC _E (cm)	39,07 (31,15—52,41)	46,44 (41,32—53,94)	<0,01 [*]
E/SRGC _A (cm)	68,54 (52,41—110,86)	92,51 (65,39—118,26)	0,06 [#]

Dados expressos em mediana (percentil 25 ao 75).

A = pico A (telediastólico), E= pico E (protodiastólico), S = pico sistólico, SRGC = *strain rate* global circunferencial, SRGC = *strain rate* global longitudinal, PD₂ = pressão diastólica final.

* = P <0,05, # = P entre 0,05 e 0,09.

5.2.2. Análises de correlação

5.2.2.1. Variáveis globais de deformação miocárdica

Nas análise das variáveis globais sistólicas, encontrou-se correlação com a PD₂ somente para o pico sistólico do SGC (rho= -0,19 e p = 0,04). Não foram encontradas correlações significativas entre as demais variáveis de deformação miocárdica globais (sistólicas e diastólicas) e PD₂.

Nas correlações da PD₂ com as variáveis combinadas, a relação E/SRGC_E evidenciou coeficiente de Spearman significativo (rho = 0,43 e p <0,01). Apesar dos valores não mostrarem diferenças significativas entre os grupos, constatou-se correlação com PD₂ para as seguintes relações: E/SRGL_A (rho = 0,28 e p <0,01) e E/SRGC_A (rho = 0,28 e p = 0,01).

5.2.2.2. Demais variáveis ecocardiográficas

Todas as demais variáveis ecocardiográficas também foram correlacionadas com a PD₂ do VE. Foram estatisticamente significativas as seguintes: relação E/e' (rho = 0,56 e p <0,01), velocidade da onda E (rho = 0,40 e p <0,01), relação E/A (rho = 0,19 p = 0,04) e diâmetro do AE (rho = 0,26 e p <0,01).

Gráficos de dispersão foram efetuados para variáveis com maior correlação com a PD₂ do VE (Figura 12).

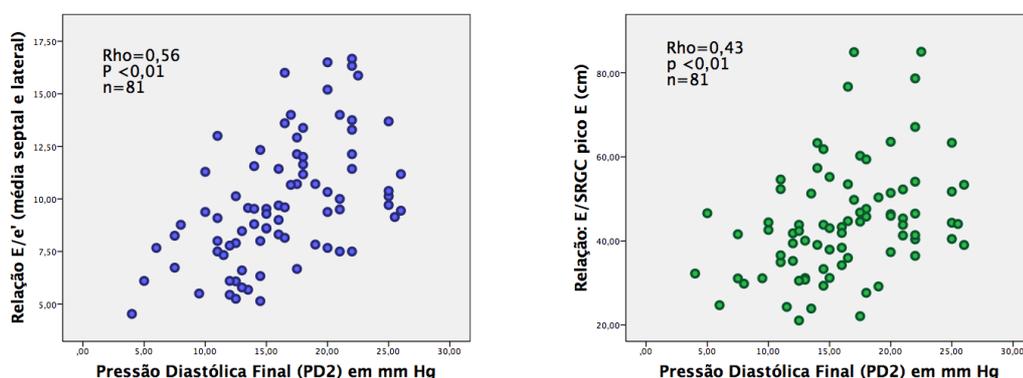


Figura 12 - Gráficos de dispersão (variáveis com correlação significativa em relação à PD₂)
Relação E/E' (pontos azuis) e Relação E/SRGC pico E (pontos verdes)

5.2.3. Curva ROC

Efetuu-se curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) para as variáveis que mostraram diferenças entre os grupos A e B. Considerando como teste positivo aquele que indicasse valor de PD₂ >16 mm Hg, a área sob a curva obtida para a relação E/e' foi de 0,83 e para a relação E/SRGC_E foi de 0,73. Em ambas, o p foi <0,01 (Figura 13).

Como teste diagnóstico para PD₂ do VE elevada, a relação E/SRGC_E com valores de 43,94 teve sensibilidade de 70% e especificidade de 78%. Com o valor 58,38 cm a sensibilidade foi de 22% e a especificidade 95%. De forma análoga, para a relação E/e', o valor 9,70 mostrou sensibilidade de 72% e especificidade de 85%, para diagnóstico de elevação da PD₂ do VE. Com valor 11,6 a sensibilidade foi 45% e a especificidade 95%.

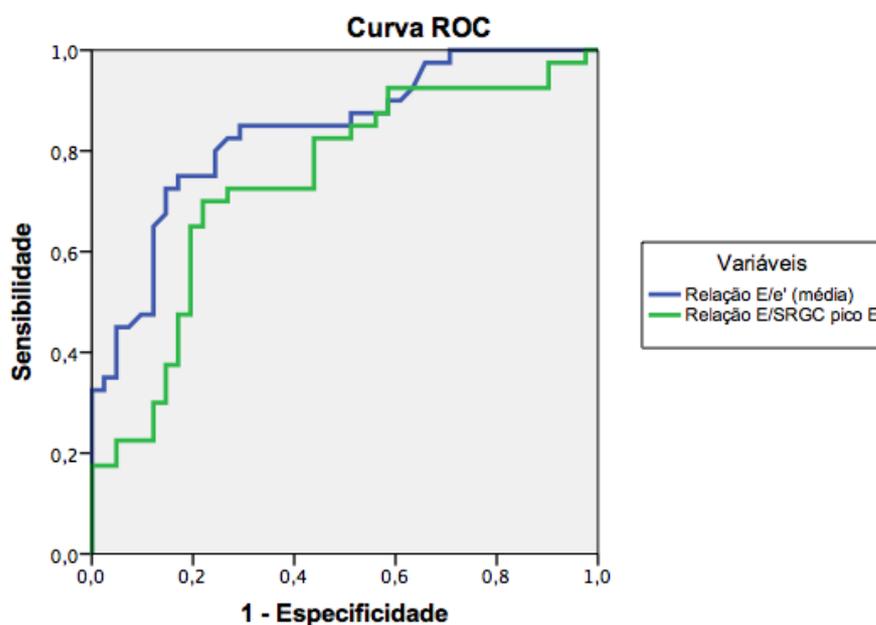


Figura 13 - Gráfico de curvas ROC para as relações E/e' (azul) E/SRGC_E (verde)

5.2.4. Variabilidades intraobservador e interobservador

A análise intraobservador foi feita por meio da repetição das análises com ST em 15 pacientes aleatoriamente selecionados e de forma cega aos resultados iniciais, com 30 dias de diferença. Nessa mesma ocasião, um segundo examinador realizou a avaliação das imagens, nas mesmas condições do primeiro examinador, tornando possível determinar a variabilidade interobservador.

Utilizou-se o CCI para mensuração da confiabilidade entre as medidas, estimando-se a grandeza da proporção da variabilidade total atribuída ao objeto medido (Tabela 8).

Tabela 8 - Variabilidade intraobservador e interobservador

Variável	Intraobservador CCI (IC 95%)	Interobservador CCI (IC 95%)
SGL	0,99 (0,99–0,99)	0,99 (0,99–0,99)
Pico E SGL	0,91 (0,77–0,97)	0,85 (0,63–0,94)
Pico pré-A do SGL	0,97 (0,93–0,99)	0,95 (0,88–0,98)
Pico S do SRGL	0,99 (0,97–0,99)	0,98 (0,95–0,99)
Pico E do SRGL	0,98 (0,95–0,99)	0,97 (0,92–0,99)
Pico A do SRGL	0,99 (0,99–1)	0,99 (0,95–0,99)
SGC	0,99 (0,97–0,99)	0,95 (0,88–0,98)
Pico E SGC	0,94 (0,84–0,98)	0,87 (0,68–0,88)
Pico pré-A do SGC	0,99 (0,97–0,99)	0,98 (0,94–0,99)
Pico S do SRGC	0,98 (0,96–0,99)	0,97 (0,94–0,99)
Pico E do SRC	0,98 (0,95–0,99)	0,96 (0,91–0,98)
Pico A do SRGC	0,99 (0,98–0,99)	0,99 (0,97–0,99)
Twist	0,99 (0,99–0,99)	0,99 (0,98–0,99)
Torsão	0,99 (0,99–0,99)	0,99 (0,98–0,99)

A = pico A (telediastólico), E= pico E (protodiastólico), SGC = *strain* global circunferencial, SGL = *strain* global longitudinal, SRGC = *strain rate* global circunferencial, SRGC = *strain rate* global longitudinal, PD₂ = pressão diastólica final.

6. DISCUSSÃO

A aterosclerose é doença prevalente e sua manifestação coronariana importante por ser etiologia de cardiopatias potencialmente graves. Os coronariopatas com FEVE preservada apresentam variadas manifestações clínicas, dentre as crônicas destacam-se sintomas como dispnéia e angina, isolados ou em diferentes graus de associações.

A ecocardiografia é um importante método de avaliação da função ventricular em coronariopatas, entretanto, naqueles com FEVE preservada existem limitações, particularmente em relação à função diastólica. Destaca-se a relação E/e' , que apesar de amplamente utilizada, limita seu melhor desempenho aos ventrículos dilatados.

Com o crescimento da importância da ICFEP, a busca por métodos adicionais à análise convencional da função diastólica estendeu-se às modernas técnicas de avaliação ecocardiográfica, em especial o *speckle-tracking* bidimensional. Este é o primeiro estudo que avalia esta ferramenta em população de coronariopatas crônicos com FEVE preservada, em relação à determinação da PD_2 de forma invasiva, e em comparação com as técnicas tradicionais baseadas no princípio Doppler.

Demonstrou-se que, em pacientes coronarianos com FEVE preservada, a relação $E/SRGC_E$ é capaz de identificar elevação da PD_2 do VE, entretanto, com menor desempenho que a relação E/e' .

Estes achados não apenas contribuem para agregar uma nova ferramenta de avaliação da função diastólica ao grupo de instrumentos

atuais ($E/SRGC_E$), como reforça a recomendação de uso de uma relação amplamente utilizada e disponível (E/e').

6.1. Cineangiocoronariografia

Do ponto de vista angiográfico, não foi possível identificar justificativa para a elevação da PD_2 do VE em parte dos pacientes estudados, pois não houve diferenças em relação ao número de vasos acometidos e localização das lesões, tampouco em suas repercussões no volume diastólico final e na contratilidade.

Duas pesquisas prévias semelhantes possuem percentual de coronariopatas de 62% a 69%, similar também entre os indivíduos com pressões de enchimento elevadas ou não (avaliados pela medida invasiva da pressão pré-A do VE).^{116, 117} No presente estudo, apesar de serem comparados somente coronarianos, não houve diferença significativa do grau de coronariopatia. Portanto, a elevação da PD_2 parece ser resultante de outros fatores, provavelmente relacionados aos fatores de risco.

6.2. Características clínicas

A população estudada foi composta por dois grupos similares em relação aos fatores de risco cardiovascular e uso de medicamentos. O IMC foi excessão, com média maior no grupo com elevação da PD_2 do VE. Portanto, esta parece ser uma população homogênea, sem polarização de características clínicas que sejam notórias influências na PD_2 do VE.

O fato de serem todos coronariopatas é consistente com o elevado percentual de fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes, bem como justifica a sintomatologia, particularmente

a similar ocorrência de angina entre os grupos. Conforme esperado, a dispnéia ocorreu em maior percentual nos indivíduos do grupo com PD₂ do VE elevadas.

6.3. Características ecocardiográficas

A maioria das características ecocardiográficas foi semelhante entre os grupos. A FEVE média esteve acima de 60%, similar ao encontrado em pesquisas análogas e com mesma forma de recrutamento, provavelmente por também considerarem a FEVE >50% como normal.^{117,129} Entretanto, a comparação de resultados com estudos similares, mas que incluíram indivíduos com FEVE reduzida, deve ser cautelosa.^{115, 116}

A média do volume do átrio esquerdo indexado pela ASC foi maior nos indivíduos com PD₂ do VE elevada, isto sugere uma característica crônica desta elevação nestes pacientes, fato a ser considerado na suposição etiológica.¹⁵⁸ A estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar foi numericamente maior também nesse grupo, embora não tenha atingido significância estatística. A massa miocárdica do VE indexada pela ASC não mostrou diferença entre os grupos, isto provavelmente é reflexo da similaridade entre as características clínicas, como hipertensão arterial e uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Quanto aos parâmetros Doppler relacionados à valva mitral, as médias da relação E/A foram próximas dos valores normais. Entretanto é conhecida a dependência do fluxo transmitral às mudanças de pré-carga, e particularmente nesta população, as limitações do método.^{78, 131} O mesmo se aplica ao TD e ao TRIV, que estiveram respectivamente nos limites

superior e inferior da normalidade, mas sem diferenças significativas entre os grupos.

A relação E/e' (com e' resultado da média entre parede septal e lateral) foi diferente entre os grupos. Entretanto, esperavam-se valores maiores que 11,54 no grupo B, pois 13 é o valor mínimo recomendado para determinação de elevação da PD_2 em ventrículos com FE preservada, conforme a última diretriz de avaliação da função diastólica do VE.^{75, 159}

Estudos prévios avaliaram de forma similar a utilidade da relação E/e' na determinação da elevação das pressões de enchimento, seja em comparação com cateterismo direito (por meio da POAP) ou pelo cateterismo esquerdo (com medidas pré-A e PD_2). Entretanto, nenhum destes foi direcionado à coronariopatas crônicos com FEVE preservada.^{97, 98, 99} Portanto, os valores encontrados no presente estudo podem ser os mais adequados para esta população.

Para todos os pacientes foi efetuado o índice dos escores de contratilidade miocárdica, que fornece um parâmetro quantitativo derivado das alterações qualitativas de contratilidade visualizadas em imagens bidimensionais.¹⁶⁰ Corações sem disfunção segmentar possuem índice igual a um, que aumenta quanto mais intensas e extensas as alterações.¹⁶¹ Isto possibilitou a comparação dos grupos, tanto pela intensidade, quanto pela frequência das alterações contráteis.

Entretanto, a contratilidade segmentar não foi diferente entre os grupos. Isto é consistente com as semelhanças entre o grau de acometimento coronariano e sugere que a causa da elevação da PD_2 não

seja detectada pelas análises ecocardiográficas convencionais da função sistólica. A resposta a isto provavelmente está nos resultados referentes às análises de deformação.

De fato, a literatura possui evidências suficientes a favor da existência de acometimento miocárdico não detectável à inspeção visual, de forma que, mesmo com a FEVE preservada, a disfunção sistólica está presente, podendo levar à aumento das pressões de enchimento e desenvolvimento de ICFEP.^{118, 119, 120, 121}

6.3.1. Deformação miocárdica longitudinal

No presente estudo, as variáveis de deformação longitudinais não foram diferentes entre os grupos A e B, isto provavelmente porque em ambos a função sistólica está no limite inferior da normalidade, apesar da FEVE preservada. De forma geral, esperam-se valores de SGL próximos de -20% em indivíduos normais.¹⁴¹ Valores que variam de -21,5% a -21,3% são relatados com aplicativos do mesmo provedor utilizado neste estudo.¹⁶²

Pelo fato da elevação da PD₂ do VE comumente representar maior disfunção diastólica e até sistólica, seria esperada redução relativa no valor modular do SGL no grupo B. Entretanto isto não aconteceu, provavelmente porque existe disfunção sistólica em grau similar nos dois grupos, representada pelos valores de SGL limítrofes. O mesmo ocorreu para o SRGL, que na média de seus picos sistólicos e também diastólicos (E e A) foi similar entre os grupos, mas com valores modulares menores que os das referências de normalidade disponíveis, respectivamente (em s⁻¹): -1,10 ±0,01, 1,55 ±0,01 e 1,02 ±0,01.¹⁶³

O acometimento das fibras subendocárdicas é um fenômeno precoce em relação ao desenvolvimento de ICFEP, pois esta camada é mais suscetível aos efeitos da fibrose intersticial, e seu acometimento inicial leva ao prejuízo do SGL com preservação do strain circunferencial.¹⁶⁴ Entretanto, no presente estudo, o SGL subendocárdico não mostrou diferença entre os grupos, em nenhuma das formas de avaliação (pico sistólico ou nas medidas diastólicas), o mesmo ocorreu para a camada subepicárdica. Isto provavelmente tem explicação similar à que foi atribuída aos achados do SGL, embora a análise de deformação restrita a camadas do miocárdio não disponha de referências de normalidade bem estabelecidas, por ser uma forma de avaliação desenvolvida mais recentemente.

6.3.2. Deformação miocárdica circunferencial

As análises isoladas das variáveis de deformação circunferencial também não mostraram diferenças entre os grupos, entretanto, os valores modulares de SGC foram normais e até acima da média, quando comparados com as referências de normalidade disponíveis ($-22,2 \pm 3,3\%$), ao contrário do inferido em relação ao SGL.¹⁶²

Estes achados sugerem que SGC pode estar preservado, mesmo nos indivíduos com aumento da PD₂ do VE, e isto poderia estar relacionado com mistura a de características dos pacientes que compõe cada grupo, não diferenciáveis de um ponto de vista "macroscópico".

O estudo de Phan et al.¹²⁹, publicado em 2009, favorece a suposição de aumento do SGC, pois relata aumento modular de todas as variáveis circunferenciais (sistólicas e diastólicas) em pacientes com diagnóstico de

ICFEP. De fato, o valor médio do SGC naqueles com ICFEP (-24,7%) é similar à mediana encontrada no grupo B de nosso estudo. Nos indivíduos considerados normais, Phan et al.¹²⁹ relatam média de -17,6%, consideravelmente menor que o encontrado em qualquer um dos grupos do presente estudo.

De forma oposta, em um relevante trabalho publicado em 2014, Kraigher-Krainer et al.¹⁶⁵ demonstram que hipertensos assintomáticos e portadores de ICFEP possuem módulo do SGL reduzido em relação aos controles normais, entretanto o SGC tem módulo aumentado em hipertensos assintomáticos e reduzido em pacientes com ICFEP. Isto ressalta um aspecto progressivo, no qual o prejuízo da deformação circunferencial distinguiria os sintomáticos.

Comparativamente a estes estudos, seria prevista alguma alteração do *strain* circunferencial no grupo B (para mais ou para menos), que possui percentual maior de pacientes com dispnéia (45% vs 7,32%), mas isto pode não ter sido suficiente para produzir o efeito esperado, pois estes estudos compararam grupos compostos somente de sintomáticos (ICFEP) com controles totalmente assintomáticos.

A mescla de prováveis efeitos opostos poderia ser a causa da ausência de diferença entre as deformações circunferenciais no presente estudo. É importante salientar que não foram feitas medidas invasivas da PD₂ do VE (método padrão ouro) em nenhuma das publicações divergentes citadas, apesar de supostamente, e provavelmente, estarem altas naqueles com ICFEP. Ademais, o estudo de Kraigher-Krainer et al.¹⁶⁵ incluiu alguns

pacientes com FEVE <50%, o que logicamente reduziria a média destas deformações e influenciaria nos resultados.

6.3.3. Rotação miocárdica

De forma similar ao comportamento do SGC na população estudada, os grupos não foram diferentes em relação às rotações apicais, basais, *twist* e torção.

A função subendocárdica é alterada em pacientes com ICFEP, porém é o torque subepicárdico que possui papel dominante na determinação do *twist*, sendo esta a provável explicação para valores normais ou aumentados nestes pacientes. De forma diversa, na ICFER a parede miocárdica média e subepicárdica são comumente afetadas por modificações patológicas, prejudicando assim o *twist* do VE.¹⁶⁶

Wang et al.¹⁶⁷ publicaram em 2007 um trabalho que comparou o *twist* e *twist rate* sistólicos e diastólicos com a análise invasiva da PD₂ do VE em 67 indivíduos divididos em 3 grupos: controles normais, ICFEP e ICFER. Os resultados são consistentes com o conceito da preservação de *twist* e *twist rate* naqueles com ICFEP, sendo significativamente reduzidos somente nos pacientes com ICFER.

Park et al.¹⁶⁸ demonstram que não somente ocorre a preservação do *twist* e *untwist* na ICFEP, bem como aumentam na disfunção diastólica discreta (relaxamento anormal), retornando aos valores normais nos estágios avançados (aumento das pressões de enchimento).

Com estas evidências pode-se supor que a preservação (ou aumento) do *twist* e da torção ocorrem como mecanismo compensatório às

alterações da função longitudinal do miocárdio, da mesma forma que as deformações miocárdicas circunferenciais. Isto é congruente entre os grupos do presente estudo. Os valores encontrados nestas variáveis são próximos dos relatados em pacientes com FEVE preservada nos estudos com desenho e população semelhante.¹²¹

6.3.4. Variáveis combinadas

A relação $E/SRGC_E$ foi significativamente maior no grupo com PD_2 do VE elevada e ao mesmo tempo teve correlação significativa com a medida invasiva da PD_2 do VE.

Há diferenças em relação a trabalhos similares, que também utilizaram relações compostas por velocidades da onda E divididas por medidas diastólicas de *strain* e *strain rate* bidimensionais. Destacam-se Dokainish et al.¹¹⁶ que descrevem a forma de proceder às medidas diastólicas nas curvas de *strain*, com base nas aferições do tempo do início do QRS aos picos do fluxo transmitral. Entretanto, os autores utilizam somente variáveis de deformação longitudinais e sua correlação com a pressão de enchimento do VE pela medida Pré-A, que foi superior à relação E/e' , pode ter sido magnificada pela diferença de FEVE, significativamente menor no grupo com Pré-A do VE elevada (41% vs 55%). Em nosso estudo, os índices compostos com SRGL (picos E e A) não mostraram diferença entre os grupos A e B (significância limítrofe), entretanto o índice $E/SRGL_A$ correlacionou-se com a medida invasiva da PD_2 do VE, ainda que relativamente pouco.

Wang et al.¹¹⁵ também publicaram o estudo de relações compostas

com velocidade da onda E ao Doppler dividida pelo SRGL medido no TRIV, e demonstraram superioridade, frente à relação E/e' , na determinação de elevação da POAP.

No presente estudo, comparou-se a relação $E/SRGC_E$ com a E/e' por meio da construção da curva ROC, mas de forma diversa dos outros estudos citados, a área sob a curva não foi superior para a variável com *strain rate*.

6.4. Causas de elevação da pressão diastólica final

As elevações das pressões de enchimento são a principal consequência fisiológica da disfunção diastólica e determinadas pelo enchimento e propriedades passivas das paredes do VE, que por sua vez podem ser moduladas pelo relaxamento incompleto e variações do tono miocárdico.¹⁶⁹ Em indivíduos com FEVE preservada, as principais causas são: idade avançada¹⁷⁰, elevação da FC¹⁷¹, hipertensão arterial¹⁷², diabetes¹⁷³, obesidade¹⁷⁴, infiltração miocárdica (ex.: amiloidose)¹⁷⁵, cardiomiopatia hipertrófica^{176, 177}, constrição pericárdica¹⁷⁸, valvopatias¹⁷⁹ e insuficiência coronariana.^{30, 180}

Não foi possível diferenciar uma causa explícita para a PD_2 elevada, uma vez que a média de idade, as variáveis fisiológicas (PA e FC) e a ocorrência de fatores de risco cardiovascular, não foram diferentes entre os grupos. Tampouco encontrou-se alguma justificativa em relação ao grau de coronariopatia (avaliado por método padrão ouro) e sua repercussão na contratilidade miocárdica (ao ecocardiograma convencional).

Na população estudada não estavam incluídas doenças como

cardiomiopatias (infiltrativas ou não), restrição pericárdica e valvopatias. Portanto, determinar a causa da elevação da PD₂ do VE tornou-se uma tarefa desafiadora e sua explicação restou aos fenômenos menos evidentes e pouco detectáveis por métodos convencionais, mas que comumente resultam no aumento da rigidez miocárdica.

Episódios de isquemia produzem mudanças no relaxamento ventricular e nas pressões de enchimento, podendo ser permanentes ou transitórias, sem necessariamente alterarem a função sistólica. Estas anormalidades podem persistir por longos períodos, e sua maior ocorrência em períodos remotos não refletiria na clínica atual informada.³⁰ Isto em parte poderia explicar as diferenças da PD₂ do VE entre os grupos.

A relação da obesidade com disfunção diastólica é bem estabelecida, independentemente da massa ventricular, da doença coronariana e dos demais fatores de risco associados.¹⁸¹ A massa corporal foi maior no grupo com PD₂ do VE elevada, quando medida pelo IMC. Entretanto, a magnitude desta diferença é pequena e insuficiente como justificativa isolada, portanto recorreu-se aos demais fatores de risco cardiovascular na busca de explicações mais consistentes.

Diabetes é causa bem estabelecida de fibrose miocárdica, que culmina com elevação da PD₂ por consequência da disfunção diastólica.¹⁸²
¹⁸³ No presente estudo não houve avaliação da glicemia média e dos demais parâmetros relacionados à qualidade do controle do diabetes. Portanto, o grupo B pode ter sido composto por diabéticos com piores controles da doença, aspecto este não detectável pela avaliação clínica, mas que

justificaria, ainda que parcialmente, as causas da elevação da PD₂ nestes pacientes. O mesmo raciocínio pode ser estendido, em menor grau, para a hipertensão arterial sistêmica.

No presente estudo, apesar de não haver qualquer tipo de avaliação histológica, os pacientes com PD₂ elevada provavelmente possuem mais fibrose intersticial e mudança desfavorável das titinas, culminando em aumento do coeficiente de rigidez miocárdica e prejuízos no recolhimento elástico e na sucção ventricular.¹⁸⁴

6.5. Limitações do estudo

O estudo foi conduzido com a inclusão de pacientes de um único centro terciário de cardiologia, o que pode ter influência na gravidade da população selecionada, e conseqüentemente nas variáveis analisadas.

A população não foi selecionada com base em sintomas, mas sim no contexto de indicações eletivas de cineangiocoronariografia. Conseqüentemente, a maioria não relatou dispnéia (próximo de 75% da população) e o sintoma mais frequente foi angina (pouco mais da metade). Portanto, os dados podem ter limitações comparativas, frente a estudos com recrutamento exclusivo pela sintomatologia e voltados à pacientes com ICFEP. Isto deve ser levado em consideração quanto a aplicabilidade dos resultados.

A complementação com exames laboratoriais potencialmente contribuiria para melhor determinação das causas de elevação da PD₂ do VE em grupos tão parecidos. A exemplo das dosagens de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, que seriam úteis para diagnosticar e graduar a

exposição prévia à níveis glicêmicos elevados. Outro exemplo é a dosagem plasmática de peptídeos pró-colageno, que são biomarcadores de fibrose miocárdica e poderiam contribuir para corroborar a presença e graduar a intensidade de processo fibrótico do miocárdio.¹⁸⁵ Portanto futuros estudos similares devem levar isto em consideração.

A realização e interpretação dos exames ecocardiográficos por um único observador poderia constituir uma limitação maior, porém as variabilidades interobservador e intraobservador foram pequenas nas variáveis significativas. Ademais, as variáveis analisadas são quantitativas e suas medidas seguem as recomendações internacionais.

Controles normais poderiam contribuir na melhor caracterização do comportamento das variáveis de deformação em relação à PD₂ do VE. Entretanto, a indicação de exame arterial invasivo sem quaisquer evidências de doença ou fatores de risco, é questionável do ponto de vista ético. Portanto, os participantes do grupo A não devem ser interpretados como “grupo normal” e sim como coronariopatas crônicos com PD₂ do VE ≤ 16 mm Hg.

7. CONCLUSÃO

Os dados deste estudo permitem concluir que a relação $E/SRGC_E$ é capaz de identificar elevação da PD_2 do VE em coronariopatas com FEVE preservada, com menor desempenho que a relação E/e' .

8. ANEXOS

Anexo A - Formulário do estudo

CEP-IDPC nº 4119

Ficha nº: _____ Iniciais: _____ Exames: ___/___/___ Registro: _____

Formulário de Registro do Estudo (CEP 4119)

ETAPA 1 - Informações gerais e dados clínicos [TCLE Aceito: () SIM () NÃO]

Nome: _____ Idade: _____ D/N: ___/___/___ Sexo: () M () F
 Etnia: () Branco () Pardo () Negro () Amarelo Telefone: () _____ email: _____

Antropometria: Peso: _____ Kg Altura: _____ m PA: _____ mm H FC _____ BPM

Fatores de Risco para DAC: SIM NÃO

() HAS () Tabagismo () Alcoolismo () RM _____
 () DLP () HF+DAC Precoce () Estresse () ATC _____
 () DM () Sedentarismo () DAC conhecida () Outros: _____

Outras comorbidades SIM NÃO [Se SIM qual? () DPOC () IRC dialítica () Outra: _____]

Sintomas: SIM NÃO

Dispneia: SIM NÃO () CF-I () CF-II () CF-III () CF-IV
 Angina: SIM NÃO () CCS-I () CCS-II () CCS-III () CCS-IV [() típica () atípica]
 Outros: SIM NÃO () Astenia () outros: _____

Medicamentos em uso: SIM NÃO

() Antiplaquetário () Bloq canal Ca⁺⁺ () Estatina () Outro: _____
 () Betabloqueador () Nitratos () Hipoglic. orais
 () IECA () Vasodilat. direto () Digoxina
 () BRA () Diurético () Insulina

Indicação do cateterismo:

() Esclarecimento dos sintomas
 () Prova isquêmica positiva [Qual? () TE, () CPM, () ECOSTRESSE () AngioTC]
 () Após SCA [Quando? () < 1 semana () < 3m, () > 3m]
 () Não identificável ou outra [Outra qual? _____]

Há critérios que IMPEÇAM inclusão? SIM NÃO (se SIM → finalizado)

() < 18 anos () Preparo renal () MP, CDI ou RESSINC
 () Não realizará cateterismo () Faz diálise () Ritmo não sinusal.
 () Negou TCLE () Cir. cardíaca valvar prévia

ETAPA 2 - Ecocardiografia sob monitorização eletrocardiográfica e cateterismo

- Há algum dos critérios de exclusão abaixo? SIM NÃO (se SIM → finalizado)

() Arritmia cardíaca () Pericardiopatas () Ausência de medida da PD2
 () FEVE < 50% () Valvopatia > que discreto () Janela acústica inadequada
 () Cardiopatia congênita () CIV pós-infarto
 () Miocardiopatas () Não realização do cate.

- Coleta das imagens conforme protocolo do estudo SIM NÃO

Cine bidimensional:

Janela Paraesternal () Eixo longo () Eixo Curto Mitral () Eixo Curto Papilar () Eixo Curto Apical.
 Janela Apical: () A4C () A5C () A2C () A3C () Apical Transverso.

Estáticos Doppler:

Janela Apical: () Ao PW+CW () Mi PW+CW () Tric CW () VPSD PW () TDI septo+lateral

- Gravação modo "CD/DVD Archive" SIM NÃO

- Cateterismo PD2 (registro adequado das pressões do VE ?) SIM NÃO

(escala de 50 mm Hg, varredura 25 mm/s, pausa expiratória, 10 batimentos)

- Laudo do cate Impresso e anexado SIM NÃO

CEP-IDPC nº 4119

Ficha nº: _____ Iniciais: _____ Exames: ___/___/___ Registro: _____

ETAPA 3 - Offline (cateterismo) SIM NÃO**- Resultado da coronariografia conforme relatório:**

Artéria Coronária Esquerda

Tronco: () Sem lesão () < 50% () > 50%

Ramo Descendente Anterior: () Sem lesão () < 50% () 50-70% () > 70% () OT

Ramo Circunflexa: () Sem lesão () < 50% () 50-70% () > 70% () OT

Coronária Direita: () Sem lesão () < 50% () 50-70% () > 70% () OT

Circulação colateral: () presente () ausente

Ventrículo Esquerdo: VDF aumentado SIM NÃO Contratilidade alterada SIM NÃO**Conclusão: Há DAC significativa?** SIM NÃO**- Medidas nos traçados (cega - outro investigador - nome: _____)**

Medidas da PD2: _____ mmHg

Medidas Pré-A: _____ mmHg

ETAPA 4 (Análise offline das Imagens Ecocardiográficas) SIM NÃO**ETAPA 5 (Dados Planilhados?)** SIM NÃO

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido



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



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: AVALIAÇÃO DA PRESSÃO DIASTÓLICA FINAL DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CORONARIANA E FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA: CORRELAÇÃO DAS NOVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS DE ANÁLISE DA DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA COM AS MEDIDAS INVASIVAS.

CENTRO: Seções de Ecocardiografia e Hemodinâmica

INVESTIGADOR: Antonio Amador Calvilho Júnior

NÚMERO DO(A) PACIENTE: _____

INICIAIS DO(A) PACIENTE: _____

OBJETIVO DESTE ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque queremos avaliar a musculatura do seu coração (chamada de miocárdio) por meio da ecocardiografia, obtendo dados que possam ser comparados com alguns dos valores que serão obtidos durante o cateterismo que você será realizar neste serviço.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você aceite participar deste estudo, realizaremos um exame de ecocardiografia que será gravado e analisado em um software de computador.

RISCOS E DESCONFORTOS

Trata-se de ecocardiografia transtorácica (parecido com um ultrassom comum só que feito no tórax), que não necessita de preparo, tampouco gera algum risco de saúde. Não influirá nos resultados do cateterismo ao qual você será submetido.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

O estudo em questão proporciona uma coleta de dados pelo ecocardiograma, que permitirá avaliar a função diastólica do seu coração (capacidade da musculatura do coração relaxar após uma contração) e poderá complementar sua avaliação.

CONFIDENCIALIDADE

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

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando o seu dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um

Avaliação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência coronariana e fração de ejeção preservada: correlação das novas técnicas ecocardiográficas de análise da deformação miocárdica com as medidas invasivas.

05/01/2015

Página 1 de 2

D. Pazzanese
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia
Comitê de Ética em Pesquisa
Av. Dr. Dante Pazzanese, 500 - 6º andar - Torre
Ibirapuera - 04012-909 - São Paulo

9. REFERÊNCIAS

- ¹ Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, Poe C, Hart M. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:S1–S49.
- ² Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR Jr, Longstrup S, McGhie DV, Ralston J, Sacco RL, Stam H, Taubert K, Wood DA, Zoghbi WA. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2343–8.
- ³ Brasil. Ministério da saúde. Saúde Brasil 2009: uma análise da situação e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/SAUDE_BRASIL_2009_COLETIVA.pdf [acesso em 01 mar 2012].
- ⁴ Brasil. Ministério da Saúde. Datasus [página de internet]. Indicadores de saúde. Mortalidade proporcional por grupos de causas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> [acesso em 30 out 2014].
- ⁵ Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders: 1992; p.393–418.
- ⁶ Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. *Heart*. 2009;95:181–9.
- ⁷ Roscani MG, Matsubara LS, Matsubara BB. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94:652–60.
- ⁸ McMurray JVM, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber Lars, Lip GYH, Maggioni AP, Parkomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade TP, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
- ⁹ Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, Amuchestegui M, Sostman HD, Berger HJ, Zaret BL. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:1032–6.

-
- ¹⁰ Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol*. 1984;54:778–82.
- ¹¹ Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition?. *Heart*. 2002;87:121–5.
- ¹² Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction?. *Heart*. 2002;87:29–31.
- ¹³ Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007; 93:155–8.
- ¹⁴ Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118–21.
- ¹⁵ Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure?[editorial]. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1519–22.
- ¹⁶ 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;355:251–9.
- ¹⁷ Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92:1259–64.
- ¹⁸ Liao L, Jollis JG, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP, Mark DB, Schulman KA, Gottdiener JS. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Intern Med*. 2006;166:112–8.
- ¹⁹ Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–9.
- ²⁰ Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC, for the Adhere Scientific Advisory Committee Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76–84.
- ²¹ Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MB, Rosa ML, Ribeiro ML, Abdalah R, Garcia JL, Mesquita ET. Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada e com Disfunção Sistólica na Comunidade. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:132–7.

-
- ²² Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1510–8.
- ²³ 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;355:251–9.
- ²⁴ Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, Mesquita ET, Vilas Boas F, Cruz F, Ramires F, Villacorta Junior H, Souza Neto JD, Rossi Neto JM, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Moreira LF, Rohde LEP, Montera MW, Simões MV, Moreira MC, Clausell N, Bestetti R, Mourilhe-Rocha R, Mangini S, Rassi S, Ayub-Ferreira SM, Martins SM, Bordignon S, Issa VS. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:1–33.
- ²⁵ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289:194–202.
- ²⁶ Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2002;105:1928–33.
- ²⁷ Hadano Y, Murata K, Yamamoto T, Kunichika H, Matsumoto T, Akagawa E, Sato T, Tanaka T, Nose Y, Tanaka N, Matsuzaki M. Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2006;97:1025–8.
- ²⁸ Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: Influence of left ventricular systolic function: The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002;137:631–39.
- ²⁹ Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1628–37.
- ³⁰ Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM, Rosing DR, Lipson LC, Leon MB, Epstein SE. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation*. 1981;64:315–23.

-
- ³¹ Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:377–82.
- ³² Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum?. *Circulation*. 2011;123:2006–13.
- ³³ Quiñones MA, Zile MR, Massie BM, Kass DA; Participants of the Dartmouth Diastole Discourses. Chronic heart failure: a report from the Dartmouth Diastole Discourses. *Congest Heart Fail*. 2006;12:162–5.
- ³⁴ Bronzwaer JG, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome?. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6:281–6.
- ³⁵ Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee S. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105:1195–201.
- ³⁶ De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011;123:1996–2004.
- ³⁷ Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105:1503–8.
- ³⁸ Zile MR, Baicu CF, Gaash WH. Diastolic Heart Failure: Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–9.
- ³⁹ Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res*. 2004;64:24–31.
- ⁴⁰ Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670–9.
- ⁴¹ Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverria T, Diez J. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension*. 2010;55:1418–24.
- ⁴² Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:774–81.

-
- ⁴³ Bang ML, Centner T, Fornoff F, Geach AJ, Gotthardt M, McNabb M, Witt CC, Labeit D, Gregorio CC, Granzier H, Labeit S. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res*. 2001;89:1065–72.
- ⁴⁴ Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, Neagoe C, Kulke M, Gwathmey JK, del Monte F, Hajjar RJ, Linke WA. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res*. 2004;95:708–16.
- ⁴⁵ Neagoe C, Kulke M, del Monte F, Gwathmey JK, de Tombe PP, Hajjar RJ, Linke WA. Titin isoform switch in ischemic human heart disease. *Circulation*. 2002;106:1333–41.
- ⁴⁶ Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Edes I, Gavina C, Leite-Moreira AF, Bronzwaer JG, Papp Z, van der Velden J, Stienen GJ, Paulus WJ. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009;104:780–6.
- ⁴⁷ Grützner A, Garcia-Manyes S, Kötter S, Badilla CL, Fernandez JM, Linke WA. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J*. 2009;97:825–34.
- ⁴⁸ Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA*. 1994;271:1276–80.
- ⁴⁹ Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*. 2000;321:215–9.
- ⁵⁰ Grossman W, McLaurin LP. Diastolic properties of the left ventricle. *Ann Intern Med*. 1976;84:316–26.
- ⁵¹ Brutsaert DL. Nonuniformity: a physiologic modulator of contraction and relaxation of the normal heart. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:341–8.
- ⁵² Brutsaert DL, Housmans PR, Goethals MA. Dual control of relaxation: its role in the ventricular function in the mammalian heart. *Circ Res*. 1980;47:637–52.
- ⁵³ Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev*. 1989;69:1228–315.
- ⁵⁴ Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation*. 1984;69:190–6.

-
- ⁵⁵ Courtois M, Kovács SJ Jr, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation: importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. *Circulation*. 1988;78:661–71.
- ⁵⁶ Tyberg JV, Keon WJ, Sonnenblick EH, Urschel CW. Mechanics of ventricular diastole. *Cardiovasc Res*. 1970;4:423–28.
- ⁵⁷ Yellin EL, Hori M, Yoran C, Sonnenblick EH, Gabbay S, Frater RW. Left ventricular relaxation in the filling and nonfilling intact canine heart. *Am J Physiol*. 1986;250:H620–29.
- ⁵⁸ Suga H, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Tanaka N. Pressure-volume relation around zero transmural pressure in excised cross-circulated dog left ventricle. *Circ Res*. 1988;63:361–72.
- ⁵⁹ Suga H, Goto Y, Igarashi Y, Yamada O, Nozawa T, Yasumura Y. Ventricular suction under zero source pressure for filling. *Am J Physiol*. 1986;20:H47–55.
- ⁶⁰ Sabbah HN, Stein PD. Pressure-diameter relations during early diastole in dogs: Incompatibility with the concept of passive left ventricular filling. *Circ Res*. 1981;45:357–65.
- ⁶¹ Nikolic S, Yellin EL, Tamura K, Vetter H, Tamura T, Meisner JS, Frater RWM. Passive properties of canine left ventricle: Diastolic stiffness and restoring forces. *Circ Res*. 1988;62:1210–22.
- ⁶² Ohte N, Narita H, Akita S, Kurokawa K, Hayanp J, Kimura G. Striking effect of left ventricular systolic performance on propagation velocity of left ventricular early diastolic filling flow. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14:1070–4.
- ⁶³ Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, Kim AS, Glamann DB, Risser RC, Grayburn. Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation*. 1992;85:2132–9.
- ⁶⁴ Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis*. 1990;32:273–90.
- ⁶⁵ Mirsky I, Pasipoularides A. Clinical assessment of diastolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1990;32:291–318.
- ⁶⁶ Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation*. 1980;62:756–63.
- ⁶⁷ Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed?. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:138–41.

-
- ⁶⁸ Yamamoto K, Nishimura RA, Redfield MM. Assessment of mean left atrial pressure from the left ventricular pressure tracing in patients with cardiomyopathies. *Am J Cardiol.* 1996;78:107–10.
- ⁶⁹ Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:459–67.
- ⁷⁰ Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac Catheterization. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. *Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 439–63.
- ⁷¹ Kern MJ. Cardiac catheterization techniques: Normal hemodynamics. Disponível em: <http://uptodate.com> [acesso em 01 mar 2012].
- ⁷² Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, Moreira MCV, Bestetti RB, Bordignon S, Azevedo C, Tinoco EM, Rocha RM, Issa VS, Ferraz A, Cruz FAD, Guimarães GV, Montera VSP, Albuquerque DC, Bacal F, Souza GEC, Rossi Neto JM, Clausell NO, Martins SM, Siciliano A, Souza Neto JD, Moreira LF, Teixeira RA, Moura LZ, Beck-da-Silva L, Rassi S, Azeka E, Horowitz E, Ramires F, Simões MV, Castro RBP, Salemi VMC, Villacorta Junior H, Vila JH, Simões R, Albanesi F, Montera MW. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92:1–71.
- ⁷³ Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. 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;28:2539–50.
- ⁷⁴ Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of Diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:8–18.
- ⁷⁵ Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:107–33.
- ⁷⁶ Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the Mysteries of Diastolic Function: Deciphering the Rosetta Stone 10 Years Later. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:679–89.

-
- ⁷⁷ Mulvagh A, Quiñones MA, Kleiman NS, Cheirif J, Zoghbi WA. Estimation of Left Ventricular End-Diastolic Pressure From Doppler Transmitral Flow Velocity in Cardiac Patients Independent of Systolic Performance. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:112–9.
- ⁷⁸ 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;12:426–40.
- ⁷⁹ Claessens C, Claessens P, Claessens M, Claessens J. Supernormal diastolic left ventricular function in endurance trained athletes [abstract]. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:S71–2.
- ⁸⁰ Cardim N, Oliveira AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Reis RP, Correia JM. Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16:223–32.
- ⁸¹ Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indices of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10:800–18.
- ⁸² Keren G, Sherez J, Megidish R, Levitt B, Laniado S. Pulmonary venous flow pattern-Its relationship to cardiac dynamics. *Circulation*. 1985;71:1105–112.
- ⁸³ Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1687–96.
- ⁸⁴ Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, Schiller NB. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation*. 1990;82:1127–39.
- ⁸⁵ Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:271–91.
- ⁸⁶ Mauer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography?. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1543–9.
- ⁸⁷ Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic Heart Failure Can Be Diagnosed by Comprehensive Two-Dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:500–6.

-
- ⁸⁸ Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol.* 1995;75:1256–62.
- ⁸⁹ Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajic AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography: effect of different loading conditions. *Circulation.* 1990;81:1488–97.
- ⁹⁰ Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JL. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:420–32.
- ⁹¹ Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond).* 2003;105:499–506.
- ⁹² Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:515–23.
- ⁹³ Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:448–54.
- ⁹⁴ Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, Zuckerman J, Thomas JD. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1664–9.
- ⁹⁵ Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91:780–4.
- ⁹⁶ Palecek T, Linhart A, Bultas J, Aschermann M. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiography.* 2004;5:196–204.
- ⁹⁷ Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh DH, LEE MM, Park YH, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:474–80.

-
- ⁹⁸ Nagueh SF, Middleton KJ, Koplelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler Tissue Imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527–33.
- ⁹⁹ Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. 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;102:1788–94.
- ¹⁰⁰ Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Støylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slørdahl SA. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789–93.
- ¹⁰¹ Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. 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.
- ¹⁰² Streeter DD Jr, Spotnitz HM, Patel DP, Ross J, Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. *Circ Res*. 1969;24:339–47.
- ¹⁰³ Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981;45:248–63.
- ¹⁰⁴ Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51:91–102.
- ¹⁰⁵ Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, Carreras F, Flotats A, Carrió I, Ferreira A, Samuels LE, Narula J. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:389–92.
- ¹⁰⁶ Poveda F, Gil D, Martí E, Andaluz A, Ballester M, Carreras F. Helical Structure of the Cardiac Ventricular Anatomy Assessed by Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging With Multiresolution Tractography. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:782–90
- ¹⁰⁷ Sallin EA. Fiber orientation and ejection fraction in the human left ventricle. *Biophys J*. 1969;9:954–64.

-
- ¹⁰⁸ Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korineck J, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:539–51.
- ¹⁰⁹ Vendelin M, Bovendeerd P H, Engelbrecht J, Arts T. Optimizing ventricular fibers: uniform strain or stress, but not ATP consumption, leads to high efficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H1072–81.
- ¹¹⁰ Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time?. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1313–27.
- ¹¹¹ Becker M, Bilke E, Kühl H, Kato M, Kramann R, Franke A, Büker A, Hanrath P, Hoffmann R. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart*. 2006;92:1102–8.
- ¹¹² Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1021–9.
- ¹¹³ Bertini M, Ng ACT, Antoni L, Nucifora G, Ewe SH, Auger D, Marsan NA, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V. Global Longitudinal Strain Predicts Long-Term Survival in Patients With Chronic Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:383–91.
- ¹¹⁴ Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:618–24.
- ¹¹⁵ Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global Diastolic Strain Rate for the Assessment of Left Ventricular Relaxation and Filling Pressures. *Circulation*. 2007;115:1376–83.
- ¹¹⁶ Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Lakkis N. Usefulness of New Diastolic Strain and Strain Rate Indexes for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Am J Cardiol*. 2008;101:1504–09.
- ¹¹⁷ Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, Goswami R, Dokainish H. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:1273–80.
- ¹¹⁸ Park TH, Nagueh SF, Khoury DS, Kopelen HA, Akrivakis S, Nasser K, Ren G, Frangogiannis NG. Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H724–31.

-
- ¹¹⁹ Lumens J, Delhaas T, Arts T, Cowan BR, Young AA. Impaired subendocardial contractile myofiber function in asymptomatic aged humans, as detected using MRI. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291:H1573–9.
- ¹²⁰ Mizuguchi Y, Oishi Y, Miyoshi H, Iuchi A, Nagase N, Oki T. The Functional Role of Longitudinal, Circumferential, and Radial Myocardial Deformation for Regulating the Early, Impairment of Left Ventricular Contraction and Relaxation in Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Study With Two-Dimensional Strain Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1138–44.
- ¹²¹ Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1283–9.
- ¹²² Geleijnse ML, van Dalen BM. Let's twist [editorial]. *Eur J Echocardiogr*. 2008;10:46–7.
- ¹²³ Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, Wallick DW, Martin MG, Oryszak SJ, Shiota T, Greenberg NL, Thomas JD. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H505–13.
- ¹²⁴ Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Dissociation between left ventricular untwisting and filling: Accentuation by catecholamines. *Circulation*. 1992;85:1572–81.
- ¹²⁵ Ingels NB, Hansen DE, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL, Miller DC. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res*. 1989;64:915–27.
- ¹²⁶ Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *J Am Coll Cardiol Img*. 2008;1:366–76.
- ¹²⁷ Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic, MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of Ventricular Torsion by Two-Dimensional Ultrasound Speckle Tracking Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:2034–41.
- ¹²⁸ Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, Nishikage T, Otani S, Lang RM. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:1077–84.

-
- ¹²⁹ Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Gnanadevan M, Ahmed I, Frenneaux M. Left ventricular torsion and strain patterns in heart failure with normal ejection fraction are similar to age-related changes. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:793–800.
- ¹³⁰ Burns AT, La Guerche A, Maclsaac AI, Prior DL. Augmentation of Left Ventricular Torsion with Exercise is Attenuated with Age. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:315–20.
- ¹³¹ Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR Jr, 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;30:1819–26.
- ¹³² Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH III, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1999;99: 254–61.
- ¹³³ Wang J, Nagueh SF. Current Perspectives on Cardiac Function in Patients With Diastolic Heart Failure. *Circulation.* 2009;119:1146–57.
- ¹³⁴ Whitley E, Ball J. Statistics review 4: Sample size calculations. *Critical Care.* 2002;6:335–41.
- ¹³⁵ Simão AF, Precoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, Murro ALB, Campos A, Alessi A, Avezum Junior A, Achutti AC, Miguel ACMG, Sousa ACS, Lotemberg AMP, Lins AP, Falud AA, Brandão AA, Sanjuliani AF, Sbissa AS, Alencar Filho AC, Herdy AH, Polanczyk CA, Lantieri CJ, Machado CA, Scherr C, Stoll C, Amodeo C, Araújo CGS, Saraiva D, Moriguchi EH, Mesquita ET, Cesena FHY, Fonseca FAH, Campos GP, Soares GP, Feitosa GS, Xavier HT, Castro I, Giuliano ICB, Rivera IV, Guimaraes ICB, Issa JS, Souza JRM, Faria Neto JR, Cunha LBN, Pellanda LC, Bortolotto LA, Bertolami MC, Miname MH, Gomes MAM, Tambascia M, Malachias MVB, Silva MAM, Iza MCO, Magalhães MEC, Bacellar MSC, Milani M, Wajngarten M, Ghorayeb N, Coelho OR, Villela PB, Jardim PCBV, Santos Filho RD, Stein R, Cassani RSL, D'Avila RL, Ferreira RM, Barbosa RB, Povia RMS, Kaiser SE, Ismael SC, Carvalho T, Giraldez VZR, Coutinho W, Souza WKSB. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101:1–63.
- ¹³⁶ Andrade JP, Nobre F, Tavares A, Brandão AA, Sanjuliani AF, Nogueira AR. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:1–15.

-
- ¹³⁷ Xavier H., Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diament J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101:1–22.
- ¹³⁸ American Diabetes Association. Guide to diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes Care.* 1997;20:215-25.
- ¹³⁹ Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: Tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;XVII(6_2):863–71.
- ¹⁴⁰ Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachkamp FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1440–63.
- ¹⁴¹ Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J. 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.
- ¹⁴² Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613–8.
- ¹⁴³ Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA, Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:167–84.
- ¹⁴⁴ Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Jung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones MA. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:1–23.

-
- 145 Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CG, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quiñones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802.
- 146 Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography: From Technical Considerations to Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:234–43.
- 147 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography)/Society for Cardiac Angiography and Interventions. ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1756-824.
- 148 Bain DS. Coronary Angiography in; Bain DS, editor. *Grossman's Cardiac Catheterization Angiography, and intervention*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.187–222.
- 149 Hendel RC, Budoff MJ, Cardella JF, Chambers CE, Dent JM, Fitzgerald DM, Hodgson JM, Klodas E, Kramer CM, Stillman AE, Tilkemeier PL, Ward RP, Weigold WG, White RD, Woodard PK. ACC/AHA/ACR/ASE/ASNC/ HRS/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SIR 2008 key data elements and definitions for cardiac imaging: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Clinical Data Standards for Cardiac Imaging). *Circulation*. 2009;119:154–86.
- 150 Weintraub WS, Karlsberg RP, Tchong JE, Boris JR, Buxton AE, Dove JT, Fonarow GC, Goldberg LR, Heidenreich P, Hendel RC, Jacobs AK, Lewis W, Mirro MJ, Shahian DM. ACCF/AHA 2011 Key Data Elements and Definitions of a Base Cardiovascular Vocabulary for Electronic Health Records: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards, *Circulation*. 2011;124:103–123.
- 151 Grossman W. Pressure measurement in; Bain DS, editor. *Grossman's Cardiac Catheterization Angiography, and intervention*. 7th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.133–147.
- 152 Shapiro SS, Wilk MB. *An analysis of variance test for normality*. *Biometrika*.1965;52:591–9.
- 153 Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov tests for normality with mean and variance unknown. *Journal of the American Statistical Association*. 1967;62:399–402.
- 154 Hollander M, Wolfe DA. *Nonparametric Statistical Methods*, 2nd edition. New York: John Wiley & Sons; 1999.

-
- ¹⁵⁵ Tukey JW. *Exploratory data analysis*. Reading: Addison-Wesley;1977.
- ¹⁵⁶ Siegel S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. New York: McGraw-Hill; 1956.
- ¹⁵⁷ Hanley JA, McNeil BJ. The Meaning and Use of the Area Under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology*.1982;143:29–36.
- ¹⁵⁸ Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1972–82.
- ¹⁵⁹ Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol*. 2003;91:780–4.
- ¹⁶⁰ Schiller NB, Shah PM, Crawford M. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358–67.
- ¹⁶¹ McGowan JH, Cleland JGF. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: A systematic review of 3 methods. *Am Heart J*. 2003;146:388–97.
- ¹⁶² Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, Gentian D, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:651–8.
- ¹⁶³ Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sum JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography: Definition of Normal Range. *J Am Coll Cardiol Img*. 2009;2:80–4.
- ¹⁶⁴ Martinez DA, Guhl DJ, Stanley WC, Vailas AC. Extracellular matrix maturation in the left ventricle of normal and diabetic swine. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59:1–9.
- ¹⁶⁵ Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, Zile MR, Voors AA, Lefkowitz MP, Packer M, McMurray JJV, Solomon SD. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:447–56.

-
- ¹⁶⁶ 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;20:36–44.
- ¹⁶⁷ Wang J, Houry DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation.* 2007;116:2580–6.
- ¹⁶⁸ Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left Ventricular Torsion by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patients with Diastolic Dysfunction and Normal Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1129–37.
- ¹⁶⁹ Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:318–25.
- ¹⁷⁰ Yuda S, Short L, Leano R, Marwick TH. Abnormal left ventricular filling with increasing age reflects abnormal myocardial characteristics independent of ischemia or hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2003;91:63–7.
- ¹⁷¹ Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, D’Agostino RB, Fuller DL, Lehman B, Levy D. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1993;72:1183–7.
- ¹⁷² Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Mishiro Y, Onose Y, Iuchi A, Ito S. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 1998;11:1106–12.
- ¹⁷³ Fang ZY, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick TH. Patients With Early Diabetic Heart Disease Demonstrate a Normal Myocardial Response to Dobutamine. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:446–53.
- ¹⁷⁴ Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, Tullio MRD. Effect of Obesity and Overweight on Left Ventricular Diastolic Function: A Community-Based Study in an Elderly Cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1368–74.
- ¹⁷⁵ Palka P, Lange A, Donnelly JE, Scalia G, Burstow DJ, Nihoyannopoulos P. Doppler tissue echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:1353–60.
- ¹⁷⁶ Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quiñones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* 2003;108:395–8.

-
- ¹⁷⁷ Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer III WH, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1999;99:254–61.
- ¹⁷⁸ Hatle L, Appleton CP, Popp R. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation*. 1989;79:357–70.
- ¹⁷⁹ 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;111:3281–9.
- ¹⁸⁰ Nagueh SF, Rao L, Soto J, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic insights into the effects of ischemia and cycle length on tissue doppler-derived mitral annulus diastolic velocities. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:147–54.
- ¹⁸¹ Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of Obesity With Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Patients Without Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:116–20.
- ¹⁸² Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985;1:43–7.
- ¹⁸³ Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:611–7.
- ¹⁸⁴ Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Shimoni S, Letsou GV, Reardon MJ, Howell JF, Zoghbi WA, Nagueh SF. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:891–6.
- ¹⁸⁵ Querejeta R, Varo N, López B, Larman M, Artinano E, Etayo JC, Martínez Ubago JL, Gutierrez-Stampa M, Emparanza JI, Gil MJ, Monreal I, Mindán JP, Díez J. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729–35.

APÊNDICE

Pedra de Rosetta

