

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**A RELEVÂNCIA DO REMODELAMENTO ATRIOVENTRICULAR ESQUERDO NA
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ESTUDO DE
ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER**

LUIZ CLÁUDIO DANZMANN

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**A RELEVÂNCIA DO REMODELAMENTO ATRIOVENTRICULAR ESQUERDO NA
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ESTUDO DE
ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER**

LUIZ CLÁUDIO DANZMANN

Tese de doutorado apresentada ao Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: Marco Antonio Rodrigues Torres

Porto Alegre

2006

D199r Danzmann, Luiz Claudio

A relevância do remodelamento atrioventricular na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com insuficiência cardíaca: um estudo de ecocardiografia com Doppler / Luiz Claudio Danzmann; orient. Marco Antonio Rodrigues Torres. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2006.

66f. : il. tab.

Doutorado (Tese) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Doutorado em Ciências Cardiovasculares.

1. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA. 2. DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA. 3. DIÁSTOLE/fisiologia. 4. ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER. 5. ÁTRIOS DO CORAÇÃO. 6. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Torres, Marco Antonio Rodrigues. II. Título.

C.D.D. 616.129

C.D.U. 616.12-008.46:616-073(043.3)

N.L.M. WG 370

***Esta tese é dedicada à Maria Mercedes Picarelli
e à Sofia Picarelli Danzmann.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma maneira, ajudaram na concretização deste trabalho e, de forma especial:

Ao Dr. Marco Antonio Rodrigues Torres, por sua amizade, orientação e por seu exemplo ímpar na aplicação da arte de motivação e incentivo obstinado à pesquisa.

Aos meus pais, pela participação fundamental em todos os momentos do meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Aos colegas do laboratório de ecocardiografia Hospital Luterano da ULBRA, coordenados pelo Dr. Flávio Petersen Velho, pela amizade e oportunidades de crescimento pessoal e técnico.

Aos colegas do Grupo de Estudos em Insuficiência Cardíaca do Hospital Luterano da ULBRA, coordenados pelo Dr. Ilmar Köhler, pela abertura de oportunidades e incansável incentivo à pesquisa.

Aos colegas do Hospital de Pronto-Socorro Municipal de Porto Alegre, pela amizade e compreensão nos momentos mais difíceis da elaboração desta tese.

Aos colegas Luciana Correa Prestes, Luciane Maria Facchi, Rafael Boer Nascente, pela ajuda muito especial nos momentos difíceis.

À secretária do Curso de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares Sirlei Ferreira Reis pela dedicação e competência na execução de suas atividades.

*Vivendo se aprende, mas o que
mais se aprende é fazer outras
perguntas maiores ...*

João Guimarães Rosa

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
1.1 A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E SUA IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	11
1.1.1 Redefinições da importância da estrutura e função cardíacas no estudo da IC	12
1.1.2 A Avaliação da função diastólica em pacientes com IC.....	13
1.1.3 A ecocardiografia com Doppler pulsátil transmitral e de veias pulmonares: uma descrição dos padrões qualitativos clássicos e limitações do método...	13
1.1.4 A contribuição do Doppler pulsátil tissular para a aferição diastólica do VE..	17
1.1.5 Quais evidências validam a adição dos índices de Doppler tissular?	19
1.1.6 A avaliação do remodelamento do VE: um balizador na investigação etiológica, diagnóstica e prognóstica do paciente com IC ?	24
1.1.7 O remodelamento e a função diastólica do VE.....	25
1.1.8 O átrio esquerdo: bomba, reservatório, conduto ou dique?.....	29
1.1.9 O átrio esquerdo e sua interação com a função diastólica e remodelamento ventricular esquerdo: as evidências e sua aplicabilidade clínica	31
1.1.10 Remodelamento atrioventricular e diástole: uma análise integrada.....	36
2 REFERÊNCIAS DA LITERATURA	38
3 ARTIGO: A RELEVÂNCIA DO REMODELAMENTO ATRIOVENTRICULAR ESQUERDO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ESTUDO DE ECOCARDIOGRAFIA COM COM DOPPLER..	44
RESUMO.....	45
ABSTRACT	46
INTRODUÇÃO	46
MÉTODO.....	47
ASPECTOS ÉTICOS.....	47
POPULAÇÃO EM ESTUDO	48
RESULTADOS	51
DISCUSSÃO	58
LIMITAÇÕES DO ESTUDO	61
APLICABILIDADE CLÍNICA	62
CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

A	-	onda de fluxo de enchimento tardio do ventrículo esquerdo.
A'	-	onda de deslocamento miocárdico diastólico tardio
Adur	-	tempo de duração da onda A
AE	-	átrio esquerdo
AR	-	onda de fluxo atrial reverso
ARdur	-	duração da onda de fluxo atrial reverso.
D	-	onda de fluxo diastólico das veias pulmonares
DAE	-	diâmetro atrial esquerdo
DPT	-	Doppler pulsátil tissular
DTM	-	Doppler pulsátil do fluxo transvalvar mitral
E	-	onda de fluxo de enchimento precoce do ventrículo esquerdo
E/A	-	razão entre as velocidades E e A
E'	-	onda de deslocamento miocárdico diastólico precoce
E/E'	-	razão entre as ondas E e E' .
FE	-	fração de ejeção
HAS	-	hipertensão arterial sistêmica
HC	-	hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo
HE	-	hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo
IAM	-	infarto agudo do miocárdio
IC	-	insuficiência cardíaca
IMC	-	índice de massa corporal
IMVE	-	razão da massa do VE pela superfície corporal
iVAE	-	índice de volume atrial esquerdo/superfície corporal
MS	-	Ministério da saúde

N	- geometria normal do ventrículo esquerdo
NYHA	- New York Heart Association
RC	- remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo
REP	- relação da espessura da parede ventricular esquerda
S	- onda de fluxo sistólico das veias pulmonares, a qual pode ser dividida em dois picos S1 e S2
S'	- onda de deslocamento miocárdico sistólico
TDE	- tempo de desaceleração da onda E
TRIV	- tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo
VE	- ventrículo esquerdo
VO2 max.	- índice de consumo máximo de oxigênio aferido pelo teste de ergoespirometria

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1: Padrões diastólicos do VE aferidos por Doppler	16
Figura 2: Padrão diastólico de VE por Doppler Tissular	18
Figura 3: Padrões diastólicos do VE aferidos por Doppler Transmitral, do Fluxo Pulmonar e Doppler Tissular	19
Figura 4 : Índices de DM e DT em condição basal e ↑ pré-carga	20
Figura 5: Análise diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com IC.....	37

ARTIGO

Figura 1: Índice E' nos diferentes padrões de remodelamento do VE.....	54
Figura 2: Índice E/E' nos diferentes padrões de remodelamento do VE	54
Figura 3: Correlação do índice E' com o índice de volume atrial esquerdo.....	55
Figura 4: Correlação do índice E/E' com o índice de volume atrial esquerdo	56
Figura 5: Índice de volume atrial esquerdo nos diferentes padrões de remodelamento de VE.....	56
Figura 6: Valores do índice E/E' nas diferentes classes de insuficiência cardíaca da NYHA.....	57

LISTA DE TABELAS

ARTIGO

Tabela 1: Padrões de remodelamento da geometria ventricular do VE	50
Tabela 2: Características da amostra: gerais e ecocardiográficas	51
Tabela 3: Média \pm desvio padrão das variáveis diastólicas e de remodelamento entre as diferentes configurações geométricas do ventrículo esquerdo.	52
Tabela 4: Análise estratificada para FE, IMC e Idade para as correlações entre variáveis de enchimento de VE e de remodelamento atrioventricular.....	57

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E SUA IMPORTÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Dados do Ministério da Saúde (MS) revelam que as doenças cardiovasculares ocupam o primeiro lugar, com 32% dos óbitos, nas estatísticas de mortalidade por conjunto de causas na população geral brasileira, sendo ainda responsáveis por cerca de 10% de todas as hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde ⁽¹⁾. No Rio Grande do Sul, há mais de três décadas, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a causa mais freqüente de óbitos na população adulta, mortalidade esta que é progressiva para ambos os sexos com o aumento da faixa etária ⁽²⁾. A síndrome de insuficiência cardíaca (IC) consiste na principal complicação determinada por todas as formas de doença cardíaca e é a via comum das moléstias mais prevalentes: a doença coronariana aterosclerótica e a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Segundo estimativas, existem cerca de 6,5 milhões de pacientes com IC no Brasil, gerando um custo significativo ao sistema público de saúde. O crescimento do percentual populacional de idosos no Brasil, com projeção de 30 milhões de pessoas com idade acima de 60 anos em 2025, ou seja, 15% da população brasileira projetada para o período⁽³⁾, muito provavelmente, acarretará aumento das taxas de incidência e prevalência da IC. Neste contexto, a importância epidemiológica da

síndrome justifica o crescimento significativo do interesse em pesquisa na área, seja através da organização de centros de investigação específicos de IC em hospitais universitários, seja através de políticas públicas de investimento na prevenção primária ou secundária da IC.

1.1.1 Redefinições da importância da estrutura e função cardíacas no estudo da IC

Sob o ponto de vista conceitual fisiopatológico, a IC se caracteriza como *a falha da função miocárdica*. Sem negligenciar os mecanismos hormonais, do sistema nervoso autônomo ou as demais implicações biomoleculares adaptativas ou deletérias, o aspecto mais relevante é que, neste caso, a estrutura cardíaca não proporciona contração e ejeção de um volume sistólico suficiente, não promovendo o adequado acomodamento diastólico ou ambas as situações não se processam adequadamente. E esta disfunção cardíaca está intimamente associada às alterações estruturais geométricas do coração. Corroborando com tal afirmação, está a agregação de estratificação diagnóstica da IC não somente com base nas classes de sintomas clínicos, mas associada a estágios de disfunção estrutural (A, B, C e D), propostas tanto pela Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁽³⁾, quanto pelo *American College of Cardiology/American Heart Association* ⁽⁴⁾ como diretrizes para diagnóstico e manejo clínico da IC. Essa proposição sugere incorporar informações sobre fisiopatogenia, estrutura geométrica e função cardíaca, que vão desde uma situação de ausência de alteração cardíaca estrutural (estágio A) até um estágio terminal de disfunção miocárdica (estágio D). Paralelamente, um outro foco de grande interesse atual no estudo da IC reside na discussão da real importância da

busca de informações relacionadas à função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo (VE). Uma consequência direta dessa discussão é a divisão conceitual em IC com função contrátil preservada e com disfunção contrátil ⁽⁵⁻⁷⁾. Dados de estudos de base populacional recentes mostram uma prevalência equalizada dos dois segmentos, com uma taxa de mortalidade maior no grupo com disfunção sistólica, porém com índices similares em termos de morbidade ⁽⁸⁾. Depreende-se daí uma nova concepção em IC com necessidade de definição conceitual com base na análise da função sistólica e diastólica do VE, gerando uma discussão dinâmica, longe de estar esgotada, em torno do método de avaliação funcional cardíaca, da utilidade de dados adicionais de geometria do VE, do átrio esquerdo e da função do átrio esquerdo e câmaras direitas, bem como dos índices de capacidade funcional. A complexidade da abordagem clínica diagnóstica da IC cresceu na última década, por outro lado, com o surgimento de inúmeros índices de avaliação cardíaca cresceu a necessidade de definir quais as ações são realmente efetivas, quais os níveis de significância, seu tamanho de efeito e o custo que as mesmas agregam ⁽⁹⁾.

1.1.2A Avaliação da função diastólica em pacientes com IC

A função diastólica do VE pode ser aferida por estimativa ou medida direta de índices por vários métodos de imagem cardiovascular: ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco, entretanto, o método mais exequível devido à sua praticidade e baixo custo é a ecocardiografia com Doppler ⁽⁹⁾.

1.1.3A ecocardiografia com Doppler pulsátil transmitral e de veias pulmonares: uma descrição dos padrões qualitativos clássicos e limitações do método

Desde 1980 a técnica do Doppler pulsado para a análise do enchimento do ventrículo esquerdo vem possibilitando o estudo da diástole, de forma não-invasiva, inicialmente em animais e depois em humanos ⁽¹⁰⁾. As informações obtidas com a técnica permitiram uma padronização, dentro de variações aceitáveis, do que é a diástole normal e alterada em termos da ecocardiografia.

Vários estudos fizeram uso do Doppler transmitral (DTM), reconhecendo padrões da diástole normal e alterada. Sob o ponto de vista técnico, o DTM analisa as velocidades do fluxo de sangue por mensuração de sinais de alta frequência e baixa amplitude provenientes das células sanguíneas ⁽¹¹⁾. O método propõe os seguintes índices para a análise diastólica: onda E (enchimento ventricular precoce); onda A (enchimento ventricular tardio); relação E/A; tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV); velocidade do pico da onda E (E); tempo de desaceleração da onda E (TDE), velocidade de pico da onda A (A) e duração da onda A (Adur). A análise de fluxo por Doppler pulsátil das veias pulmonares permite a obtenção de índices adicionais: pico sistólico de fluxo (S) – dividido em S1 e S2 –, pico diastólico de fluxo (D), pico de fluxo reverso atrial (AR) e taxa de duração deste fluxo reverso (ARdur). Informações importantes para a caracterização dos padrões diastólicos são obtidas, através da análise detalhada do conjunto destes parâmetros disponíveis, fazendo uso do método do Doppler transmitral e de veias pulmonares.

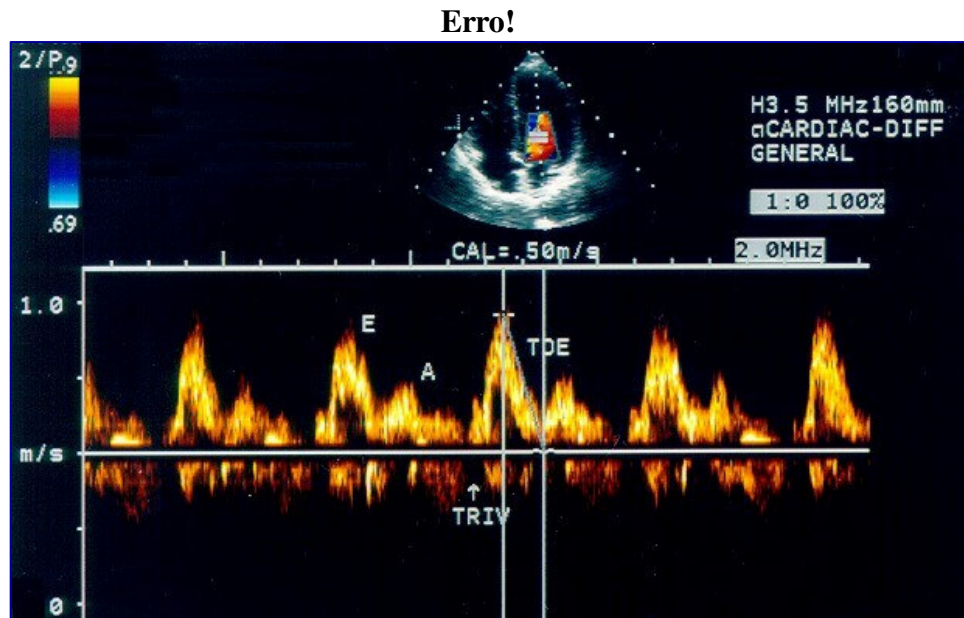
a) *função normal*: comumente observada em jovens; o enchimento precoce é dominante, com relação E/A >1. Há leve predomínio do pico D e mínima amplitude de AR e ARdur.

b) *relaxamento deficiente ou déficit de relaxamento*: existe um pico menor de velocidade do enchimento precoce; logo a relação E/A é <1 . O TRIV e o TDE são maiores. Nas veias pulmonares, a velocidade D, de acordo com a onda E, está diminuída, sendo compensada pelo fluxo sistólico S. O AR e o ARdur, usualmente permanecem inalterados, mas podem aumentar de acordo com a elevação da pressão diastólica final de VE. Este padrão está relacionado com a isquemia, hipertrofia ou até as cardiomiopatias infiltrativas em fase inicial.

c) *padrão pseudonormal*: apresenta relação E/A >1 , a exemplo do padrão normal, porém reflete um aumento da velocidade de fluxo da onda E secundário à elevação da pressão no átrio esquerdo, um déficit de relaxamento e uma diminuição inicial da complacência de VE. O TRIV está diminuído em consequência do gradiente transmitral inicial mais alto. O fluxo venoso pulmonar apresenta uma predominância anormal da velocidade D, pois este concorda com o aumento do fluxo mitral precoce (onda E). Esta situação representa uma progressão da disfunção isquêmica, hipertensiva ou de sobrecarga do VE, sendo eventualmente de difícil diferenciação em relação ao padrão normal verdadeiro.

d) *padrão restritivo*: a velocidade de enchimento diastólico precoce está aumentada, o que resulta numa relação E/A > 2 e num decréscimo do TRIV e do TDE. Neste caso, o rápido fluxo de sangue para o ventrículo pouco complacente resulta numa rápida elevação na pressão de enchimento do VE, suplantando a pressão atrial, o que pode acarretar, inclusive, regurgitação ventrículo-atrial na fase diastólica. A exemplo do que se observa no padrão anterior, aqui existe um aumento diastólico do fluxo venoso pulmonar, o qual concorda com a elevação da onda E transmitral. O AR e a ARdur estão aumentados e guardam correlação positiva com a

pressão diastólica final de VE. O padrão restritivo está relacionado com estágios avançados de insuficiência cardíaca e com pior prognóstico clínico. (Figura 1)



E: velocidade de fluxo de enchimento precoce de VE; A de fluxo velocidade de fluxo de enchimento tardio; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento miocárdico isovolumétrico de VE.

Figura 1: Índices diastólicos do VE aferidos por Doppler transmitral

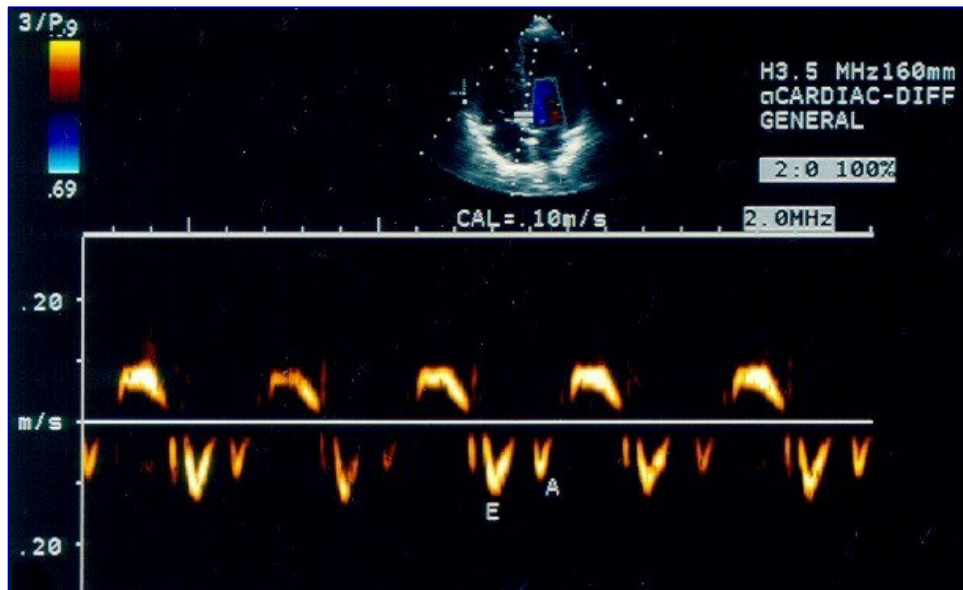
É inegável a contribuição dos índices de DTM para a aferição diagnóstica e prognóstica na IC ⁽¹²⁻¹⁵⁾, mesmo assim, o método é muito questionado, do ponto de vista técnico. As dificuldades e as limitações são baseadas na variabilidade dos achados em diferentes condições clínicas e hemodinâmicas: os efeitos da variação da pressão atrial esquerda sobre os diferentes graus de pré-carga do VE, eventualmente, produzem 'pseudonormalização' ou mesmo um padrão do tipo restritivo; a elevação da frequência cardíaca leva à alteração das velocidades e, muitas vezes, fusão das ondas do Doppler espectral, com conseqüente perda da análise qualitativa da relação entre as ondas. O padrão variável de pós-carga do VE, por sua vez, também pode imprimir alterações inversamente proporcionais nos

índices de DTM. É razoável, portanto, que esse método seja complementado com outros para uma complementação da análise da função de enchimento ventricular ⁽¹⁶⁾.

1.1.4A contribuição do Doppler pulsátil tissular para a aferição diastólica do VE

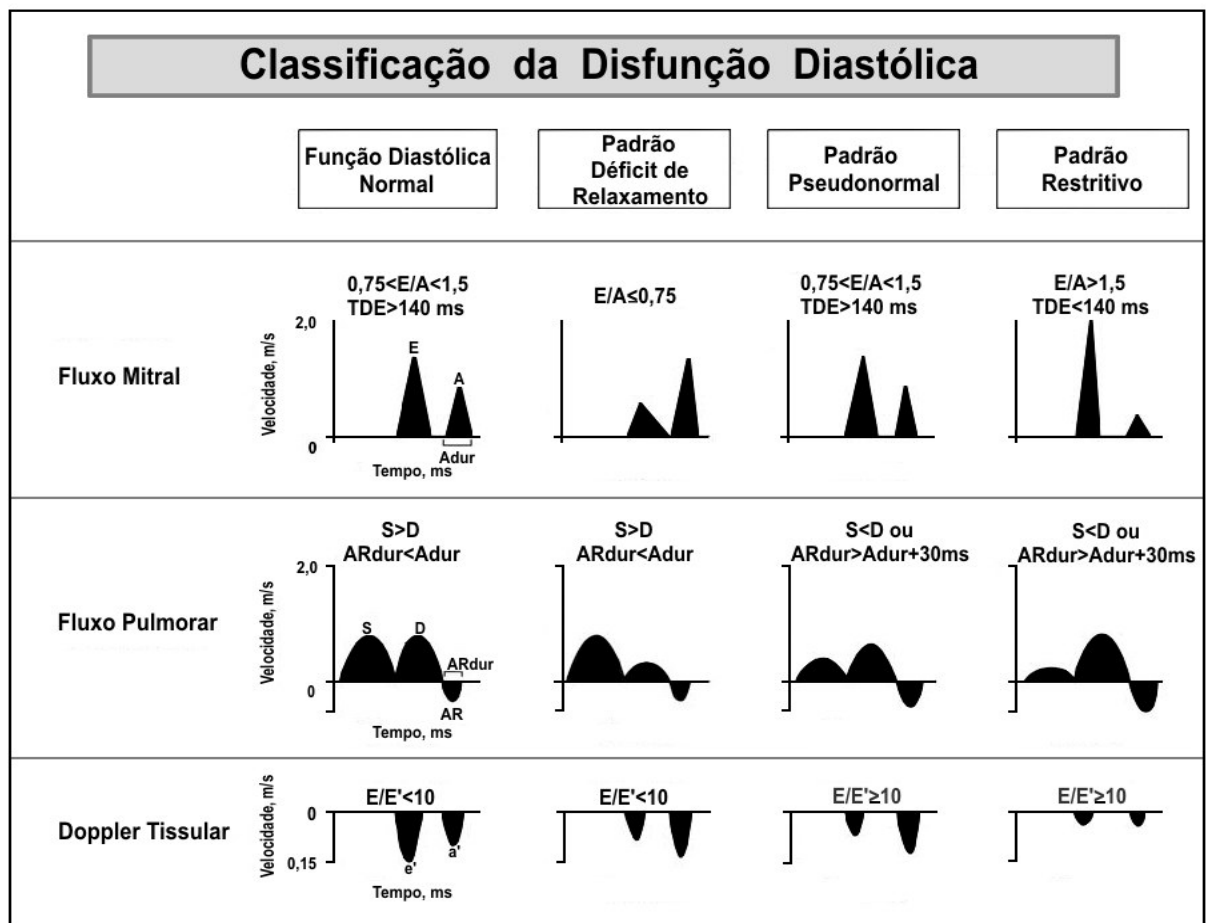
O Doppler pulsátil tissular (DPT) consiste numa modalidade acoplada à ecocardiografia com Doppler, a qual permite estimar as velocidades de deslocamento miocárdico durante o ciclo cardíaco, analisando sinais de baixa frequência e alta amplitude produzidos a partir do tecido miocárdico ⁽¹¹⁾. O fenômeno das velocidades miocárdicas pode ser analisado sob três modelos: bidimensional codificado por cor, unidimensional codificado por cor e, mais comumente utilizado, o modo espectral pulsátil – com o qual podem ser registradas as ondas S' de deslocamento miocárdico sistólico e as ondas E' e A', respectivamente de deslocamento miocárdico diastólico precoce e tardio. (Figuras 2 e 3).

A modalidade espectral é a que apresenta a mais alta resolução de tempo e velocidade ⁽¹⁶⁾ e, para sua execução, os índices são captados com a colocação da amostra-volume na região miocárdica próxima ao anel valvar mitral na parede lateral e septal do VE, ou em qualquer outro segmento miocárdico, o qual se deseja aferir ⁽¹⁷⁾. Essa possibilidade de análise diastólica em vários segmentos do miocárdio confere a propriedade de aquisição de informação “diastólica segmentar”, a qual pode ser útil ainda em investigação de isquemia miocárdica e em análise de dissincronismo ventricular ⁽¹⁸⁾.



S': velocidade de deslocamento miocárdico sistólico do VE; E': velocidade de deslocamento diastólico precoce do VE; A': velocidade de deslocamento diastólico tardio de VE.

Figura 2: Padrão diastólico de VE por Doppler tissular



E/A: relação entre as velocidade E de fluxo de enchimento precoce de VE e A de fluxo tardio aferidas por Doppler transmitral; TDE: tempo de desaceleração da onda E; S: pico de velocidade sistólica do fluxo pulmonar; D: pico de velocidade diastólica do fluxo pulmonar; AR: pico de velocidade atrial retrógrada; ARdur: duração do fluxo atrial retrógrado; ms: milissegundos; E/E': relação entre as velocidades E de fluxo de enchimento precoce de VE aferidos por Doppler transmitral e a velocidade E' de deslocamento miocárdico diastólico precoce de VE aferido pelo Doppler tissular.

Figura 3: Padrões diastólicos do VE aferidos por Doppler transmitral, do fluxo pulmonar e Doppler tissular

1.1.5 Quais evidências validam a adição dos índices de Doppler tissular?

A suscetibilidade dos índices de DTM em relação às variações da pré-carga do VE representa a principal desvantagem desse método para análise da diástole no sentido global. Os índices de DPT contribuem para uma aferição menos suscetível às variações da pré-carga. Em recente estudo produzido pelo nosso grupo de

pesquisa observamos, que na aferição diastólica de hipertensos, não houve variação significativa do índice E' às manobras não-invasivas provocativas de elevação de pré-carga ($E'=8,2 \pm 2,3\text{cm/s}$ x $E'=8,3 \pm 2,2\text{cm/s}$, $P=\text{NS}$), enquanto o índice E de DTM variou significativamente ($E=68,9 \pm 11,9\text{cm/s}$ x $E=75,8 \pm 15,7\text{cm/s}$) (Figura 4). Esta propriedade auxilia bastante na diferenciação entre padrão normal e pseudonormalizado ^(19,20).

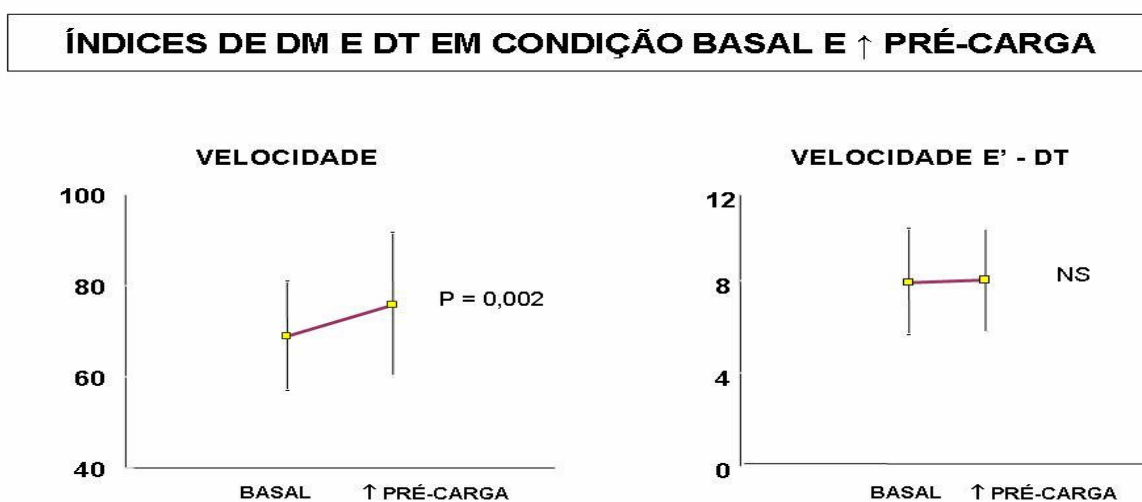


Figura 4 : Índices de DTM e DPT em condição basal e ↑ pré-carga

Em modelo de estudo invasivo, Sohn et al. ⁽²¹⁾ já havia demonstrado vantagens deste método em relação ao do fluxo transmitral, resumida na influência reduzida da pré-carga na variável E', obtida pelo DPT. Analisando 20 pacientes com disfunção diastólica por relaxamento alterado – detectada pelo Doppler transmitral – se observou modificação do padrão diastólico de relaxamento anormal para 'pseudonormalizado' após a infusão de 500 a 700 ml de solução fisiológica, ao

passo que a análise do padrão diastólico pelo DPT não apresentou alteração significativa ($E' = 5,3 \pm 1,2 \text{ cm/s}$ x $E' = 5,7 \pm 1,4 \text{ cm/s}$, $P = \text{NS}$). Este comportamento dos índices de DPT foi parcialmente questionado com publicação recente de Hsiao et al. ⁽²²⁾, na qual os autores estudaram 81 pacientes em hemodiálise sem alterações contráteis segmentares, estratificados de acordo com a perda de peso corporal pós-diálise, e observaram independência da pré-carga, quando a perda dialítica foi de menos de 2Kg. Quando a perda foi superior, os índices do DPT variaram significativamente. Mesmo assim, é consensual o fato de que a técnica é menos dependente da pré-carga do que os índices tradicionais do DTM e que acrescenta informações significativas à avaliação diastólica. Porém, em população semelhante à referida acima, um estudo original observou, em contraponto ao último, que não ocorreu variação significativa nos índices E' , A' e E'/A' de DPT perante variação de pré-carga por elevação sustentada dos membros inferiores impostas em pacientes de todas as faixas etárias 1 hora após a hemodiálise, enquanto os índices de E , A e E/A do DTM variaram significativamente ⁽²³⁾. É especialmente importante salientar que o índice E' reflete o relaxamento precoce ventricular e também já foi validado contra o índice de τ (constante de tempo de relaxamento isovolumétrico), considerado o padrão-ouro para relaxamento miocárdico de VE, segundo Sohn et al. ⁽²¹⁾. Neste estudo, os autores obtiveram uma correlação entre E' e τ ($r = -0,56$, $P < 0,01$) em 38 voluntários com anormalidades de relaxamento. Em data próxima, foi publicado um estudo clássico por Nagueh et al. ⁽²⁴⁾, no qual se procurou relacionar dados de DTM e DPT com medidas de pressão capilar pulmonar por cateterização de artéria pulmonar de 60 voluntários. Quando os dois métodos (DTM e DPT) foram utilizados na razão E/E' , foi obtida uma correlação robusta e estatisticamente significativa com a pressão capilar aferida por

cateter ($r=0,87$, $P<0,001$). Além disto, o estudo permitiu verificar que em pacientes com relação $E/E' > 10$ apresentou um poder de predizer uma pressão capilar pulmonar $> 15\text{mmHg}$, com uma sensibilidade de 97% e especificidade de 78%. Este estudo colocou a razão E/E' num patamar de índice diastólico bastante promissor, estimulando vários outros trabalhos subseqüentes. Ommen et al. ⁽²⁵⁾ analisando uma população de 150 pacientes consecutivos encaminhados ao cateterismo cardíaco e submetendo-os à avaliação ecocardiográfica por DTM e DPT concomitantemente à mensuração pressórica intraventricular, verificou uma correlação significativa da relação E/E' com a pressão média diastólica de VE medida ($r=0,63$), e $E/E' > 15$ foi associado a uma pressão ventricular acima de 15mmHg com especificidade de 86% (com um valor preditivo positivo de 64%). Em 2001, Nagueh et al. ⁽²⁶⁾, objetivando estudar melhor os determinantes das velocidades diastólicas miocárdicas por Doppler tissular em modelo animal com cateterização e aferição das pressões de átrio esquerdo (AE) e VE, indentificou uma forte correlação com o índice *Tau* ($r=-0,83$, $P<0,001$) e a variação negativa da pressão sobre a variação de tempo de VE ($-dP/dt$) ($r=0,8$, $p<0,001$), um outro parâmetro utilizado na avaliação do relaxamento do VE. Neste estudo, pela primeira vez, os dados hemodinâmicos do AE foram investigados invasivamente em relação aos índices de DPT, apresentando associação significativa entre eles: a velocidade diastólica tardia A' se correlacionou significativamente com o dP/dt do AE ($r=0,67$, $p,0,01$) e com o índice de relaxamento do AE ($r=0,67$, $P<0,01$). Adicionalmente houve correlação inversa e significativa com a pressão diastólica final do VE (PD_2), a qual também reflete, indiretamente o comportamento hemodinâmico do AE ($r=-0,53$, $p=0,001$). Outra preocupação freqüente na avaliação diastólica de pacientes com provável IC é a falta de reprodutibilidade dos índices do DTM isolados, quando

isolados em situações rítmicas alteradas, como diante de fibrilação atrial e taquicardia sinusal. Alguns estudos, incluindo os índices de DPT, abordaram este problema recentemente. Sohn et al. ⁽²⁷⁾, em 1999, estudou dados da aferição hemodinâmica invasiva do VE concomitante com a ecocardiografia com DTM e DPT em 27 pacientes com fibrilação atrial de etiologia não reumática. A relação E/E' teve correlação positiva com os valores de pressão de enchimento ventricular esquerdo ($r = 0.79$, $P < 0,001$). Quando este índice apresentava valores ≥ 11 permitiu predição de pressão de enchimento elevada de VE (≥ 15 mm Hg), com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 93%. Outro estudo de Nagueh et al. ⁽²⁸⁾, avaliando 100 pacientes com frequência cardíaca acima ou igual a 100 batimentos por minuto (bpm), descreveu uma correlação positiva e significativa entre a razão E/E' e o valor de pressão de capilar pulmonar ($r=0,86$, $P\leq 0,01$). Foi também proposta a equação $PCP=1,55+1,47(E/Em)$, a qual mostrou uma forte correlação com a pressão capilar pulmonar medida por cateterismo ($r=0,91$, $P<0,05$).

As evidências dos estudos transversais aqui comentados, com populações não muito numerosas e alguns não utilizando um verdadeiro *padrão ouro* para comparação, ainda podem ser questionadas quanto a sua validade. Contudo, quando se adiciona informações de recentes estudos de coorte envolvendo índices do Doppler em pacientes com IC e se constata o poder de predição prognóstica em desfechos robustos de mortalidade em grupos de pacientes com fibrilação crônica ⁽²⁹⁾, infarto do miocárdio ⁽³⁰⁾ ou com insuficiência cardíaca sistólica ⁽³¹⁾, se incorpora qualidade às informações e a análise crítica das evidências aponta para a validação do método. Por fim, é pertinente salientar que o Doppler tissular não agrega necessariamente custo adicional ao exame, e o tempo necessário para a

aquisição dos seus índices é irrelevante. Hoje, se pode afirmar o recurso do DPT é uma ferramenta simples, útil e que ainda pode ser aprimorada.

1.1.6A avaliação do remodelamento do VE: um balizador na investigação etiológica, diagnóstica e prognóstica do paciente com IC ?

O remodelamento do VE é gerado por fatores mecânicos, neuro-hormonais, e possivelmente genéticos, que alteram as dimensões, a morfologia e a função ventricular. Pode ocorrer em resposta às agressões em várias condições clínicas, incluindo isquemia aguda ou crônica, cardiomiopatias, hipertensão e doenças valvulares ou infecciosas. No diagrama das alterações estruturais, a hipertrofia, a perda de miócitos e o aumento da fibrose intersticial compõem o quadro fisiopatológico tecidual que se associa à disfunção progressiva. Na sua concepção, os preceitos de causa e conseqüências da IC se imbricam ⁽³²⁾, visto que os mecanismos responsáveis por sua gênese podem gerar retroalimentação ou ciclo vicioso, piorando o padrão geométrico progressivamente. A elucidação dos mecanismos responsáveis pela prevenção e ou reversibilidade do processo de remodelamento é uma das mais importantes áreas da investigação em IC. As intervenções que já mostraram impacto positivo na sobrevivência de pacientes com IC, têm ação favorável no processo de remodelagem miocárdica ⁽³³⁾. Isto pode ser observado com medicações inibidoras da enzima de conversão da angiotensina ⁽³³⁾, beta-bloqueadores ⁽³⁵⁾ e até mesmo em terapias mais complexas como, sistema de suporte circulatório acessório ⁽³⁶⁾ e terapia de células tronco ⁽³⁷⁾. Estas evidências conferem aos índices de remodelamento a distinção epidemiológica de parâmetros substitutivos associados a desfechos clínicos fortes, como mortalidade, sendo, desta

forma, um elemento indispensável de ser analisado na prática clínica de pacientes em IC. Um exemplo pertinente é a possibilidade de um índice de remodelamento do VE, como o índice razão da massa do VE/superfície corporal (IMVE), evidenciando um padrão de remodelamento hipertrófico ventricular, ter o poder de sinalizar uma etiologia hipertensiva, já que a hipertrofia e a HAS estão muito comumente associadas ⁽³⁸⁾. Este mesmo índice de geometria pode, simultaneamente, quantificar o grau de gravidade de uma cardiopatia hipertensiva e determinar o prognóstico, em termos de mortalidade cardiovascular, mortalidade geral e acidentes vasculares encefálicos. Conforme estudo de Devereux et al. ⁽³⁹⁾, numa coorte de 941 pacientes com hipertrofia ventricular esquerda, cuja massa miocárdica foi aferida por ecocardiografia, acompanhados por um período médio de 4,8 anos com registro da sua evolução quanto aos eventos cardiovasculares maiores no final deste prazo, houve uma associação entre índices de massa ventricular mais baixos (pacientes em tratamento com anti-hipertensivo) e menor taxa de mortalidade cardiovascular (HR=0,62; IC95% 0,47 – 0,82; P=0,001), menor taxa de AVE (HR=0,76; IC95% 0,60 – 0,96; P=0,02) e menor mortalidade por todas as causas (HR=0,72; IC95% 0,59-0,88; P=0,002). Portanto, se pode concluir que as informações conferidas pela análise qualitativa e quantitativa da remodelagem de VE podem funcionar como uma das referências para a investigação e o manejo clínico da IC.

1.1.7O remodelamento e a função diastólica do VE

O estudo da associação de modificações na geometria ventricular com a piora de fases diastólicas específicas - relaxamento e complacência ou rigidez do VE – representa grande foco de interesse. Insistindo ainda na associação entre HAS e

remodelamento com disfunção ventricular no paciente com IC, é importante lembrar que neste caso, a hipertrofia funciona como um mecanismo adaptativo à sobrecarga pressórica do VE, envolvendo o compartimento muscular e não muscular do coração. São vários os estudos que sugerem o papel do aumento das proteínas contráteis no miócito com o subsequente aumento desta célula e acompanhada por remodelamento da matriz do colágeno e crescimento sustentado na deposição deste elemento no interstício. A história natural deste processo é a piora do relaxamento ativo do miocárdio e o aumento da rigidez da câmara, provocando disfunção do enchimento do VE ⁽⁴⁰⁾. Estudos sobre hipertrofia do VE, utilizando biópsia e dados hemodinâmicos, sugerem que a fibrose miocárdica existente contribui para a elevação da pressão diastólica e altera a distensibilidade da câmara, quando a quantidade de fibrose aumenta mais de 15 a 20% ⁽⁴¹⁾. É importante a caracterização da hipertrofia patológica como gênese da disfunção diastólica. Em situação de hipertrofia fisiológica em resposta ao exercício físico existe proporcionalidade dos componentes muscular, intersticial e vascular. Esta homogeneidade tecidual na hipertrofia dos atletas não se associa à disfunção do padrão diastólico, mas uma adaptação com aumento das velocidades miocárdicas de relaxamento e manutenção do perfil normal da razão de fluxo do enchimento precoce e tardio do VE ⁽⁴²⁾. Na hipertrofia patológica há um crescimento exacerbado do componente não muscular do miocárdio com perda da proporcionalidade intercompartimental. Investigando este sub-item, Villari et al. ⁽⁴³⁾ estudou pacientes com hipertrofia devido à estenose aórtica, separando-os em três diferentes grupos, de acordo com resultados de biópsia miocárdica: um primeiro grupo, com aumento na fração de volume total de colágeno, mas sem padrão de desorganização das fibras colágenas; um segundo grupo, com desorganização das fibras, sem aumento da fração de

volume de colágeno e um terceiro, com desorganização das fibras e aumento do colágeno. O autor observou uma relação exponencial entre a fração de volume colágeno e a constante de rigidez ventricular. Esta correlação não foi observada no grupo 2, o qual apresentava volume normal do colágeno e elevada constante de rigidez do VE. Esta discrepância pode ser explicada pelas diferenças na arquitetura e na distribuição fibrilar do colágeno e indica que não só a quantidade do colágeno, mas também sua distribuição e configuração determinam o papel das propriedades elásticas miocárdicas do VE.

A relação da hipertrofia com alteração do relaxamento do VE também tem sido bastante investigada e merece uma consideração especial. Com relação aos pacientes portadores de HAS, Oki et al. ⁽⁴⁴⁾ estudou a disfunção diastólica por ecocardiografia com Doppler, utilizando dois grupos de indivíduos: cinquenta pacientes hipertensos e trinta e seis voluntários normais, submetendo-os à análise de DTM e DPT. Os resultados mostraram uma velocidade de relaxamento miocárdico significativamente menor no grupo dos indivíduos hipertensos. Além disso, se constatou uma correlação significativa ($r = -0,80$, $P < 0,0001$) entre a velocidade de deslocamento precoce do miocárdio e o índice *Tau.*, ratificando achados anteriores ⁽²¹⁾. A classificação dos tipos de configuração geométrica do VE hipertrófico em estágios de remodelamento também tem mostrado relevância clínica e estudos ecocardiográficos preliminares já mostraram algum grau de correlação da piora da função diastólica ventricular com o seu grau de alteração geométrica. Em uma análise do estudo LIFE, Wachtell et al. ⁽⁴⁵⁾ encontraram um tempo de relaxamento isométrico, como medida do relaxamento de VE, significativamente mais elevado em pacientes hipertensos com padrão geométrico de massa mais elevada. No ano seguinte, um grupo chinês publicou no *Hypertension Research* ⁽⁴⁶⁾

um estudo que aprofundava este questionamento. Analizando um grupo de 117 pacientes hipertensos e 45 voluntários normais com ecocardiografia, para obtenção de dados de índice de massa e razão de espessura parietal, os quais foram utilizados para configurar os grupos de geometria normal (N), remodelamento concêntrico (RC), hipertrofia concêntrica (HC) e hipertrofia excêntrica (HE) de acordo com Ganau et al. ⁽⁴⁷⁾ e aferindo sua relação com os padrões diastólicos do Doppler (somente DTM), este autor observou uma piora progressiva dos índices diastólicos, à medida que os padrões de hipertrofia ficavam mais graves. Houve uma diferença significativa destes índices, sobretudo nos grupos com HC e HE em relação àqueles com geometria normal. Alguns achados complementares foram recentemente demonstrados, num sub-estudo de um projeto maior intitulado *HyperGEN Study* ⁽⁴⁸⁾ com 1384 hipertensos, no qual foram realizadas análises dos padrões de enchimento de VE com Doppler com DTM (E/A, TRIV e TDE) - e comparados com quatro diferentes padrões de geometria, já citados anteriormente. O padrão de DTM de relaxamento anormal da Sociedade Européia de Cardiologia ⁽⁴⁹⁾ foi observado em 20% dos pacientes. Os índices E/A e TRIV não mostraram padrão de relaxamento anormal, quando comparado com a presença de hipertrofia de VE, mas indicavam tal comportamento, quando a hipertrofia era concêntrica ($P < 0,0001$). A aplicação de teste de regressão logística revelou que as chances da ocorrência de um padrão de relaxamento anormal era 2,3 vezes maior na HC em relação ao padrão geométrico normal de VE. Estes dois últimos estudos ratificam as proposições prévias e parecem ter validade para um universo de pacientes hipertensos com remodelamento e sem gravidade de disfunção contrátil e de enchimento, no entanto operaram somente com parâmetros diastólicos do DTM, fato lamentado pelos próprios autores do último estudo e que pode limitar o grau de evidências dos

achados, uma vez que, como já mencionamos antes, o comportamento desses índices é afetado pela pré-carga do VE, o que determina um caráter de distribuição que não é linear, mas elipsóide em relação ao valor das pressões de enchimento ventricular. Ou seja, uma razão E/A maior de um paciente em relação a outro não significa, necessariamente um status diastólico melhor. Analisando todo o contexto das evidências da relação do remodelamento do VE com a sua função diastólica, no entanto, não se pode conceber uma desvinculação de um sem o outro e uma nova ótica, agregando estrutura geométrica e função, parece mais racional e adequada. Mas, este raciocínio seria realmente completo sem a agregação dos dados da anatomia e função atrial?

1.1.8O átrio esquerdo: bomba, reservatório, conduto ou dique?

A discussão da fisiologia atrial esquerda deve ser precedida de uma breve revisão de conceitos de dinâmica dos líquidos e, a partir deste embasamento, se faz necessário uma combinação com as noções básicas de propriedades biológicas do relaxamento, complacência e contratilidade das suas paredes. O AE é uma câmara de funcionamento mais complexo do que parece e não se trata de um simples apêndice do VE ou uma câmara final das veias pulmonares, mas uma estrutura com implicação direta no ritmo cardíaco, na circulação pulmonar e na modulação do enchimento do VE, com importância clínica definida e que tem sido bastante discutida no cenário atual no contexto clínico da IC, HAS e até em pacientes normais, atletas ou sedentários ⁽⁵⁰⁾. Apesar de ser uma estrutura multifuncional, sua propriedade de contrair e propulsionar volume ao VE é sempre a mais lembrada, quando se avalia a participação do AE no ciclo cardíaco. A função de bomba, no

entanto, tem pequena importância nos pacientes com VE normal e a sua função de contração se faz mais necessária em situações de exercício físico. A quantidade de contribuição da sístole atrial para a função VE é controversa, dependendo da própria função do VE e da frequência cardíaca e vai incrementar a eficiência diastólica e sistólica do VE. Em outras palavras, a contração do AE age como uma bomba de propulsão auxiliar que aumenta o volume sistólico ventricular por elevação do volume e da pressão diastólica do VE, usando o mecanismo de Frank-Starling. Em situações patológicas a bomba passa a ter real importância compensatória a estados de disfunção de relaxamento e ou de complacência ventricular, mantendo um volume de enchimento mínimo do VE e uma pressão do AE normal ⁽⁵¹⁾. A função do reservatório também é relevante. A câmara funciona como armazenador no fim da linha do fluxo venoso pulmonar, um fator preponderante para a geração de pressão atrial suficiente para produzir um gradiente AE/VE, fenômeno necessário para o enchimento precoce do VE, quando se dá a repleção de 80% do volume diastólico em condições normais. Portanto, quanto maior a capacidade de reservar volume, maior vai ser a contribuição energética para a sístole atrial, considerando-se, mais uma vez, o mecanismo de Frank-Starling ⁽⁵⁰⁾. A propriedade de reservatório é função do relaxamento e complacência atrial esquerda e do encurtamento longitudinal do VE. Na IC desencadeada por isquemia ou regurgitação mitral, este reservatório pode funcionar acomodando volume e pressão, agindo como um protetor da circulação pulmonar, pelo menos por um dado período. Por último, o AE funciona também como um conduto simples de fluxo para o VE. A câmara assume esta propriedade em dois momentos: uma fase precoce, durante o relaxamento ventricular e abertura da valva mitral e numa fase mais tardia, entre o enchimento ventricular precoce e o tardio, funcionando como um conduto direto de

ligação entre as veias pulmonares e o VE, aproveitando a valva mitral aberta. Neste último caso, o fluxo se dá por diferença de gradiente venoso-atrial e ocorre somente em estados de frequência cardíaca mais baixa ⁽⁵²⁾. O AE funciona, predominantemente, como conduto em situações clínicas antagônicas: no indivíduo normal, no qual não se faz tão importante a função de reservatório ou a contração atrial ou em situações de extrema elevação na pressão diastólica e ou rigidez VE, nas quais a sístole atrial não consegue mais contribuir para o enchimento ventricular devido à elevada relação pressão/volume do VE. Concluindo o questionamento, parece mais racional considerar as propriedades de reservatório, conduto e contração como uma função única do AE devido às várias interdependências entre elas ^(52,53). Esta função sintetiza um importante papel de bomba auxiliar ao VE e, dada sua ação protetora à circulação pulmonar, de dique de regulação à circulação pulmonar.

1.1.9O átrio esquerdo e sua interação com a função diastólica e remodelamento ventricular esquerdo: as evidências e sua aplicabilidade clínica

Os índices de remodelamento e função atrial esquerda já foram relacionadas com HAS, faixa etária e uma variedade de outras situações e a interação com a função do VE representa importante foco de interesse no entendimento da fisiopatologia miocárdica na IC. A função contrátil do átrio esquerdo sempre é o item mais destacado, quando se discute o tema: AE e a função do VE. A constatação da importância da contribuição da sístole atrial para a elevação da relação pressão/diâmetro final do VE abriu novas perspectivas para o entendimento do

modelo de relação geometria e função do átrio esquerdo e sua relação com o ventrículo esquerdo ⁽⁵⁴⁾. Os achados de Kono et al. ⁽⁵⁵⁾, em um modelo animal de IC provocada por embolização coronariana, demonstraram um crescimento significativo da dimensão do AE entre o início e 33 semanas após a IC provocada ($2,4 \pm 0,2$ cm x $3,3 \pm 0,3$ cm, $P < 0,01$). A função sistólica também foi afetada e sua fração de encurtamento piorou no período de seguimento ($22 \pm 3\%$ x $15 \pm 2\%$, $P < 0,01$). Ambas as alterações se associaram com piora significativa do padrão de DTM de enchimento ventricular esquerdo. O autor deste estudo concluiu que um aumento de dimensão do AE deveria representar uma compensação à diminuição do enchimento precoce do VE na IC provocada. Adicionalmente, a piora da fração de encurtamento seria um reflexo da falência tardia de tentativa de compensação contrátil do AE frente a condições de volume e pressão de VE mais adversas. Esta publicação é bastante ilustrativa, já que aborda um perfil clássico de IC pós-isquêmico e os resultados convergem para o entendimento do poder prognóstico após o IAM dos índices de volume do AE, que vêm sendo demonstrados recentemente ⁽⁵⁶⁾. Um outro tema instigante é o estudo da relação de índices geométrico e funcionais do AE com medidas de pressão de enchimento do VE. Appleton et al. ⁽⁵⁷⁾ investigou 70 pacientes com suspeita de coronariopatia, os quais foram submetidos ao cateterismo cardíaco e à avaliação ecocardiográfica com Doppler do átrio esquerdo e da função diastólica do VE. Entre outros objetivos, se objetivou estimar a pressão de enchimento do VE, usando ecocardiografia com Doppler e o valor adicional dos índices de dimensão e função do átrio esquerdo nesta predição. Os resultados revelaram uma correlação significativa entre a pressão capilar pulmonar média e o volume do AE ($r=0,70$) e uma sensibilidade de 82% com especificidade de 92% para que um volume atrial esquerdo mínimo >40 ml pudesse estimar uma pressão capilar

pulmonar média de 12mmHg. Este estudo revela evidências hemodinâmicas importantes, visto que a pressão de enchimento pode ser considerada como um padrão de comparação ótimo e bastante correlacionado com a sintomatologia clínica, podendo, portanto, sugerir relevância clínica para os índices de volume atrial medido por ecocardiografia. E seguindo na abordagem clínica, é importante citar a HAS representa como um dos maiores estímulos à doença estrutural cardíaca. Porém, qual seria a correlação entre variáveis de remodelamento atrioventricular, disfunção miocárdica de VE por sobrecarga pressórica em estágios mais iniciais da adaptação cardíaca à HAS? Objetivando esclarecer este questionamento um artigo publicado no *Journal of Hypertension* ⁽⁵⁸⁾ verificou em um grupo de 94 pacientes com HAS primária em estágios I e II, comparado a 34 controles sem hipertensão, a apresentação de um maior índice de massa de VE (105g/m² versus 84g/m², P<0,0001), um maior diâmetro de AE (39mm versus 36mm, P<0,0001) e um maior volume de AE (22 versus 19ml/m², P<0,05). Na população hipertensa, o índice de volume de AE se correlacionou significativamente com índice de massa de VE, pressão de pulso, nível de pressão sistólica e valor de peptídeo natriurético. É pertinente abrir um parênteses para chamar atenção à idéia de que a hipertensão é fator muito prevalente naquela população de pacientes idosos com insuficiência cardíaca de função contrátil preservada. A propósito, um outro artigo publicado pelo grupo da Universidade de *Wake Forest* ⁽⁵⁹⁾, abordou a relação do volume, geometria e função atrial esquerda na insuficiência cardíaca sistólica e diastólica em uma população de 851 indivíduos idosos com idade igual ou superior a 65 anos. Os autores observaram que o volume, a área e as dimensões lineares foram mais elevadas nos grupos mais prevalentes e incidentes de IC, em relação ao grupo controle, e não diferiu entre os segmentos com IC diastólica versus IC sistólica.

Estes achados salientam a importância do papel do átrio esquerdo na IC, independentemente da fração de ejeção do VE alterada ou preservada, validando a aplicabilidade deste parâmetro em pacientes nesta faixa etária com IC diastólica. Assim, resumindo até aqui, se pode afirmar que existe uma base de evidências que aponta para uma idéia clara de interação entre os dados de geometria e a função do AE e do VE. O passo seguinte é estabelecer e quantificar a importância de toda esta informação para o manejo clínico. E nessa linha, muito recentemente, vários trabalhos foram publicados, transcendendo conceitos obtidos de forma transversal para estudos de seguimento longitudinal, que ressaltam a atualidade e a relevância do tema. Em pelo menos quatro estudos publicados nos últimos meses se observa uma correlação prognóstica dos índices atriais esquerdos. Tsang et al. ⁽⁶⁰⁾ observou que índices atriais aumentados apresentavam um valor de predição de prognóstico muito significativo para eventos cardiovasculares em uma população de 317 indivíduos em ritmo sinusal, sendo que o índice de volume de átrio esquerdo obteve a melhor performance (área sob a curva ROC: 0,71 para índice de volume do AE e 0,59 para diâmetro do AE). Em outra recente publicação do mesmo grupo da *Mayo Clinic*, no qual se investigou a coorte da localidade de *Olmsted, Minesota*, EUA, com 1375 indivíduos exclusivamente idosos (≥ 65 anos) com função sistólica preservada ($\geq 50\%$ de fração de ejeção do VE), foi identificado que um volume atrial esquerdo ≥ 32 ml/m² foi um preditor independente para a primeira manifestação de IC ($P < 0,001$) em um seguimento de $4,3 \pm 2,7$ anos e uma maior progressão do volume do AE (8 ± 10 ml, $P < 0,001$) foi observada neste segmento de pessoas que desenvolveram a IC ⁽⁶¹⁾. Há evidências também no âmbito da função de contração atrial esquerda como determinante prognóstico. Dados ecocardiográficos de 2808 indivíduos de meia idade e idosos do estudo de base populacional *The Strong Heart*

Study ⁽⁶²⁾ composto de índios norte-americanos, revelou que a força sistólica do AE elevada (percentil 90) foi associada a uma maior taxa de eventos cardiovasculares combinados, ainda que de tamanho de efeito modesto, mas estatisticamente significativa (HR=1,033, IC95%=1,005 a 1,061; P=0,021), além de se associar com modificações geométricas e funcionais cardíacas. Este foi um achado original que enriqueceu o conhecimento sobre a função atrial como de marcador de prognóstico clínico no contexto da prevenção primária de eventos cardíacos, entre eles a IC. Outra publicação da mesma coorte objetivou correlacionar a simples medida do diâmetro atrial esquerdo com a incidência de eventos cardiovasculares combinados. Nessa análise, um aumento do diâmetro atrial (4,2cm para homens e 3,8cm para mulheres) foi um preditor de risco independente para o primeiro episódio de eventos cardiovasculares combinados (HR=1,57, IC95%=1,17-2,10; P=0,002). Analisando os dados desses últimos estudos, se pode inferir que o AE anormal identificou uma população com mais disfunção cardíaca, com anormalidades de relaxamento do VE e um nível de pressão de enchimento mais elevado. Além disso, mudanças da geometria do AE se associam com produção do peptídeo natriurético e têm direta relação com a gênese da fibrilação atrial e outras arritmias, e estas, com a formação de êmbolos provocadores de isquemia cerebral ⁽⁶³⁾. Os estudos também sugerem que o sinal ecocardiográfico de aumento do AE diagnostica maior suscetibilidade do pacientes e deveria ser motivador de condutas mais agressivas de prevenção primária, já que em grupos de hipertensos, trabalhos prévios mostram reversão do crescimento atrial com terapia adequada de anti-hipertensivos ⁽⁶⁴⁾. Enfim, a comprovação da utilidade dos dados do átrio esquerdo na avaliação da função cardíaca diastólica é inequívoca e, apesar da tendência da superioridade do índice

de volume do AE, a simples medida do diâmetro também se associa com diagnóstico e prognóstico cardiovascular.

1.1.10 Remodelamento atrioventricular e diástole: uma análise integrada

A avaliação diagnóstica do paciente com suspeita de IC nem sempre é simples, principalmente, quando existe fração de ejeção do VE normal ou levemente alterada, e metade dos casos de IC se apresentam dessa forma. As ferramentas ecocardiográficas de aferição diastólica, apesar do aprimoramento já relatado, por vezes não são suficientes, se analisadas isoladamente. *(Figura 5)* Os dados do remodelamento do AE e do VE já preenchem muitas lacunas deixadas pelo Doppler, permitem mais completa caracterização diagnóstica e agregam informações prognósticas. A consideração de índices validados, como: o índice de massa de VE, o padrão de hipertrofia concêntrica ou excêntrica do VE, o índice de volume atrial esquerdo ou o diâmetro do AE na análise diagnóstica pode representar um ajuste fino plenamente sintonizado com a tendência evidenciada em estudos clínicos.

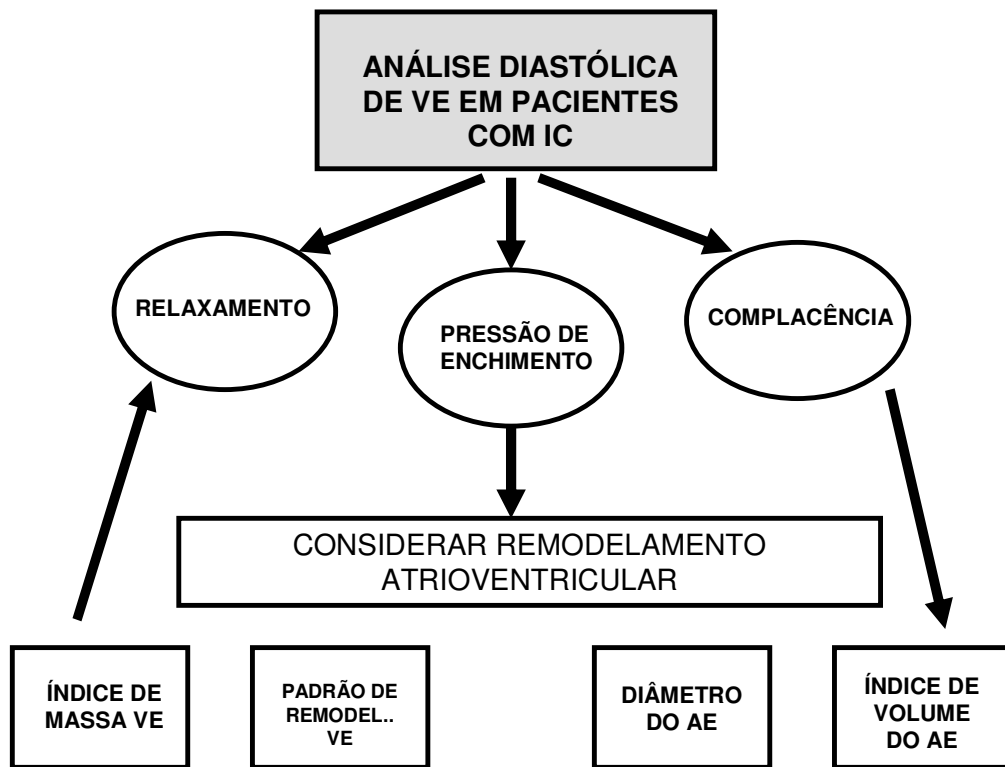


Figura 5: Análise diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes com IC

2 REFERÊNCIAS DA LITERATURA

- 1 Ministério da Saúde. Informações de saúde: estatísticas gerais, mortalidade e nascidos vivos. 2006 jun[capturado em 2006 jun 15]: disponível em <http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B378C5D0E0FG22H0IJr0L1M0N&VInclude=../site/infsaude.php&PB=0>.
- 2 Secretaria da Saúde e Meio Ambiente do Rio Grande do Sul. Estatísticas de Saúde. Boletim de Saúde, 2000.
- 3 Mesquita ET, Bocchi EA, Villas-Boas F, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da insuficiência cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002;79(supl.IV):3-30.
- 4 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in Adults: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2005;46(6):e1-82.
- 5 Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure:part I. Circulation 2002;105(11):1387-93.
- 6 Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? J Am Coll Cardiol 2003;41(9):1519-22.
- 7 Mesquita ET, Socrates J, Rassi S, et al. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. Arq Bras Cardiol 2004;82(5):494-500.
- 8 Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive Heart Failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33(7):1948-55.
- 9 Danzmann LC, Torres MA. Métodos de avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo: concepção atual. R. Med. PUCRS 2000;11(4):355-60.
- 10 Vitarelli A, Gheorghide M. Diastolic heart failure: standard Doppler approach and beyond. Am J Cardiol 1998;81(12^A):115G-121G.

- 11 Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12(6):492-9.
- 12 Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli P, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in post infarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(7):1630-7.
- 13 Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra F, et al. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(3):808-15.
- 14 Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, et al. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1042-8.
- 15 Morales FJ, Asencio MC, Oneto J, et al. Deceleration time of early filling in patients with left ventricular systolic dysfunction: functional and prognostic independent value. *Am Heart J* 2002;143(6):1101-6.
- 16 Danzmann LC, Torres MA. Insuficiência Cardíaca Diastólica analisada por ecocardiografia com Doppler. *Rev. Amrigrs* 2001;45(3,4):135-41.
- 17 Quiñones MA, Otto CM, Soddard M, et al. 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(2):167-84.
- 18 von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, et al. Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(2):444-52.
- 19 Danzmann LC, Torres MA. Diastolic function in hypertensive patients: how does leg lifting and handgrip affects transmitral and left ventricular tissue Doppler velocities? *J Heart Fail* 2002;7(1):16.
- 20 Danzmann LC, Freitas V, Araújo LF et al. *Arg Bras Cardiol* 2006 (in press).
- 21 Sohn D, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):474-80.
- 22 Hsiao SH, Huang WC, Sy CL, et al. Doppler tissue imaging and color M-mode flow propagation velocity: are they really preload independent? *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1277-84.
- 23 Freitas V, Danzmann LC, Torres MA, et al. Left ventricle diastolic function in hemodialysis patients: role of preload increase maneuver on tissue Doppler imaging evaluation. *Am J Nephrology* 2006 (in press).

- 24 Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a non invasive technique for evaluation of left ventricle relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527-33.
- 25 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures : a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102(15):1788-94.
- 26 Nagueh SF, Huabin S, Kopelen HA, et al. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(1):278-85.
- 27 Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(11):927-31.
- 28 Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. [Circulation](#). 1998;98(16):1644-50.
- 29 Okuda H, Takada Y, Kubo T, et al. Tissue doppler derived index of left ventricular filling pressure, e/e' , predicts survival in patients with non- valvular atrial fibrillation. *Heart*. 2006;0: hrt.2005.082594v1.
- 30 Hillis GS, Moller JE, Pellika PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:360-7.
- 31 Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, et al. Usefulness of tissue Doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from The ADEPT Study). *Am J Cardiol* 2005;96(2):257-62.
- 32 Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999;100(9):999-1088.
- 33 Gaballa MA, Goldman S. Ventricular remodeling in heart failure. *J Card Fail* 2002;8(6suppl):S476-85.
- 34 Greenberg BH. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on remodeling in clinical trials. *J Card Fail* 2002;8(6suppl):S486-90.
- 35 Rahko PS. An echocardiographic analysis of the long-term effects of carvedilol on left ventricular remodeling, systolic performance and ventricular filling patterns in dilated cardiomyopathy. *Ecocardiography* 2005;22(7):547-54.
- 36 Barbone A, Oz MC, Burkhoff D, et al. Normalized diastolic properties after left ventricular assist result from reverse remodeling of chamber geometry. *Circulation* 2001;104(suppl I):I 229-I 232.

- 37 Assmus B, Schächinger V, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and generation enhancement in acute myocardial infarction (TOP CARE-AMI). *Circulation* 2002;106(24):3009-17.
- 38 Pini R, Cavallini MC, Bencini F, et al. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the insufficienza cardiaca negli anziani residenti (ICARE) a Dicomano study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1283-9.
- 39 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292(19):2350-6.
- 40 Vigorito F, Togni M, Mandinov L, et al. Myocardial structure and left ventricular diastolic function. In Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, editors. *Left ventricular diastolic function, dysfunction and failure*. 1^a ed. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale;2004. P.195-205.
- 41 Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, et al. Left ventricular myocardial structure in aortic valve disease before, intermediate and late valve replacement. *Circulation* 1989;79(4):744-55.
- 42 Kasikcioglu E, Offaz H, Akhan H, et al. Left ventricular remodeling and aortic distensibility in elite power athletes. *Heart Vessels* 2004;19(4):183-8.
- 43 Villari B, Campbell SE, Hess OM, et al. Influence of collagen network on left ventricle systolic and diastolic function in aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(5):1477-84.
- 44 Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Left ventricular diastolic properties of hypertensive patients measured by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(12):1106-12.
- 45 Wachtell K, Smith G, Gerds E, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Losartan Intervention For Endpoint*. *Am J Cardiol* 2000;85(4):466-72.
- 46 Qu P, Ding Y, Xia D, et al. Variations in cardiac diastolic function in hypertensive patients with different left ventricular geometric patterns. *Hypertens Res* 2001;24(5):601-4.
- 47 Ganau A, Devereaux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1550-60.
- 48 de Simone G, Kitzman DW, Chinalli M, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN Study. *Eur Heart J* 2005;26:1039-45.
- 49 European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(7):990-1003.

- 50 Barbier P. Left atrial function. In: Rusconi C, Hess OM, Poggesi C, editores. Left ventricular diastolic function, dysfunction and failure. 1 ed. Roma: Casa Editrice Scientifica Internazionale; 2004. p.207-235.
- 51 Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, et al. Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(1):221-5.
- 52 Barbier P, Solomon S, Schiller N, et al. Determinants of forward pulmonary vein flow: an open pericardium pig model. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(7):1947-59.
- 53 Barbier P, Solomon S, Schiller N, et al. Left atrial relaxation and left ventricle systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999;100(4):427-36.
- 54 Linderer T, Chatterjee K, Parmley WW, et al. Influence of atrial systole on the Frank-Starling relation and the end-diastolic pressure-diameter relation of the left ventricle. *Circulation* 1983;67(5):1045-53.
- 55 Kono T, Sabbah HN, Rosman H, et al. Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation* 1992;86(4):1317-22.
- 56 Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume > a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107(17):2207-12.
- 57 Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressure 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(7):972-82.
- 58 Tsioufis C, Stougiannos P, Taxiarchou E, et al. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24(5):965-72.
- 59 Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, et al. Left atrial volume, geometry and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of age (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97(1):83-9.
- 60 Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size. Is the volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):1018-23.
- 61 Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96(6):832-6.
- 62 Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Left atrial systolic force and cardiovascular outcome. The Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005;18(12):1570-6.
- 63 Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left diameter as an independent predictor of

first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151(2):412-8.

- 64 Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left atrial size in mild to moderate hypertension. *Circulation* 1998;98(2):140-8.

**3 ARTIGO: A RELEVÂNCIA DO REMODELAMENTO
ATRIOVENTRICULAR ESQUERDO NA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO
DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ESTUDO DE
ECOCARDIOGRAFIA COM COM DOPPLER**

**A RELEVÂNCIA DO REMODELAMENTO ATRIOVENTRICULAR ESQUERDO NA
AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: UM ESTUDO DE
ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER**

Luiz Cláudio Danzmann, Marco Antonio Rodrigues Torres

RESUMO

Introdução: O remodelamento atrioventricular esquerdo ocorre como mecanismo adaptativo em pacientes com insuficiência cardíaca. **Objetivo:** O estudo objetiva verificar a relevância do remodelamento atrioventricular na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, verificando as diferenças nos valores destes índices diastólicos derivados de Doppler nos diferentes padrões de remodelamento, bem como a existência de correlação entre estes com índices específicos de remodelamento atrioventricular. **Método:** Estudo observacional e transversal com uma população de 150 pacientes com critérios de Framingham para IC foi submetida a ecocardiografia com Doppler. Foram registrados os índices E, A, E/A, TDE, E', A', E'/A' e E/E' e distribuídos conforme os seguintes padrões de remodelamento ventricular: normal (N), remodelamento concêntrico (RC), hipertrofia concêntrica (HC) e hipertrofia excêntrica (HE). Os índices de remodelamento atrial esquerdo foram o índice de volume (iVAE) e o diâmetro (DAE). Os dados foram submetidos à análise de variância o teste de Pearson avaliou a correlação entre as variáveis. **Resultados:** Os pacientes apresentaram uma idade média de 57 ± 16 anos, uma fração de ejeção do VE de $61 \pm 13\%$. Os valores do índice diastólico E/E' foi significativamente maior deste em pacientes com remodelamento mais grave ($N=9,1 \pm 2,6 \text{ cm/s}$ x $EH=16,6 \pm 8,0 \text{ cm/s}$, $P=0,0001$). Houve correlação significativa positiva entre de enchimento E/E' e o índice de massa ventricular esquerda ($r=0,44$ $P<0,0001$) e com o índice de volume atrial esquerdo ($r=0,81$, $P<0,0001$). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou diferença significativa dos valores dos índices diastólicos de VE, derivados de Doppler, nos diferentes grupos de remodelamento ventricular mais alterados. Constatou-se também, também, uma correlação significativa destes índices com os índices específicos de remodelamento atrioventricular esquerdo.

ABSTRACT

Introduction: Left ventricular remodeling occurs as an adaptative mechanism in patients with heart failure. **Aim:** The study aims to identify atrioventricular remodeling on left ventricular diastolic function assessment, by studying diastolic Doppler-derived indexes differences on left ventricular and atria remodeling patterns, and additionally the existence of correlation between diastolic and remodeling indexes. **Patients:** One hundred fifty patients with Framingham clinical diagnosis of heart failure were submitted to Doppler echocardiographic analysis. **Methods:** Transversal, observational study. Following indexes of transmitral Doppler were analyzed E, A, E/A, and TDE, and tissue Doppler E', A', E'/A', and E/E', distributed according following left ventricular remodeling patterns: normal (N), concentric remodeling (CR), concentric hypertrophy (CH), and eccentric hypertrophy (EH). Left atrium remodeling indices analyzed were volume/m² of body surface area (iVAE), and diameter/m² (DAE). Statistical treatment was undertaken by analysis of variance and Pearson test tested correlation among these variables. **Results:** Mean age of patients was 57±16 years and left ventricular ejection fraction was 61±13%. E/E' index was significantly higher in the group with more severe left ventricular remodeling (N=9.1±2.6cm/s X EH=16.6±8cm/s, P=0.0001). There was significant positive correlation between E/E' and the left ventricular mass index (r=0.44, P<0.0001), and the left atria volume index (r=0.81, P<0.0001), confirming that left ventricular filling relates with mass, and also with left atrium volume index (r=0.81, P<0.0001). **Conclusion:** This study demonstrates significant differences of left ventricular diastolic Doppler-derived indexes in the context of the most advanced and disadvantageous atrioventricular remodeling patterns. A significant correlation of such indices with those that are specific of left atrioventricular remodeling parameters were confirmed.

INTRODUÇÃO

A importância epidemiológica da IC pode ser ilustrada por sua alta prevalência ⁽¹⁾ e o padrão progressivo das taxas de incidência da síndrome ⁽²⁾. A disfunção sistólica, diastólica ou de ambas as propriedades cardíacas associa-se a um processo adaptativo, englobando uma série de mecanismos compensatórios neuro-humorais concomitantes ao remodelamento geométrico do ventrículo esquerdo (VE) e do átrio esquerdo (AE) ⁽³⁾. O estudo da função miocárdica do VE deve ser efetuado para quantificar a disfunção e qualificar o paciente em termos de eventos futuros ⁽⁴⁾. Além da fração de ejeção (FE), a aferição de índices de enchimento do VE confere um valor prognóstico independente em várias situações

clínicas ⁽⁵⁾ Os dados de configuração geométrica das câmaras também são importantes e agregam informação diagnóstica e prognóstica ^(6,7). No entanto, em muitas situações, a aferição do real perfil do enchimento do VE, através da ecocardiografia com Doppler, apesar das várias técnicas disponíveis para sua execução, não se mostra definitiva e a análise da geometria atrioventricular não é considerada. Portanto, o presente estudo tem por objetivo estudar a interação do remodelamento atrioventricular e a função de enchimento do VE, verificando as diferenças nos valores dos índices diastólicos do VE derivados de Doppler transmitral (DTM) e Doppler tissular (DPT) nos diferentes padrões de remodelamento do VE e do AE, bem como investigando a existência de correlação entre estes índices diastólicos com os indicadores do remodelamento de atrioventricular.

MÉTODOS

Estudo clínico observacional, transversal, realizado no período de junho de 2004 até março de 2006 no Hospital Luterano da ULBRA, Porto Alegre-RS.

ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição com o número 2003-107 H.

POPULAÇÃO EM ESTUDO

Participaram do estudo uma população de 150 pacientes consecutivos encaminhados ao laboratório de ecocardiografia do Hospital Luterano da ULBRA, Porto Alegre, Brasil, todos os quais apresentando critérios de Framingham⁽⁸⁾ para IC, após aceitação formal, através da assinatura do documento de consentimento informado. Os critérios de exclusão foram: doenças valvares de graduação maior do que leve; presença de próteses valvares; doença pericárdica, arritmias cardíacas e uso de marcapasso cardíaco artificial.

Exame Ecocardiográfico. Os pacientes foram submetidos ao exame clínico formal e ao ecocardiograma transtorácico uni e bidimensional com Doppler, realizados por um ecocardiografista e revisado por outro, cego aos dados clínicos, ambos habilitados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. As imagens em fotos e registradas em fitas VHS. O equipamento utilizado foi o modelo *System Five*, General Electric Inc. (GE, USA) com transdutores de banda multifreqüencial. As imagens foram obtidas nas vistas longitudinal e transversal paraesternal, apicais 2-, 4-, 5- câmaras e subcostal e adquiridas os dados convencionais de análise unidimensional e bidimensional, segundo critérios da *American Society of Echocardiography*⁽⁹⁾, incluindo medidas de dimensões diastólicas e sistólicas finais pelo método de Teichholz e Simpson modificado e então calculada a fração de ejeção do VE.

Geometria atrioventricular. Foram utilizados o índice de volume do AE (iVAE) e o diâmetro do AE (DAE). O índice de volume do AE foi obtido pelo método de Simpson por planimetria biplanar do AE realizada no corte apical em 2 e 4-câmaras, utilizando a convecção interna da borda do AE, definida como a borda brilhante mais

interna das deflecções ecocardiográficas, negligenciando os orifícios superior e lateral das veias pulmonares e o apêndice atrial. O resultado da aferição do volume foi corrigido pela superfície corporal. O diâmetro antero-posterior foi medido pelo modo-M do ecocardiograma, eixo localizado entre as paredes posteriores da aorta e do AE. O momento da aferição dos índices de AE foi na fase final da sístole de VE, com a valva mitral fechada, quando o átrio atinge seu maior diâmetro ⁽¹⁰⁾. O peso corporal foi medido em quilogramas, a altura em metros e calculado o índice de massa corporal (IMC), através da fórmula: $IMC = \text{Peso}/(\text{altura})^2$. A superfície da área corporal foi calculada através da fórmula clássica disponível no equipamento ⁽¹¹⁾. A avaliação geométrica do VE foi calculada a partir da relação da espessura da parede ventricular esquerda (REP) com o índice de massa do VE (IMVE). A REP foi definida como a razão de duas vezes a espessura da parede posterior do VE no final da diástole dividida pelo diâmetro do VE no final da diástole ⁽¹²⁾, sendo considerado aumentado quando a medida encontrada foi ≥ 0.45 . A massa ventricular esquerda foi calculada utilizando-se a fórmula de Devereux et al., disponível no equipamento utilizado ⁽¹¹⁾, e normalizada para a área de superfície corporal (IMVE, em g/m^2), a partir dos dados da massa ventricular mensurados e da informação registrada de peso e altura do paciente. O aumento do IMVE foi definido como $> 131g/m^2$ para homens e $> 100g/m^2$ para mulheres. Os padrões geométricos do VE são divididos em quatro grupos: geometria normal (N), remodelamento concêntrico (RC), hipertrofia concêntrica (HC) e hipertrofia excêntrica (HE). Os diâmetros e as espessuras parietais do VE pelo modo-M, conforme a tabela 1.

Tabela 1: Padrões de remodelamento da geometria ventricular do VE

Geometria Ventricular	Geometria Normal (N)	Remodelamento Concêntrico (RC)	Hipertrofia Concêntrica (HC)	Hipertrofia Excêntrica (HE)
REP	< 0.45	≥ 0.45	≥ 0.45	< 0.45
IMVE				
Mulheres	≤ 100 g/m ²	≤ 100 g/m ²	> 100 g/m ²	> 100 g/m ²
Homens	≤ 131 g/m ²	≤ 131 g/m ²	> 131 g/m ²	> 131 g/m ²

Onde, REP: relação do dobro da espessura parietal posterior pelo diâmetro de VE em diástole; IMVE: índice de massa de VE; N:normal; RC:remodelamento concêntrico;HC: hipertrofia concêntrica e HE: hipertrofia excêntrica

Análise do Doppler. O registro do fluxo transmitral foi obtido na vista apical 4-câmaras do VE, com a amostra volume de 5mm colocada nos bordos livres dos folhetos da valva mitral e utilizando uma média de três batimentos representativos. Os índices destacados foram: o pico da velocidade diastólica precoce (E), o pico da velocidade sistólica atrial (A), a razão E/A e o tempo de desaceleração da onda E (TDE). O registro do Doppler pulsátil tissular para análise das velocidades de deslocamento miocárdico durante o ciclo cardíaco, foi obtido pelo posicionamento de amostra volume de 3mm no segmento miocárdico basal do septo interventricular posterior de VE junto ao anel valvar mitral numa média a partir de 3 ciclos cardíacos. As variáveis selecionadas foram: as ondas de deslocamento diastólico precoce (E'), tardio (A') e a razão (E'/A').

Tratamento Estatístico. Os valores das variáveis contínuas foram apresentados como média ± desvio padrão. Foi utilizado o teste de Qui-quadrado para a análise de diferenças entre as variáveis categóricas e o teste ANOVA, com análise post-hoc, foi escolhido para verificação de diferença de variáveis contínuas nos diferentes grupos de geometria ventricular. O teste de correlação de Pearson aferiu o grau de associação das variáveis de remodelamento atrioventricular e da função de enchimento do VE. Para controle de variáveis capazes de influenciar os

valores dos índices diastólicos e da geometria atrioventricular foi proposto uma análise estratificada para pontos de cortes da FE de VE, IMC e da idade. Para controle de erros aleatórios foi considerado estatisticamente significativo um valor de $P < 0,05$. Os testes foram executados pelo programa estatístico SPSS 12.0.

RESULTADOS

Características da Amostra. A amostra foi composta de 150 pacientes, 52% de mulheres e com idade média de 57 ± 15 anos. O IMC foi de 28 ± 5 e classe funcional predominantemente entre II e III, segundo a New York Heart Association (NYHA). A hipertensão arterial (HAS) estava presente em 72% e menos da metade, cardiopatia isquêmica em 43% e 25% dos pacientes eram diabéticos. Uma minoria de 10% apresentou o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada idiopática. No exame ecocardiográfico os pacientes apresentaram um perfil cronotrópico adequado ($FC = 76 \pm 12$ bpm), com FE de VE de $61 \pm 13\%$ e um padrão de índice de massa de VE de 137 ± 46 g/m², conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2: Características da amostra: gerais e ecocardiográficas

	MÉDIA	DP(±)
IDADE (anos)	57	16
Pressão arterial média (mmHg)	109	21
Frequência cardíaca (bpm)	76	12
Índice de massa corporal	28	4
Fração de ejeção (%)	61	13
Índice de massa de VE (g)	137	46

PAM: pressão arterial média de VE durante o exame; FC: frequência cardíaca média durante o exame; IMC: índice de massa corporal FE: fração de ejeção de VE; IMVE: índice de massa de VE.

Padrões de Remodelamento. A maioria dos pacientes configuraram perfil hipertrófico concêntrico e excêntrico, sem diferença de ocorrência de HC e HE, com 33,3% e 32,7%, respectivamente e 20% dos pacientes com apresentaram configuração geométrica normal (Tabela 3).

Tabela 3: Média \pm desvio padrão das variáveis diastólicas e de remodelamento entre as diferentes configurações geométricas do ventrículo esquerdo.

Variável	Normal (N) n=31(21%)	Remodelamento Concêntrico(RC) n=20 (13%)	Hipertrofia Concêntrica (HC) N=50 (33%)	Hipertrofia Excêntrica (HE) N=49 (33%)
VEL-E(cm/s)	72 \pm 17	71 \pm 23	77 \pm 22	88 \pm 24 ^{■▼}
VEL-A (cm/s)	67 \pm 20 [¶]	80 \pm 19	85 \pm 29	66 \pm 28 [§]
E/ A	1,1 \pm 0,3	1,0 \pm 0,5	1,0 \pm 0,5	1,6 \pm 0,8 ^{■▼§}
TD (ms)	229 \pm 68	257 \pm 80	296 \pm 94	202 \pm 66 [§]
E'(cm/s)	8,3 \pm 2,2 [¶]	7,2 \pm 1,8	6,1 \pm 2,1	5,9 \pm 2,4 [■]
A'(cm/s)	9,2 \pm 1,7	10 \pm 2,2	8,8 \pm 2,4	8,2 \pm 2,6 [▼]
E'/ A' [¶]	0,93 \pm 0,3	0,74 \pm 0,2	0,73 \pm 0,3	0,74 \pm 0,3 [■]
E/ E'	9,1 \pm 2,6 [¶]	10,6 \pm 5,6	13,7 \pm 6,1	16,6 \pm 8,0 [■]
VAE/m ²	32 \pm 6	34 \pm 8	38 \pm 9	46 \pm 13 ^{■▼§}
IMVE(g/ m ²)	86 \pm 17	107 \pm 13	155 \pm 45	160 \pm 34
DIAMAE(cm)	3,8 \pm 0,6	3,8 \pm 0,7	4,1 \pm 0,5	4,5 \pm 0,7 ^{■▼§}

FE- fração de ejeção de ventrículo esquerdo (%); VEL-E- pico da velocidade da onda E (cm/s); VEL-A- pico da velocidade da onda A (cm/s); E/ A- relação entre as velocidades das ondas E e A; TD- tempo de desaceleração (ms); E'- pico da velocidade da onda E'(cm/s); A'- pico da velocidade da onda A'(cm/s); E'/ A'- relação entre as velocidades das ondas E' e A'; E/ E'- relação entre as velocidades das ondas E e E'; VAE/m²- relação de volume do AE pela superfície corporal; IMVE- índice de massa do ventrículo esquerdo; DIAMAE- diâmetro Antero-posterior do AE. [■] Diferença significativa entre HE e N; [▼]:diferença significativa entre HE e RC; [§]:diferença significativa entre HE e HC; [¶]:diferença significativa entre N e HC;

Índices diastólicos de VE e padrões de remodelamento ventricular esquerdo. Os valores de E foram significativamente mais elevados no grupo HE em relação aos padrões N (88 \pm 24cm/s x 72 \pm 17cm/s, P=0,02) e RC (88 \pm 24cm/s x 71 \pm 23cm/s, P=0,03). Os valores de A foram significativamente diferentes entre os grupos HC e N, bem como HC e HE (Tabela 2). A relação E/A se mostrou diferente no grupo HE em relação aos grupos N, RC e HC (1,6 \pm 0,8 x 1,1 \pm 0,3, P=0,01), (1,6 \pm 0,8 x 1,0 \pm 0,5, P=0,003) e (1,6 \pm 0,8 x 1,0 \pm 0,5, P<0,0001), respectivamente. O tempo de desaceleração da onda E foi significativamente diferente somente entre os

grupos HE e HC (tabela 2). A velocidade E' no grupo N foi maior que nos grupos de padrão hipertrófico, CH e HE ($8,3 \pm 2,2 \text{ cm/s}$ x $6,1 \pm 2,1 \text{ cm/s}$, $P < 0,0001$) e ($8,3 \pm 2,2 \text{ cm/s}$ x $5,9 \pm 2,4 \text{ cm/s}$, $P < 0,0001$), respectivamente (Figura 1). A velocidade A' foi discretamente diferente entre os grupos HE e RC (Tabela 2) e a relação E'/A' revelou diferença significativa no grupo N em relação aos grupos hipertróficos HC e HE ($0,93 \pm 0,3 \text{ cm/s}$ x $0,73 \pm 0,3 \text{ cm/s}$, $P = 0,01$) e ($0,93 \pm 0,3$ versus $0,74 \pm 0,3$ $P = 0,02$), respectivamente. A razão E/E' foi significativamente diferente entre os grupos N e os hipertróficos HC e HE ($9,1 \pm 2,6$ x $16,6 \pm 8,0$, $P = 0,009$) e ($9,1 \pm 2,6$ x $13,7 \pm 6,1$, $P < 0,0001$), respectivamente. (Figura 2).

Correlação entre índices diastólicos e do remodelamento do VE. A análise dos dados evidenciou uma correlação inversa do índice E' e correlação positiva da razão E/E' com o IMVE ($r = -0,35$, $P < 0,0001$) e ($r = 0,44$, $P < 0,0001$), respectivamente.

Correlação entre índices diastólicos do VE e do remodelamento do AE. O iVAE se correlacionou fortemente com os sumarizadores diastólicos derivados do DPT, sendo inversa com E' ($r = -0,63$, $P < 0,0001$) e positiva com E/E' ($r = 0,81$, $P < 0,0001$), respectivamente. (Figuras 3 e 4). O DAE também apresentou associação com os índices E' ($r = -0,41$, $P = 0,001$) e E/E' ($r = 0,50$, $P < 0,0001$).

Associação entre Índices de Remodelamento de AE e VE. Os valores de iVAE e DAE foram significativamente mais altos no grupo mais grave de remodelamento HE, em relação aos grupos N, RC e HC ($46 \pm 13 \text{ ml/m}^2$ x $32 \pm 6 \text{ ml/m}^2$, $P = 0,004$), ($46 \pm 13 \text{ ml/m}^2$ x $34 \pm 8 \text{ ml/m}^2$, $P < 0,0001$) e ($46,2 \pm 13 \text{ ml/m}^2$ x $38,9 \pm 9 \text{ ml/m}^2$, $P < 0,0001$), respectivamente (Tabela 3, Figura 5) e houve correlação significativa do VAEm2 com o IMVE ($r = 0,48$, $P < 0,0001$) (Tabela 2).

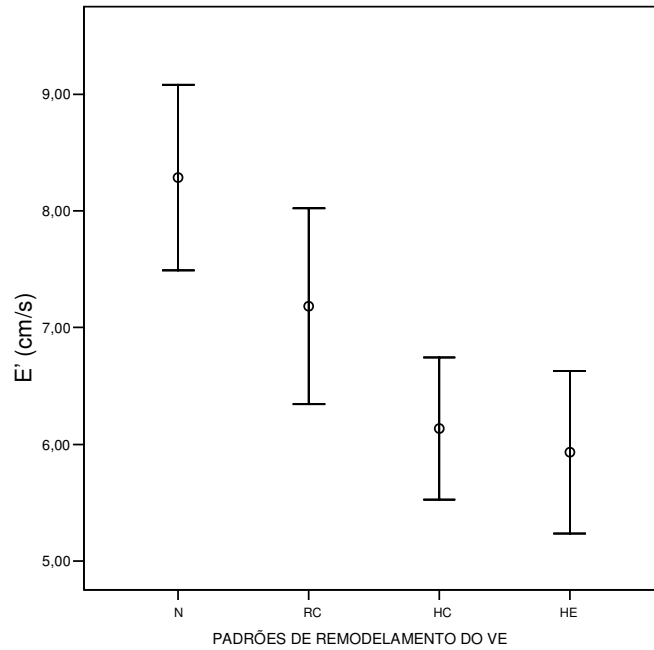


Figura 1: Índice E' nos diferentes padrões de remodelamento do VE

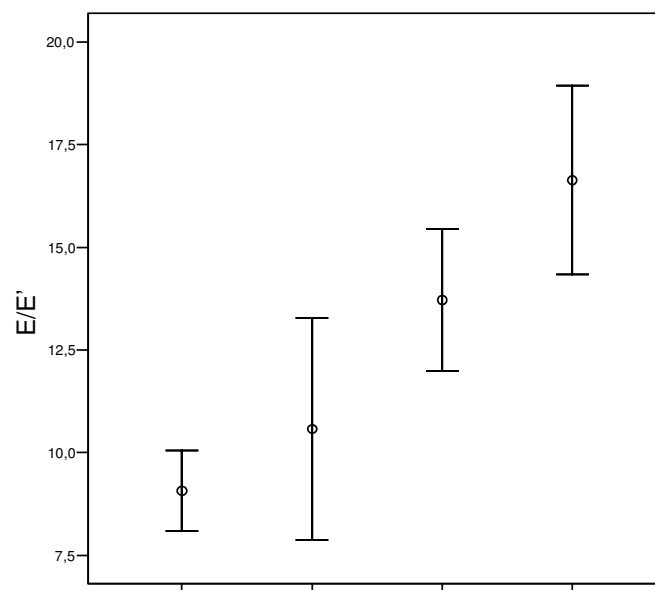


Figura 2: Índice E/E' nos diferentes padrões de remodelamento do VE

Correlação entre índices de remodelamento de AE e classe funcional da NYHA. O índice VAE_{m2} apresentou uma correlação significativa com os graus de classe funcional da NYHA ($r=0,83$, $P<0,0001$) (Figura 6).

Análise estratificada para faixa etária, índices antropométricos e fração de ejeção de VE das correlações significativas obtidas. As correlações de E' e E/E' com IMVE, bem como a correlação do DAE com a classe funcional de IC da NYHA não permaneceram significativas quando a amostra foi segmentada em grupo com FE do VE $<45\%$. No grupo com fração de ejeção preservada as correlações permaneceram significativas. As demais correlações, mesmo após a análise estratificada para níveis de idade, IMC e FE do VE se mantiveram significativas.

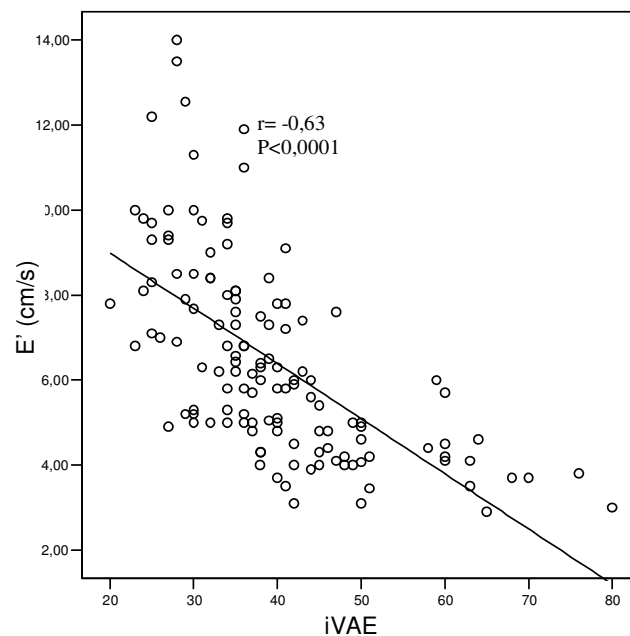


Figura 3: Correlação do índice E' com o índice de volume atrial esquerdo

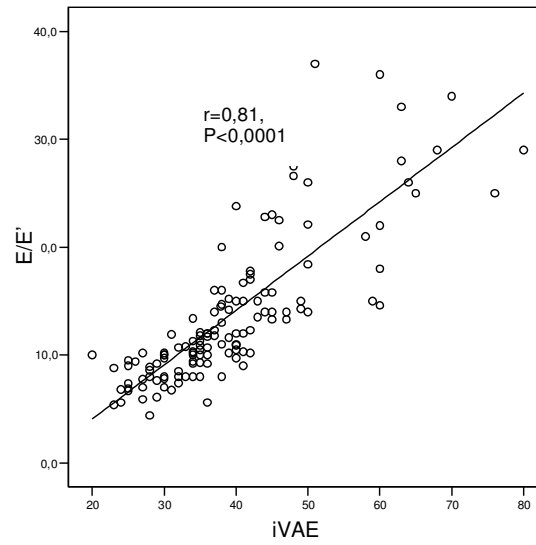


Figura 4: Correlação do índice E/E' com o índice de volume atrial esquerdo

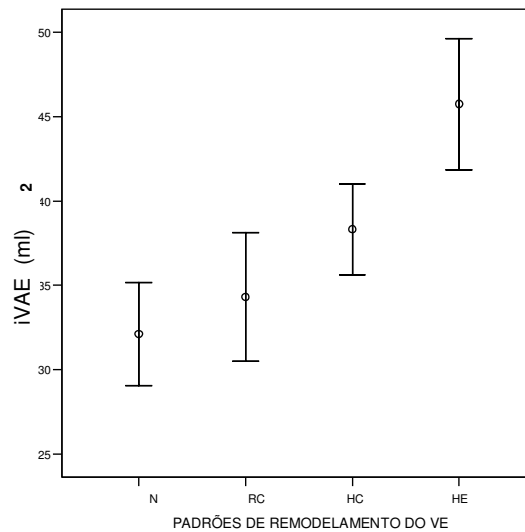


Figura 5: Índice de volume atrial esquerdo nos diferentes padrões de remodelamento de VE

Tabela 4: Análise estratificada para FE, IMC e Idade para as correlações entre variáveis de enchimento de VE e de remodelamento atrioventricular

Correlações	FE<45%	FE≥45%	IMC<30	IMC≥30	ID<50anos	ID≥50anos
E' x IMVE	r=-0,23	r=-0,36*	r=-0,41*	r=-0,32*	r=-0,43*	r=-0,23*
E/E' x IMVE	r=-0,19	r=-0,44*	r=0,45*	r=0,47*	r=0,50*	r=0,39*
E' x VAEm²	r=-0,64*	r=-0,58*	r=-0,61*	r=-0,66*	r=-0,73	r=-0,59*
E/E' x VAEm²	r=0,68*	r=0,79*	r=0,80*	r=0,85*	r=0,89*	r=0,79*
E/E' x DIAMAE	r=0,27	r=0,41*	r=0,45*	r=0,60	r=0,52*	r=0,45*
VAEm² x NYHA	r=0,60*	r=0,77*	r=0,84*	r=0,82*	r=0,89*	r=0,82*

FE- fração de ejeção de ventrículo esquerdo (%); IMC- índice de massa corporal; E'- pico da velocidade da onda E'(cm/s); E/E'- relação entre as velocidades das ondas E e E'; VAEm²- relação de volume do AE pela superfície corporal; IMVE- índice de massa do ventrículo esquerdo; DIAMAE- diâmetro Antero-posterior do AE. * P<0,05.



Figura 6: Valores do índice E/E' nas diferentes classes de insuficiência cardíaca da NYHA

DISCUSSÃO

O estudo do padrão diastólico do VE protagoniza papel fundamental na investigação clínica do paciente com IC e são vários os estudos que embasam a associação da disfunção diastólica com a elevação das pressões de enchimento do VE e como promotora independente da sintomatologia da IC ⁽¹³⁻¹⁵⁾. A avaliação do enchimento de VE com as técnicas de ecocardiografia com DTM e DPT, em especial o índice derivado das duas técnicas, E/E' , já foi validada e sua utilização tem sido progressivamente difundida ^(16,17). Entretanto, a interação desses índices, especialmente os derivados de DPT, com o padrão de remodelamento do VE representa um tema de especial interesse apenas mais recentemente.

O presente estudo, no qual a população investigada apresentou uma característica de distribuição heterogênea em relação à faixa etária, sexo, fração de ejeção, padrão de remodelamento atrioventricular, de distribuição de HAS e cardiopatia isquêmica, evidenciou que os índices E , E/A , E' , E'/A' e E/E' foram significativamente diferentes nos pacientes com hipertrofia excêntrica, um padrão associado a maior dilatação e massa ventricular esquerda e associado a um prognóstico clínico mais adverso. (Tabela 3 e figuras 1 e 2) ^(6,18).

Os dados do presente estudo também revelaram a existência de um certo grau de correlação dos índices E' e E/E' com o IMVE. Alguns estudos prévios já testaram a interação de diástole com o grau de remodelamento. Em uma sub-análise do estudo LIFE, Wachtell et al. encontraram um tempo de relaxamento isovolumétrico, como indicador de relaxamento de VE, significativamente mais elevado em pacientes hipertensos com padrão geométrico de massa mais elevada ⁽¹⁹⁾. Outro estudo, Qu et al. ⁽²⁰⁾ analisando pacientes hipertensos e voluntários normais

observou um pior padrão dos índices diastólicos, à medida que os padrões hipertróficos ficavam mais graves, ou seja, nos modelos de remodelagem de hipertrofia concêntrica e excêntrica, em relação aos com geometria normal. Uma sub-análise do estudo intitulado *HyperGEN Study* ⁽²¹⁾, analisando uma população de 1384 hipertensos, demonstrou que os índices E/A e TRIV não mostraram padrão de relaxamento anormal, quando comparado com a simples presença de hipertrofia do VE, mas indicavam tal comportamento, quando a hipertrofia era concêntrica ($P < 0,0001$) e, por aplicação de teste de regressão logística, revelou que as chances de existir padrão de relaxamento anormal foram 2,3 vezes maiores no grupo com HC em relação ao padrão geométrico normal do VE. Estes dois últimos trabalhos confirmam hipóteses prévias e parecem ter validade para um universo de pacientes hipertensos com remodelamento e sem disfunção contrátil ou diastólica graves. Além disso, a crítica que se pode fazer, é que tais estudos analisaram somente dados diastólicos derivados de Doppler transmitral, fato lamentado pelos próprios autores do último estudo. Já os dados do nosso estudo apresentam originalidade ao avaliar uma amostra não somente de pacientes hipertensos, mas também com cardiopatia isquêmica, como causa da IC, e ao testar índices derivados tanto de DTM, quanto de DPT, como a razão E/E', um índice já validado contra aferição direta de pressão de enchimento de VE por cateterismo cardíaco ⁽¹⁷⁾.

A geometria atrial esquerda ganhou foco especial muito recentemente com a publicação de estudos revelando associação das dimensões e função do AE com a predição de desfechos clínicos em pacientes idosos ⁽²²⁾ e não idosos ^(7,23,24), indicando que a discussão do tema remodelamento do AE é atual, de relevância clínica e consubstanciada em dados de estudos de coorte. Já os dados do presente estudo corroboraram com a premissa da associação entre dimensões do AE e perfil

circulatório mais grave, ao revelarem valores significativamente mais altos de iVAEm2 e DAE no grupo de remodelamento ventricular mais grave em relação aos demais e, particularmente ao evidenciarem correlação significativa destes índices com o E/E', sendo mais robusta a com o iVAEm2. (Figuras 4 e 5). Esta constatação suscita questionar se, pelo menos nesta amostra aqui abordada, os pacientes com aumento das dimensões do AE, e principalmente do VAEm2, teriam pressão de enchimento de VE mais alta. Isto pode ser discutido, analisando-se o estudo de Appleton et al. ⁽²⁵⁾ no qual o autor investigou pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco e à avaliação ecocardiográfica com Doppler e constatou uma correlação significativa entre a pressão média do capilar pulmonar e o volume mínimo do AE ($r=0,70$), bem como uma sensibilidade de 82% e uma especificidade de 92% para que um volume atrial esquerdo mínimo $>40\text{ml}$ pudesse estimar uma pressão capilar pulmonar média de 12mmHg. Portanto, o paralelo que se pode traçar entre o estudo de Appleton e o atual é que o primeiro verificou dimensões de AE contra a medição direta da PCP e o segundo contra um índice diastólico que guarda uma estreita relação com a pressão de enchimento do VE, ambos com valores de associação estatística fortes, logo, sinalizam que os índices de remodelamento de AE se comportam como indicadores indiretos da diástole de VE.

Os resultados do presente estudo ainda revelaram uma correlação significativa entre os índices de dimensão do AE e o IMVE. (Figura 6). Esta associação vai de encontro aos achados do estudo de Tsioufilis et al. ⁽²⁶⁾, no qual o iVAE apresentou correlação significativa com o índice de massa de VE, pressão de pulso, nível de pressão sistólica e com o valor do peptídeo natriurético, o qual ratifica a relação da geometria do AE com o grau de remodelamento do VE, conflagrando uma situação de unidade e de inter-relação estrutural entre as câmaras esquerdas.

É importante também comentar a constatação de correlação robusta e estatisticamente significativa entre o iVAE e a graduação clínica de IC, segundo a da NYHA, conforme revela a figura 7. Esta associação já havia sido observada por Mady et al, em estudo com uma população específica de 38 pacientes com endomiocardiofibrose biventricular, no qual o autor verificou valores de consumo de oxigênio por teste cardiopulmonar de exercício (VO_2 max) menores nos pacientes com dimensões de AE maiores e uma correlação inversa e significativa entre o VO_2 max e as dimensões do AE ($r=-0,67$, $P=0,001$) no grupo de pacientes menos comprometidos por sintomas de IC ⁽²⁷⁾. Um outro trabalho do grupo da *Mayo Clinic*, com portadores de cardiomiopatia hipertrófica, constatou que o índice iVAE demonstrou correlação limítrofe com a capacidade de exercício ($r = -0,20$; $P = 0.06$), mas foi um fator de predição independente da capacidade de exercício após aplicada uma análise multivariada, juntamente com o índice de massa, a frequência cardíaca, e o diâmetro sistólico de VE ⁽²⁸⁾. Novamente, foram abordados estudos com amostras homogêneas de pacientes com fibrose encocárdica e miocardiopatia hipertrófica. O nosso estudo é original porque, apesar de evidenciar resultados relativamente similares aos estudos supracitados, examinou uma população mais heterogênea em suas características clínicas e de remodelamento de VE, o que torna os resultados mais próximos à realidade e aplicáveis à prática clínica.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo apresenta limitações devido aos seguintes fatores: 1) não avaliou pacientes com arritmias, em especial a fibrilação atrial, grupo bastante prevalente na população de insuficientes cardíacos; 2) a amostra teve um número reduzido de pacientes com FE do VE baixa, o que pode limitar, inclusive, as

conclusões da análise estratificada das correlações pela fração de ejeção; 3) os dados de remodelamento atrioventricular não foram comparados com o padrão ouro de função diastólica, mas com índices diastólicos não invasivos substitutivos.

APLICABILIDADE CLÍNICA

Nossos dados sugerem a relevância da aferição e da descrição dos padrões de remodelamento do VE e dos índices de remodelamento do AE, em especial o iVAE, rotineiramente no exame ecocardiográfico dos pacientes com IC.

CONCLUSÕES

Houve diferença significativa dos valores dos índices diastólicos de VE derivados de DTM e DPT nos diferentes grupos de remodelamento de VE e AE, particularmente nos mais alterados. Existiu, também, uma correlação significativa destes índices com os índices específicos de remodelamento atrioventricular esquerdo.

Adicionalmente aos objetivos do trabalho, os índice de volume do AE e o diâmetro do AE apresentaram correlação significativa com as classes funcionais de IC da NYHA.

REFERÊNCIAS

- 1 Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricle dysfunction in general population. *Eur Heart J* 1999;20(6):447-455.
- 2 Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in community: trends in incidence and survival in a ten-year period. *Arch Intern Med* 1999;159(1):29-34.
- 3 Braunwald E, Bristow MR. Congestive heart failure: fifty years of progress. *Circulation* 2000;102(supplIV):14-23.
- 4 Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive Heart Failure in subjects with normal vesus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(7):1948-55.
- 5 Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(3):360-7.
- 6 Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292(19):2350-6.
- 7 Takemoto Y, Barnes M, Seward JB, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96(6):832-6.
- 8 Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;(4) (Suppl A):6A-13A.
- 9 Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantification of left ventricle bu two-dimensional echocardiography (review). *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
- 10 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
- 11 Devereux R, Alonso D, Lutas E, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison with necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6): 450-8.
- 12 Yuda S, Khoury V, Marwick TH. Influence of wall stress and left ventricular geometry on the accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(7):1311-9.
- 13 Heo J, Iskandrian AS, Hakki AH, et al. Relation between left ventricular diastolic

- function and exercise tolerance in patients with left ventricular dysfunction. [Cathet Cardiovasc Diagn](#). 1986;12(5):311-6.
- 14 Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure – Abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004;350(19):1953-9.
 - 15 Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli P, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(7):1630-7.
 - 16 Sohn D, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(2):474-80.
 - 17 Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102(15):1788-94.
 - 18 [Bolognese L](#), [Neskovic AN](#), [Parodi G](#), et al. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications. [Circulation](#). 2002;106(18):2351-7.
 - 19 Wachtell K, Smith G, Gerds E, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). Losartan Intervention For Endpoint. *Am J Cardiol* 2000;85(4):466-472.
 - 20 Qu P, Ding Y, Xia D, et al. Variations in cardiac diastolic function in hypertensive patients with different left ventricular geometric patterns. *Hypertens Res* 2001;24(5):601-4.
 - 21 de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN Study. *Eur Heart J* 2005;26(10):1039-45.
 - 22 Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, et al. Left atrial volume, geometry and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of age (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006;97(1):83-9.
 - 23 Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is the volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):1018-23.
 - 24 Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, et al. Left diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006;151(2):412-8.
 - 25 Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressure 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(7):972-82.

- 26 Tsioufis C, Stougiannos P, Taxiarchou E, et al. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24(5):965-972.
- 27 Mady C, Salemi VM, Ianni BM, et al. Relation between left atrial dimension and exercise capacity in endomyocardial fibrosis. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(3):222-4.
- 28 Kjaergaard J, Johnson BD, Pellikka PA, et al. Left atrial index is a predictor of exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1373-80.