

Um Novo Índice de Doppler Tecidual para Prever Morte Cardíaca em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

A New Tissue Doppler Index to Predict Cardiac Death in Patients with Heart Failure

Cristian Mornos^{1,2}, Lucian Petrescu^{1,2}, Dragos Cozma^{1,2}, Adina Ionac^{1,2}

"Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy¹, Timisoara; Institute of Cardiovascular Diseases², Timisoara - Romania

Resumo

Fundamento: Foi demonstrado que um novo índice de Doppler Tecidual, $E/(E' \times S')$, incluindo a proporção entre a velocidade diastólica precoce transmitral e a do anel mitral (E/E'), e a velocidade sistólica do anel mitral (S'), tem uma boa precisão como preditor da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.

Objetivos: Investigar o valor de $E/(E' \times S')$ para prever a morte cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca.

Métodos: Foi realizado sucessivamente o ecocardiograma em 339 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca, em ritmo sinusal, após tratamento médico adequado, no momento e um mês depois da alta. O agravamento de $E/(E' \times S')$ foi definido como um aumento do valor padrão. O ponto final foi a morte cardíaca.

Resultados: Durante o período de acompanhamento ($35,2 \pm 8,8$ meses), ocorreu a morte cardíaca em 51 pacientes (15%). O melhor valor mínimo para $E/(E' \times S')$ inicial na previsão da morte cardíaca foi de 2,83 (76% de sensibilidade, 85% de especificidade). No momento da alta, 252 pacientes (74,3%) apresentaram $E/(E' \times S') \leq 2,83$ (grupo I), e 87 (25,7%) apresentaram $E/(E' \times S') > 2,83$ (grupo II), respectivamente. A morte cardíaca foi significativamente maior no grupo II em relação ao grupo I (38 mortes, 43,7% contra 13 mortes, 5,15%, $p < 0,001$). Através da análise de regressão multivariada de Cox, incluindo as variáveis que afetaram os resultados na análise univariada, a relação $E/(E' \times S')$ no momento da alta mostrou-se o melhor preditor independente da morte cardíaca (taxa de risco = 3,09, 95% intervalo de confiança = 1,81-5,31, $p = 0,001$). Pacientes com $E/(E' \times S') > 2,83$ no momento da alta e com um agravamento após um mês apresentaram o pior prognóstico (todos $p < 0,05$).

Conclusões: Em pacientes com insuficiência cardíaca a relação $E/(E' \times S')$ é um poderoso preditor da morte cardíaca, especialmente quando esta estiver associada com o seu agravamento. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):19-29)

Palavras-Chave: Insuficiência cardíaca / mortalidade; Ecocardiografia Doppler; Morte súbita cardíaca / prevenção & controle.

Abstract

Background: It has been shown that a new tissue Doppler index, $E/(E' \times S')$, including the ratio between early diastolic transmitral and mitral annular velocity (E/E'), and the systolic mitral annular velocity (S'), has a good accuracy to predict left ventricular filling pressure.

Objectives: We investigated the value of $E/(E' \times S')$ to predict cardiac death in patients with heart failure.

Methods: Echocardiography was performed in 339 consecutive hospitalized patients with heart failure, in sinus rhythm, after appropriate medical treatment, at discharge and after one month. Worsening of $E/(E' \times S')$ was defined as any increase of baseline value. The end point was cardiac death.

Results: During the follow-up period (35.2 ± 8.8 months), cardiac death occurred in 51 patients (15%). The optimal cut-off value for the initial $E/(E' \times S')$ to predict cardiac death was 2.83 (76% sensitivity, 85% specificity). At discharge, 252 patients (74.3%) presented $E/(E' \times S') \leq 2.83$ (group I) and 87 (25.7%) presented $E/(E' \times S') > 2.83$ (group II), respectively. Cardiac death was significantly higher in group II than in group I (38 deaths, 43.7% vs 13 deaths, 5.15%, $p < 0.001$). By multivariate Cox regression analysis, including variables that affected outcome in univariate analysis, $E/(E' \times S')$ at discharge was the best independent predictor of cardiac death (hazard ratio = 3.09, 95% confidence interval = 1.81-5.31, $p = 0.001$). Patients with $E/(E' \times S') > 2.83$ at discharge and its worsening after one month presented the worst prognosis (all $p < 0.05$).

Conclusions: In patients with heart failure, the $E/(E' \times S')$ ratio is a powerful predictor of cardiac death, particularly if it is associated with its worsening. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):19-29)

Keywords: Heart Failure / mortality; Echocardiography, Doppler; Death, Sudden, Cardiac / prevention & control.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Lucian Petrescu •

"Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, G.Adam 13^a - Romania

E-mail: drpetresculucian@gmail.com

Artigo recebido em 25/03/13; revisado em 20/07/13; aceito em 07/08/13.

DOI: 10.5935/abc.20130222

Introdução

A taxa de mortalidade após o início da insuficiência cardíaca (IC) permanece alta, apesar dos avanços recentes no tratamento desta condição. A alta mortalidade associada à disfunção do ventrículo esquerdo (VE) resulta na necessidade de se obter informações de prognóstico o mais rapidamente possível. Vários índices derivados da ecocardiografia têm sido usados na previsão dos resultados cardíacos de pacientes com IC, incluindo as dimensões da cavidade esquerda, fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), e os padrões de fluxo transmitral¹⁻⁴. Alguns estudos demonstraram que os parâmetros do Doppler tecidual (IDT) foram capazes de acrescentar informações prognósticas na previsão da morte cardíaca na maioria das principais doenças cardíacas, como a IC^{3,5-7}, a síndrome coronariana aguda^{8,9}, o infarto agudo do miocárdio¹⁰ e a hipertensão¹¹.

A ecocardiografia é um dos pilares do trabalho de diagnóstico em pacientes dispneicos², onde a ecocardiografia com Doppler fornece informações úteis sobre a pressão de enchimento do VE⁹. No entanto, a pressão de enchimento elevada do VE pode ser clinicamente silenciosa. A relação da velocidade diastólica precoce transmitral / velocidade diastólica precoce do anel mitral (E/E') foi proposta como o melhor preditor de Doppler simples na avaliação da pressão de enchimento do VE^{12,13}, e como um bom preditor da morte cardíaca^{1,5,6,9,10}. Recentemente, um novo índice de IDT, o E/(E'×S'), que associa um marcador da função diastólica (E/E') e um parâmetro que explora o desempenho sistólico do VE (velocidade sistólica do anel mitral, S'), foi demonstrado ser útil para avaliar a pressão de enchimento do VE em uma população heterogênea de pacientes cardíacos, independentemente da FEVE¹⁴.

Acreditamos que uma avaliação precisa do prognóstico em pacientes com doenças cardíacas deve levar em conta os parâmetros que exploram a função global do VE. Por isso, investigamos o valor da relação E/(E'×S') na previsão da morte cardíaca em pacientes com IC.

Métodos

Pacientes

Foram analisados 500 pacientes prospectivos consecutivamente, internados em nossa clínica entre outubro de 2006 e setembro de 2007 com IC, em ritmo sinusal. Foram incluídos pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) com exacerbação dos sintomas de IC, com pelo menos uma classificação de deterioração do *New York Heart Association* (NYHA), com sinais típicos de IC e evidência ecocardiográfica de disfunção sistólica e/ou diastólica do VE¹⁵. Foram excluídos os pacientes com imagens inadequadas de ecocardiograma, com doença cardíaca congênita, marca-passo/desfibrilador cardíaco, doença cardíaca valvar primária significativa, síndrome coronariana aguda na inclusão, revascularização coronariana durante o acompanhamento, doença pulmonar grave, neoplasia maligna ou insuficiência renal. Os demais 339 pacientes formaram o nosso grupo de estudo. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa local.

Ecocardiografia

Antes da alta e em condição clínica razoavelmente estável (no período de 24 horas), nossos pacientes foram submetidos a um exame ecocardiográfico, com um sistema de ultrassonografia (Vivid 7 General Electric, Milwaukee, WI), equipado com um transdutor multifrequencial. A FEVE foi calculada a partir de cortes apicais de duas e quatro câmaras, utilizando-se a fórmula de Simpson modificada¹⁶. O volume do átrio esquerdo (AE) foi calculado usando-se o método de área-comprimento biplanar com cortes apicais de quatro câmaras e de duas câmaras no final da sístole ventricular (tamanho máximo do AE). O volume do AE foi indexado em relação à superfície corpórea¹⁶. A gravidade da regurgitação mitral foi avaliada a partir dos cortes apicais utilizando-se o método de convergência proximal; foram determinados a área do orifício regurgitante (AOR) e o volume regurgitante (VR)¹⁷. Os padrões do fluxo transmitral foram registrados a partir das janelas apicais de quatro câmaras com 4-5 mm de volume de amostra de Doppler pulsátil, colocado entre as bordas da valva mitral em diástole durante cinco ciclos cardíacos consecutivos. Foi tomado o cuidado para se obter o menor ângulo possível entre a direção do fluxo transmitral e o feixe do ultrassom. As velocidades máximas das ondas E e o fluxo transmitral tardio (A) foram medidos durante a apneia expiratória final; as velocidades foram registradas por cinco ciclos cardíacos consecutivos, e os resultados foram calculados. Os sinais de Doppler pulsátil foram registrados em uma varredura horizontal de 100 mm/s. O índice de performance miocárdica (IPM) foi determinado utilizando-se intervalos de tempo de Doppler medidos a partir de fluxo mitral e os traçados de Doppler do fluxo de via de saída do ventrículo esquerdo, como a soma do tempo de contração isovolumétrica e do tempo de relaxamento isovolumétrico dividido pelo tempo de ejeção¹⁸. A medida da pressão sistólica da artéria pulmonar foi realizada utilizando-se a velocidade máxima regurgitante na valva tricúspide pelo Doppler contínuo.

O programa de IDT foi definido no modo Doppler de onda pulsátil. O movimento do anel mitral foi gravado em corte apical de quatro câmaras, a uma taxa de 80-140 quadros por segundo¹⁹. Um volume de amostra de 4-5 mm foi posicionado sequencialmente nos cantos lateral e septal do anel mitral. Foi determinado o pico da velocidade diastólica precoce do anel mitral (E'). O pico da velocidade sistólica do anel mitral (S') foi definido como a velocidade máxima durante a sístole, excluindo a contração isovolumétrica. Todas as velocidades foram registradas por cinco ciclos cardíacos consecutivos, durante a apneia expiratória final, e os resultados foram calculados. Todos os sinais do IDT foram registrados no tempo da varredura horizontal, fixada em 100 mm/s, de acordo com as diretrizes atuais¹⁹. Foram calculados E/E' e E/(E'×S'); a média das velocidades septal e lateral do anel mitral foi utilizada para a análise. As medições do IDT foram repetidas um mês após a alta hospitalar (30 ± 3 dias). O agravamento da relação E/(E'×S') foi definido como um valor maior do que o valor anterior, determinado no momento da alta. Todas as medições foram realizadas por um profissional especializado em ecocardiograma.

As variabilidades inter e intra-observador para E/E', S' e E/(E'×S') foram examinadas. As medições foram realizadas em um grupo de 30 indivíduos escolhidos aleatoriamente por um observador em dois momentos distintos, e por dois pesquisadores que desconheciam as medidas um do outro, e do ponto de tempo de estudo.

Variáveis Clínicas Registradas

As seguintes variáveis clínicas foram registradas na alta hospitalar e incluídas no modelo de prognóstico: idade, sexo, índice de massa corporal, pressão arterial média, frequência cardíaca, etiologia da IC, classe funcional, níveis da fração do terminal N do pró-peptídeo natriurético cerebral (NTproBNP) (determinados no período de 30 minutos antes ou depois da ecocardiografia). A prescrição das principais classes terapêuticas em IC também foi registrada.

Resultado clínico

Os pacientes foram acompanhados durante ≥ 24 meses. A morte cardíaca foi considerada como o ponto final do estudo. A causa da morte foi determinada a partir da documentação do hospital, da informação dos médicos dos atendimentos, e do atestado de óbito. A morte cardíaca foi definida como morte diretamente relacionada com a doença cardíaca, especialmente a insuficiência cardíaca congestiva, ou como morte súbita. A morte por motivos não cardíacos foi definida como morte não devida principalmente a causas cardíacas.

Análise Estatística

Os dados estão expressos como média \pm desvio padrão para variáveis contínuas e em proporções para variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos por meio do teste *t* não pareado (variáveis com distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (U) (variáveis não-normalmente distribuídas). As proporções foram comparadas pelo teste do qui-quadrado e o teste exato de Fischer. A análise univariada proporcional de Cox foi realizada para investigar a significância de um número de variáveis de previsão de morte cardíaca. As variáveis associadas com o resultado foram colocadas em um modelo de regressão multivariada de Cox para identificar os preditores independentes da morte cardiovascular. O resultado desta análise foi expresso como razão de risco e intervalo de confiança de 95%. Foram obtidas as curvas cumulativas de mortalidade pelo método de Kaplan-Meier. Os pacientes que morreram de causas não cardiovasculares foram censurados (como não-eventos) na data da morte. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. As curvas característicos receptor-operador (ROC) foram plotadas para definir os valores mínimos de preditores independentes. A variabilidade intra-observador e a variabilidade inter-observador para E/E' , S' e $E/(E' \times S')$ foram medidas pelo coeficiente de correlação intraclasses, e pelo coeficiente de variação (CV) com o método da raiz quadrada média. O cálculo da capacidade foi realizada usando o software PS versão 3.0 da Vanderbilt University (Nashville, TN). Para o cálculo da capacidade, o limiar de significância foi de $\alpha = 0,05$ e o tempo acumulado foi de 12 meses. Todas as demais análises foram realizadas com o software de estatística SPSS, versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Este trabalho foi apoiado pelo CNCSIS-UEFISCU, número do projeto PN II/código RU PD 526/2010 e TD 530/2007.

Resultados

O presente estudo incluiu 339 pacientes consecutivos (62 ± 13 anos; 106 mulheres), hospitalizados por insuficiência cardíaca, em ritmo sinusal. A etiologia da IC foi de doença

arterial coronariana (218 pacientes), cardiomiopatia não-isquêmica (85 pacientes) e hipertensão arterial sistêmica (36 pacientes). A FEVE média foi de $41 \pm 14\%$ e as velocidades anulares do IDT foram registradas em ambos os locais em todos os 339 pacientes. As características padrão do grupo global são apresentadas na Tabela 1.

Durante o período de acompanhamento (média: $35,2 \pm 8,8$ meses), a morte cardíaca ocorreu em 51 pacientes (15%). As características clínicas e ecocardiográficas do grupo de sobreviventes e não sobreviventes são apresentadas na Tabela 2. Quando comparados com os pacientes que não desenvolveram a morte cardíaca, os pacientes que desenvolveram a morte cardíaca apresentaram níveis significativamente mais elevados de NTproBNP e de pressão sistólica da artéria pulmonar, maior AE e VE, menor FEVE e velocidades de E' e S' , e valores mais elevados para E , E/A , E/E' e $E/(E' \times S')$. Além disso, não houve diferença no que diz respeito à distribuição de idade, sexo, etiologia da IC, frequência cardíaca, pressão arterial, índice de massa corporal, classe funcional, medicação (em relação à beta bloqueadores, inibidores da enzima de antagonista receptor inibidor/enzima angiotensina, nitratos e diuréticos), tempo de desaceleração E , AOR, VD e IPM. A média de $E/(E' \times S')$ no momento da alta foi de $3,67 \pm 1,69$ em pacientes que desenvolveram a morte cardíaca, enquanto que, nos demais, foi de $1,05 \pm 1,09$ ($p < 0,001$).

A Figura 1 mostra a curva ROC para $E/(E' \times S')$ no momento da alta para a previsão da morte cardíaca. O valor mínimo para a relação $E/(E' \times S')$ foi de 2,83 com sensibilidade de 76% e 85% de especificidade. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a relação $E/(E' \times S')$ no momento da alta: o grupo I foi constituído de pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$ (252 pacientes, 74,3%) e o grupo II com $E/(E' \times S') > 2,83$ (87 pacientes, 25,7%). A análise de Kaplan-Meier mostrou que a taxa de sobrevivência durante o acompanhamento foi significativamente maior no grupo I do que no grupo II (teste de Log rank, $p < 0,001$) (Figura 2a). O tempo médio de sobrevida a partir do ecocardiograma basal foi de 42,1 meses no grupo de pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$, e de 26,2 meses em pessoas com $E/(E' \times S') > 2,83$. A análise estatística mostrou uma capacidade de 81% na detecção da diferença entre os tempos médios de sobrevivência para os dois grupos. Para investigar o possível impacto da FEVE, os pacientes com FEVE $\geq 50\%$ (108 pacientes, 31,9%) e com FEVE $< 50\%$ (231 pacientes, 68,1%) foram analisados separadamente. Em ambos os grupos, a taxa de sobrevivência foi significativamente mais elevada nos pacientes do grupo I em relação ao grupo II, como mostrado na representação gráfica de Kaplan-Meier (Figuras 2b e 2c).

A Tabela 3 mostra as variáveis que previram a morte cardíaca na análise de regressão de Cox univariada ($p < 0,05$): os níveis de NTproBNP, FEVE, pressão sistólica da artéria pulmonar, volume indexado do AE, relação E/A , E' , S' , E/E' , $E/(E' \times S')$, e FEVE $\leq 40\%$ combinado com $E/E' > 15$. Por outro lado, a idade, o sexo, a frequência cardíaca, pressão arterial, etiologia da IC (doença arterial coronariana etc.), classe funcional, o índice de volume diastólico final do VE, índice de volume sistólico final do VE, IPM, o tempo de desaceleração E , A , VD e AOR, não

Tabela 1 - Características básicas do grupo todo de 339 pacientes com insuficiência cardíaca

Características	Dados
Características Clínicas	
Idade, anos	62 ± 13
Gênero Feminino/masculino, n (%)	106 (31,3) / 233 (68,7)
Índice de Massa corporal, kg/m ²	26,1 ± 4,1
Frequência cardíaca, batimentos/min	75,5 ± 21
Pressão Arterial média, mmHg	97,2 ± 14,1
Doença da Artéria Coronariana, n (%)	218 (64,3)
Miocardiopatia não-isquêmica, n (%)	85 (25,1)
Hipertensão Sistêmica, n (%)	36 (10,6)
NYHA classe I/II/III/IV, n (%)	20 (5,9)/167 (49,3)/133 (39,2)/19 (5,6)
NTproBNP, pg/ml	3049 ± 3993
Terapia Médica	
Beta bloqueador, n (%)	297 (87,6)
IECA/ antagonista do receptor da angiotensina, n (%)	323 (95,3)
Diuréticos, n (%)	294 (86,7)
Digoxina, n (%)	84 (24,8)
Nitratos, n (%)	223 (65,8)
Parâmetros Ecocardiográficos	
Fração de ejeção VE, %	41 ± 14
Volume atrial esquerdo, ml	92 ± 44
Volume atrial esquerdo indexado, ml/m ²	48 ± 25
Pressão sistólica da artéria pulmonar, mmHg	40 ± 15
Área do orifício mitral regurgitante, mm ²	27,1 ± 10,1
Volume mitral regurgitante, ml	37,6 ± 14

IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; VE: ventrículo esquerdo; NTproBNP: terminal N do pró-peptídeo natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association.

estavam significativamente associados à morte cardíaca na análise univariada. Apenas as variáveis que afetaram o resultado foram incluídas na análise de regressão multivariada de Cox. Essa análise identificou a relação $E/(E' \times S')$ no momento da alta como o melhor preditor independente da morte cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca (IC = 3,09, intervalo de confiança de 95% = 1,81-5,31, $p = 0,001$). A Tabela 3 mostra o modelo de Cox multivariado final. A morte não cardíaca foi semelhante no grupo I em relação ao grupo II [4 (1,58%) versus 2 (2,29%), $p = 0,66$].

O benefício adicional de $E/(E' \times S')$ na previsão da morte cardiovascular é mostrado na Figura 3. No entanto, a adição de $E/(E' \times S')$ melhorou significativamente a utilidade do prognóstico do modelo contendo FEVE, do volume indexado do AE, E/E' e S' . Nós incluímos neste modelo apenas os parâmetros ecocardiográficos tradicionais, e não todas as variáveis que preveem a morte cardíaca na análise univariada.

Um mês após a alta hospitalar foram identificados agravamentos da relação $E/(E' \times S')$ em 97 pacientes (28,6%). Destes pacientes, 37 (10,9%) apresentavam o valor inicial de $E/(E' \times S')$ maior do que 2,83. No entanto, como mostrado na Figura 4, o agravamento da relação $E/(E' \times S')$ estava associado a menor taxa de sobrevivência, independentemente do valor do $E/(E' \times S')$ no momento de inclusão no estudo (43,2% versus 66%, $p = 0,021$ em pacientes com a relação inicial $E/(E' \times S') > 2,83$, e 90,3% versus 96,3%, $p = 0,046$ em pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$ no momento da alta hospitalar, respectivamente). O subgrupo de pacientes com uma relação inicial de $E/(E' \times S') > 2,83$, e seu agravamento depois de um mês apresentou o pior prognóstico na população em geral, e naqueles com FEVE preservado ou reduzido (Figuras 4 e 5). Esta análise foi de capacidade fraca (< 80%) por causa do pequeno tamanho da amostra, uma pequena diferença na sobrevida mediana, e as comparações dos subgrupos.

Tabela 2 - Características clínicas e ecocardiográficas dos grupos de pacientes na alta hospitalar

Características	Sobreviventes (n = 288)	Morte Cardíaca (n = 51)	Valor de p
Características Clínicas			
Idade, anos	61,8 ± 12,9	64,1 ± 11,1	0,22
Gênero feminino/masculino	88 / 200	18 / 33	0,51
Índice de Massa Corporal, kg/m ²	25,7 ± 3,8	28,4 ± 5,9	0,43
Frequência Cardíaca, batimentos/min	75 ± 17	78 ± 22	0,47
Pressão Arterial Média, mmHg	97,7 ± 13,8	94,8 ± 15,7	0,56
Doença da artéria coronariana, n (%)	186 (64,6)	32 (62,7)	0,80
Miocardioptia não-isquêmica, n (%)	74 (25,7)	11 (21,6)	0,53
Hipertensão Sistêmica, n (%)	28 (9,7)	8 (15,7)	0,20
NYHA classe I/II/III/IV, n	17/140/118/13	3/27/15/6	0,13
NTproBNP, pg/ml	2454 ± 3039	6411 ± 6418	< 0,001
Terapia Médica			
Beta bloqueador, n (%)	254 (88,1)	43 (84,3)	0,73
IECA/ antagonista do receptor da angiotensina, n (%)	276 (95,8)	47 (92,1)	0,25
Diuréticos, n (%)	247 (85,7)	47 (92,1)	0,21
Digoxina, n (%)	64 (22,2)	20 (39,2)	0,01
Nitratos, n (%)	187 (64,9)	36 (70,5)	0,43
Variáveis Ecocardiográficas			
Índice de volume diastólico final do VE, ml/m ²	92 ± 32	113 ± 41	0,005
Índice de volume sistólico final do VE, ml/m ²	53 ± 26	75 ± 29	0,008
Fração de ejeção do VE, %	42 ± 14	33 ± 15	0,001
Volume do átrio esquerdo, ml	87 ± 40	118 ± 49	< 0,001
Volume indexado do átrio esquerdo, ml/m ²	45 ± 22	65 ± 29	< 0,001
Pressão arterial pulmonar sistólica, mmHg	39 ± 14	47 ± 18	0,001
Índice de Performance Miocárdica	0,61 ± 0,42	0,72 ± 0,45	0,07
Área do orifício mitral regurgitante, mm ²	26,6 ± 10,3	29,9 ± 9,8	0,41
Volume mitral regurgitante, ml	37 ± 15	41 ± 22	0,22
E, cm/s	79 ± 25	101 ± 33	< 0,001
Relação E/A	1,14 ± 0,76	1,64 ± 1,08	0,003
Tempo de desaceleração E, ms	171 ± 75	158 ± 71	0,27
E', cm/s	7,4 ± 2,7	5,5 ± 1,6	< 0,001
S', cm/s	6,9 ± 2,6	5,1 ± 1,9	< 0,001
Relação E/E'	10,9 ± 4,02	18,7 ± 5,91	< 0,001
Relação E/(E'×S')	1,57 ± 1,09	3,67 ± 1,69	< 0,001

A: velocidade de fluxo tardio transmitral; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; E: velocidade de fluxo precoce diastólico transmitral; E': velocidade diastólica precoce do anel mitral; VE: ventrículo esquerdo; NYHA: New York Heart Association; S': velocidade sistólica do anel mitral; NTproBNP: terminal N do pró-peptídeo natriurético cerebral.

Os coeficientes de intraclassa do intra-observador para E/E', S' e E/(E'×S') foram de 0,95 (2,6% CV), 0,93 (CV 3,1%), e 0,93 (CV 3%), respectivamente. Os coeficientes de intraclassa do inter-observador para E/E', S' e E/(E'×S') foram de 0,93 (CV 2,8%), 0,91 (CV 3%), e 0,90 (CV 3,2%), respectivamente.

Discussão

Para o nosso melhor conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar o valor de um novo índice derivado de IDT, E/(E'×S') na previsão da morte cardíaca em pacientes com IC, em ritmo sinusal. A relação E/(E'×S') na alta hospitalar foi o

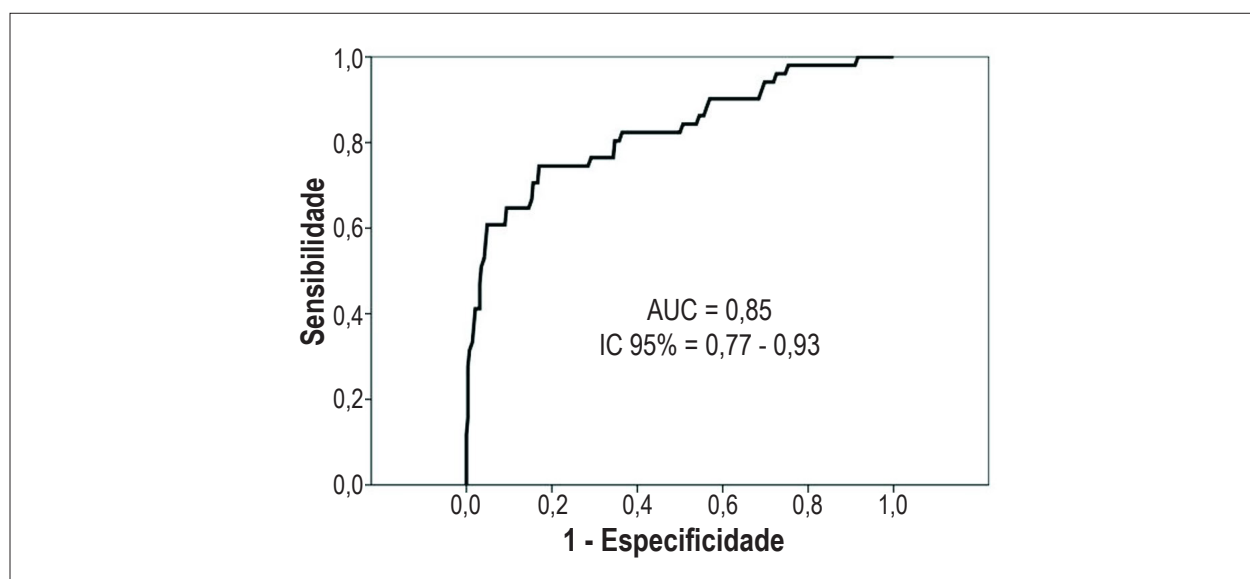


Figura 1 - Curva característica receptor-operador (ROC) para a relação $E/(E' \times S')$ no momento da alta hospitalar na previsão da morte cardíaca. AUC: área sob a curva ROC; E: velocidade diastólica precoce máxima; E': máxima velocidade precoce diastólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral; S': velocidade máxima sistólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

preditor mais forte em relação à morte cardiovascular quando comparado com vários outros parâmetros ecocardiográficos, com a doença arterial coronariana, classe funcional de NYHA e níveis plasmáticos de NTproBNP.

A importância clínica da previsão da morte cardíaca em pacientes com disfunção ventricular esquerda tem aumentado. Vários estudos anteriores com imagens ecocardiográficas sugerem que os índices de volumes de FEVE²⁰ e do VE²⁰ e o tamanho do AE^{4,21} são fortes preditores dos resultados da insuficiência cardíaca congestiva. Em nosso estudo, a FEVE, preditor de resultados na análise univariada, foi eliminada em uma análise multivariada. Embora o volume indexado do AE parecia ser um parâmetro ecocardiográfico valioso para a previsão de morte cardiovascular, a relação $E/(E' \times S')$ foi um melhor preditor em nossos pacientes.

O IDT está, agora, amplamente disponível em equipamento ecocardiográfico de vários fabricantes, e é cada vez mais utilizado na prática clínica, mas a importância relativa das diferentes variáveis continua a ser firmemente estabelecida. Esta nova técnica não requer rastreamento dos contornos endocárdicos, diferentemente dos volumes do VE e da FEVE²⁰. A relação E/E' foi proposta como o melhor preditor de Doppler simples na avaliação da pressão de enchimento do VE^{12,13}. Em um estudo anterior, demonstramos que um novo índice IDT, incluindo o pico de velocidade sistólica do anel mitral (S') e E/E' , $E/(E' \times S')$, foi útil para avaliar a pressão de enchimento do VE, independentemente de FEVE¹⁴. Estudos recentes abordaram a implicação prognóstica dos parâmetros de IDT em doenças cardíacas importantes, como a IC^{3,5-7}, a síndrome coronariana aguda^{8,9}, infarto agudo do miocárdio¹⁰ e a hipertensão¹¹.

Wang e cols.²² mostraram, em uma população heterogênea de pacientes cardíacos, que tanto as velocidades de S' como de E' foram preditores da mortalidade cardíaca na análise

univariada, mas a velocidade que E' foi marginalmente superior, na análise multivariada. Outros estudos relataram que a relação $E/E'^{1,5,6,9,10}$ e a onda S'²⁰ foram fortes preditores independentes da morte cardíaca em populações com IC sistólica. Møller e cols.²³ estudaram um grupo de pacientes após o primeiro infarto do miocárdio e informaram que E/E' foi um preditor independente de todas as causas de morte. Mais recentemente, Hirata e cols.¹ demonstraram que um índice combinado, incluindo a FEVE $\leq 40\%$ e o $E/E' > 15$, permitiu a identificação de pacientes com maior risco de desenvolver complicações cardíacas, em pacientes com IC. Este parâmetro combinado foi um bom preditor de resultados na análise univariada em nosso estudo, mas foi eliminado na análise multivariada. O presente estudo demonstra, pela primeira vez, que a $E/(E' \times S')$ é um forte preditor ecocardiográfico independente da morte cardiovascular em pacientes com IC. Ele mantém seu valor prognóstico após o ajuste para dados clínicos e para outro ecocardiograma, o Doppler convencional, e os índices de IDT. A superioridade da relação $E/(E' \times S')$ sobre o índice combinado de FEVE $\leq 40\%$ e $E/E' > 15$ pode ser atribuído à capacidade reduzida da velocidade de S' em identificar a disfunção do VE em indivíduos com FEVE²⁴ normal. A taxa de sobrevivência foi significativamente maior em pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$ no momento da alta do que no grupo com $E/(E' \times S') > 2,83$, independentemente da FEVE. O subgrupo de pacientes com uma relação inicial de $E/(E' \times S') > 2,83$, e seu agravamento após um mês, apresentou o pior prognóstico. Este resultado pode ter implicações para a estratificação de risco desta população de pacientes.

Em nosso estudo, diferentemente do que é observado na literatura, o nível plasmático de NTproBNP não foi um bom preditor de morte. No entanto, nestes estudos foram incluídos pacientes no serviço de emergência com quadro de dispnéia²⁵, pacientes consecutivos com IC aguda ou crônica^{26,27}, ou

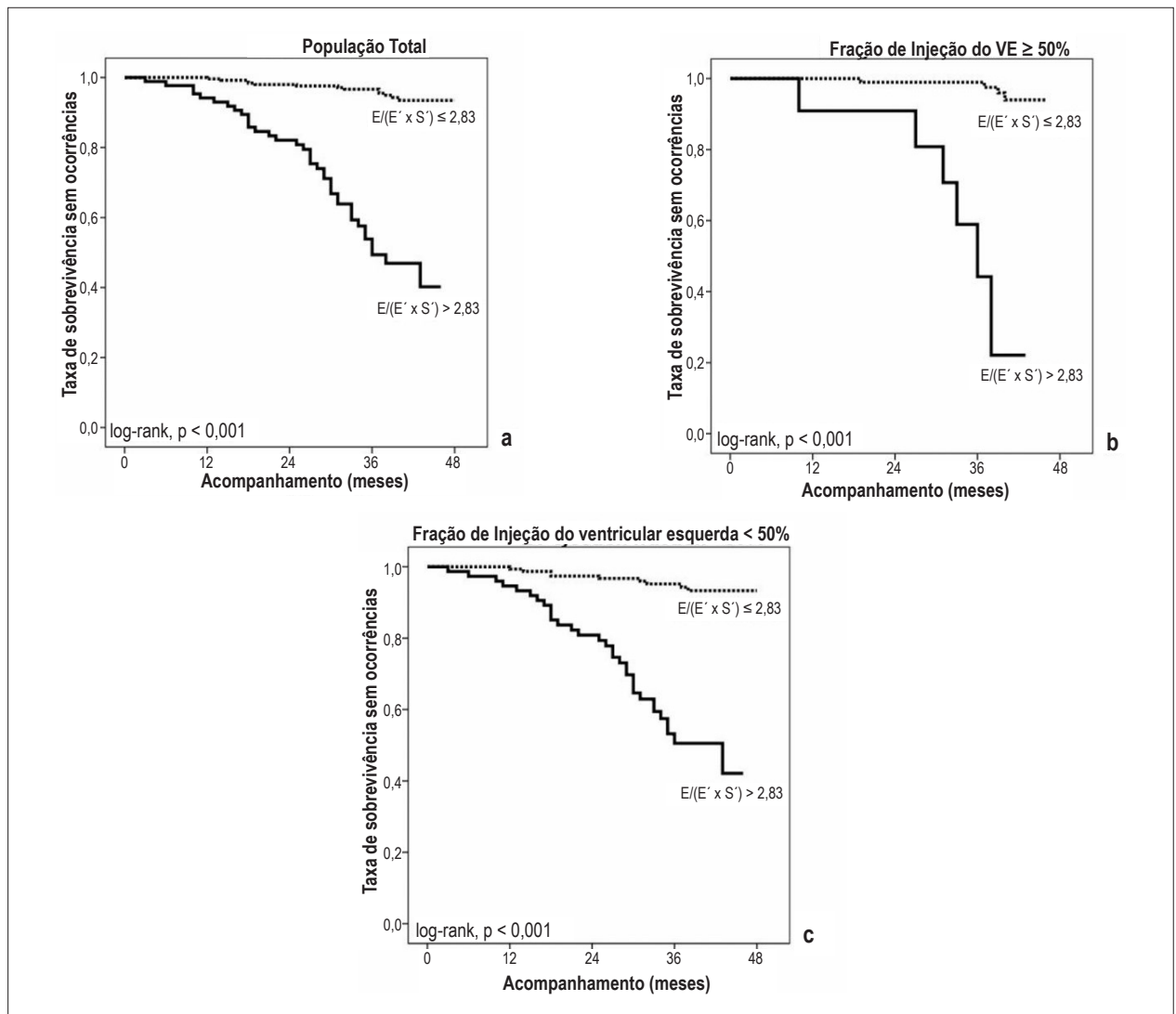


Figura 2 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier da população total (339 pacientes) com insuficiência cardíaca (a), naqueles com fração de ejeção ventricular esquerda preservada (VE) (b), e naqueles com fração de ejeção ventricular esquerda reduzida (c), de acordo com a relação $E/(E' \times S')$ no momento da alta abaixo e acima de 2,83. E: velocidade do início diastólico transmitral máximo; E': velocidade máxima precoce diastólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral; S': velocidade máxima sistólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral.

disfunção diastólica do VE²⁸. Em nossa população, foi realizado o ecocardiograma e a determinação do NTproBNP após tratamento médico adequado. A análise estatística dos nossos dados suporta a observação de que o NTproBNP tem valor prognóstico, mas é inferior ao índice de $E/(E' \times S')$.

A doença arterial coronariana foi altamente prevalente na presente série e não se pode descartar a ocorrência de eventos isquêmicos que contribuem para a morte dos pacientes. Em nosso estudo, a presença de doença arterial coronariana não foi um preditor de morte cardiovascular.

Nossos resultados devem ser considerados no contexto de várias limitações. O número de pacientes neste estudo foi relativamente pequeno; no entanto, fomos capazes de chegar a várias observações significativas. Deliberadamente, não usamos os parâmetros de Doppler mais sofisticados que são

difíceis de serem registrados e, portanto, inadequados para a prática diária. Limitamos as medições do IDT em dois locais (anel mitral medial e lateral), e não examinamos as velocidades anteriores e posteriores que poderiam ter fornecido informações adicionais. O centro de estudos funcionava como um centro terciário invasivo e, portanto, a população do estudo pode não refletir a população geral de pacientes com IC. Nosso estudo é um estudo conduzido em um único centro, e a sua reprodução em outros centros ou estudos multicêntricos, questionam sua validade. São necessários estudos futuros para comparar o valor do prognóstico da $E/(E' \times S')$ com aquele de parâmetros mais novos de análise de deformação do miocárdio, como a deformação longitudinal do VE, taxa de deformação e/ou torção determinada por duas ou três imagens dimensionais ecocardiográficas.

Tabela 3 - Variáveis clínicas, laboratoriais, e ecocardiográficas no momento da alta hospitalar associadas com a morte cardíaca na análise univariada e multivariada de Cox

Variáveis	Univariada HR (IC 95%)	Valor de p	Multivariada HR (IC 95%)	Valor de p
Níveis de NTproBNP	1,03 (1,01-1,05)	0,002	NA	NA
FEVE	0,95 (0,93-0,97)	0,003	NA	NA
PASP	1,03 (1,01-1,05)	0,001	1,02 (0,97-1,03)	0,029
Volume indexado atrial esquerdo	1,03 (1,02-1,04)	0,001	1,03 (1,01-1,04)	0,018
Relação E/A	1,72 (1,35-2,19)	0,001	NA	NA
Velocidade E'	0,67 (0,57-0,81)	0,001	NA	NA
Velocidade S'	0,62 (0,51-0,75)	0,009	NA	NA
Relação E/E'	1,24 (1,17-1,3)	0,007	NA	NA
Relação E/(E'×S')	2,41 (2,02-2,85)	0,001	3,09 (1,81-5,31)	0,001
FEVE≤40% e E/E'>15	6,88 (3,94-12,02)	0,001	NA	NA

A: velocidade diastólica tardia transmitral; IC: intervalo de confiança; E: velocidade diastólica precoce transmitral; E': velocidade diastólica do anel mitral; HR: razão de risco; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; S': velocidade sistólica do anel mitral; NA: não aplicável; NTproBNP: terminal N do pró-peptídeo natriurético cerebral; PASP: pressão sistólica da artéria pulmonar.

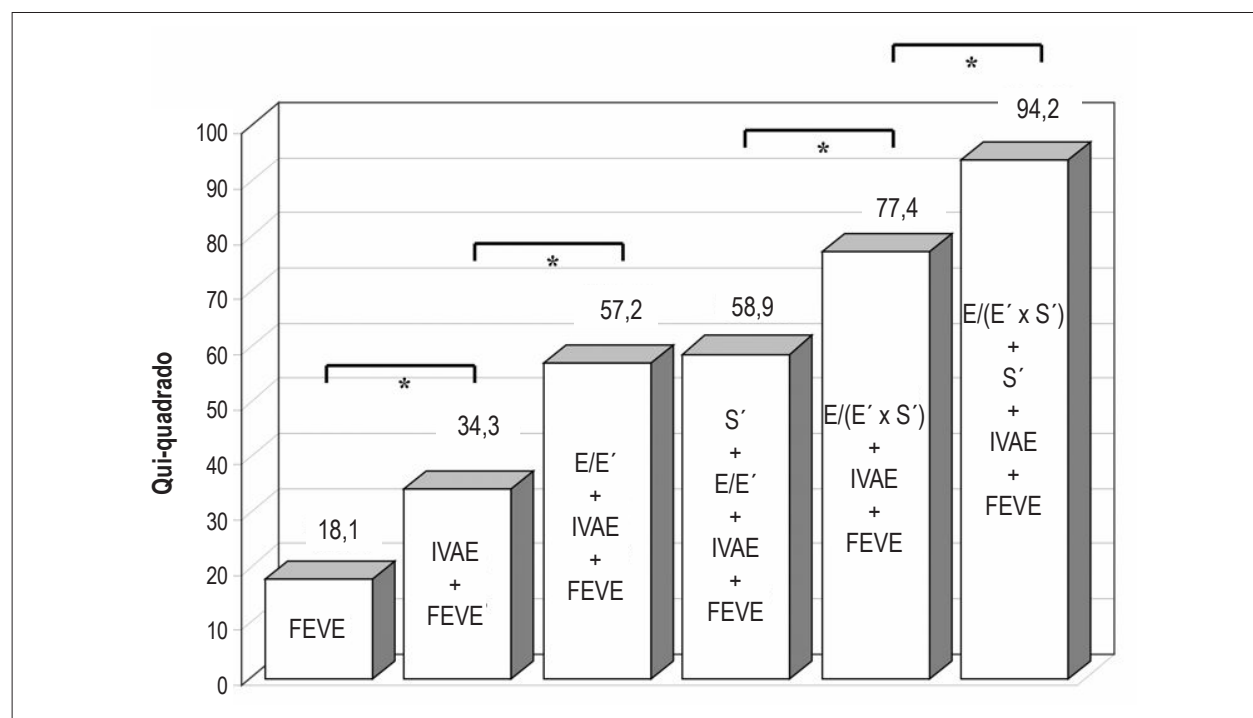


Figura 3 - Benefício adicional de E/(E'×S') no momento da alta hospitalar para previsão da morte cardíaca. A adição de E/(E'×S') melhorou notoriamente a utilidade de prognóstico do modelo contendo a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), índice de volume atrial esquerdo (IVAE), relação E/E' e onda S'. E: velocidade máxima precoce diastólica transmitral; E': velocidade máxima precoce do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral, S': velocidade máxima sistólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral. *p < 0,05.

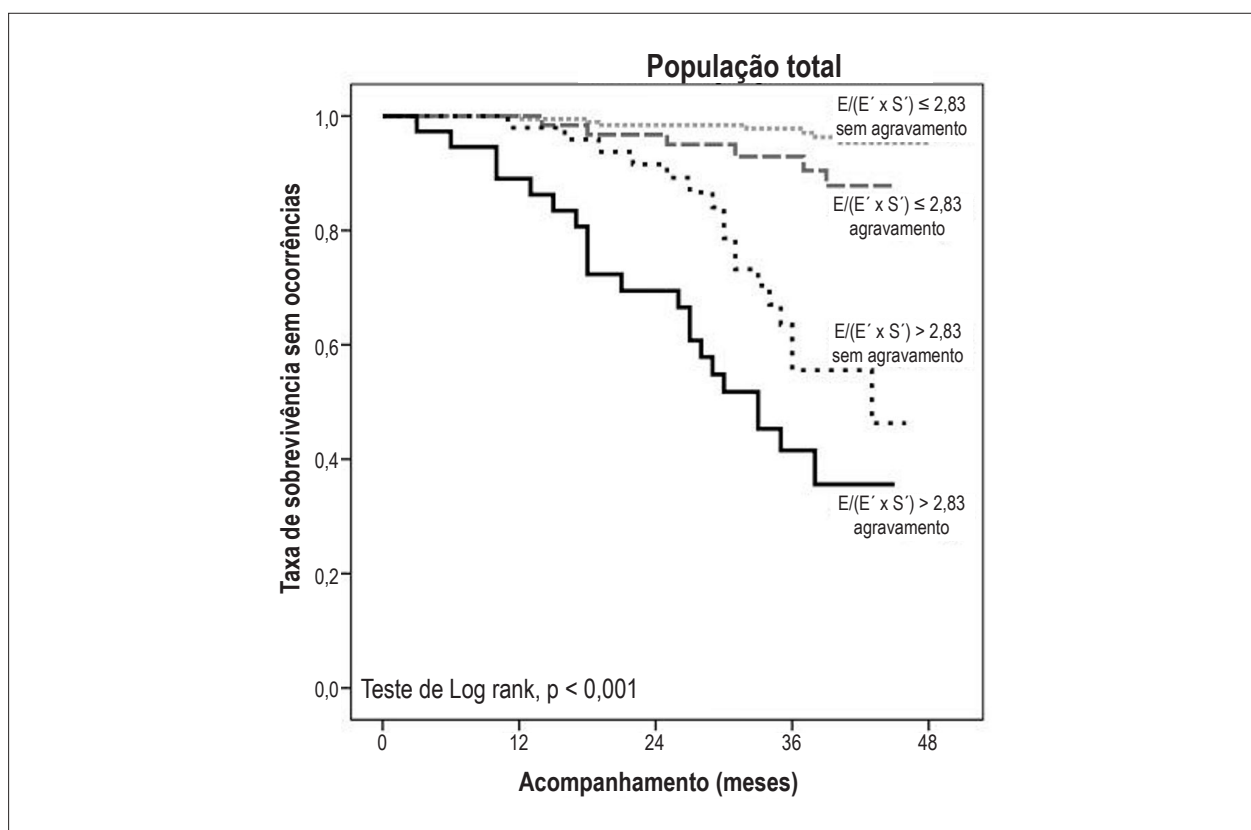


Figura 4 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de pacientes classificados de acordo com o valor precoce e ao agravamento $E/(E' \times S')$ um mês após a alta hospitalar. A porcentagem de sobrevivência foi de 96,3% em pacientes com valor inicial de $E/(E' \times S') \leq 2,83$ e sem agravamento, 90,3% dos pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$ e agravamento após um mês, 66% em pacientes com $E/(E' \times S') > 2,83$ e sem agravamento, e 43,2% naqueles com valor inicial de $E/(E' \times S') > 2,83$ e agravamento após um mês, respectivamente. E: velocidade máxima precoce diastólica transmitral; E': velocidade máxima precoce do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral, S': velocidade máxima sistólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral.

Conclusão

Os nossos resultados indicam que, em pacientes com IC em ritmo sinusal, o índice IDT derivado, a $E/(E' \times S')$, é um índice importante de prognóstico independente de longo prazo de morte cardíaca. Independentemente da FEVE, um valor de $E/(E' \times S') > 2,83$ no momento da alta hospitalar pode identificar pacientes com alto risco de morte cardiovascular, especialmente se estiver associado com o agravamento depois de um mês.

Agradecimentos

Este trabalho teve o suporte do CNCSIS-UEFISCU, número do projeto PN II/RU, código PD 526/2010 e TD 530/2007.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Redação do manuscrito e Revisão crítica do

manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Mornos C, Petrescu L, Cozma D, Ionac A; Obtenção de dados: Mornos C, Petrescu L, Cozma D; Análise estatística: Mornos C, Cozma D; Obtenção de financiamento: Mornos C.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNCSIS-UEFISCU.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

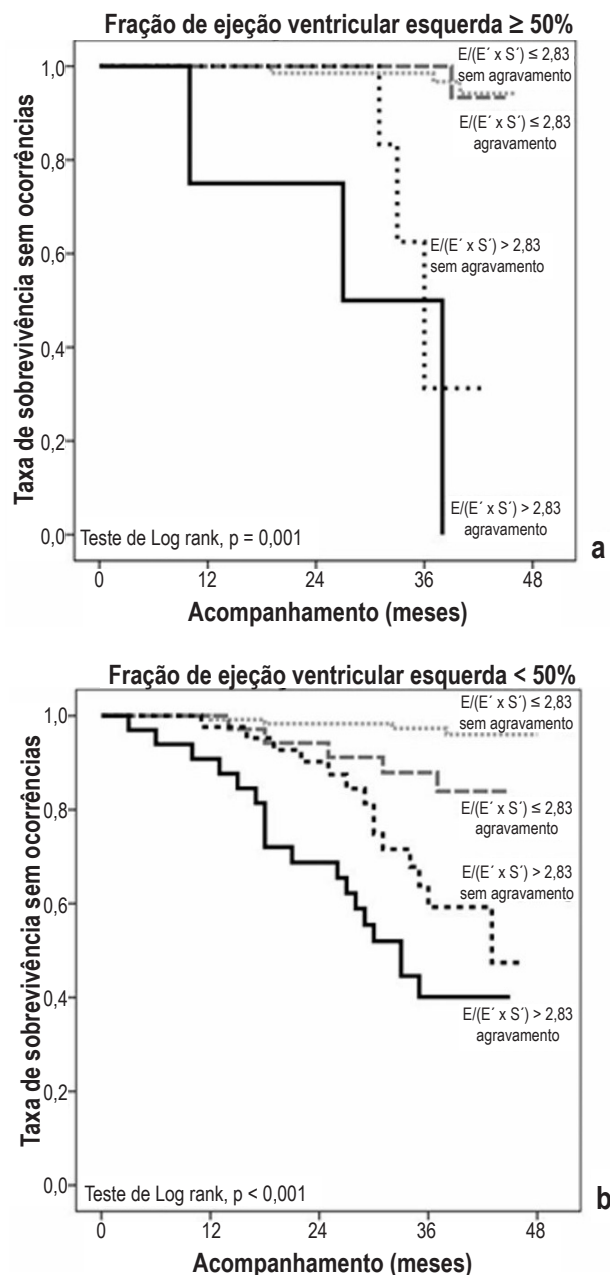


Figura 5 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de pacientes classificados de acordo com o valor inicial $E/(E' \times S')$ e ao agravamento $E/(E' \times S')$ um mês após a alta hospitalar: **a)** em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda $\geq 50\%$, o percentual de sobrevivência foi de 95,7% naqueles com valor inicial $E/(E' \times S') \leq 2,83$ e sem agravamento, 96,3% dos pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$ e agravamento após um mês, 62,5% em pacientes com $E/(E' \times S') > 2,83$ e sem agravamento, e de 25% naqueles com valor inicial $E/(E' \times S') > 2,83$ e agravamento de um mês, respectivamente; **b)** em pacientes com fração de ejeção ventricular esquerda $< 50\%$, o percentual de sobrevivência foi de 95,7% naqueles com valor inicial $E/(E' \times S') \leq 2,83$ e sem agravamento, 85,7% dos pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,83$ e agravamento após um mês, 66,7% dos pacientes com $E/(E' \times S') > 2,83$ e sem agravamento, e 45,5% naqueles com valor inicial $E/(E' \times S') > 2,83$ e agravamento após um mês, respectivamente. E: velocidade máxima precoce diastólica transmitral; E': velocidade máxima precoce do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral; S': velocidade máxima sistólica do anel mitral usando a média da região medial e lateral do anel mitral.

Referências

- Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103(9):1275-9.
- Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J.* 2006;27(7):839-45.
- Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Sindermann J, Scheld HH, Breithardt G, et al. Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(5):522-8.
- Lim TK, Dwivedi G, Hayat S, Majumdar S, Senior R. Independent value of left atrial volume index for the prediction of mortality in patients with suspected heart failure referred from the community. *Heart.* 2009;95(14):1172-8.
- Olson JM, Samad BA, Alam M. Prognostic value of pulse-wave tissue Doppler parameters in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):722-5.
- Saraiva RM, Rocha Rde C, Martins AF, Duarte DM, Peixoto Rda S, Castro SH, et al. Tissue Doppler imaging as a long-term prognostic index in left ventricular systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(2):77-83.
- Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T, et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(4):333-9.
- Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(19):1903-14.
- Richardson-Lobbedez M, Maréchaux S, Bauters C, Darchis J, Auffray JL, Bauchart JJ, et al. Prognostic importance of tissue Doppler-derived diastolic function in patients presenting with acute coronary syndrome: a bedside echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(5):594-8.
- Hillis GS, Ujino K, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(4):450-6.
- Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2005;23(1):183-91.
- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(6):1527-33.
- Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102(15):1788-94.
- Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, et al. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol.* 2009;136(2):120-9.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79-108.
- Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16(7):777-802.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995;26(6):357-66.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.
- Nikitin NP, Loh PH, Silva Rd, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart.* 2006;92(6):775-9.
- Leung DY, Boyd A, Ng AA, Chi C, Thomas L. Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications. *Am Heart J.* 2008;156(6):1056-64.
- Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(5):820-6.
- Møller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;114(5):438-44.
- Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(5):820-8.
- Luchner A, Möckel M, Spanuth E, Möcks J, Peetz D, Baum H, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide in the management of patients in the medical emergency department (PROMPT): correlation with disease severity, utilization of hospital resources, and prognosis in a large, prospective, randomized multicentre trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):259-67.
- Bayes-Genis A, de Antonio M, Galán A, Sanz H, Urrutia A, Cabanes R, et al. Combined use of high-sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction of death in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(1):32-8.
- Kirk V, Bay M, Parner J, Krosgaard K, Herzog TM, Boesgaard S, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):335-41.
- Hinderliter AL, Blumenthal JA, O'Conner C, Adams KF, Dupree CS, Waugh RA, et al. Independent prognostic value of echocardiography and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008;156(6):1191-5.