

# Strain do Átrio Esquerdo pela Técnica de Speckle-Tracking: Contribuição para a Avaliação da Função Diastólica em Pacientes Pediátricos com Doença Renal Crônica

*Speckle-Tracking: Incremental Role in Diastolic Assessment of Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease*

Flora Maciel Penachio,<sup>1</sup> Maria de Fátima Rodrigues Diniz,<sup>2</sup> Rosana Sbruzzi Prado Laurino,<sup>3</sup> Andreia Watanabe,<sup>3</sup> Karen Saori Shiraishi Sawamura,<sup>2,4,5</sup> Alessandro Cavalcanti Lianza,<sup>2,5</sup> Carolina Rocha Brito Menezes,<sup>2</sup> Isabela de Sousa Lobo Silva,<sup>2</sup> Gabriela Nunes Leal<sup>3,4,6</sup>

Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina,<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Instituto da Criança,<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Hospital das Clínicas,<sup>3</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração,<sup>4</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Israelita Albert Einstein,<sup>5</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio Libanês,<sup>6</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** As complicações cardiovasculares são a principal causa de morte em pacientes pediátricos com doença renal crônica (DRC). A avaliação ecocardiográfica da função diastólica na DRC tem se limitado à avaliação espectral por Doppler espectral e por Doppler tecidual, técnicas sabidamente menos confiáveis na pediatria. O *strain* do átrio esquerdo (AE) pela técnica do *speckle tracking* bidimensional (2DST) foi recentemente confirmada como uma medida robusta da função diastólica.

**Objetivos:** Investigar o papel do *strain* do AE na avaliação da função diastólica de crianças em diferentes estágios da DRC.

**Métodos:** De fevereiro de 2019 a julho de 2022, 55 pacientes com DRC sem sintomas cardiovasculares e 55 controles foram avaliados por ecocardiografia convencional e por ecocardiografia com 2DST. O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Pacientes e controles tinham idade similares [9,78 (0,89 – 17,54) vs. 10,72 (1,03 – 18,44) anos;  $p = 0,41$ ] e sexo (36M:19F vs. 34M:21F;  $p = 0,84$ ) similares. Havia 25 pacientes não dialíticos e 30 pacientes dialíticos. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi  $\geq 55\%$  em todos. Em comparação aos controles, os pacientes com DRC apresentaram *strain* de reservatório mais baixo ( $48,22 \pm 10,62\%$  vs.  $58,52 \pm 10,70\%$ ) e índice de rigidez do AE mais alto [ $0,14 (0,08-0,48)\%^{-1}$  vs.  $0,11 (0,06-0,23)\%^{-1}$ ];  $p < 0,0001$ . A hipertrofia ventricular esquerda associou-se com um *strain* de reservatório mais baixo ( $42,05 \pm 8,74\%$  vs.  $52,99 \pm 9,52\%$ ), e valores mais altos de índice de rigidez [ $0,23 (0,11 - 0,48)\%^{-1}$  vs.  $0,13 (0,08-0,23)\%^{-1}$  e de índice de enchimento do AE ( $2,39 \pm 0,63 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$  vs.  $1,74 \pm 0,47 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$ ;  $p < 0,0001$ ). Hipertensão não controlada associou-se com *strain* de reservatório do AE mais baixo ( $41,9 \pm 10,6\%$  vs.  $50,6 \pm 9,7$ ;  $p = 0,005$ ).

**Conclusão:** O *strain* do AE mostrou-se uma ferramenta útil na avaliação de pacientes pediátricos com DRC e associado com fatores de risco cardiovasculares conhecidos.

**Palavras-chave:** Átrios do Coração; Rim; Ecocardiograma; Criança.

## Abstract

**Background:** Cardiovascular complications are the leading cause of mortality in pediatric patients with chronic kidney disease (CKD). Echocardiographic assessment of diastolic function in CKD has been limited to spectral and tissue Doppler imaging, known to be less reliable techniques in pediatrics. Two-dimensional Speckle tracking echocardiography (2DST) derived left atrial (LA) strain has recently been confirmed as a robust measure of diastolic function.

**Correspondência:** Gabriela Nunes Leal •

Universidade de São Paulo Instituto da Criança – Serviço Auxiliar de Diagnóstico e Terapia - Avenida Dr. Eneas Carvalho de Aguiar, 647. CEP 05403-000, Cerqueira Cesar, SP – Brasil

E-mail: gnleal@gmail.com, gabriela.leal@hc.fm.usp.br

Artigo recebido em 27/02/2023, revisado em 3/11/2023, aceito em 13/12/2023

Editor responsável pela revisão: Vitor Guerra

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20230131>

**Objectives:** To investigate LA strain role in diastolic assessment of children at different stages of CKD.

**Methods:** From February 2019 to July 2022, 55 CKD patients without cardiovascular symptoms and 55 controls were evaluated by standard and 2DST echocardiograms. The level of significance was set at 5% ( $p < 0.05$ ).

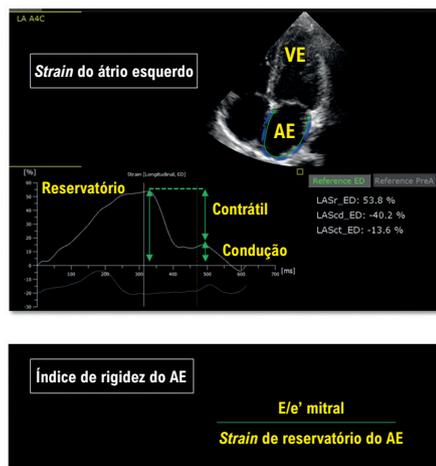
**Results:** Patients and controls had similar age [9.78 (0.89 – 17.54) vs. 10.72 (1.03 – 18.44) years;  $p = 0.41$ ] and gender (36M:19F vs. 34M:21F;  $p = 0.84$ ). There were 25 non-dialysis patients and 30 dialysis patients. Left ventricular ejection fraction was  $\geq 55\%$  in all of them. Comparing CKD and controls, LA reservoir strain was lower ( $48.22 \pm 10.62\%$  vs.  $58.52 \pm 10.70\%$ ) and LA stiffness index was higher [ $0.14 (0.08-0.48)\%^{-1}$  vs.  $0.11 (0.06-0.23)\%^{-1}$ ];  $p < 0.0001$ . LV hypertrophy was associated with lower LA reservoir strain ( $42.05 \pm 8.74\%$  vs.  $52.99 \pm 9.52\%$ ), higher LA stiffness [ $0.23 (0.11 - 0.48)\%^{-1}$  vs.  $0.13 (0.08-0.23)\%^{-1}$ ] and filling indexes ( $2.39 \pm 0.63 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$  vs.  $1.74 \pm 0.47 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$ );  $p < 0.0001$ . Uncontrolled hypertension was associated with lower LA reservoir strain ( $41.9 \pm 10.6\%$  vs.  $50.6 \pm 9.7$ ;  $p = 0.005$ ).

**Conclusions:** LA strain proved to be a feasible tool in the assessment of pediatric CKD patients and was associated with known cardiovascular risk factors.

**Keywords:** Heart Atria; Kidney; Echocardiography; Child.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

**Figura Central: Strain do Átrio Esquerdo pela Técnica de Speckle-Tracking: Contribuição para a Avaliação da Função Diastólica em Pacientes Pediátricos com Doença Renal Crônica**



#### Pontos-chave

- A disfunção diastólica do VE é preditora de desfechos cardiovasculares ruins nos pacientes com DRC. No entanto, a avaliação da função diastólica é geralmente limitada em imagens por Doppler tecidual ou espectral, técnicas sabidamente menos confiáveis na pediatria

#### Achados

- Embora a razão E/e' tenha sido mais alta nas crianças com DRC que nos controles, ela estava acima dos limites de normalidade somente em um paciente
- O estágio da DRC correlacionou-se negativamente com o strain de reservatório do AE, e positivamente com o índice de rigidez do AE, sugerindo que esses novos parâmetros possam refletir a progressão da doença renal e a piora da função diastólica, mesmo na ausência de uma insuficiência cardíaca clara
- O índice de rigidez do AE foi mais alto nos pacientes com DRC dialíticos que nos pacientes não dialíticos, reforçando-o como um parâmetro diastólico útil em crianças em terapia renal substitutiva
- O strain de reservatório e o strain de condução correlacionaram-se positivamente com o strain global longitudinal do pico sistólico do ventrículo esquerdo. Em crianças com DRC e fração de ejeção ventricular esquerda preservada, a piora sutil no ventrículo esquerdo também pode contribuir para um comprometimento na deformação atrial esquerda

Arq Bras Cardiol. 2024; 121(3):e20230131

## Introdução

As complicações cardiovasculares são a principal causa de mortalidade em crianças e em adolescentes com doença renal crônica (DRC), sendo responsáveis por até 30% de mortes nessa população.<sup>1</sup> Tais dados contrastam com os da população pediátrica geral, em que a mortalidade por doença cardiovascular é muito baixa, menos de 3%. Apesar dos avanços na terapia renal substitutiva, as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares em pacientes pediátricos com DRC não mudaram significativamente nas últimas décadas.<sup>2</sup>

O remodelamento do miocárdio na DRC é tradicionalmente considerado uma adaptação fisiológica para diminuir o estresse na parede ventricular em resposta à sobrecarga de volume e hipertensão. No entanto, há vários outros fatores que contribuem para remodelamento e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE), tais como toxinas urêmicas,

anemia, FGF23, hiperfosfatemia, hiperparatireoidismo e fibrose induzida por estresse oxidativo pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>3</sup>

A disfunção diastólica do VE é comum em pacientes com DRC e tem sido associada a desfechos cardiovasculares ruins.<sup>4</sup> Contudo, a maior parte da literatura existente sobre a avaliação da função diastólica em crianças com DRC limita-se a exames de Doppler espectral e Doppler tecidual, técnicas que sabidamente são menos confiáveis em pediatria. Um estudo recente de Dragulescu et al.<sup>5</sup> demonstrou que parâmetros diastólicos derivados de estudos com adultos não são adequados ou suficientemente discriminatórios na infância.<sup>5</sup> Além disso, a ampla gama de valores normais de referência em pediatria permite o diagnóstico de disfunção diastólica somente em uma pequena proporção de pacientes.<sup>6</sup>

Dada sua relação dinâmica com a função do VE, o átrio esquerdo (AE) reflete mudanças nas pressões de enchimento, tornando-o um marcador sensível de disfunção diastólica.<sup>7</sup> Recentemente, a análise da deformação (*strain*) do AE por ecocardiografia bidimensional com *speckle tracking* (2DST) confirmou-se como uma medida robusta da função atrial esquerda em diferentes cenários clínicos.<sup>8</sup> O AE exerce um papel crítico na manutenção do enchimento do VE, atuando como um reservatório para o fluxo venoso pulmonar durante a sístole ventricular esquerda, um condutor do fluxo sanguíneo para o VE durante a diástole precoce e como uma bomba de propulsão durante a diástole tardia.<sup>8</sup> Alterações no *strain* do reservatório do AE precedem mudanças no volume do AE, favorecendo seu uso para detectar disfunção diastólica subclínica.<sup>9</sup> O índice de rigidez do AE, calculado como a razão entre o  $E/e'$  e o *strain* do reservatório do AE, foi capaz de diferenciar as crianças com cardiomiopatia dos controles saudáveis, com boa acurácia.<sup>10</sup> O índice de enchimento do AE, calculado como a razão entre o E mitral e o *strain* do reservatório do AE, mostrou melhor desempenho diagnóstico para identificar um aumento na pressão de enchimento atrial esquerdo que o  $E/e'$ . Além disso, um estudo recente demonstrou que o *strain* do reservatório do AE foi um preditor independente de morte cardiovascular e eventos adversos em pacientes adultos com DRC.<sup>11,12</sup>

Uma vez que a avaliação da função diastólica por ecocardiograma continua um desafio na pediatria, com ausência de parâmetros padrão-ouro, a incorporação de novas modalidades como a análise da deformação do AE pode ser útil. Com base nessas considerações, o presente estudo teve como objetivo investigar o papel do *strain* do AE na avaliação da função diastólica em crianças e adolescentes em diferentes estágios de DRC.

## Métodos

### Delineamento e população do estudo

Entre fevereiro de 2019 e julho de 2022, 55 pacientes consecutivos com DRC foram recrutados durante suas visitas rotineiras ao ambulatório da nossa Unidade de Nefrologia Pediátrica. Nenhum paciente apresentou sintomas de insuficiência cardíaca (classe I pela *New York Heart Association*), e cardiopatias congênitas haviam sido descartadas por avaliações ecocardiográficas anteriores. Critérios de exclusão incluíram má qualidade da imagem e recusa do paciente em participar no estudo. O grupo controle foi composto de 55 voluntários saudáveis oriundos de clínicas de atenção primária, sem história de doença cardiovascular e com ecocardiogramas normais. O comitê de ética da nossa instituição aprovou este estudo transversal, e todos os participantes e representantes legais assinaram um termo de consentimento.

Dados clínicos e demográficos foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes, que foram cuidadosamente revisados pelo médico atendente no dia do ecocardiograma. Dados demográficos incluíram idade, sexo, peso seco, altura, e Área de Superfície Corporal (ASC) calculada pela fórmula de Haycock.<sup>13</sup> Os dados clínicos

incluíram etiologia da DRC, presença, tipo e duração da diálise; presença de hipertensão; medicamentos para doença cardiovascular; hematócrito;<sup>14</sup> e níveis de fósforo e hormônio da paratireoide (PTH).<sup>15</sup> De acordo com as recomendações da força tarefa, a hipertensão foi definida pela presença de pressão arterial sistólica e/ou diastólica acima do percentil 95 para idade, sexo e altura da criança.<sup>16</sup> A classificação da DRC foi baseada na Taxa de Filtração Glomerular (TFG), estimada pela fórmula de Schwartz: estágio I (TFG > 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); estágio II (TFG entre 60 e 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); estágio III (TFG entre 30 e 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>); estágio IV (TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e estágio V (TFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).<sup>17</sup>

Ecocardiograma 2DST e padrão foram obtidos pelo mesmo cardiologista pediátrico, cego quanto aos prontuários médicos. O examinador, porém, tinha conhecimento de quem era paciente e de quem era controle. Pacientes em diálise foram avaliados entre quatro e seis horas após a última sessão.

### Ecocardiograma padrão

A ecocardiografia transtorácica convencional foi realizada de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography* (ASE) e incluiu a avaliação em “modo M”, imagem bidimensional, convencional, e Doppler tecidual no anel mitral septal e lateral.<sup>18</sup> O equipamento usado foi um Philips Affiniti 70 (Andover, MA 01810 USA), com transdutores de multifrequência (S 5-1 e S 8-3 MHz). As dimensões da câmara cardíaca foram obtidas no modo bidimensional, e a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) foi calculada pelo método de Simpson. Os diâmetros das câmaras cardíacas, bem como a espessura da parede septal e posterior, foram expressos como valores de z-score.<sup>19</sup> A massa do VE foi estimada usando a fórmula de Devereaux de acordo com a convenção de Penn e indexada pela altura elevada a uma potência exponencial de 2,7.<sup>18</sup> O percentil do Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE) foi calculado para cada paciente, de acordo com os intervalos de referência específicos para idade, propostos por Houry et al.<sup>20</sup> A Espessura Relativa da Parede (ERP) do VE foi calculada como a soma da espessura da parede septal e posterior dividida pelo diâmetro diastólico do VE (valor normal  $\leq 0,42$ ). A geometria do VE foi classificada como remodelamento concêntrico (ERP anormal e IMVE normal), hipertrofia concêntrica (ERP e IMVE anormais) e hipertrofia excêntrica do VE (IMVE anormal e ERP normal).<sup>20</sup>

A avaliação da função diastólica incluiu medidas de Doppler tecidual e de Doppler convencional – velocidade E mitral, velocidade A, razão E/A, e razão  $E/e'$ , sendo  $e'$  a média dos valores obtidos por Doppler tecidual no anel septal e lateral. O volume atrial esquerdo foi estimado usando o método biplanar área-comprimento ao final da sístole ventricular, e os valores foram indexados à ASC.<sup>18</sup>

### Ecocardiograma 2DST

Imagens em *cine loop* bidimensionais do AE foram obtidas do corte apical de quatro câmaras e armazenadas digitalmente para análise offline do *strain* por speckle-tracking, usando um programa específico (Q Lab 15, Philips Medical Systems). A

taxa de quadros (*frame rate*) foi de 80 a 90 quadros/segundo para assegurar um rastreamento (*speckle-tracking*) adequado. Tomou-se cuidado para se obter as imagens apicais reais, evitando-se o encurtamento da imagem (*foreshortening*). Em segmentos com rastreamento insuficiente, aplicou-se um reajuste manual da borda endocárdica para otimizar sua qualidade. O traçado do AE para determinar o *strain* terminou 0,5cm acima da junção atrioventricular, para evitar a influência da movimentação anular mitral.<sup>21</sup> O início da onda R no eletrocardiograma foi usado como ponto zero de referência da análise do *strain*. O *strain* do reservatório do AE foi definido como o pico de *strain* sistólico, um pouco antes da abertura da válvula mitral. Isso foi seguido de um platô e um segundo pico tardio no início da onda P indicando o *strain* de contração. O *strain* do conduto foi calculado como a diferença entre o *strain* de reservatório e o de contração<sup>21</sup> (Figura 1). O índice de rigidez do AE foi calculado como a razão entre  $E/e'$  e *strain* de reservatório do AE,<sup>10</sup> e o índice de enchimento do AE como a razão entre o E mitral e o *strain* de reservatório do AE.<sup>11</sup>

Para avaliar a deformação sistólica longitudinal global do VE, imagens bidimensionais em cine-loop dos cortes apical de duas, três e quatro câmaras foram adquiridas e digitalmente armazenadas para análise. Foram escolhidos um ângulo de 30-60° para escaneamento por setor e *frame rates* de 80-90 Hz. O traçado endocárdico foi automaticamente gerado pelo algoritmo computacional (Q Lab 15, Philips Medical Systems) e ajustado manualmente quando necessário. O *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE foi calculado, representando valores médios dos 17 segmentos ventriculares analisados nos três cortes.<sup>22</sup>

### Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando o programa R com o ambiente de desenvolvimento integrado R Studio (Versão 4.1.0, RStudio, Inc).

Os dados categóricos foram apresentados como frequência relativa e absoluta, e os dados contínuos como média ± Desvio Padrão (DP) ou mediana (intervalo interquartil). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade

da distribuição dos dados. O teste t de Student não pareado foi usado para avaliar dados contínuos com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para avaliar os dados contínuos sem distribuição normal. O teste one-way ANOVA foi usado para comparar mais de dois grupos quanto às variáveis com distribuição normal; o teste de Kruskal-Wallis foi escolhido para variáveis sem distribuição normal. Em ambas as situações, comparações múltiplas foram conduzidas no teste post-hoc, aplicando-se o procedimento de Bonferroni.

O teste do qui-quadrado foi usado para comparar os dados categóricos. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para investigar a relação entre os parâmetros obtidos por ecocardiografia com 2DST e pela técnica padrão. O nível de significância foi estabelecido em 5% ( $p < 0,05$ ).

A variabilidade intraobservador e entre observadores quanto às medidas de 2DST foi testada. O primeiro examinador repetiu a análise de 20 pacientes com DRC e 20 controles sadios selecionados aleatoriamente, três meses após a aquisição das imagens. A randomização dos participantes consistiu em sortear um número (seus números de registro) de uma caixa.

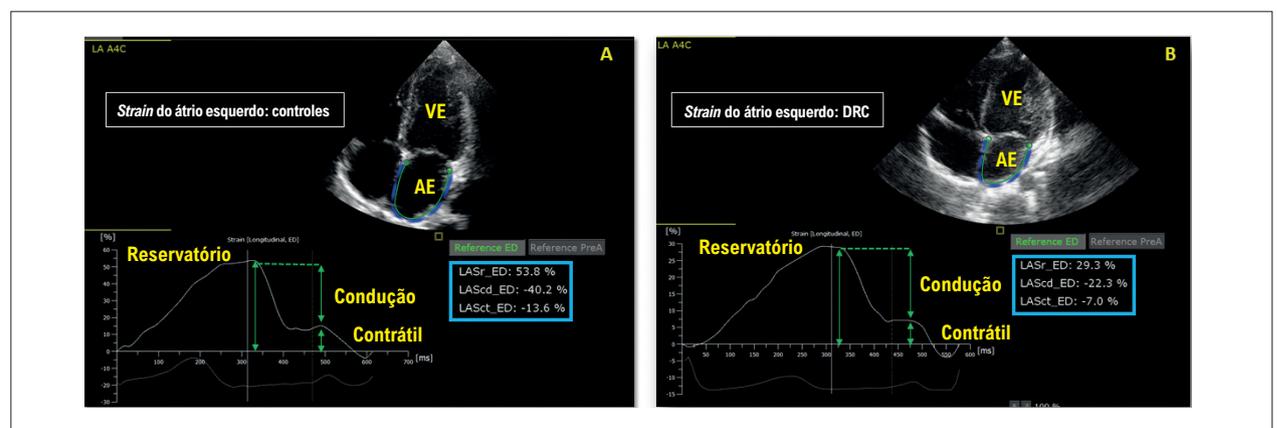
Um segundo observador, que desconhecia os resultados anteriores, também realizou a análise *offline* dos mesmos indivíduos.

A variabilidade intraobservador e entre observadores nas medidas de *strain* foi avaliada usando o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI). Um CCI maior que 0,8 foi considerado como uma boa correlação.

## Resultados

### Dados demográficos e clínicos

Pacientes com DRC e controles eram similares quanto à idade [9,78 (0,89 – 17,54) anos vs. 10,72 (1,03 – 18,44) anos;  $p=0,41$ ] e distribuição de sexo (36M:19F vs. 34M:21F;  $p=0,84$ ). Conforme o esperado, peso seco, altura e ASC eram significativamente menores nos pacientes com DRC (Tabela 1).



**Figura 1** – Componentes do strain do átrio esquerdo. A: Controle; B: Doença Renal Crônica (DRC); LASr: strain de reservatório; LAScd: strain de condução; LASct: strain contrátil; todos os componentes estão reduzidos na DRC; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo.

**Tabela 1 – Pacientes com doença renal crônica (DRC) vs. controles: dados demográficos, parâmetros da ecocardiografia convencional e por ecocardiografia bidimensional com speckle tracking (2DST)**

Dados demográficos	DRC (n=55)	Controles (n=55)	Valor p
Idade (anos)	9,5 ± 4,9	10,4 ± 5	0,3878
Sex (male)	36 (65,45%)	34 (61,81%)	0,8429
Peso seco (kg)	25 (5 – 100)	43 (10 – 84)	0,0009
Altura (m)	1,29 (0,66 – 1,85)	1,45 (0,74 – 1,84)	0,0053
ASC (m <sup>2</sup> )	0,97 ± 0,42	1,25 ± 0,44	<b>0,0009</b>
Frequência cardíaca (bpm)	85 ± 14	90 ± 25	<b>0,1900</b>
<b>Parâmetros da ecocardiografia convencional</b>			
DDVD (z-score)	-0,41 ± 1,3	-0,22 ± 1,0	0,39
DDVE (z-score)	-0,31 ± 1,3	-0,77 ± 0,95	<b>0,03</b>
FEVE (%)	66,69 ± 5,92	72,05 ± 6,09	<b>&lt;0,0001</b>
Septo (z-score)	+2,18 ± 1,4	+0,61 ± 0,91	<b>&lt;0,0001</b>
Parede posterior do VE (z-score)	+1,74 ± 1,2	+0,4 ± 0,9	<b>&lt;0,0001</b>
Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE) (g/m <sup>2.7</sup> )	41,74 (17,72 – 108,39)	32,57 (19,07 – 74,7)	<b>0,0010</b>
Frequência de indivíduos com IMVE > P95	24 (43,63%)	0 (0%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>ERP</b>	<b>0,44 ± 0,08</b>	<b>0,36 ± 0,05</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Frequência de indivíduos com ERP > 0.42	35 (63,63%)	0 (0%)	<b>&lt;0,0001</b>
Diâmetro atrial esquerdo (z-score)	-0,29 ± 0,85	-0,16 ± 1	0,45
Volume atrial esquerdo (ml/m <sup>2</sup> )	15,63 ± 05,08	16,19 ± 04,54	0,5385
E Mitral (cm/s)	92,79 ± 21,47	102,91 ± 17,41	<b>0,0077</b>
A Mitral (cm/s)	61,6 (27,6 – 142)	51,40 (33,8 – 93,6)	<b>0,0180</b>
E/A Mitral (cm/s)	1,57 ± 0,56	1,96 ± 0,51	<b>0,0003</b>
Doppler tecidual e' septal (cm/s)	10,7 ± 2,61	13,46 ± 2,2	<b>&lt;0,0001</b>
Doppler tecidual e' lateral e' (cm/s)	14,2 (6,58 – 29,2)	18,8 (11,5 – 33,1)	<b>&lt;0,0001</b>
E/e' (cm/s)	6,99 (4,75 – 14,2)	6,38 (3,88 – 11,11)	<b>0,0092</b>
<b>Parâmetros da ecocardiografia com 2DST</b>			
Strain de reservatório do AE (%)	48,22 ± 10,62	58,52 ± 10,7	<b>&lt;0,0001</b>
Strain de condução do AE (%)	37,26 ± 09,77	43,79 ± 10,13	<b>0,0008</b>
Strain de contração do AE (%)	11,8 (1,60 – 19,6)	14,30 (5,20 – 27,2)	<b>0,0009</b>
Índice de rigidez atrial esquerda (% <sup>-1</sup> )	0,14 (0,08 – 0,48)	0,11 (0,06 – 0,23)	<b>&lt;0,0001</b>
Índice de enchimento atrial esquerda (cm/s x % <sup>-1</sup> )	2,02 ± 0,63	1,8 ± 0,39	<b>0,0335</b>
Strain global longitudinal do pico sistólico do VE (%)	19,4 (9 – 36,4)	21,9 (18,1 – 27,2)	<b>&lt;0,0001</b>

DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSV: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; P95: percentil 95; ERP: espessura relativa de parede; **negrito indica p<0,05**; variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) e variáveis categóricas como frequência e porcentagem.

As causas subjacentes de DRC eram anomalias congênitas do rim ou do trato urinário em 34 (61,8%), tubulopatias em sete (12,7%), glomerulopatias em seis (11%) e doenças variadas em oito (14,5%) pacientes. A duração mediana das doenças foi 8,1 (0,83 – 17,5) anos. Havia sete pacientes (12,8%) com DRC estágio I, quatro (7,3%) com DRC estágio

II, 12 (21,8%) com DRC estágio III, dois (3,6%) com DRC estágio IV e 30 (54,5%) com DRC estágio V.

Dezenove (34,5%) pacientes não apresentaram hipertensão; 21 (38,2%) apresentaram hipertensão controlada (pressão arterial sistólica e diastólica ≤ percentil 95, em tratamento) e 15 (27,3%) apresentaram hipertensão

não controlada (pressão arterial sistólica e diastólica > percentil 95, apesar do tratamento). Os medicamentos anti-hipertensivos incluíram amlodipina (25,5%), enalapril (14,5%), carvedilol (9%), losartana (7,3%), atenolol (3,6%), hidralazina (3,6%) e furosemida (3,6%). Dos pacientes em tratamento para hipertensão, 68% receberam um único agente, 16% receberam dois agentes, e 16% três agentes. Valores medianos de hematócrito foi 35,6% (27,2% - 46,9%), de fósforo sérico foi 4,5mg/dL (2,4mg/dl - 7,2mg/dl) e de PTH 128pg/mL (13 pg/mL - 628 pg/mL). Vite e seis (47,3%) pacientes com DRC apresentaram anemia,<sup>14</sup> 20 (36,4%) apresentaram concentrações de fósforo acima do limiar esperado<sup>15</sup> e 33 (60%) apresentaram níveis de PTH acima dos valores alvo.<sup>15</sup>

Entre os 30 pacientes em diálise, 14 (46,7%) faziam hemodiálise e 16 (53,3%) faziam diálise peritoneal. A duração média da diálise foi 2,25 ± 1,2 anos no grupo em hemodiálise e de 1,35 ± 1,09 anos no grupo em diálise peritoneal.

#### Ecocardiograma padrão: pacientes com DRC vs. controles

A FEVE foi normal (> 55%) em todos os indivíduos, embora mais baixa nos pacientes que nos controles. O IMVE foi mais alto nos pacientes com DRC. Tanto o diâmetro como o volume do AE foram similares entre os grupos. Apesar de a média da razão E/e' ter sido maior nos pacientes com DRC, ela foi acima dos limites normais somente em um indivíduo (E/e' = 14,2)<sup>23</sup> (Tabela 1). Entre os pacientes com DRC, 14 (25,4%) apresentaram geometria ventricular normal, 17 (30,9%) apresentaram remodelamento concêntrico, 18 (32,7%) apresentaram hipertrofia concêntrica, e seis (11%) hipertrofia excêntrica.

#### Ecocardiograma 2DST: pacientes com DRC vs. controles

As imagens obtidas dos pacientes com DRC e dos controles foram satisfatórias; nenhum indivíduo foi excluído da avaliação do *strain* miocárdico. Os pacientes apresentaram valores mais baixos de todos os componentes do *strain* do AE (reservatório, conduto, e contração), rigidez do AE e índice de enchimento mais altos, e *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE mais baixos (Tabela 1).

#### Strain do AE vs. parâmetros ecocardiográficos convencionais nos pacientes com DRC

No grupo de pacientes com DRC, o *strain* de reservatório do AE apresentou correlação negativa com o índice de massa do VE e com E/e'. O *strain* de reservatório do AE correlacionou-se positivamente com o e' lateral, e' septal e e' médio. O índice de enchimento do AE correlacionou-se positivamente com o índice de massa AE, E mitral e E/e' (Tabela 2).

#### Strain do AE vs. strain longitudinal global do pico sistólico do VE nos pacientes com DRC

O *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE correlacionou-se positivamente com o *strain* de reservatório e com o *strain* de condução, e negativamente com o índice de rigidez do AE (Figura 2).

#### Parâmetros do ecocardiograma com 2DST de acordo com o estágio da DRC

Observou-se uma correlação negativa do estágio da DRC com o *strain* de reservatório do AE e do *strain* de condução. Além disso, houve uma correlação positiva moderada entre o estágio da DRC e o índice de rigidez do AE (Figura 3). Não houve correlação do estágio da DRC com o *strain* de contração

**Tabela 2 – Correlações entre parâmetros da ecocardiografia convencional e componentes do *strain* atrial esquerdo, índice de rigidez e índice de enchimento do átrio esquerdo nos pacientes com doença renal crônica**

	Strain longitudinal de reservatório do átrio esquerdo (%)	Strain longitudinal de condução do átrio esquerdo (%)	Strain longitudinal de contração do átrio esquerdo (%)	Índice de rigidez do átrio esquerdo	Índice de enchimento do átrio esquerdo
FEVE (%)	0,12 (0,3748)	0,12 (0,4024)	0,01 (0,9272)	-0,10 (0,4496)	0,01 (0,9241)
IMVE (g/m <sup>2,7</sup> )	-0,48 (0,0002)	<b>-0,42 (0,0016)</b>	-0,18 (0,1994)	0,50 (0,0001)	<b>0,37 (0,0059)</b>
ERP	-0,13 (0,3263)	-0,10 (0,4680)	-0,15 (0,2861)	0,11 (0,4391)	0,13 (0,3388)
Volume do AE (mm/m <sup>2</sup> )	-0,03 (0,8013)	-0,11 (0,4357)	0,10 (0,4686)	-0,04 (0,7459)	0,10 (0,4507)
E Mitral (cm/s)	-0,10 (0,4659)	0,11 (0,4355)	<b>-0,28 (0,0370)</b>	<b>0,35 (0,0082)</b>	<b>0,70 (&lt;0,0001)</b>
A Mitral (cm/s)	-0,14 (0,3204)	-0,12 (0,3945)	0,00 (0,9860)	<b>0,29 (0,0347)</b>	0,25 (0,0668)
E/A Mitral (cm/s)	0,11 (0,4307)	0,21 (0,1225)	-0,15 (0,2765)	-0,11 (0,4359)	0,16 (0,2354)
Doppler tecidual e' lateral (cm/s)	<b>0,46 (0,0004)</b>	<b>0,46 (0,0004)</b>	0,10 (0,4573)	<b>-0,57 (&lt;0,0001)</b>	-0,21 (0,1328)
Doppler tecidual e' septal (cm/s)	<b>0,34 (0,0106)</b>	<b>0,40 (0,0027)</b>	-0,02 (0,8863)	<b>-0,32 (0,0185)</b>	0,13 (0,3585)
e' médio (cm/s)	<b>0,49 (0,0001)</b>	<b>0,50 (0,0001)</b>	0,08 (0,5658)	<b>-0,56 (&lt;0,0001)</b>	-0,09 (0,4922)
E/e' (cm/s)	-0,48 (0,0002)	-0,30 (0,0251)	-0,33 (0,0142)	0,83 (<0,0001)	<b>0,73 (&lt;0,0001)</b>

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa ventricular esquerda; ERP: espessura relativa da parede; AE: átrio esquerdo; os dados são apresentados como coeficiente de correlação de Spearman (valor p); negrito indica p<0,05.

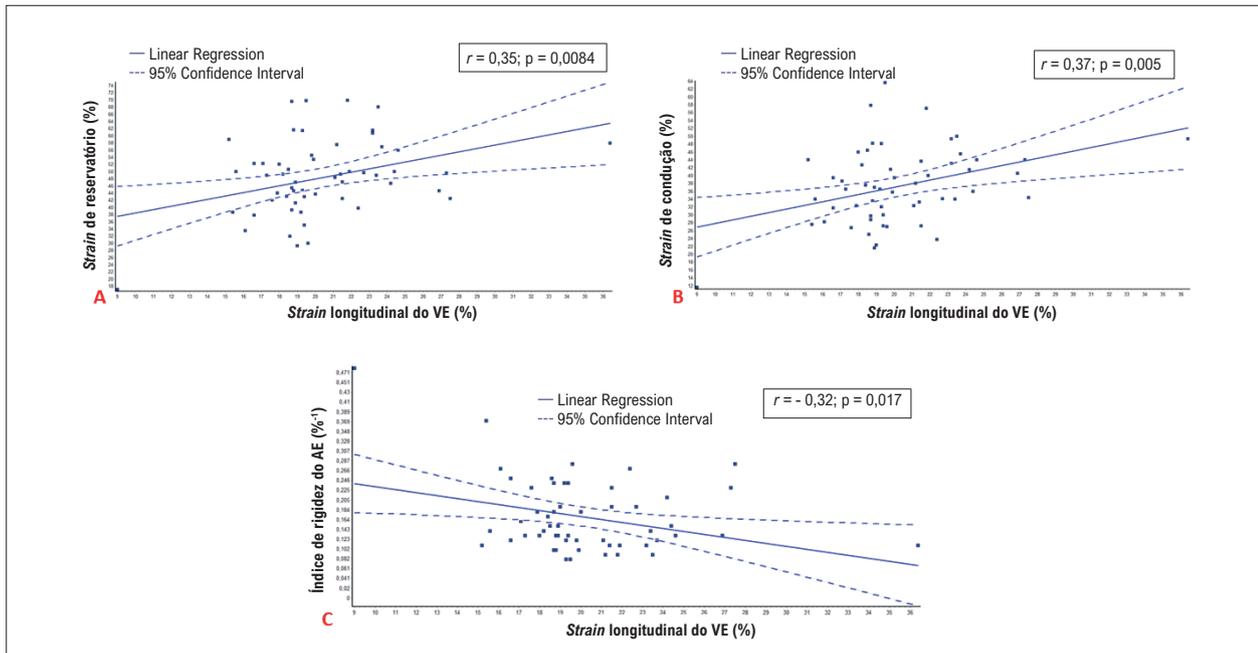


Figura 2 – Correlações entre o strain longitudinal global do pico sistólico do ventrículo esquerdo e parâmetros do strain do átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

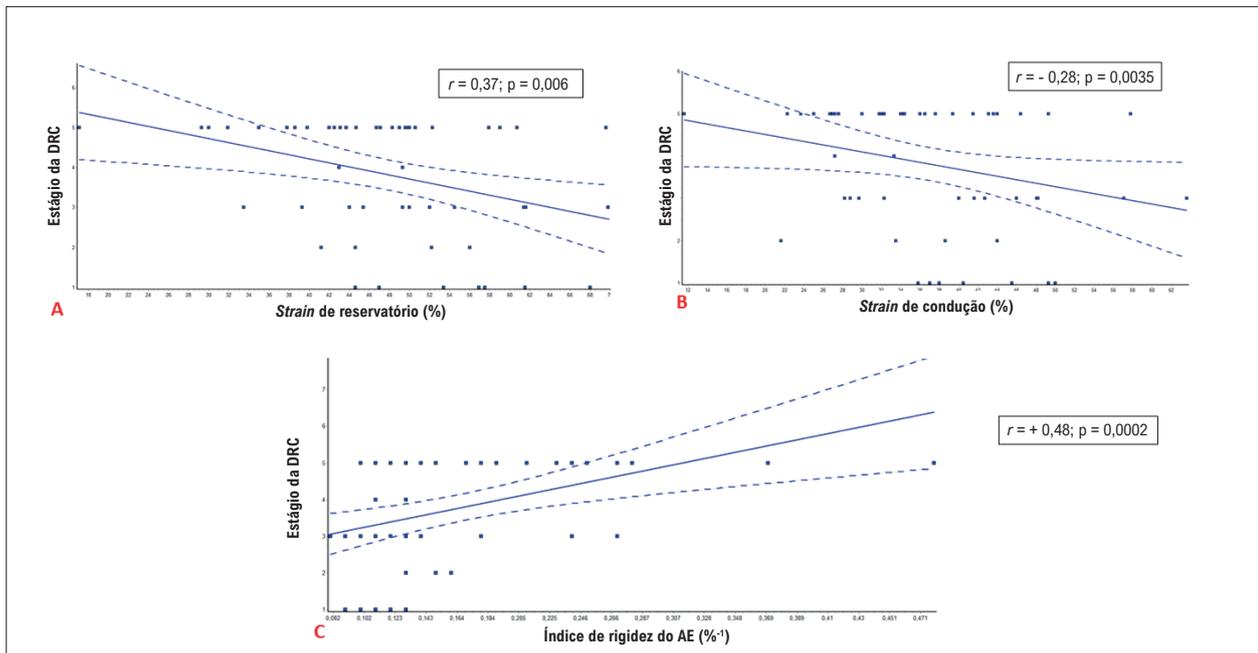


Figura 3 – Parâmetros de strain do átrio esquerdo de acordo com o estágio da doença renal crônica (DRC).

do AE, o índice de enchimento do AE ou o *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE.

#### Parâmetros do ecocardiograma com 2DST de acordo com o índice de massa do VE na DRC

Os pacientes com DRC e índice de massa do VE acima do percentil 95 apresentaram valores mais baixos de *strain* de reservatório e de *strain* de condução, e valores mais altos

do índice de rigidez e de índice de enchimento. O *strain* de contração do AE e o *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE foram similares entre os grupos (Tabela 3).

#### Parâmetros do ecocardiograma com 2DST de acordo com a geometria na DRC

O *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE foi similar nos quatro grupos de geometria do VE. Comparando os pacientes

com hipertrofia concêntrica e pacientes com geometria normal do VE, o primeiro grupo apresentou valores de *strain* de reservatório ( $40,97 \pm 9,53\%$  vs.  $54,36 \pm 8,6\%$ ) e *strain* de condução ( $32,23 \pm 8,59\%$  vs.  $41,89 \pm 9,32\%$ ) mais baixos, e valores mais altos de índice de rigidez do AE [ $0,23 (0,11-0,48) \%^{-1}$  vs.  $0,12 (0,08-0,23) \%^{-1}$ ] e índice de enchimento do AE ( $2,43 \pm 0,59 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$  vs.  $1,73 \pm 0,49 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$ ) ( $p < 0,05$ ).

Além disso, comparando os pacientes com hipertrofia concêntrica e pacientes com remodelamento concêntrico, o primeiro grupo apresentou *strain* de reservatório mais baixo ( $40,97 \pm 9,53\%$  vs.  $51,86 \pm 10,34\%$ ), e valores mais altos de índice de rigidez do AE [ $0,23 (0,11 - 0,48) \%^{-1}$  vs.  $0,13 (0,08 - 0,19) \%^{-1}$ ] e de índice de enchimento do AE ( $2,43 \pm 0,59 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$  vs.  $1,74 \pm 0,46 \text{ cm/s} \times \%^{-1}$ ) ( $p < 0,05$ ).

Não houve diferenças significativas entre os parâmetros do *strain* do AE comparando-se pacientes com hipertrofia concêntrica e pacientes com hipertrofia excêntrica do VE.

### Parâmetros do ecocardiograma com 2DST de acordo com o controle da pressão arterial na DRC

Pacientes com DRC e hipertensão não controlada apresentaram *strain* de reservatório e *strain* de condução do AE mais baixos. O *strain* longitudinal global do pico sistólico do VE também foi reduzido no grupo de pacientes com hipertensão não controlada (Tabela 4).

### Comparações entre pacientes com DRC dialíticos e pacientes com DRC não dialíticos

Pacientes com DRC dialíticos e não dialíticos tinham idade e distribuição de gêneros similares. Pacientes dialíticos apresentaram peso seco, altura e ASC mais baixos.

Parâmetros da ecocardiografia convencional e com 2DST estão apresentados na Tabela 5. O IMVE e a razão E/e' eram maiores nos pacientes dialíticos e a FEVE e o volume do AE foram similares entre os grupos. Observou-se uma associação significativa entre a geometria do AE anormal e diálise. Somente um dos cinco pacientes com hipertrofia excêntrica não estava em diálise. Apesar disso, a associação entre hipertrofia excêntrica e diálise não foi significativa, provavelmente devido ao número pequeno de pacientes na amostra ( $p = 0,20$ ). O *strain* de reservatório do AE foi mais baixo, e o índice de rigidez do AE foi mais alto no grupo de pacientes dialíticos.

### Comparações entre pacientes em diálise peritoneal e hemodiálise

Os parâmetros de *strain* atrial esquerdo não foram diferentes entre pacientes em diálise peritoneal e pacientes em hemodiálise (Tabela 6).

**Tabela 3 – Ecocardiografia bidimensional com speckle tracking (2DST): pacientes com doença renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda vs. pacientes com doença renal crônica sem hipertrofia ventricular esquerda**

Ecocardiograma com 2DST	IMVE ≤ P95 (n=31)	IMVE > P95 (n=24)	Valor p
<i>Strain</i> de reservatório do AE (%)	52,99 ± 9,52	42,05 ± 8,74	<0,0001
<i>Strain</i> de condução do AE (%)	41 ± 9,63	32,43 ± 7,74	0,0005
<i>Strain</i> de contração do AE (%)	12,5 (4,2 – 19,6)	9,3 (1,6 – 16,2)	0,1144
Índice de rigidez atrial esquerda ( $\%^{-1}$ )	0,13 (0,08 – 0,23)	0,23 (0,11 – 0,48)	<0,0001
Índice de enchimento atrial esquerdo ( $\text{cm/s} \times \%^{-1}$ )	1,74 ± 0,47	2,39 ± 0,63	0,0001
<i>Strain</i> global longitudinal do pico sistólico do VE (%)	19,4 (15,2 – 36,4)	19,35 (9 – 27,5)	0,4152

P95: percentil 95; negrito indica  $p < 0,05$ ; dados contínuos são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo-máximo); IMVE: índice de massa ventricular esquerda; VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 4 – Ecocardiografia bidimensional com speckle tracking (2DST): pacientes com doença renal crônica com pressão normal ou hipertensão controlada vs. pacientes com doença renal crônica e hipertensão não controlada**

Ecocardiograma com 2DST	Sem hipertensão / hipertensão controlada (n=40)	Hipertensão não controlada (n=15)	Valor p
<i>Strain</i> de reservatório do AE (%)	50,6 ± 9,7	41,9 ± 10,6	0,0055
<i>Strain</i> de condução do AE (%)	38,30 (22,3 – 63,60)	32,00 (11,60 – 48,20)	0,0190
<i>Strain</i> de contração do AE (%)	12,10 (1,60 – 19,40)	10,00 (3,00 – 19,60)	0,3304
Índice de rigidez do átrio esquerdo ( $\%^{-1}$ )	0,14 (0,08 – 0,28)	0,15 (0,10 – 0,48)	0,1695
Índice de enchimento atrial esquerdo ( $\text{cm/s} \times \%^{-1}$ )	1,93 ± 0,57	2,27 ± 0,72	0,1093
<i>Strain</i> global longitudinal do pico sistólico do VE (%)	19,85 (15,20 – 36,40)	18,80 (9,00 – 24,20)	0,0482

P95: percentil 95; negrito indica  $p < 0,05$ ; dados contínuos são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo-máximo).

**Tabela 5 – Pacientes com doença renal crônica não dialíticos vs. dialíticos: dados demográficos, parâmetros da ecocardiografia convencional e parâmetros da ecocardiografia bidimensional com speckle tracking (2DST)**

Dados demográficos	Não dialítico (n=25)	Dialítico (n=30)	Valor-p
Idade (anos)	10,6 ± 4,1	8,5 ± 5	0,1100
Sex (male)	13 (52,00%)	23 (76,67%)	0,1029
Peso seco (kg)	31,00 (14,50 – 100,00)	18,05 (05,00 – 73,00)	0,0075
Altura (m)	01,04 (01,00 – 01,85)	01,11 (00,66 – 01,67)	<b>0,0026</b>
ASC (m <sup>2</sup> )	01,12 ± 00,39	00,85 ± 00,41	<b>0,0046</b>
Frequência cardíaca (bpm)	100 ± 13	105 ± 14	<b>0,1800</b>
<b>Parâmetros da ecocardiografia convencional</b>			
DDVD (z-score)	-0,78 ± 1,13	-0,11 ± 1,35	0,0540
DDVE (z-score)	-0,62 ± 1,14	-0,05 ± 1,37	0,1070
FEVE (%)	66,35 ± 6,48	66,97 ± 5,51	0,7082
Septo (z-score)	+1,74 ± 1,21	+2,5 ± 1,48	<b>0,0363</b>
Parede posterior do VE (z-score)	+1,30 ± 0,97	+2,1 ± 1,27	<b>0,0127</b>
Índice de Massa Ventricular Esquerda (IMVE) (g/m <sup>2.7</sup> )	32,37 (17,72 – 54,1)	51,6 (21,58 – 108,39)	<b>&lt;0,0001</b>
Frequência de indivíduos com IMVE > P95	6 (24,00%)	18 (60,00%)	<b>0,0160</b>
ERP	0,43 (0,31 – 0,64)	0,46 (0,25 – 0,63)	0,2452
Frequência de indivíduos com ERP > 0.42	14 (56,00%)	21 (70,00%)	0,4276
Frequência de geometria do VE anormal	15 (60%)	26 (86,6%)	<b>0,032</b>
Diâmetro atrial esquerdo (z-score)	-0,19 ± 0,91	-0,38 ± 0,81	0,3974
Volume atrial esquerdo (ml/m <sup>2</sup> )	16,18 (9,15 – 28,57)	13 (9,13 – 24)	0,1369
E Mitral (cm/s)	92,98 ± 16,51	92,64 ± 25,16	0,9524
A Mitral (cm/s)	55,1 (27,6 – 102)	64,45 (36,9 – 142)	<b>0,0006</b>
E/A Mitral (cm/s)	1,87 ± 0,59	1,33 ± 0,41	<b>0,0003</b>
Tissue Doppler septal e' (cm/s)	11,99 ± 2,25	9,63 ± 2,42	<b>0,0004</b>
Tissue Doppler lateral e' (cm/s)	16,66 ± 3,61	13,11 ± 3,58	<b>0,0006</b>
E/e' (cm/s)	6,3 (4,75 – 9,54)	7,89 (5,47 – 14,2)	<b>0,0007</b>
<b>Parâmetros da ecocardiografia com 2DST</b>			
Strain de reservatório do AE (%)	52,24 ± 9,58	44,87 ± 10,42	<b>0,0086</b>
Strain de condução do AE (%)	40,0 2 ± 9,82	34,96 ± 9,26	0,0563
Strain de contração do AE (%)	12,2 (4,2 – 19,6)	9,8 (1,6 – 17,5)	0,1281
Índice de rigidez atrial esquerda (% <sup>-1</sup> )	0,13 ± 0,05	0,20 ± 0,08	<b>0,0005</b>
Índice de enchimento atrial esquerdo (cm/s x % <sup>-1</sup> )	1,86 ± 0,55	2,15 ± 0,66	0,0766
Strain global longitudinal do pico sistólico do VE (%)	19,4 (16,1 – 26,9)	19,35 (9 – 36,4)	0,7738

DDVD: diâmetro diastólico do ventrículo direito; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSV: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; P95: percentil 95; ERP: espessura relativa de parede; negrito indica p<0,05; variáveis contínuas são expressas como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo – máximo) e variáveis categóricas como frequência e porcentagem.

**Tabela 6 – Peritoneal vs. hemodiálise: parâmetros do speckle-tracking**

Parâmetros de strain	Peritoneal (n=14)	Hemodiálise (n=16)	Valor p
Strain global longitudinal do pico sistólico do VE (%)	21,20±6,47	19,55±2,83	0,3894
Strain de reservatório do AE (%)	41,36±10,41	47,94±9,72	0,0859
Strain de condução do AE (%)	31,63±9,24	37,88±8,52	0,0661
Strain de contração do AE (%)	8,40 (4,50 – 16,00)	12,15 (1,60 – 17,50)	0,9834
Índice de rigidez atrial esquerda (% <sup>-1</sup> )	0,21 (0,11 – 0,48)	0,18 (0,10 – 0,28)	0,3816
Índice de enchimento atrial esquerdo (cm/s x % <sup>-1</sup> )	2,29 (1,25 – 2,95)	2,14 (0,88 – 3,33)	0,6100

AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

**Tabela 7 – Variabilidade intra-observador e entre observadores dos parâmetros do speckle-tracking**

Parâmetros	Teste intra-observador		Teste entre observadores	
	CCI (IC)	Valor p	CCI (IC)	Valor p
Strain de reservatório do AE (%)	0,99 (0,98 – 1,00)	<0,0001	0,83 (0,57 – 0,93)	<0,0001
Strain de condução do AE (%)	0,99 (0,98 – 1,00)	<0,0001	0,87 (0,67 – 0,95)	<0,0001
Strain de contração do AE (%)	0,92 (0,81 – 0,97)	<0,0001	0,61 (0,03 – 0,84)	<0,0001
Strain global longitudinal do pico sistólico do VE (%)	0,98 (0,94 – 0,99)	<0,0001	0,89 (0,74 – 0,96)	<0,0001

CCI: coeficiente de correlação intraclass; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

### Variabilidade intra-observador e entre observadores

Obteve-se CCI adequado (>0,80) para todos os parâmetros ecocardiográficos com 2DST para variabilidade intra-observador e entre observadores, exceto para *strain* contrátil do AE (CCI=0,61 para variabilidade) (Tabela 7). Os principais resultados do estudo são destacados na Figura Central.

### Discussão

Este estudo se destaca pela detecção de disfunção subclínica da deformação atrial esquerda em crianças com DRC e diferentes estágios da doença, com grande viabilidade e reprodutibilidade. Além disso, foi possível demonstrar associações significativas entre a disfunção na deformação do AE e fatores de risco previamente demonstrados em pacientes com DRC, tais como hipertrofia do VE e hipertensão sistêmica não controlada.

Estudos anteriores usando imagens por Doppler tecidual sugeriram parâmetros de disfunção diastólica do VE no início da progressão da DRC, sendo os piores valores registrados nos pacientes em diálise de manutenção.<sup>24</sup> No entanto, somente um paciente com DRC em nosso estudo mostrou um E/e' médio superior a 14, um dos principais marcadores não invasivos de disfunção diastólica em pacientes com fração de ejeção preservada, de acordo com as diretrizes da ASE para adultos.<sup>23</sup>

Há evidência crescente de que algoritmos atuais para a avaliação de disfunção diastólica em adultos não sejam tão confiáveis em populações pediátricas. Além disso, em

crianças com vários tipos de cardiomiopatias, os critérios para disfunção diastólica foram discrepantes na maioria dos pacientes, e metade deles apresentaram valores de E/e' dentro da faixa de normalidade para idade.<sup>5</sup> Similar ao estudo de Morris et al.,<sup>25</sup> nossos dados corroboram que o *strain* de deformação do AE e o índice de rigidez do AE sejam parâmetros diastólicos adicionais, com valor prognóstico que necessita ainda de comprovação em pacientes pediátricos.<sup>25</sup>

Apesar da redução significativa no *strain* de reservatório, o volume atrial esquerdo na nossa população pediátrica com DRC e o grupo controle eram similares. De fato, recentemente foi demonstrado que mudanças no *strain* de reservatório do AE precedem o aumento no volume atrial esquerdo, classicamente conhecido como um marco de disfunção diastólica.<sup>26</sup> Estudos com pacientes adultos com DRC mostraram uma correlação inversa entre o *strain* atrial esquerdo e a pressão capilar pulmonar média, independentemente do volume do AE.<sup>27</sup> Nakanishi et al.<sup>28</sup> sugeriram diferentes mecanismos que pudessem estar envolvidos no desenvolvimento da disfunção atrial esquerda na DRC e volume atrial esquerdo ainda normal: estado inflamatório crônico, fibrose miocárdica induzida por ativação crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estímulo simpático e estresse oxidativo.<sup>28</sup>

Dados publicados sobre a função diastólica em pacientes pediátricos com DRC em diferentes estágios da doença são escassos. Em nosso estudo, a DRC correlacionou-se negativamente com o *strain* de reservatório, e positivamente com o índice de rigidez do AE, sugerindo que esses novos parâmetros possam refletir a progressão da doença renal e

a piora da função diastólica, mesmo na ausência de uma insuficiência cardíaca clara. De fato, Gan et al.<sup>29</sup> demonstraram o valor prognóstico do strain de reservatório do AE como um preditor independente da progressão da disfunção renal em adultos com DRC estágio 3 ou 4, sem história de doença cardíaca prévia e com função renal estável.<sup>29</sup>

Apesar de nossos pacientes com e sem IMVE acima do percentil 95 tenham apresentado valores similares de *strain* sistólico do VE, a disfunção do *strain* atrial esquerdo foi significativamente associada com hipertrofia do VE. Ainda, os pacientes com DRC e hipertrofia concêntrica apresentaram *strain* de reservatório mais baixo, e índice de rigidez e índice de enchimento do AE mais altos em comparação aos pacientes com DRC e geometria normal do VE ou remodelamento concêntrico. Essa informação parece clinicamente relevante, uma vez que a hipertrofia do VE é o indicador mais importante de risco cardiovascular na população com DRC e padrões anormais da geometria do VE afeta adversamente o prognóstico.<sup>30-32</sup>

A hipertensão não controlada em nossos pacientes com DRC foi frequente (27,3%) e associada com *strain* de reservatório atrial esquerdo mais baixo e índice de rigidez mais alto. Esses achados podem ter um impacto sobre o prognóstico, já que um estudo recente de Zhao et al.<sup>33</sup> demonstrou que o índice de rigidez do AE precede a hipertrofia do VE, além de ser independentemente correlacionado com lesão em órgão alvo em pacientes adultos com hipertensão.

Tradicionalmente, as funções sistólica e diastólica são avaliadas como fases separadas. Contudo, elas são intimamente relacionadas por vários mecanismos, como o mecanismo de Frank-Starling, em que um maior enchimento aumenta a contratilidade, o que, por sua vez, aumenta a retração elástica no início da diástole. Corroborando estudos anteriores que descreveram o acoplamento sistólico e diastólico, nós documentamos, em nosso grupo de crianças com DRC, uma correlação significativa do *strain* longitudinal global do pico sistólico com o *strain* de reservatório, o *strain* de condução e o índice de rigidez do AE.<sup>34</sup>

Em comparação aos pacientes não dialíticos, nossos pacientes dialíticos apresentaram um *strain* de reservatório mais baixo e um índice de rigidez atrial esquerdo mais alto. O impacto da diálise sobre a função diastólica também foi investigado por Doan et al.<sup>35</sup> que avaliaram o *strain* atrial esquerdo antes, durante e após sessões de hemodiálise. Os autores descreveram uma redução significativa do strain atrial esquerdo no meio da diálise, com retorno aos valores basais após a diálise.<sup>35</sup>

### Limitações do estudo

Possíveis limitações do estudo são o pequeno número de pacientes incluídos e o caráter unicêntrico do estudo, que podem impedir a generalização das conclusões para populações maiores. Uma vez que somos um centro de referência em nefrologia pediátrica, a alta prevalência da doença renal terminal em nossa amostra (54% no estágio V) pode haver contribuído para a identificação de deformações mais acentuadas do AE.

Ecocardiogramas convencional e com 2DST foram analisados pelo mesmo cardiologista pediátrico, cego para

os prontuários médicos. Esse examinador, porém, tinha conhecimento sobre quais participantes eram pacientes e quais eram controle. Contudo, o segundo observador era absolutamente cego para a alocação do grupo e o CCI foi considerado adequado.

Os pacientes em diálise foram examinados mais próximos de seus pesos secos clinicamente estimados, uma vez que não avaliamos a volemia.

Não incluímos níveis séricos de pró-peptídeo natriurético cerebral (pro-BNP) ou de mediadores da inflamação no presente estudo, uma vez que eles não são solicitados de maneira rotineira pelos médicos de nossos ambulatórios. Além disso, nós não investigamos possíveis correlações entre o *strain* atrial esquerdo e a capacidade de exercício de nossos pacientes pediátricos com DRC. Tudo isso teria auxiliado a detectar disfunções sutis no miocárdio associadas com o comprometimento do *strain* atrial esquerdo.

Embora a hemodiálise esteja geralmente associada com maior comprometimento cardiovascular que a diálise peritoneal,<sup>33</sup> não encontramos diferença significativa dos parâmetros de strain do AE entre esses dois tipos de terapia renal substitutiva, talvez devido ao pequeno tamanho amostral em cada grupo de pacientes.

Como nosso estudo foi delineado como um estudo transversal, não foram investigadas as implicações prognósticas da avaliação do *strain* atrial esquerdo nos pacientes pediátricos com DRC, incluindo morbidade e mortalidade.

### Conclusão

A avaliação do *strain* do AE mostrou-se uma ferramenta viável para a avaliação diastólica em uma população de pacientes pediátricos com DRC. O presente estudo documentou associações significativas entre o comprometimento do *strain* do AE e fatores de risco cardiovasculares nessa população. Como a disfunção diastólica tem um forte valor prognóstico na DRC, a incorporação do *strain* atrial esquerdo na avaliação ecocardiográfica nesta população parece ser uma estratégia apropriada.

A avaliação longitudinal usando nesses novos índices não invasivos podem revelar os efeitos da DRC sobre a saúde cardiovascular em longo prazo ao longo do desenvolvimento da criança.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Penachio FM, Laurino RSP; Obtenção de dados: Penachio FM, Laurino RSP, Watanabe A, Leal GN; Análise e interpretação dos dados: Penachio FM, Lianza AC, Leal GN; Análise estatística: Penachio FM, Leal GN; Redação do manuscrito: Penachio FM, Diniz MFR, Watanabe A, Leal GN; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Diniz MFR, Laurino RSP, Watanabe A, Sawamura KSS, Lianza AC, Menezes CRB, Silva ISL, Leal GN.

### Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Flora Maciel Penachio pela Universidade de São Paulo Instituto da Criança.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo Hospital das Clínicas sob o número de protocolo 3.079.837. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

### Referências

- Mitsnefes MM. Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease in Children. *Semin Nephrol.* 2021;41(5):434-8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.09.005.
- Mathews TJ, Miniño AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. Annual Summary of Vital Statistics: 2008. *Pediatrics.* 2011;127(1):146-57. doi: 10.1542/peds.2010-3175.
- Alhaj E, Alhaj N, Rahman I, Niazi TO, Berkowitz R, Klapholz M. Uremic Cardiomyopathy: An Underdiagnosed Disease. *Congest Heart Fail.* 2013;19(4):E40-5. doi: 10.1111/chf.12030.
- Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, French JK, Xuan W, Abhayaratna W, et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):359-67. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.019.
- Dragulescu A, Mertens L, Friedberg MK. Interpretation of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Children with Cardiomyopathy by Echocardiography: Problems and Limitations. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):254-61. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000175.
- Sabatino J, Di Salvo G, Prota C, Bucciarelli V, Josen M, Paredes J, et al. Left Atrial Strain to Identify Diastolic Dysfunction in Children with Cardiomyopathies. *J Clin Med.* 2019;8(8):1243. doi: 10.3390/jcm8081243.
- Huynh QL, Kalam K, Iannaccone A, Negishi K, Thomas L, Marwick TH. Functional and Anatomic Responses of the Left Atrium to Change in Estimated Left Ventricular Filling Pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(12):1428-33.e1. doi: 10.1016/j.echo.2015.07.028.
- Hoit BD. Assessment of Left Atrial Function by Echocardiography: Novel Insights. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):96. doi: 10.1007/s11886-018-1044-1.
- Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left Atrial Deformation Analysis by Speckle Tracking Echocardiography for Prediction of Cardiovascular Outcomes. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):264-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.03.022.
- Hope KD, Wang Y, Banerjee MM, Montero AE, Pandian NG, Banerjee A. Left Atrial Mechanics in Children: Insights from New Applications of Strain Imaging. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(1):57-65. doi: 10.1007/s10554-018-1429-7.
- Braunauer K, Dünge HD, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Frydas A, Kropf M, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of a Novel Left Atrial Filling Index to Estimate Left Ventricular Filling Pressures in Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(3):260-9. doi: 10.1093/ehjci/jez272.
- Kadappu KK, Abhayaratna K, Boyd A, French JK, Xuan W, Abhayaratna W, et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):359-67. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.019.
- Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric Method for Measuring Body Surface Area: A Height-Weight Formula Validated in Infants, Children, and Adults. *J Pediatr.* 1978;93(1):62-6. doi: 10.1016/s0022-3476(78)80601-5.
- Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic Approach to the Anemic Patient. In: Orkin SH, Fisher DE, Look T, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, editors. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201. PMID: 14520607.
- Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Kidney Int.* 2013;3:1-150.
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing CJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: a Report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):465-95. doi: 10.1016/j.echo.2010.03.019.
- Lopez L, Colan S, Stylianou M, Granger S, Trachtenberg F, Frommelt P, et al. Relationship of Echocardiographic Z Scores Adjusted for Body Surface Area to Age, Sex, Race, and Ethnicity: The Pediatric Heart Network Normal Echocardiogram Database. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):e006979. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006979.
- Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-Specific Reference Intervals for Indexed Left Ventricular Mass in Children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(6):709-14. doi: 10.1016/j.echo.2009.03.003.
- Badano LP, Kolia TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of Left Atrial, Right Ventricular, and Right Atrial Deformation Imaging using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography: A Consensus Document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591-600. doi: 10.1093/ehjci/jeu042.
- Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(3):277-313. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.015.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Mitsnefes MM, Kimball TR, Border WL, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, et al. Impaired Left Ventricular Diastolic Function in Children with Chronic Renal Failure. *Kidney Int.* 2004;65(4):1461-6. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00525.x.

25. Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, Kropf M, Frydas A, Braunauer K, et al. Potential Usefulness and Clinical Relevance of Adding Left Atrial Strain to Left Atrial Volume Index in the Detection of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1405-15. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
26. Gan GCH, Kadappu KK, Bhat A, Fernandez F, Gu KH, Cai L, et al. Left Atrial Strain is the Best Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(2):166-75. doi: 10.1016/j.echo.2020.09.015.
27. Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Yilmaz H, Demir I. Evaluation of Left Atrial Function Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in End-Stage Renal Disease Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Kardiol Pol*. 2013;71(4):341-51. doi: 10.5603/KP.2013.0061.
28. Nakanishi K, Jin Z, Russo C, Homma S, Elkind MS, Rundek T, et al. Association of Chronic Kidney Disease with Impaired Left Atrial Reservoir Function: a Community-Based Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(4):392-8. doi: 10.1177/2047487316679903.
29. Gan GCH, Bhat A, Kadappu KK, Fernandez F, Gu KH, Chen HHL, Eshoo S, et al. Usefulness of Left Atrial Strain to Predict End Stage Renal Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Cardiol*. 2021;151:105-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.03.056.
30. Matteucci MC, Wühl E, Picca S, Mastrostefano A, Rinelli G, Romano C, et al. Left Ventricular Geometry in Children with Mild to Moderate Chronic Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(1):218-26. doi: 10.1681/ASN.2005030276.
31. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, et al. The Natural History of Left Ventricular Geometry in the Community: Clinical Correlates and Prognostic Significance of Change in LV Geometric Pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.05.008.
32. Eckardt KU, Scherhag A, Macdougall IC, Tsakiris D, Clyne N, Locatelli F, et al. Left Ventricular Geometry Predicts Cardiovascular Outcomes Associated with Anemia Correction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(12):2651-60. doi: 10.1681/ASN.2009060631.
33. Zhao Y, Sun Q, Han J, Lu Y, Zhang Y, Song W, et al. Left Atrial Stiffness Index as a Marker of Early Target Organ Damage in Hypertension. *Hypertens Res*. 2021;44(3):299-309. doi: 10.1038/s41440-020-00551-8.
34. Mawad W, Friedberg MK. The Continuing Challenge of Evaluating Diastolic Function by Echocardiography in Children: Developing Concepts and Newer Modalities. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(1):93-100. doi: 10.1097/HCO.0000000000000346.
35. Doan TT, Srivaths P, Liu A, Kevin Wilkes J, Idrovo A, Akcan-Arikan A, et al. Left Ventricular Strain and Left Atrial Strain are Impaired During Hemodialysis in Children. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(12):3489-97. doi: 10.1007/s10554-021-02350-9.

