

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**JAIME AFONSO SOUSA NETTO**

**O USO DO *STRAIN* DO ÁTRIO ESQUERDO NA IDENTIFICAÇÃO DA  
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA INDETERMINADA EM PACIENTES COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR**

**JUIZ DE FORA  
2018**

**JAIME AFONSO SOUSA NETTO**

**O USO DO *STRAIN* DO ÁTRIO ESQUERDO NA IDENTIFICAÇÃO DA  
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA INDETERMINADA EM PACIENTES COM  
DOENÇA RENAL CRÔNICA EM TRATAMENTO CONSERVADOR**

Dissertação apresentada à Universidade Federal  
de Juiz de Fora, para a obtenção do título de  
Mestre em Saúde

Programa de Pós-graduação em Saúde-área de  
concentração Saúde Brasileira- Faculdade de  
Medicina da UFJF

Orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos

**JUIZ DE FORA  
2018**

JAIME AFONSO SOUSA NETTO


O uso do strain do átrio esquerdo na identificação da disfunção diastólica indeterminada em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador


Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde – área de Concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

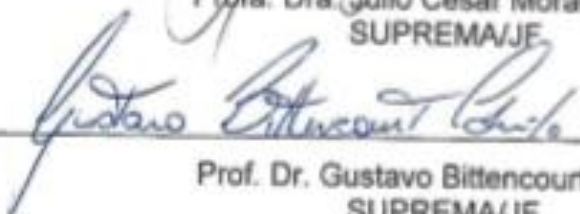
Aprovado em: 31/07/2018


BANCA EXAMINADORA

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos – Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
\_\_\_\_\_  
Profª Drª Arise Garcia de Siqueira Gallo  
Universidade Federal de Juiz de Fora

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Júlio César Moraes Lovisi  
SUPREMA/JF

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Gustavo Bittencourt Camilo  
SUPREMA/JF

  
\_\_\_\_\_  
Profª Drª Fabiana Oliveira Bastos Bonato  
EBSERH/JF

## AGRADECIMENTOS

Ao que convenciamos chamar Deus, razão de toda a existência.

A minha família, meu profundo agradecimento e o meu eterno amor.

Aos meus pais, pela permissão da minha vida.

Ao meu pai, Jaime Afonso Cruz de Sousa, exemplo de dedicação profissional e paciência com o próximo. Médico cardiologista inigualável, fonte de inspiração e aprendizado.

Ao meu avô, Jayme Affonso de Souza, médico cardiologista, sempre estudioso.

Um homem com inteligência singular, com caráter e princípios exemplares.

A minha avó, Alda Cruz de Souza, exemplo de integridade, trabalho e dedicação

A minha sogra, Arquidéa Maria Ornelas da Cunha, professora excepcional, mãe dedicada, pela confiança e carinho em todos os momentos.

A minha tia, Archidéa Ornellas, exemplo de prudência, despreendimento, amor à vida e aos estudos e pelo apoio em todos os momentos.

A minha esposa, Dr<sup>a</sup> Ana Rita Ornelas da Cunha Sousa, médica endocrinologista, incomparável, dedicada e estudiosa. Mãe amorosa, esposa companheira que compreendeu as minhas longas horas de estudo.

As minhas filhas, Mariana Ornelas Cunha Cruz de Sousa e Luiza Ornelas Cunha Cruz de Sousa, pela compreensão e apoio durante todo o longo e intenso processo desse estudo. E, mesmo ainda tão jovens, aprenderam que o amor, a quintessência da vida, precisa do conhecimento para guiar os seus sonhos e a humanidade.

Aos pacientes do ambulatório de cardiologia do Serviço de Controle de Hipertensão, Diabetes e Obesidade (SCHDO) e aos pacientes do Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN), pela confiança depositada nesse projeto, permitindo que os resultados obtidos possam auxiliar outras pessoas.

Ao Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos, orientador dessa dissertação, Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFJF, pela contribuição indispensável para a elaboração desse estudo, pela capacidade ímpar de liderança acadêmica, por servir de exemplo e inspirar gerações.

A Prof<sup>a</sup>, Dr<sup>a</sup>. Arise Garcia de Siqueira Galil, co-orientadora dessa dissertação, Professora da Faculdade de Medicina da UFJF, pelo exemplo de dedicação e disponibilidade em todas as etapas desse projeto, pelo estímulo constante ao aperfeiçoamento científico.

Ao Prof. Dr. Fernando Colugnati, chefe do setor de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da UFJF, por estimular nossos conhecimentos em estatística e auxiliar na elaboração e revisão do desenho desse estudo bem como nos resultados estatísticos.

Aos participantes da banca examinadora por aceitarem o convite e dedicarem o seu tempo para a análise desse trabalho.

A todos os alunos da pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da UFJF, pela presença constante, em especial, aos alunos Antônio Paulo de Castro e Renato Erothildes Ferreira pelo companheirismo, resignação e dedicação.

Aos funcionários do SCHDO e IMEPEN, pela ajuda irrestrita, gentil e capacitada que tornaram esse projeto possível.

Aos Professores Dr Willie Oigman e Mário Toro Fritch Neves, pelo estímulo na continuidade da pós-graduação na etapa inicial de todo esse processo.

Ao amigo e médico cardiologista, Dr. André Pereira Duque Estrada, mestrando em ciências cardiovasculares na Universidade Federal Fluminense, profissional de excelência e dedicado, pelo apoio durante esse projeto.

Ao amigo e médico Dr. Kélio Ambrósio Lopes, profissional cuidadoso e dedicado, pai exemplar, que pelo seu exemplo e apoio, permitiu que esse projeto fosse concluído.

Aos acadêmicos de medicina da UFJF que participaram desse projeto, em especial a Danillo Zeferino de Oliveira Sousa e Audryo Nogueira.

## RESUMO

**Introdução:** Metade dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC) apresentam disfunção diastólica (DD) e fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo (FEpVE). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é a anormalidade cardíaca em pacientes com doença renal crônica (DRC). O diagnóstico por imagem da DD é tradicionalmente realizado com a ecocardiografia transtorácica (ETT), sendo o volume do átrio esquerdo indexado (IVAE) um dos principais componentes no algoritmo da avaliação da DD. A metodologia do *speckle tracking* através do *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE) e o *strain* atrial esquerdo (SAE), possibilitam quantificar a contratilidade miocárdica e a avaliação instantânea da função do átrio esquerdo, respectivamente. **Objetivo:** Avaliar, em pacientes com DRC estágios 3B a 5 (em tratamento conservador) e FEpVE, o uso do SAE na identificação da disfunção diastólica indeterminada pelo IVAE. **Métodos:** Estudo de caso controle que avaliou pacientes com DRC estágios 3B a 5, em tratamento conservador, e que apresentavam fração de ejeção normal através da ecocardiografia transtorácica (ETT). Os pacientes foram divididos em dois grupos, com e sem HVE. A disfunção diastólica (DD), baseado em recomendações recentes da ASE, 2016, foi avaliada inicialmente pela ETT e, posteriormente, através do SAE (valor normal de referência >23%) pelo método *speckle tracking*. Adicionalmente, também se avaliou o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE). O diagnóstico da DRC seguiu os critérios do KDIGO de 2012. **Resultados:** No total, foram avaliados 114 pacientes (57 em cada grupo), com idade média de 66,3±8,65, sendo 52,7% do sexo feminino, 94% hipertensos e 46% diabéticos. A média da taxa de filtração glomerular (em mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) nos pacientes com e sem HVE foi de 32,6±11,9 e 40,4±13,9, respectivamente. A presença da DD no grupo com HVE (24,6%) foi maior do que no grupo sem HVE. Entre os 29 pacientes com HVE e DD indeterminada pelo IVAE, **o SAE reduzido foi observado em 10 casos, aumentando o percentual de DD para 42%**. No grupo sem HVE e DD indeterminada (18 casos), o SAE reduzido foi observado em quatro pacientes, aumentando para 21% o DD. A relação E/e' no ânulo mitral lateral não apresentou alteração significativa entre os grupos (10,75±3,3; 10,14±3,8; p>0,05 **Conclusão:** Em pacientes com DRC não

dialítica, o uso do SAE potencialmente aumenta a identificação de casos indeterminados de DD.

**Palavras-Chave:** Hipertrofia Ventricular Esquerda; Doença Renal Crônica; Insuficiência Cardíaca.

## ABSTRACT

**Introduction:** Half of patients with heart failure (HF) have diastolic dysfunction (DD) and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). Left ventricular hypertrophy (LVH) is the cardiac abnormality in patients with chronic kidney disease (CKD). DD imaging has traditionally been performed with transthoracic echocardiography (TTE), with indexed left atrium volume (VTE) being one of the main components in the DD assessment algorithm. The methodology of *speckle tracking* through left ventricular global longitudinal *strain* (SLGVE) and left atrial *strain* (SAE), allows quantification of myocardial contractility and the instantaneous evaluation of left atrial function, respectively. **Objective:** To evaluate the use of SAE in the identification of undetermined diastolic dysfunction by VTE in patients with CKD stages 3B to 5 (in conservative treatment) and FEpVE. **Methods:** A control case study that evaluated patients with CKD stages 3B to 5, in conservative treatment, and who presented normal ejection fraction through transthoracic echocardiography (ETT). Patients were divided into two groups, with and without LVH. Diastolic dysfunction (DD), based on recent ASE recommendations, 2016, was initially evaluated by ETT and, later, by the SAE (reference normal value > 23%) by the *speckle tracking* method. In addition, the overall longitudinal *strain* of the left ventricle (SLGLE) was also evaluated. **Results:** A total of 114 patients (57 in each group) were evaluated, with a mean age of  $66.3 \pm 8.65$ , of which 52.7% were female, 94 % hypertensive and 46% diabetic. The mean glomerular filtration rate (in mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>) in patients with and without LVH was  $32.6 \pm 11.9$  and  $40.4 \pm 13.9$ , respectively. The presence of DD in the group with LVH (24.6%) was higher than in the group without LVH. Among the 29 patients with LVH and DD undetermined by IVAE, reduced SAE was observed in 10 cases, increasing the percentage of DD to 42%. In the group without undetermined LVH and DD (18 cases), the reduced SEA was observed in four patients, increasing the DD to 21%. **Conclusion:** In patients with non-dialytic CKD, the use of E / e 'in the lateral mitral annulus did not present significant alteration between the groups ( $10.75 \pm 3.3$ ;  $10.14 \pm 3.8$ ;  $p > 0.05$  of SAE potentially increases the identification of indeterminate cases of DD.

**Keywords:** Left Ventricular Hypertrophy; Chronic Renal Disease; Cardiac insufficiency



### **Lista de Tabelas**

**Tabela 1-** Comparação das características clínicas entre dois grupos;

**Tabela 2-** Comparação das características ecocardiográficas nos dois grupos;

**Tabela 3-** Comparação da deformidade miocárdica ventricular esquerda e atrial esquerda entre dois grupos;

## Lista de Abreviaturas

<b>SIGLAS</b>	<b>Definições</b>
DD	Disfunção diastólica
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença renal crônica
EMIC	Espessura médio intimal das carótidas
ETT	Ecocardiograma transtorácico
FEpVE	Fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IC	Insuficiência cardíaca
IMC	Índice tornozelo braquial
IMEPEN	Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia
ITB	Índice tornozelo-braquial
PAD	Pressão arterial diastólica
SAE	<i>Strain</i> Atrial Esquerdo
SCHDO	Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade
SGLVE	<i>Strain</i> Longitudinal Global do Ventrículo Esquerdo
SLG	<i>Strain</i> Longitudinal Global
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VAE	Volume atrial esquerdo
VAEi	Volume atrial esquerdo indexado
VE	Ventriculo esquerdo
SIV	Septo Interventricular
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
PP	Parede posterior
PTH	Paratormônio
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos 23
ERP	Espessura relativa da parede
DDFEp	Disfunção diastólica com fração de ejeção preservada

## Lista de símbolos

%	percentagem
>	maior
<	menor
bpm	batimentos por minuto
±	mais ou menos
cm	centímetros
cm/s	centímetros por segundo
g	grama
g/dl	grama por decilitro
g/m <sup>2</sup>	grama por metro quadrado
dl	decilitro
m	metro
mg/dl	miligrama por decilitro
m/s	metro por segundo
m <sup>2</sup>	metro quadrado
cm <sup>3</sup>	centímetro cúbico
m <sup>3</sup>	metro cúbico
mm	milímetro
mm <sup>3</sup>	milímetro cúbico
ml	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
ms	metros por segundo
s	segundo

## Lista de Figuras

**Figura 1:** Comparação da espessura relativa da parede (ERP). Pacientes com massa do VE podem ter remodelamento concêntrica ou geometria normal e massa do VE normal. Pacientes com massa do VE aumentada podem ter hipertrofia concêntrica ou excêntrica.

**Figura 2:** Imagem esquemática demonstrando que um conjunto de pixels formam os speckles em uma imagem ecocardiográfica bidimensional (A). os speckles constituem uma identidade acústica (B). Observam-se as marcas acústicas subendocárdicas e subepicárdicas nos diferentes segmentos da parede ventricular (C).

**Figura 3:** Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras miocárdicas em feixe muscular único (A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basa, descendente e ascendente(B).

**Figura 4:** À esquerda, esquema de marcas acústicas e sua movimentação em forma de loop e os vetores gerados pela movimentação dessas marcas acústicas. À direita, representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica (longitudinal, radial e circunferencia

**Figura 5:** Fases de reserva, condução e contração do átrio esquerdo representadas pelo *strain* do átrio esquerdo através da técnica *speckle tracking*.

**Figura 6:** Duas maneiras de avaliação do *Strain* do átrio esquerdo produzindo formas diferentes de curvas para análise. A primeira através do ponto inicial situando-se no complexo QRS e a outra no início da onda P.

**Figura 7:** *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo através do método *speckle tracking* bidimensional.

**Figura 8:** Fluxograma de seleção dos participantes e realização dos exames.

**Figura 9:** *Strain* do átrio esquerdo.

**Figura 10:** Análise da função diastólica com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo segundo as diretrizes de 2016 da sociedade americana de ecocardiografia.

**Figura 11:** Diagnóstico de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo adicionando o *strain* do átrio esquerdo aos critérios da sociedade americana de ecocardiografia.

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>1.1 Epidemiologia da DRC</b> .....	16
<b>1.2 Doença Cardiovascular na DRC</b> .....	16
<b>1.3 Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)</b> .....	17
1.3.1 Definição.....	17
1.3.2 Fisiopatologia.....	17
1.3.3 Classificação da HVE.....	19
<b>1.4 Avaliação diagnóstica por ecocardiografia</b> .....	20
1.4.1 Desfecho da HVE.....	22
<b>1.5 Insuficiência cardíaca (IC)</b> .....	22
<b>1.6 Métodos de avaliação da função diastólica</b> .....	24
1.6.1 A técnica do <i>Strain</i> .....	24
1.6.2 <i>Strain</i> do átrio esquerdo (SAE) .....	25
1.6.3 <i>Strain</i> longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE).....	27
<b>1.7 Hipótese</b> .....	29
<b>1.8 Objetivos</b> .....	29
1.8.1 Objetivo primário .....	29
1.8.2 Objetivo secundário.....	29
<b>2 MÉTODOS</b> .....	30
<b>2.1 Tipo de Estudo</b> .....	30
<b>2.2 População do estudo</b> .....	30
<b>2.3 Critérios de inclusão</b> .....	30
<b>2.4 Critérios de não inclusão</b> .....	31
<b>2.5 Estimativa do tamanho da amostra</b> .....	31
<b>2.6 Delineamento do estudo</b> .....	32
2.6.1 Avaliação ecocardiográfica .....	34
2.6.2 <i>Doppler</i> de carótidas .....	34
2.6.3 Índice Tornozelo-Braquial (ITB) .....	35
2.6.4 Avaliação clínica e classificação da doença renal.....	36
<b>2.7 Fluxograma</b> .....	38
<b>2.8 Ecocardiograma</b> .....	39
2.8.1 Medidas ecocardiográficas estruturais .....	40
2.8.2 <i>Doppler</i> convencional.....	41
2.8.3 <i>Doppler</i> tecidual .....	41

2.8.4 <i>Strain</i> longitudinal.....	41
2.8.5 <i>Strain</i> atrial esquerdo .....	42
<b>2.9 Métodos estatísticos .....</b>	<b>43</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1 Artigo .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.1 Introdução .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.2 Métodos .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.2.1 <i>População do estudo</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.2.2 <i>Critérios de inclusão</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.2.3 <i>Critérios de não inclusão</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.2.4 <i>Aspectos éticos</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.3 Avaliações ecocardiográficas através da ecocardiografia transtorácica 2D e <i>speckle tracking</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.4 Análise Estatística.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.5 Resultados .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.6 Discussão .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
3.1.7 Referências bibliográficas .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
<b>3.2 Dados clínicos .....</b>	<b>44</b>
<b>3.3 Dados ecocardiográficos .....</b>	<b>45</b>
<b>3.4 Medidas de <i>strain</i> derivadas do <i>speckle tracking</i> .....</b>	<b>46</b>
<b>3.5 Correlação entre o SGLVE e variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas .....</b>	<b>47</b>
<b>3.6 Função diastólica .....</b>	<b>47</b>
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>49</b>
4.1 Dados clínicos .....	50
4.2 Dados Ecocardiográficos Estruturais.....	51
4.3 Função sistólica.....	51
4.4 <i>Strain</i> global longitudinal do ventrículo esquerdo .....	52
4.5 <i>Doppler</i> tecidual.....	53
4.6 Volume atrial esquerdo .....	53
4.7 <i>Strain</i> Atrial Esquerdo .....	54
4.8 Limitações do estudo .....	56
4.9 Implicações clínicas .....	56
<b>5.CONCLUSÃO .....</b>	<b>58</b>

<b>6 ANEXOS .....</b>	<b>59</b>
<b>6.1 Anexo A: Aprovação pelo Comit� de �tica e Pesquisa da UFJF .....</b>	<b>59</b>
<b>6.2 ANEXO B: Questionário de características clínicas e exames complementares .....</b>	<b>63</b>
<b>6.3 ANEXO C: TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido).....</b>	<b>67</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>68</b>



## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Epidemiologia da DRC**

A doença renal crônica (DRC) é um problema mundial de saúde pública e há uma tendência de aumento progressivo na incidência desta condição na população adulta nas próximas décadas. A prevalência da DRC em adultos com 30 anos ou mais está projetada para aumentar dos atuais 13,2% para 14,4% em 2020 e para 16,7% em 2030 na população dos Estados Unidos da América (EUA).<sup>1</sup> Em escala mundial, aproximadamente 40% dos pacientes diabéticos, em 2040, desenvolverão DRC e uma parcela significativa apresentará DRC em estágio final.<sup>2</sup> Este aumento na incidência e prevalência da DRC traz consequências diretas em desfechos clínicos nos portadores desta enfermidade e nos elevados custos para o sistema de saúde.<sup>1,2</sup>

O gasto total nos EUA para pacientes com DRC, não contabilizando gastos com os medicamentos utilizados, atingiu quase 29 bilhões de dólares em 2012, respondendo por cerca de 6% dos custos do orçamento da saúde naquele país.<sup>1</sup> Essa epidemia é um resultado direto do aumento da prevalência e do descontrole clínico dos maiores causadores da DRC, a saber, o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>1</sup>

### **1.2 Doença Cardiovascular na DRC**

A doença cardiovascular (DCV) é também frequentemente associada à DRC, aliado ao fato da DRC ainda ser um fator de risco para DCV, independentemente da presença de diabetes. Além disso, os indivíduos com DRC têm probabilidade maior de morrer de DCV do que evoluir para doença renal terminal propriamente dita.<sup>3</sup> A morte súbita cardíaca é a principal causa de mortalidade em pacientes sob hemodiálise, correspondendo a quase 25% dos casos.<sup>4</sup> Em pacientes com doença renal terminal, a mortalidade por DCV responde por 45% de todas as causas de mortalidade. A morte súbita responde por 50 a 60% do total da mortalidade cardiovascular, e a doença coronariana, por grande parte desses eventos.<sup>4,5</sup> Há uma estimativa de que os pacientes em diálise

apresentem taxa de 7% de morte súbita ao ano<sup>5</sup> Tanto a mortalidade quanto a taxa de eventos cardiovasculares aumentam de acordo com a queda da taxa de filtração glomerular<sup>3,4</sup>

### **1.3 Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE)**

#### **1.3.1 Definição**

A HVE se caracteriza por alterações estruturais, metabólicas e funcionais do coração, as quais incluem aumento na forma e volume dos miócitos cardíacos, aumento na espessura da parede das artérias coronárias, fibrose extracelular, diminuição relativa de capilares, alterações no cálcio intracelular, na contratilidade e no relaxamento do miocárdio.<sup>6,7,8</sup>

#### **1.3.2 Fisiopatologia**

A Hipertrofia ventricular esquerda (HVE), uma das complicações mais frequentemente observadas, decorre de mecanismos inflamatórios que podem alterar a matriz extracelular induzindo a fibrose e HVE.<sup>6</sup> A HVE está diretamente relacionada com os níveis da pressão arterial, sendo um fator preditor independente de risco cardiovascular, de morbimortalidade na população geral e com alta prevalência na DRC.<sup>7</sup> Estudos epidemiológicos prévios ressaltaram a HVE como um dos principais fatores de risco para angina, insuficiência cardíaca (IC), infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte súbita.<sup>7</sup> A interdependência da HVE e função miocárdica é complexa. Em pacientes com HAS, o aparecimento da HVE pode ser um indicador desfavorável de evolução para IC sistólica e ou diastólica.<sup>6</sup> Estudos demonstram que a HVE resulta de diversos estímulos sustentados, produzindo mecanismo celulares, neuro-humorais e biomecânicos<sup>6,8</sup> Devido a isto, HVE está íntima e diretamente relacionada com os níveis de pressão arterial. Contudo, outros fatores como o sexo e a superfície corpórea desempenham um papel importante na sua gênese.<sup>6</sup>

Um dos principais mecanismos envolvidos na HVE é a fibrose miocárdica, resultante da mudança fenotípica de fibroblasto cardíaco para miofibroblasto. A estimulação e proliferação dos miofibroblastos aumentam a produção de proteínas da matriz extracelular, como laminina, fibronectina, colágeno tipos I e III,

resultando em fibrose progressiva. A fibrose cardíaca é um dos principais determinantes do remodelamento miocárdico responsável pela progressão para a disfunção diastólica e sistólica do VE por redução da contratilidade do miócito e piora da oxigenação e do metabolismo.

Entre os fatores hemodinâmicos que contribuem para a gênese da HVE, estão presentes a HAS, a hipervolemia a hiperatividade simpática e o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Além desses, adicionam-se os fatores não hemodinâmicos, como anemia, distúrbio mineral e ósseo e a inflamação.

Evitar a progressão da HVE em pacientes com DRC baseia-se, principalmente, no controle da anemia, da pressão arterial, juntamente com o tratamento do hiperparatireoidismo secundário. O impacto do tratamento da anemia (com agentes estimuladores da eritropoiese) na HVE da DRC em tratamento conservador e em tratamento dialítico foi examinado em vários ensaios clínicos randomizados, no entanto, eles não conseguiram demonstrar benefícios efetivos. Uma meta-análise realizada com 15 estudos mostrou que a massa do VE foi reduzida pela correção da anemia somente naqueles indivíduos que tinham anemia grave no início do estudo ( $<10\text{g / dl}$ ) e que foram tratados com um nível de hemoglobina menor ( $<12\text{ g / dl}$ )<sup>9,60</sup>. A correção de anemia grave (hemoglobina  $<10\text{ g / dl}$ ), com estimuladores da eritropoiese, parecem atenuar a progressão da HVE, mas a obtenção de níveis de hemoglobina  $> 12\text{ g / dl}$  não auxiliam a reduzir a massa do VE.<sup>9,61</sup>

Anormalidades do metabolismo ósseo e inflamação podem afetar o sistema cardiovascular com relevante participação na patogênese da HVE. Níveis elevados de paratormônio (PTH) são independentemente associados com a presença de HVE e a fibrose miocárdica<sup>62</sup>. O Fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) é um hormônio regulador de fósforo. Na DRC, os níveis circulantes de FGF-23 são marcadamente elevados e independentemente associados à mortalidade. A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é um potente fator de risco para a mortalidade na DRC, e os FGFs têm sido implicados na patogênese da hipertrofia miocárdica<sup>63</sup>.

Na DRC, as principais complicações cardiovasculares são morte súbita, arritmias, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e infarto do miocárdio. A insuficiência cardíaca e arritmias cardíacas são causadas

principalmente por hipertrofia ventricular esquerda e fibrose cardíaca. A hipertrofia miocárdica induz a ativação de sinais de apoptose celular e ativa vias metabólicas capazes de aumentar a produção de matriz extracelular até a fibrose. A fibrose leva a comprometimento progressivo da contratilidade miocárdica com redução da complacência da parede miocárdica e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo<sup>64</sup>. A alteração da matriz extracelular que resulta na fibrose miocárdica alentece a condução normal do impulso cardíaco elétrico, sendo substrato para arritmias por reentrada e bradicardia.

### 1.3.3 Classificação da HVE

A HVE é considerada uma doença pré-clínica e tem na HAS uma das principais causas. A HAS induz alterações morfológicas no ventrículo esquerdo que podem ser divididas em 3 grupos ou padrões geométricos, segundo a relação entre o raio da cavidade ventricular e a espessura da parede:<sup>5,9</sup>

1. Remodelamento concêntrico (massa cardíaca normal, porém com aumento da espessura relativa da parede);
2. Hipertrofia concêntrica (aumento da massa cardíaca e da espessura relativa da parede);
3. Hipertrofia excêntrica (aumento da massa cardíaca com aumento do volume da cavidade ventricular).<sup>9</sup>

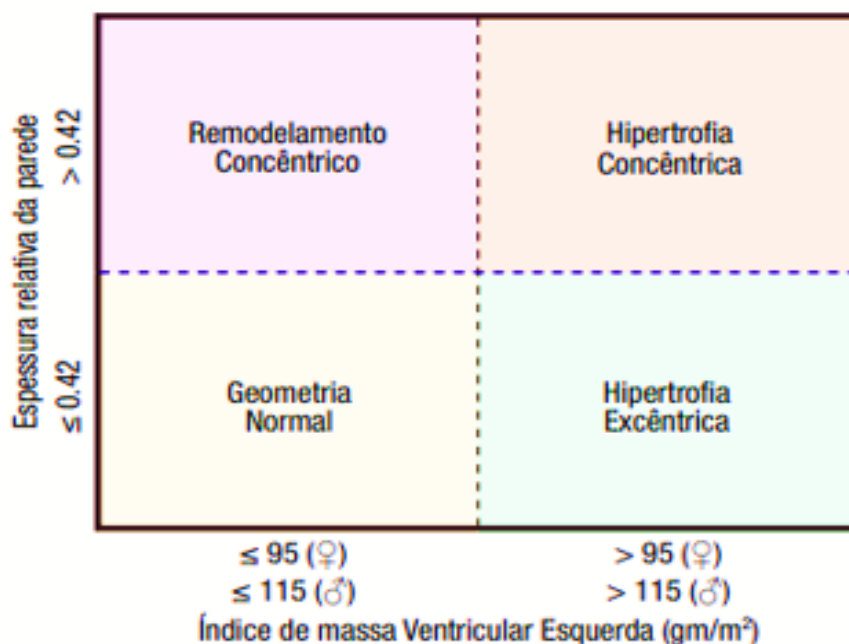


Fig 1: Comparação da espessura relativa da parede (ERP). Pacientes com massa do VE podem ter remodelamento concêntrico (massa do VE normal com aumento da ERP  $\geq 0.42$ ) ou geometria normal (ERP  $\leq 0.42$ ) e massa do VE normal. Pacientes com massa do VE aumentada podem ter hipertrofia concêntrica (ERP  $\geq 0.42$ ) ou excêntrica (ERP  $\leq 0.42$ ). Estas medidas da massa são baseadas em medidas lineares. Fonte: Lang, Roberto M. et al, Journal of the American Society of Echocardiography, Vol. 28, Issue 1, p.39.e14.

#### 1.4 Avaliação diagnóstica por ecocardiografia

O ecocardiograma transtorácico, inicialmente através do Modo-M, mostrou-se uma técnica útil para diagnosticar a massa ventricular em humanos com geometria normal do ventrículo esquerdo (VE).<sup>10</sup> Estudos prévios produziram fórmulas acuradas através do Modo-M, como as de Penn e de Devereux para avaliar a massa do VE ao ecocardiograma. Neste estudo, foi utilizada a fórmula de Devereux (VE massa =  $0.8 \cdot 1.04 \cdot [(SIV+DDVE+PP)^3 - DDVE^3] + 0.6$  g). Entretanto, o modo-M é menos acurado para identificar a massa ventricular do VE com a sua forma alterada.<sup>9</sup> Posteriormente, a ressonância nuclear magnética cardíaca e o ecocardiograma tridimensional surgiram como interessantes opções, porém com custos bastante elevados.<sup>11</sup> Mais recentemente, utilizam-se métodos como a deformação miocárdica, para identificar a HVE, analisando o *strain* global longitudinal através do *speckle tracking* bidimensional.<sup>12</sup> Esse método mostra-se útil para avaliar, precocemente, as alterações do VE tanto na sua estrutura como

na função.<sup>12</sup> A disfunção ventricular esquerda pelo *strain* longitudinal é um preditor independente, por exemplo, para o desenvolvimento da fibrilação atrial.<sup>13</sup> O *strain* longitudinal global (SLG) é mais sensível do que a fração de ejeção como uma medida de função sistólica do ventrículo esquerdo. A análise do *strain* atrial esquerdo detecta precocemente alterações miocárdicas no átrio esquerdo, inferindo disfunção diastólica no ventrículo esquerdo.<sup>14</sup> A HVE é comumente diagnosticada através do eletrocardiograma (ECG) ou do ecocardiograma transtorácico (ETT).<sup>7</sup> Dessa forma, esses métodos auxiliam a identificar a HVE, mas são incapazes de identificar alterações precoces na função miocárdica.

O *strain* bidimensional (SB) *speckle tracking*, um software utilizado para quantificar a deformação miocárdica, analisa o SLG através de uma técnica que identifica pontos no miocárdio e os acompanha, durante um ciclo cardíaco, em relação ao seu deslocamento, considerando-se a velocidade e o tempo, produzindo um valor quantitativo para análise da função sistólica e ou diastólica.<sup>13,15</sup>

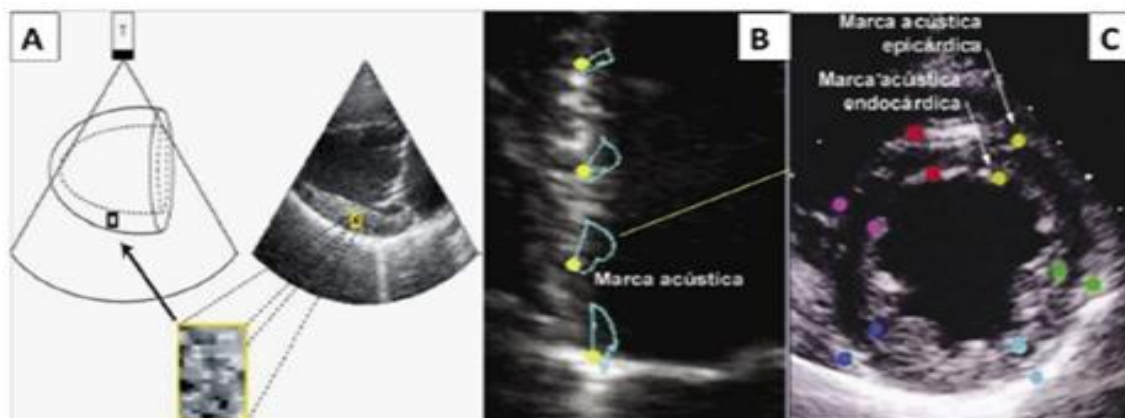


Fig 2: Imagem esquemática demonstrando que um conjunto de pixels formam os speckles em uma imagem ecográfica bidimensional(A). Os speckles constituem uma identidade acústica (B). Observam-se as marcas acústicas subendocárdicas e subepicárdicas nos diferentes segmentos da parede ventricular (C).

Sendo assim, parece viável que uma técnica de fácil reprodutibilidade como o *strain* seja utilizada com a finalidade de identificar alterações precoces na função diastólica do ventrículo esquerdo com fração de ejeção preservada, ainda em fase subclínica, evitando desfechos clínicos desfavoráveis.

### 1.4.1 Desfecho da HVE

A regressão da HVE preenche critérios rigorosos para desfechos mórbidos na HAS de maneira superior ao espessamento médio intimal da carótida comum.<sup>7</sup> A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e a geometria anormal do ventrículo esquerdo (VE) predizem desfechos adversos nas populações geral e hipertensa, mas os achados na DRC ainda são inconclusivos. Em um interessante estudo, conduzido por *Pauletti E, et.al*<sup>65</sup>, foram incluídos 445 pacientes com hipertensão e DRC estágios 2 a 5 em duas clínicas de nefrologia entre 1999-2003, que foram submetidos a ecocardiograma e monitoramento ambulatorial da pressão arterial. A HVE (massa do VE > 100g/m<sup>2</sup> em mulheres e > 131 g /m<sup>2</sup> em homens) e espessura relativa da parede (ERP) foi usada para definir a geometria do VE: sem HVE e ERP ≤ 0,45 (normal), sem HVE e ERP > 0,45 (remodelação), HVE e ERP ≤ 0,45 (excêntrico), e HVE e ERP > 0,45 (concêntrico). Avaliou-se o papel prognóstico da HVE e da geometria do VE em desfechos cardiovasculares (CV; compostos de eventos fatais e não fatais) e renais (compostos de doença renal em estágio terminal e morte por todas as causas). Nesse estudo, em pacientes com DRC, a HVE é um forte preditor de risco para desfechos cardiovasculares e desfechos renais independentes da geometria do VE.

### 1.5 Insuficiência cardíaca (IC)

A IC é um dos maiores problemas de saúde no mundo. Estimativas indicam que 1% a 2% da população ocidental possui IC, com prevalência média de 10% nos indivíduos idosos.<sup>16</sup> Apesar dos avanços na terapia da IC, sua morbidade e mortalidade permanecem bastante elevadas.<sup>16</sup> De acordo com a redução da fração de ejeção ou não, a IC pode ser classificada como sistólica ou diastólica.<sup>10,11</sup> A IC diastólica ou com fração de ejeção preservada está presente em, pelo menos, metade dos pacientes com IC.<sup>11</sup> A HVE é um fator independente para o desenvolvimento de IC, sendo assim, torna-se imprescindível identificar e iniciar o tratamento o mais precocemente possível.<sup>11</sup> Vários estudos já demonstraram a alta prevalência da HVE nas fases avançadas da DRC e em pacientes sob terapia renal de substituição (TRS).<sup>17</sup> Entretanto, há um número

ainda reduzido de estudos que privilegiem os pacientes com DRC nas fases iniciais.<sup>18</sup> Da mesma maneira, na DRC, há o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios que podem alterar a matriz extracelular renal. Em muitos aspectos, os rins e o coração compartilham mecanismo de lesão comum.<sup>4</sup> Sabe-se que o *strain* longitudinal encontra-se reduzido em múltiplas comorbidades, como as coronariopatias, DM, HAS, mas não se sabe o mesmo nos pacientes com DRC sem TRS e com HVE.<sup>19</sup>

A insuficiência cardíaca é a principal causa de mortalidade em pacientes com doença renal crônica em terapia dialítica. Atualmente, a pesquisa de IC em pacientes com DRC tem focado amplamente na insuficiência cardíaca sistólica com fração de ejeção reduzida. Isso levou a uma diminuição do interesse na insuficiência cardíaca diastólica, que se apresenta como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). Em pacientes sem DRC, esta doença demonstrou associar-se com morbidade e mortalidade igual à insuficiência cardíaca sistólica com fração de ejeção reduzida. Frequentemente, leva à fibrilação atrial, hipertensão pulmonar e, em última análise, insuficiência cardíaca direita e morte<sup>66,67</sup>. Recentemente, novos caminhos terapêuticos se tornaram disponíveis com promissores resultados em relação à hemodinâmica e função renal.

Em doentes com DRC, a maioria dos fatores de risco estabelecidos para a ICFEP, tais como a idade, hipertensão arterial, sobrecarga hídrica, anemia, fibrilação atrial e inflamação crônica são comuns nos pacientes em hemodiálise. Deve-se, portanto, suspeitar que a ICFEP seja altamente prevalente em pacientes em HD. No entanto, embora tenha sido recentemente demonstrado que a disfunção diastólica é preditiva de eventos cardiovasculares em pacientes incidentes em HD<sup>68</sup>, sua verdadeira prevalência, fatores associados e desfechos ainda são desconhecidos.

Pacientes com DRC podem apresentar sintomas de IC com FE<sub>p</sub>VE. O interesse em estudar essa situação clínica tem sido cada vez mais intenso e relevante, dada a elevada prevalência de IC com FE<sub>p</sub>VE na DRC. Alguns estudos demonstram que o SLGVE estava diminuído, apesar da FEVE preservada nos pacientes em pré-diálise e diálise ser relativamente alta. Pacientes com FE<sub>p</sub>VE,



mas com redução do SLGVE, têm um risco aumentado de hospitalização por IC e mortalidade por todas as causas<sup>69</sup>.

## 1.6 Métodos de avaliação da função diastólica

### 1.6.1 A técnica do *Strain*

Evidências recentes têm demonstrado que a contração miocárdica é um processo complexo, caracterizado por contração helicoidal, que confere eficiência mecânica máxima ao músculo cardíaco. Essa contração, devido à torção, deve-se ao deslizamento das camadas miocárdicas associada à conformação em espiral da banda muscular, ancorada nos anéis aórtico e pulmonar. Isso resulta, na região apical, constrição da referida banda.

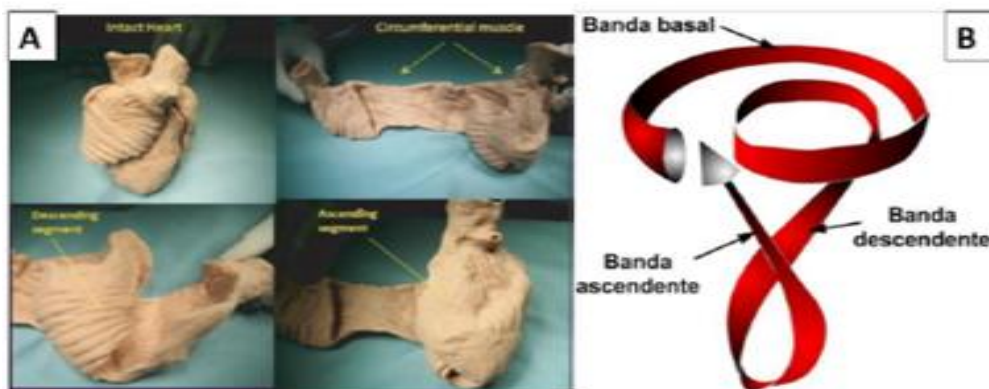


Figura 3: Modelo anatômico evidenciando a organização das fibras miocárdicas em feixe muscular único(A) e a despolarização sequencial do feixe em três bandas: basal, descendente e ascendente (B). Fonte: Biswas et al.

Através da combinação desses movimentos, a contração miocárdica pode ser estudada, pelo ecocardiograma bidimensional através da técnica do *speckle tracking*, analisando-se a deformidade miocárdica ventricular esquerda.

O *strain* miocárdico consiste em uma recente modalidade ecocardiográfica que avalia a mecânica (deformação) cardíaca, tendo sido desenvolvido com o objetivo de melhorar a avaliação da função ventricular, um índice importante na prática clínica, obtido principalmente pelo cálculo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Para essa abordagem, utiliza-se, sobretudo, a técnica de *speckle tracking*, baseada no rastreamento (*tracking*) de marcadores

acústicos naturais (*speckles*), presentes na imagem bidimensional, em escala de cinza, durante todo o ciclo cardíaco.

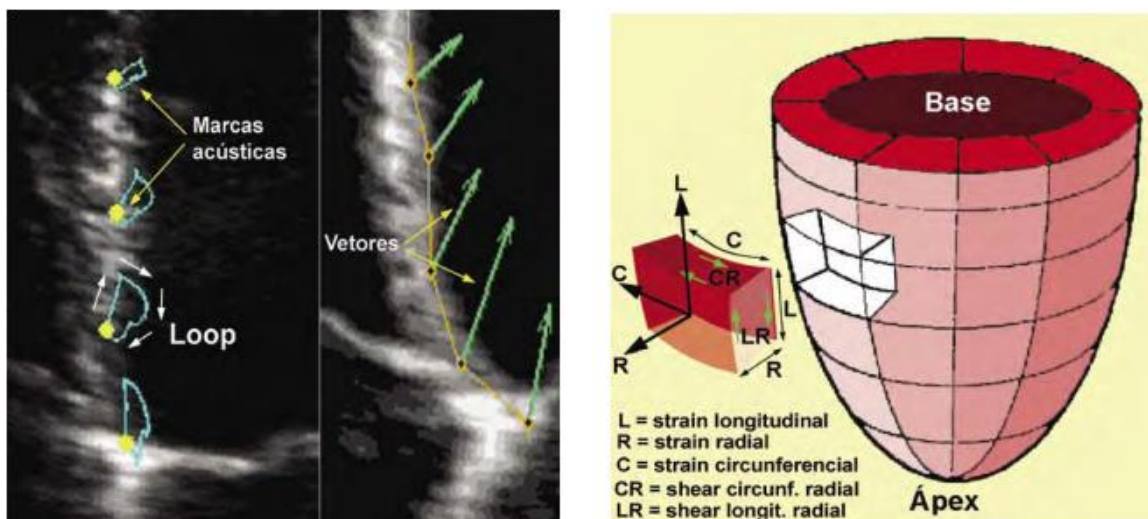


Fig 4: À esquerda, esquema de marcas acústicas e sua movimentação em forma de loop e os vetores gerados pela movimentação dessas marcas acústicas. À direita, representação esquemática dos diferentes tipos de deformação miocárdica (longitudinal, radial e circumferencial).

### 1.6.2 *Strain* do átrio esquerdo (SAE)

Inicialmente, a técnica do *strain speckle tracking* foi utilizada para avaliar o ventrículo esquerdo em repouso e para avaliar viabilidade miocárdica utilizando baixas doses de dobutamina.<sup>20</sup> Estudos iniciais com *strain* bidimensional em pequenos grupos de pacientes com DRC foram realizados para avaliar anormalidades subclínicas na função miocárdica em pacientes com a função ventricular esquerda preservada.<sup>21</sup> O *strain* longitudinal global tornou-se um parâmetro com valor preditor independente de pior prognóstico entre pacientes renais crônicos em hemodiálise.<sup>21</sup>

Recentemente, o *strain* está sendo utilizado para avaliar os mecanismos miocárdicos do átrio esquerdo nos estágios iniciais da DRC.<sup>15</sup> Acredita-se que a função diastólica do ventrículo esquerdo pode estar alterada nas fases iniciais da DRC, assim como o miocárdio do átrio esquerdo também apresenta alterações possíveis de serem detectadas pelo método *speckle tracking* no átrio esquerdo.

O principal papel do átrio esquerdo é modular o enchimento do ventrículo esquerdo através das fases de reserva, condução e fase de bomba atrial esquerda.

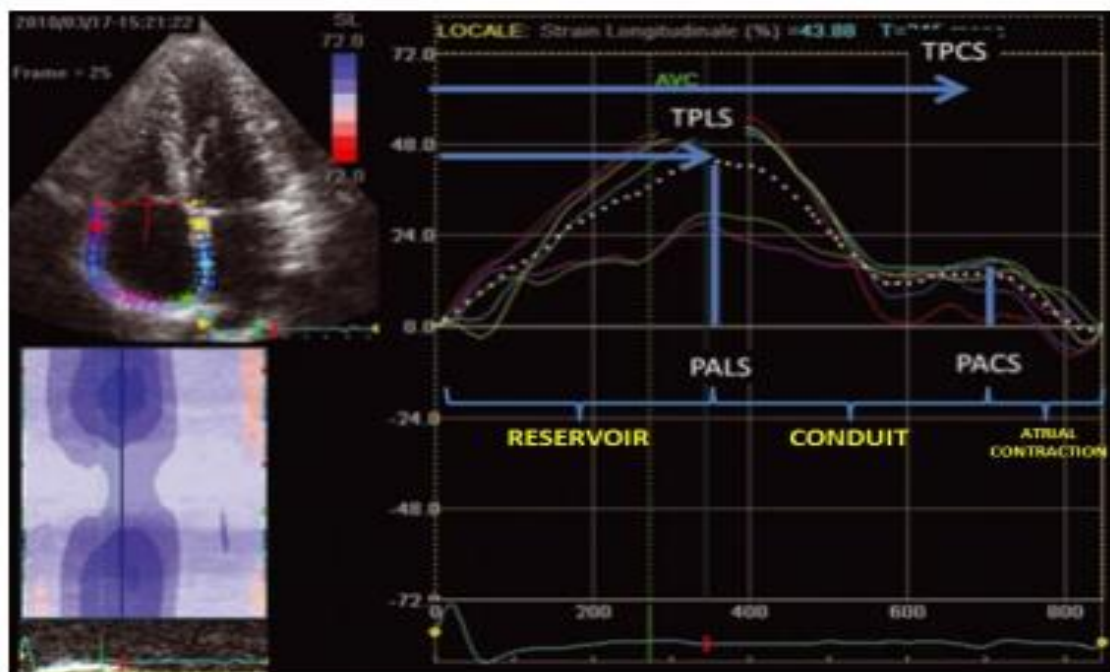


Figura 5: Fases de reserva, condução e contração do átrio esquerdo representadas pelo *strain* do átrio esquerdo através da técnica *speckle tracking*.

As alterações adaptativas que afetam o átrio esquerdo já são largamente descritas no enchimento ventricular esquerdo, quando se refere à diástole, conhecida como disfunção diastólica. O uso do *doppler* já é bem descrito para a categorização e diagnóstico da disfunção diastólica. Embora existam critérios diagnósticos largamente utilizados para a classificação da disfunção diastólica, esses exigem vários parâmetros ecocardiográficos que podem ser relativamente difíceis e trabalhosos para serem adquiridos e avaliados.

O *speckle tracking* atrial esquerdo tem sido utilizado para identificar a função miocárdica atrial esquerda. O *strain* atrial esquerdo é ângulo independente e, portanto, menos susceptível a variações do *doppler* ecocardiograma. As alterações do *strain* atrial esquerdo foram descritas em outras patologias como na HAS, fibrilação atrial e IC. Contudo, há dados limitados descrevendo o *strain* atrial esquerdo na classificação da disfunção diastólica, bem como na DRC nas fases não dialíticas.

O *strain* atrial esquerdo possui a capacidade de identificar alterações agudas na pressão do átrio esquerdo antes mesmo de alterações do volume serem percebidas. A análise do volume do átrio esquerdo pode perceber essas alterações tardiamente e retardar a detecção em um grupo de pacientes mais expostos a determinadas patologias, como na doença renal crônica.

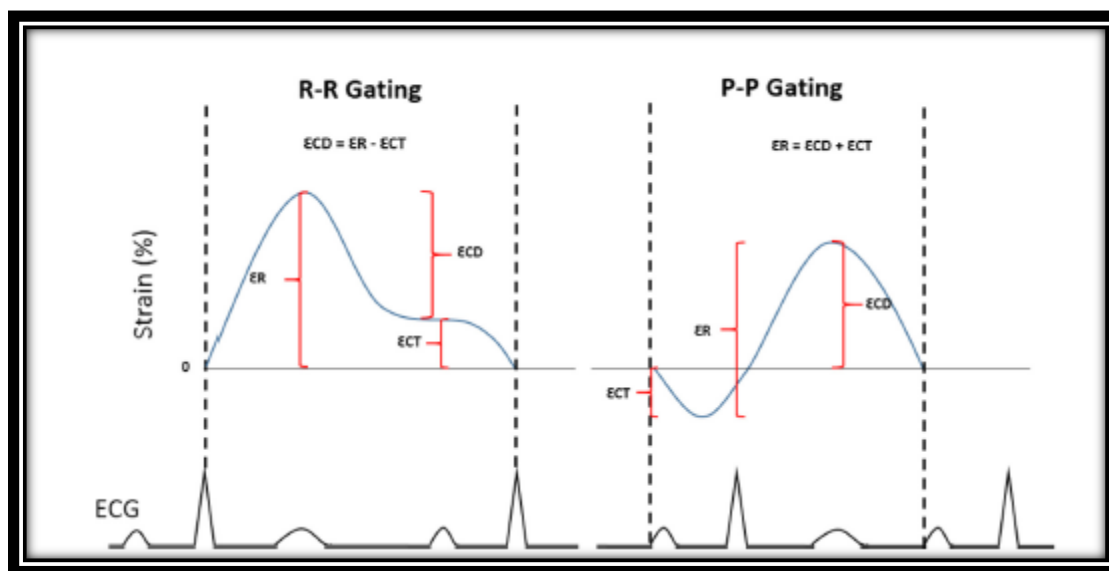


Fig 6: Duas maneiras de avaliação do *Strain* do átrio esquerdo produzindo formas diferentes de curvas para análise. A primeira através do ponto inicial situando-se no complexo QRS e a outra no início da onda P.

### 1.6.3 *Strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE)

O *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo (SLGVE) apresenta-se como um importante preditor de morbi-mortalidade na IC. Mostra-se superior na comparação com a avaliação da fração de ejeção pelas técnicas já conhecidas na ecocardiografia e possui bastante semelhança com outros métodos, como a ressonância nuclear magnética, adicionando um grande benefício em relação ao custo. A aquisição de imagens de alta qualidade, essenciais para a análise através do *speckle tracking*, necessita de alguma experiência e uma ótima janela ecocardiográfica. Entretanto, vencidas as dificuldades técnicas, a precisão da análise da contratilidade do ventrículo esquerdo e suas várias possibilidades de interpretação justificam o tempo necessário investido no aprendizado técnico.

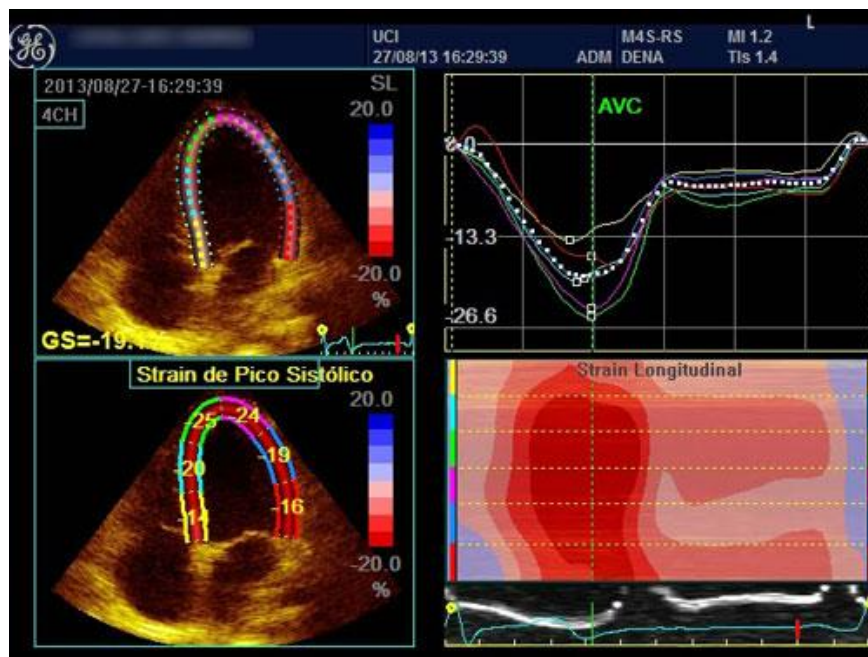


Figura 7: Strain longitudinal global do ventrículo através do método speckle tracking bidimensional.

O *speckle tracking* na análise da contratilidade do ventrículo esquerdo na DRC é uma importante ferramenta que auxilia a prevenir complicações cardiovasculares. A redução da contratilidade miocárdica ventricular esquerda define a disfunção ventricular e está associada com um pior prognóstico. Pacientes com DRC podem apresentar insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo bem como redução da contratilidade ventricular na fase assintomática da IC, configurando a fase pré-clínica. Pacientes com fração de ejeção preservada e redução do SGLVE apresentam maior taxa de hospitalização e mortalidade por todas as causas.

Este estudo contribui para preencher uma lacuna existente, atualmente, na análise da função miocárdica na DRC em pacientes com HVE. Identificar precocemente essas alterações pode evitar a evolução para fases mais avançadas da insuficiência cardíaca.

## **1.7 Hipótese**

A função miocárdica ventricular esquerda e atrial esquerda estão precocemente alteradas em pacientes com DRC que não estejam em terapia renal substitutiva com HVE e fração de ejeção ventricular esquerda preservada.

## **1.8 Objetivos**

### **1.8.1 Objetivo primário**

Avaliar a disfunção miocárdica precoce em pacientes com a coexistência de doença renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda

### **1.8.2 Objetivo secundário**

Avaliar comorbidades mais frequentes e suas associações com a disfunção miocárdica em pacientes com doença renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda.

## 2 MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN), em parceria com o Serviço de Controle de Hipertensão, Diabetes e Obesidade (SCHDO) e Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), como objeto de dissertação no programa de Pós-graduação em Saúde – área de concentração Saúde Brasileira – da faculdade de medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). O protocolo de pesquisa foi aprovado com pelo Comité de Ética e Pesquisa da UFJF, em 06/06/2017, com o parecer consubstanciado nº 2.102.725, de 06 de junho de 2017.

### 2.1 Tipo de Estudo

Estudo transversal analítico, com grupo controle, conduzido no IMEPEN, em parceria com SCHDO e UFJF.

### 2.2 População do estudo

Pacientes acompanhados no ambulatório de Cardiologia do serviço de controle de hipertensão, diabetes e obesidade (SCHDO) da prefeitura municipal de Juiz de Fora.

### 2.3 Critérios de inclusão

Pacientes diagnosticados com DRC, estágios 3B a 5, em tratamento conservador, maiores de 18 anos que estejam em acompanhamento no serviço e que aceitem participar do estudo. A forma de cálculo do *clearance* de creatinina plasmática estimado foi realizada pelo CKD-EPI<sup>72</sup>.



## 2.4 Critérios de não inclusão

Pacientes com relato prévio de fibrilação atrial;

Doença arterial coronariana conhecida ou doença cerebrovascular associada

Doença renal em terapia de substituição renal

Valvulopatia moderada a grave

A doença coronariana foi afastada com exames cardiológicos não invasivos com resultado negativo para isquemia miocárdica como o teste ergométrico e ou a cintilografia miocárdica.

## 2.5 Estimativa do tamanho da amostra

Para estimar o tamanho da amostra, apoiamo-nos na hipótese nula.<sup>39;40;41</sup> Estimou-se a magnitude de efeito a partir da diferença no valor médio da variável de desfecho entre os grupos de estudo. Os valores foram baseados em estudos prévios com o objetivo semelhante a esse projeto.<sup>39;40;41</sup> Estimou-se a variabilidade da variável de desfecho a partir de seu desvio-padrão. Calculou-se a magnitude padronizada de efeito, definida como o quociente entre a magnitude de efeito e o desvio-padrão da variável de desfecho. Estabeleceu-se alfa e Beta.

Para tanto, realizou-se o seguinte cálculo: SAE em indivíduos normais  $\geq$  a  $36\% \pm 4.0$ . SAE na DRC  $\geq$  a  $23\% \pm 4.0$ . SLGVE  $\geq -18\%$  e na DRC  $< -18\%$ .

Identificou-se uma variação de 10% sobre o SAE e o SLGVE assumiu-se alfa = 0,05 e Beta = 0,80 (lembrando que Beta = 1 - poder = 0,2)

Então:

Magnitude de efeito = 23(10% de 32)

Desvio padrão do PGSAE = 4,0

Magnitude padronizada de efeito =  $2,3 / 4,0 = 0,57$

Utilizando uma tabela apropriada e partindo de uma magnitude de efeito de 0,57 e movendo-se para a direita, no caso dessa tabela específica, até uma alfa bilateral = 0,05 e um Beta de 0,20, foram necessários 64 pacientes para cada grupo.



Também, para efeito de confirmação, estimou-se o tamanho aproximado da amostra usando o teste  $t$ , uma vez que o “n” será superior a 30 sujeitos e o poder foi estabelecido como 0,80 (Beta = 0,2) e o alfa bilateral como 0,05, empregamos a seguinte fórmula:

Tamanho da amostra (por grupo de igual tamanho) =  $16 / (\text{magnitude padronizada de efeito})^2 = 16 / (0,53)^2 = 57,14$ .

Portanto, encontrou-se valores bem próximos para o tamanho da amostra baseado em técnicas de tamanho da amostra para o estudo em questão. Para este projeto foi utilizado o número de 57 pacientes para cada grupo, por acreditarmos ser o valor mais próximo da técnica para volume amostral utilizada. Houve o uso de dados secundários e toda documentação necessária está anexada junto ao protocolo de pesquisa, juntamente com o termo de confidencialidade e sigilo. Portanto, esse estudo foi composto de 114 pacientes divididos em 2 grupos com 57 pacientes cada grupo, a saber:

Grupo 1: Pacientes com DRC sem terapia renal de substituição, com HVE e com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo:57;

Grupo 2: Pacientes sem DRC, sem terapia renal de substituição, sem HVE e com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo:57.

A entrevista foi realizada através de protocolo próprio (anamnese), questionários, exame físico, ITB (índice tornozelo braquial), ECG e realização de ecocardiograma transtorácico e *doppler* de carótidas.

## **2.6 Delineamento do estudo**

Este é um estudo transversal analítico, com grupo controle. A população deste estudo incluiu pacientes com DRC acompanhados no SCHDO da Prefeitura Municipal de Juiz de Fora/MG e da fundação IMEPEN.

Realizou-se uma busca ativa nos prontuários médicos localizados no SCHDO para identificar pacientes com critérios de elegibilidade. Após contato e agendamento da consulta, eles foram atendidos em uma sala específica, nesse local. Foi realizada anamnese, exame físico, eletrocardiograma, ITB, análise de exames laboratoriais (contidos nos prontuários referentes a cada paciente). A

seguir, os pacientes foram encaminhados para a realização do ecocardiograma transtorácico tradicional e *doppler* de carótidas e vertebrais (avaliação de espessamento médio-intimal associado ao quadro).

Se o paciente apresentasse HVE ao ecocardiograma tradicional, ele continuava no estudo para verificar, tanto a função sistólica global ventricular esquerda como a função diastólica. Não havendo HVE, esses pacientes pertenciam a um grupo controle e foram submetidos à verificação da função sistólica global ventricular esquerda e função diastólica através dos mesmos métodos aplicados ao primeiro grupo. Esses métodos consistiam em avaliar a função sistólica global ventricular esquerda pelo modo-M, pela técnica de Simpson e pelo método *speckle tracking*. A função diastólica foi avaliada pelos critérios atuais da sociedade americana de ecocardiografia e o átrio esquerdo também foi avaliado pelo *speckle tracking*.

Pacientes com HVE e sem disfunção diastólica ao eco convencional também foram submetidos ao ecocardiograma com o uso do *strain* e, caso essa técnica identificasse alterações na função diastólica do VE e no mecanismo contrátil do átrio esquerdo, esses pacientes seriam analisados para uma possível correlação entre as alterações na função diastólica e no mecanismo contrátil do átrio esquerdo.

Outra função deste projeto foi envolver graduandos em medicina da Universidade Federal de Juiz de fora (UFJF) que frequentavam o Serviço de Controle da Hipertensão, Diabetes e Obesidade (SCHDO), bem como despertar o interesse de possíveis outros pós-graduandos para desenvolver projetos relacionados com o tema.

Os agendamentos foram realizados previamente, após análise dos prontuários médicos, desde que preenchessem os critérios de elegibilidade. Após a concordância em participar do projeto, os pacientes eram conduzidos à informação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Após a concordância em participar do projeto e assinatura do TCLE, os pacientes eram conduzidos à consulta médica, na qual foram realizadas anamnese, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico (ETT) tradicional e *doppler* de carótidas e vertebrais (avaliação do espessamento médio-intimal). Adicionalmente a esta avaliação, buscamos de forma retrospectiva, dados

laboratoriais referentes aos últimos exames realizados em suas rotinas de atendimento, sendo que estes resultados não poderiam ultrapassar o período de 6 meses.

### 2.6.1 Avaliação ecocardiográfica

O ecocardiograma Vivid I foi utilizado para o ecocardiograma convencional e o software Echopac (GE, 2016) avaliou o *strain* pelo método do *speckle tracking*. Essa avaliação foi realizada *off-line* em uma estação de trabalho independente. A avaliação estrutural e funcional cardíaca foi realizada pelo ecocardiograma transtorácico, com o paciente monitorado através de traçado de eletrocardiograma anexado ao ecocardiógrafo.

O paciente ficava preferencialmente, em decúbito lateral esquerdo com o braço e antebraço fletidos sob o pescoço. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, os joelhos ficavam flexionados em direção ao abdômen para elevar o diafragma e possibilitar uma melhor janela ecocardiográfica para obtenção das imagens. As imagens foram captadas a partir do corte longitudinal eixo longo, eixo curto ao nível dos músculos papilares, ao nível da valva mitral e do ápice ventricular esquerdo.<sup>22</sup>

Em seguida, imagens e vídeos ecocardiográficos apical 3 câmaras, 4 câmaras e 2 câmaras foram captadas e, também, armazenadas para análise posterior utilizando um software dedicado. A definição dos valores utilizados das variáveis ecocardiográficas seguiu a padronização da sociedade americana de ecocardiografia.<sup>23</sup> Imagens da veia cava inferior e da janela ecocardiográfica supra esternal também foram obtidas. A análise da deformação miocárdica atrial e ventricular esquerda foram realizadas utilizando a técnica do *speckle tracking* bidimensional.<sup>24</sup>

### 2.6.2 Doppler de carótidas

A avaliação das carótidas foi iniciada com o paciente em decúbito dorsal, com a cabeça em ligeira hiperextensão e levemente voltada para o lado oposto ao

examinado. Utilizou-se transdutor linear com frequência na faixa de 4 a 10 MHz, com aplicativo específico para exame de carótidas.

O exame era iniciado com o transdutor colocado lateralmente ao músculo esternocleidomastóideo, na fossa supraclavicular, em corte transversal, fazendo uma varredura em direção ao ângulo da mandíbula.<sup>25</sup> A varredura no plano transversal e de múltiplos ângulos aumenta a detecção de placas, permitindo a mensuração das dimensões da placa e o percentual de obstrução do vaso.<sup>26</sup>

Procurou-se identificar a artéria carótida comum, o bulbo carotídeo e os ramos terminais, as artérias carótidas interna e externa. Junto da artéria carótida comum era visualizada a veia jugular interna, que não devia estar colabada. No corte transversal foram avaliadas as placas e irregularidades da carótida comum e seus ramos, estimado o grau de obstrução, feita a análise da morfologia das placas e observado sua posição no vaso.<sup>26</sup> O bulbo carotídeo foi avaliado com cuidado por ser o sítio mais comum de placas ateroscleróticas.<sup>26</sup>

A etapa seguinte consistiu em avaliar a carótida comum e seus ramos em corte longitudinal, onde é obtida noção mais adequada da extensão das placas e de tortuosidades dos vasos. O color *doppler* trouxe informações sobre o fluxo no vaso e áreas de turbulência. Esses dados eram importantes para o correto uso do *doppler* pulsado, que estimou o grau de estenose. Para isso, o *doppler* pulsado foi alinhado de forma mais paralela possível com o fluxo carotídeo e o ponto de amostra foi colocado nas regiões de maior turbulência, nas placas (pré, per e pós-placa). O ponto de amostra não ultrapassou mais do que 50% da luz do vaso e não esteve encostado na parede do vaso.<sup>25,26</sup>

Prosseguindo com o exame, foi realizada a mensuração da espessura da camada médio-intimal carotídea (EMIC), definida como a distância entre a interface adventícia média e a interface íntima lúmen. Deve ser realizada na parede distal da carótida comum e no corte longitudinal. Foram realizadas, pelo menos três medidas, preferencialmente, com 1 centímetro de distância da região do bulbo carotídeo, de cada lado, e obtida uma média.<sup>27</sup>

### 2.6.3 Índice Tornozelo-Braquial (ITB)

O ITB foi medido utilizando um *doppler* vascular portátil (MEDPEJ DV-2001, série 5906 DV2001 2005-05-05) e um esfigmomanômetro com manguito adequado para circunferência braquial, em conformidade com as normas padrões internacionais. Valores do ITB  $<0,9$  e  $>1,3$  (geralmente observados em paciente diabéticos) se associavam com risco elevado de doença cardiovascular<sup>28</sup>.

Durante o exame físico, a pressão arterial para o membro superior foi medida no ponto médio entre o acrômio e olécrano, e um manguito apropriado foi selecionado, e para o membro inferior o ponto de referência foi o nível do tornozelo (tibial posterior-retromaleolar medial). Após um descanso de 5 minutos, as pressões sistólicas da parte superior (braquial) e inferior (tibial posterior e dorsal) foram medidas em decúbito dorsal.

Inicialmente foram tomadas medidas do membro superior direito e, em sequência, do membro superior esquerdo. O ITB de cada membro inferior foi calculado dividindo a pressão sistólica mais alta nos tornozelos pela maior pressão sistólica dos braços. O mais baixo valor obtido foi validado para a análise. A pressão arterial diastólica (PAD) foi classificada como: grave ( $< 0,5$ ), moderada ( $0,51-0,7$ ), leve ( $0,71-0,9$ ). O ITB patológico foi considerado um valor menor que  $0,9$  ou maior que  $1,3$ , segundo as normas mais recentes para essa classificação.<sup>28</sup>

#### 2.6.4 Avaliação clínica e classificação da doença renal

O IMC foi calculado dividindo-se o peso (em kg) pela altura ao quadrado (em  $m^2$ ) e classificados em: baixo peso (IMC  $< 18,5$   $kg/m^2$ ), normal (IMC entre  $18,5$  e  $24,9$   $kg/m^2$ ), sobrepeso (IMC entre  $25$  e  $29,9$   $kg/m^2$ ) e obesidade (IMC  $\geq 30$   $kg/m^2$ ).<sup>29</sup>

A medida da circunferência abdominal foi realizada no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ílica. Foi realizada a medida do quadril, no seu maior diâmetro, com a fita métrica, passando sobre os trocânteres maiores. Foram considerados os valores de  $102$  cm para homens e  $88$  cm para mulheres, como valores de corte, na população brasileira.<sup>30</sup>

A medida da circunferência do pescoço foi realizada na altura da membrana cricótireóidea e com o paciente em posição supina. Consideramos

valores anormais acima de 40 cm.<sup>30</sup> O risco cardiovascular foi estratificado pelos seguintes preditores: idade, sexo, DM, tabagismo, pressão arterial sistólica tratada e não-tratada, colesterol total e HDL. Estimou-se o percentual do risco cardiovascular global, separado por sexo, em um tempo de 10 anos, segundo a clássica utilização do esocre de Framingham.<sup>31</sup>

Os critérios diagnósticos para definir a DRC seguiram a classificação, segundo os critérios do KDIGO 2013.<sup>34,35</sup> sendo:

G1 >89mL/min/ 1.73m<sup>2</sup>;

G2: 60-89mL/min/1.73m<sup>2</sup>;

G3a: 45-60mL/min/1.73m<sup>2</sup>;

G3b: 30-44ml/min/1.73m<sup>2</sup>;

G4: 15-29mL/min/1.73min;

G5:<15mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

As variáveis preditoras ou independentes foram a HVE e a DRC, e a variável de desfecho ou dependente foi o *strain* bidimensional. Outros desfechos secundários, já mencionados, foram analisados como, por exemplo, o VAE. As variáveis confundidoras foram abordadas na fase de delineamento do estudo. Selecionaram-se as variáveis confundidoras (gênero e idade) que poderiam estar associadas às variáveis preditoras de interesse e que poderiam também ser causa do desfecho. Adotou-se a estratégia de pareamento para sexo e idade, por ser uma forma eficaz de prevenir o confundimento por fatores constitucionais que são fortes determinantes do desfecho.

## 2.7 Fluxograma

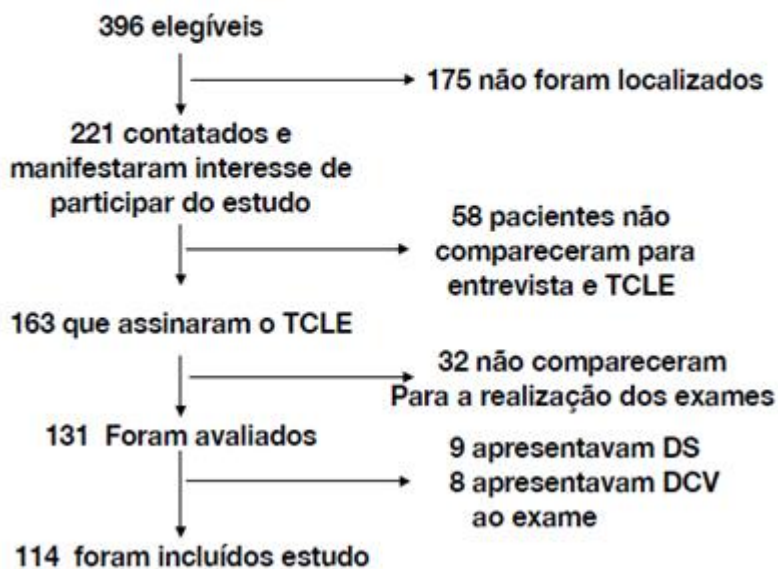
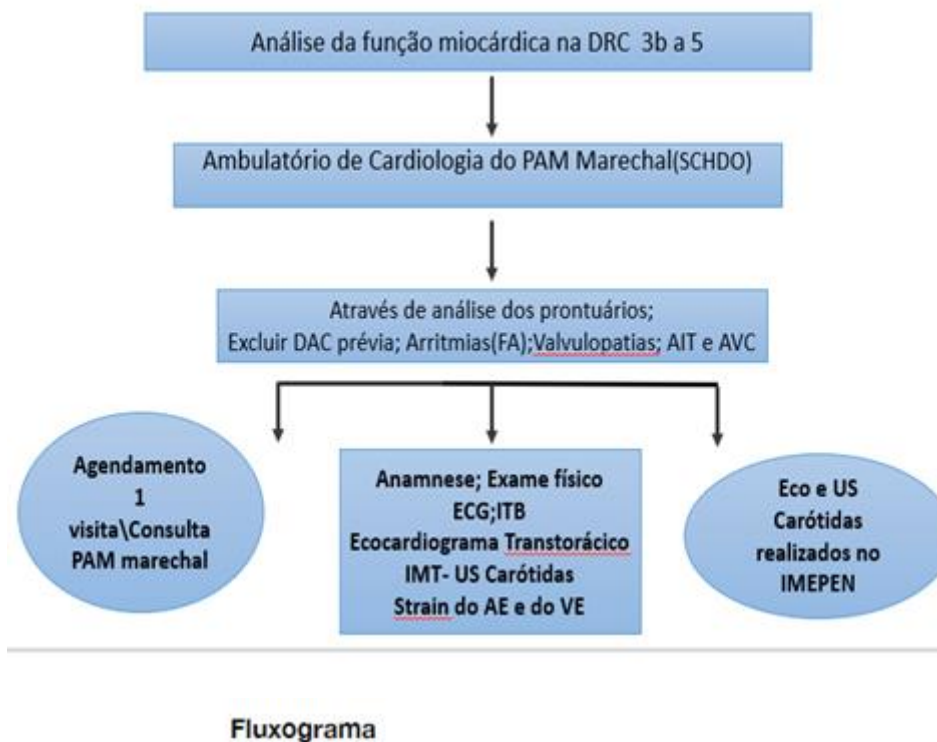


Figura 8: Fluxograma de seleção dos participantes e realização dos exames.

Os exames ecocardiográficos, assim como a medida do espessamento médio-intimal carotídeo, foram realizados no IMEPEN, utilizando o aparelho Vivid I, da GE, com as sondas setorial 3 RS e linear 9L.

Após a avaliação em uma planilha de excel contendo 1928 pacientes pertencentes ao ambulatório de cardiologia do SCHDO, foram selecionados 396 pacientes que possuíam uma taxa de filtração glomerular  $\leq 44\text{ml/min/1.73m}^2$ . Desses pacientes, foram selecionados 221 que preenchem os critérios de elegibilidade para o estudo. Dos 221 pacientes, foram entrevistados 163, sendo que 32 não compareceram para a realização dos exames agendados.

Ainda, nestes 131 pacientes foram identificados, no momento do exame, a possibilidade de doença cardiovascular mesmo com testes cardiovasculares não-invasivos negativos; 08 pacientes apresentavam sinais de doença cardiovascular e foram excluídos do projeto. 09 pacientes possuíam disfunção ventricular esquerda no momento da realização do ecocardiograma e também não participaram do projeto. Não ocorreram perdas durante o estudo, pois os pacientes eram selecionados para determinado grupo, no momento da realização do ecocardiograma.

## 2.8 Ecocardiograma

O ecocardiograma foi realizado no aparelho Vivid I equipado com sondas setorial 3 RS e linear 9L, realizado por um único ecocardiografista.

O exame ecocardiográfico baseou-se nas orientações de planos de corte e de imagem, da Sociedade Americana de Ecocardiografia, assim como as recomendações quanto às medidas lineares e as medidas convencionais das imagens ao *doppler*.

O cardiologista que realizou os exames ecocardiográficos não estava blindado para os dados clínicos e laboratoriais.

Para as aquisições das imagens bidimensionais com o objetivo de avaliação da deformidade miocárdica, foram realizados os cortes apicais de 3 câmaras, 4 câmaras e 2 câmaras, com taxa de enquadramento (frame rate) entre 50 e 80 Hz.

Em se tratando de uma técnica que necessita da obtenção de imagens em ótima qualidade, algumas imagens foram adquiridas durante os exames com a finalidade de se adquirir aquelas com a melhor resolução espacial.



Posteriormente, as imagens foram analisadas em uma estação de trabalho, utilizando o software Echopac 12.0, da GE, usando uma média de 3 ciclos cardíacos.

O programa Echopac 12.0 possui um sistema de delineamento semiautomático das bordas miocárdicas, com a opção de ajuste fino manual da borda miocárdica e o limite epicárdico com possibilidade de ajuste da região de interesse. Dentro dessa região de interesse, os pontos miocárdicos (*speckles*) eram detectados e rastreados automaticamente quadro a quadro ao longo do ciclo cardíaco. O programa fornecia uma avaliação automática dos *speckles* que poderia ser aceita ou não pelo operador. Caso elas não fossem aprovadas, alguns ajustes poderiam ser realizados para fornecer um seguimento mais apropriado. Essa análise era realizada em cada segmento e, posteriormente, eram obtidas curvas para análise de deformação miocárdica.

### 2.8.1 Medidas ecocardiográficas estruturais

Os parâmetros ecocardiográficos medidos ao modo-M e ao bidimensional foram: diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, espessura diastólica do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo, átrio esquerdo e aorta e índice volumétrico do átrio esquerdo.

Para o cálculo da massa do ventrículo esquerdo, foi adotada a fórmula recomendada pela Sociedade Americana de Ecocardiografia,  $\text{massa VE(g)} = \{(DDVE + S + PP)^3 - (DDVE)^3\} \times 1,04 \times 0,8 + 0,6$ ; (g/m<sup>2</sup>), corrigindo o valor da massa pela superfície corpórea (m<sup>2</sup>).

A HVE se caracteriza por alterações estruturais, metabólicas e funcionais do coração, as quais incluem aumento na forma e volume dos miócitos cardíacos, fibrose extracelular, diminuição relativa de capilares, alterações no cálcio intracelular, na contratilidade e no relaxamento do miocárdio.<sup>6,7,8</sup>

Segundo a sociedade americana de ecocardiografia, apresenta disfunção diastólica com fração de ejeção preservada (DDFEp) o paciente com três ou quatro das seguintes alterações: 1- Relação  $E/e' > 14$  2- Velocidade  $e'$  septal  $< 7$  cm/s ou Velocidade Lateral  $e' < 10$  cm/s 3- Velocidade da RT  $> 2.8$  m/s 4- IVAE

> 34 ml/m<sup>2</sup>.<sup>5,14</sup> Por outro lado, o paciente que apresenta apenas duas das alterações citadas são diagnosticados como DD indeterminada. Ainda, o paciente que apresentava apenas 01 dessas alterações possuía a função diastólica normal.

A fração de ejeção foi avaliada pelo modo-M e pelo modo biplanar de Simpson com aquisição em quatro e duas câmaras.

### 2.8.2 *Doppler* convencional

Pelo *doppler* convencional, foram medidas as velocidades do pico do enchimento rápido do ventrículo esquerdo (onda E) e de contração atrial (onda A). Para estimativa da pressão sistólica em artéria pulmonar, foi medida a diferença de pressão entre o átrio e o ventrículo direito por meio da insuficiência tricúspide, empregando-se o *doppler* contínuo.

### 2.8.3 *Doppler* tecidual

A avaliação do *doppler* tecidual foi realizada medindo-se as velocidades no anel mitral em seus segmentos septal e lateral. As velocidades máximas do deslocamento miocárdico durante a sístole (S'), na fase inicial (e') e final da diástole (a') também foram obtidas nos segmentos septal e lateral do anel mitral.

A pressão final diastólica do ventrículo esquerdo foi avaliada pela diferença entre a onda E e a onda e', nos segmentos septal e lateral do anel mitral, inferindo a pressão não invasiva de enchimento do ventrículo esquerdo. Considerando um valor normal com  $E/e' \leq 14$ .

### 2.8.4 *Strain* longitudinal

Pelas posições habituais para obtenção da imagem para posterior análise pelo método *speckle tracking*, a saber: apicais de quatro câmaras, três câmaras e

duas câmaras, forma obtidos os valores máximos do *strain* sistólico (*strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo-SGLVE). Foram calculados o *strain* global da deformação longitudinal para as posições de quatro câmaras, três câmaras e duas câmaras, e então, obteve-se o SGLVE pela média aritmética, calculado automaticamente pelo software Echopac 12.0.

O SGLVE mede a deformação no sentido base-ápex da cavidade ventricular, ou seja, o encurtamento da câmara. Como o comprimento final da cavidade (sistólico) é necessariamente menor do que o comprimento inicial (diastólico), a percentagem da deformação é negativa. O SGLVE utilizado como normal nesse estudo foi > ou igual a -18%.

#### 2.8.5 *Strain* atrial esquerdo

O átrio esquerdo, atualmente, é motivo de grande atenção e de expectativa por parte, principalmente, dos pesquisadores, devido ao seu importante papel na função ventricular esquerda e como parâmetro para avaliação do enchimento ventricular. O volume atrial esquerdo é utilizado, na ecocardiografia, para avaliar o padrão de enchimento ventricular esquerdo. A avaliação da deformidade atrial longitudinal possui um importante papel, permitindo estudar todas as fases do ciclo atrial.

A cavidade atrial esquerda apresenta três funções básicas: participa como reservatório, conduto e bomba; como reservatório, durante todo o período da sístole ventricular; como conduto, durante o início do enchimento ventricular rápido e como bomba durante a contração atrial.

A análise do *strain* atrial esquerdo na DRC ainda é pouco estudado, podendo ser uma ferramenta útil para avaliar, precocemente, alterações na pressão de enchimento ventricular esquerda e inferir alterações na função diastólica. O valor definido com normal do SAE na doença renal crônica foi > ou igual a 23%.

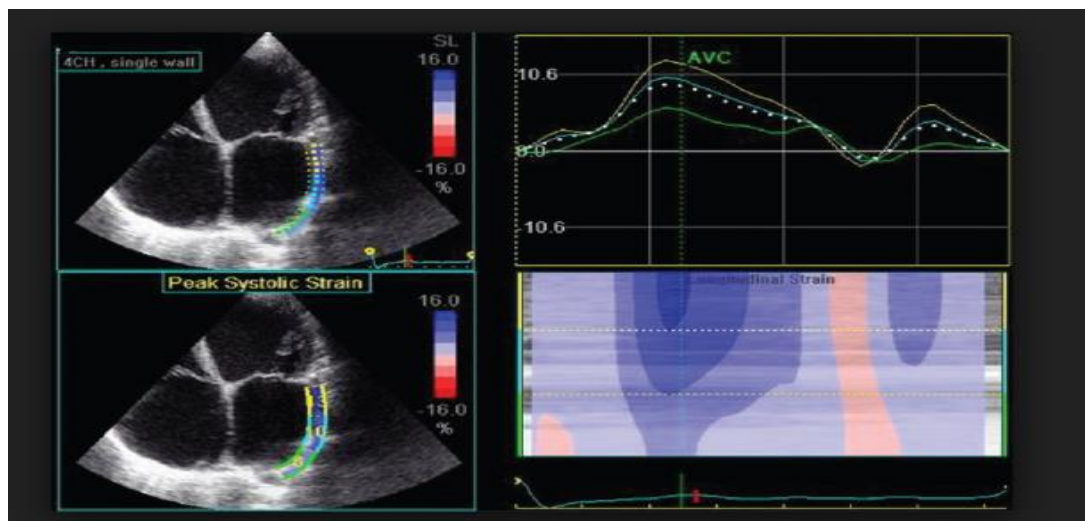


Figura 9: *Strain* do átrio esquerdo (SAE)

## 2.9 Métodos estatísticos

Os dados obtidos foram analisados pelo programa estatístico SPSS (versão 20.0) e foram submetidos às técnicas estatísticas exploratórias (médias, desvio padrão e distribuição de frequências), análise de correlação, associação estatística de análise bivariada (teste de qui-quadrado ou teste T). Para todas as análises estatísticas, o valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

### 3. RESULTADOS

Para demonstrar e responder ao objetivo principal desta dissertação, optamos pela apresentação do artigo intitulado “Relevância clínica potencial do *strain* do átrio esquerdo na identificação da disfunção diastólica indeterminada em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador”, enviado para a apreciação editorial da Revista da Associação Médica Brasileira.

Após a apresentação do referido artigo, na seção 3.1 com as respectivas subdivisões, seguimos, a partir do tópico 3.2, com a exposição do trabalho e dos resultados adicionais relevantes.

#### 3.2 Dados clínicos

O conjunto de informações a respeito das características clínicas da população estuda encontra-se na tabela 1. Em sua maioria, esse estudo foi composto de mulheres (52,7%) e a idade média foi de  $66,3 \pm 8,65$  anos.

Não houve diferença significativa entre o índice de massa corpórea nos dois grupos ( $28 \pm 5,67$  vs  $28,2 \pm 4,5$ ;  $p > 0,05$ ). Seguindo essa mesma linha, não houve diferença significativa entre os dois grupos quando se referiu a pressão arterial sistólica mmHg ( $112,1 \pm 11,9$  vs  $111,7 \pm 10,6$ ;  $p > 0,05$ ) e pressão arterial diastólica mmHg ( $76 \pm 6,8$  vs  $75 \pm 6,3$ ;  $p > 0,05$ ).

Entretanto, a taxa de filtração glomerular foi menor no grupo com HVE em comparação com o grupo sem HVE ( $32,6 \pm 11,9$  vs  $40,4 \pm 3,9$ ;  $p < 0,05$ ), sendo o mesmo observado com a frequência cardíaca ( $81,8 \pm 5,9$  vs  $78,4 \pm 6,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Variável	Com HVE	Sem HVE	p
Características clínicas			
Índice de massa corpórea (IMC)	$28 \pm 5,67$	$28 \pm 4,5$	$p > 0,05$

Pressão arterial sistólica (mmHg)	112,1± 1,9	111,7±10,6	p> 0,05
Pressão diastólica (mmhg)	76±6,8	75±6,3	p> 0,05
Frequência cardíaca (bpm)	81,8±5,9	78,4±6,5	p< 0,05
TFG ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	32,6±11,9	40,4±3,9	p<0,05

Tabela 1: Comparação das características clínicas entre os 2 grupos

Onde: HVE = Hipertrofia ventricular Esquerda; SGLVE = *Strain* Global Longitudinal do ventrículo Esquerdo e SAE = *Strain* atrial esquerdo.

### 3.3 Dados ecocardiográficos

As informações referentes às características ecocardiográficas dessa população encontram-se na tabela 2.

A fração de ejeção (Simpson) apresentou-se semelhante nos dois grupos, não havendo diferença significativa (54,9±5,9 vs 55,7±4,5; p=>0,05). De maneira semelhante, a relação E/e' e o volume indexado do átrio esquerdo não apresentaram diferenças significativa, respectivamente (10,7±3,3 vs 10,1±3,8; p=0,16 e 29,9±7,5 vs 28,9±7,2; p>0,05).

O *strain* do átrio esquerdo encontrado foi maior no grupo com HVE (grupo1) do que no grupo sem HVE (20,3±5,11 vs 26,1±9,1; p<0,05).

Variável	Com HVE	Sem HVE	p valor
<b>Características ecocardiográficas</b>			
Fração de ejeção(Simpson)	54,9±5,9	55,7±4,5	p>0,05
Massa de VE(g/m <sup>2</sup> )	119,1±9,5	95,9±10,8	p<0,05
Relação E/e'	10,7 ±3,3	10,1±3,3	p>0,05

<b>Volume atrial E indexado</b>	<b>29,9 ±7,5</b>	<b>28,9±7,2</b>	<b>p&gt;0,05</b>
<b>SAE</b>	<b>20,3 ±5,1</b>	<b>26,1 ±9,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>

Tabela 2: Comparação das características ecocardiográficas dos dois grupos.

Onde: HVE = Hipertrofia ventricular Esquerda; SGLVE = *Strain* Global Longitudinal do ventrículo Esquerdo e SAE = *Strain* atrial esquerdo.

### 3.4 Medidas de *strain* derivadas do *speckle tracking*

A avaliação bidimensional pelo *speckle tracking* utilizando a perspectiva longitudinal do ventrículo esquerdo não apresentou diferença estatística entre o grupo com HVE e o grupo controle, como está disposto na tabela 3.

O SGLVE estava reduzido nos 2 grupos, sendo mais pronunciado no grupo com HVE e, apesar de não haver diferença estatística entre os 2 grupos, indicou uma tendência do paciente com HVE apresentar uma redução da contratilidade miocárdica ventricular esquerda.

O SAE estava reduzido no grupo com HVE, com significância estatística, demonstrando que o miocárdio atrial esquerdo estava com a deformidade reduzida, precocemente, na disfunção diastólica.

<b>Dados</b>	<b>Com HVE</b>	<b>Sem HVE</b>	<b>p valor</b>
SGLVE	-15,9	-17,3	> 0,05
SAE	20,3	26,1	< 0,01

Tabela 3: Comparação da deformidade ventricular esquerda e atrial esquerda entre os dois grupos.

Onde: HVE = Hipertrofia ventricular Esquerda; SGLVE = *Strain* Global Longitudinal do ventrículo Esquerdo e SAE = *Strain* atrial esquerdo.

### **3.5 Correlação entre o SGLVE e variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas**

As relações entre o SGLVE e as diversas variáveis clínicas e laboratoriais (idade, IMC, pressão arterial, creatinina, TFG) e ecocardiográficas (HVE, fração de ejeção, SAE, Relação E/e', volume atrial esquerdo) foram avaliadas através do coeficiente de correlação de Pearson e o coeficiente de determinação ( $r^2$ ).

A avaliação das diversas variáveis não demonstrou, em sua maioria, correlação significativa. Observou-se relação linear moderada entre o SGLVE e o SAE, com ( $r=0,328$  e  $r^2=0,11$ ). Apesar da correlação não estabelecer uma relação de causalidade, indica uma associação entre essas variáveis. Indicando que pode haver uma relação de continuidade entre a sístole e a diástole, sendo que a separação entre ambas pode não existir em sua totalidade. Sendo assim, alterações diastólicas poderiam afetar a avaliação sistólica, bem como o contrário também seria verdadeiro.

### **3.6 Função diastólica**

Após os pacientes elegíveis serem selecionados, o conhecimento da presença ou não da HVE foi determinado no momento da realização do ecocardiograma transtorácico. Em seguida, a análise dos parâmetros ecocardiográficos foi realizada, inclusive a função diastólica, por definições da última diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia (2016), como demonstrado na figura 10.



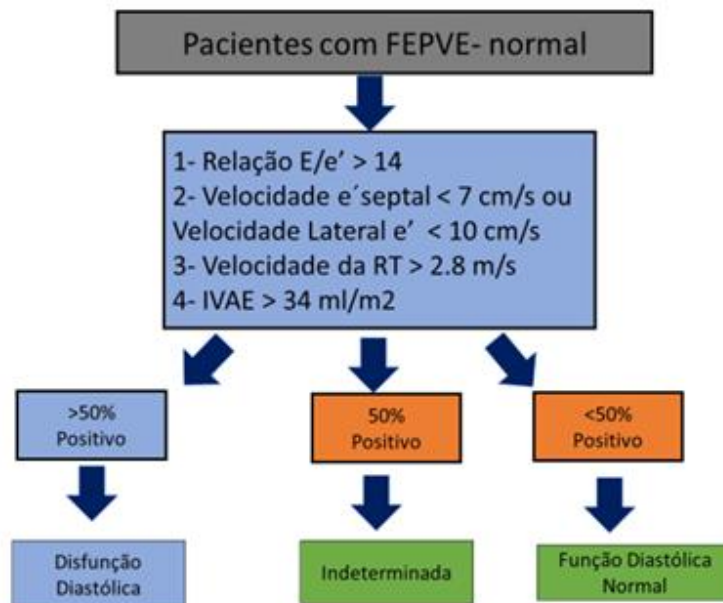


Fig:10: Disfunção diastólica segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia

Segundo parâmetros da Sociedade Americana de Ecocardiografia, a presença da disfunção diastólica foi maior no grupo com HVE, 14/57 (24,6%) vs. 8/57 (14%). Os pacientes com função diastólica indeterminada no grupo HVE também foram superiores ao grupo sem HVE (29/57-50,6% vs. 18/57-31,6%). O grupo sem HVE apresentava número superior de casos com função diastólica normal em relação ao grupo com HVE (31/57-54,4% vs. 14/57-24,6%).

Quando foi adicionado um novo critério para avaliação da função diastólica com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo aos critérios previamente definidos pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, um novo cenário foi desenhado. Esse novo critério foi o *strain* atrial esquerdo (SAE), sendo o valor de normalidade definido como normal na DRC, igual ou superior a 23%, como descrito anteriormente.

O SAE quando utilizado como um novo critério, acrescido aos já existentes, para determinar a disfunção diastólica (DD) com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo (FEpVE) aumentou o diagnóstico de DD em ambos os grupos, como demonstrado na figura 8.

No grupo com HVE, houve um aumento no diagnóstico de DD com FEpVE de 14 para 30 pacientes (24,6% para 52,6%). No grupo sem HVE, também houve aumento no diagnóstico de DD com FEpVE, porém menos acentuado. Nesse

grupo, o número de novos casos subiu de 8 para 12 pacientes (14,3% para 21%). Os casos indeterminados de DD com FEpVE no grupo com HVE reduziram de 29 para 14 (50,9% para 24,6%). Ao contrário, no grupo sem HVE houve um discreto aumento dos casos indeterminados de 18 para 21 pacientes (31,6% para 36,9%).

O grupo HVE, após a inclusão do SAE com critério diagnóstico para DD com FEpVE apresentou pequena variação do número de casos, variando de 14 para 13 pacientes (24,6% para 22,8%). O grupo sem HVE registrou redução de 31 para 24 casos de DD com FEpVE (54,4% para 42,1%).

Ao comparar a presença da DD com FEpVE entre o grupo sem HVE e o grupo com HVE após a inclusão do SAE, registrou-se um aumento de 21% para 52,6%, sendo estatisticamente significativo ( $p < 0,01$ ), como demonstrado na figura 12.

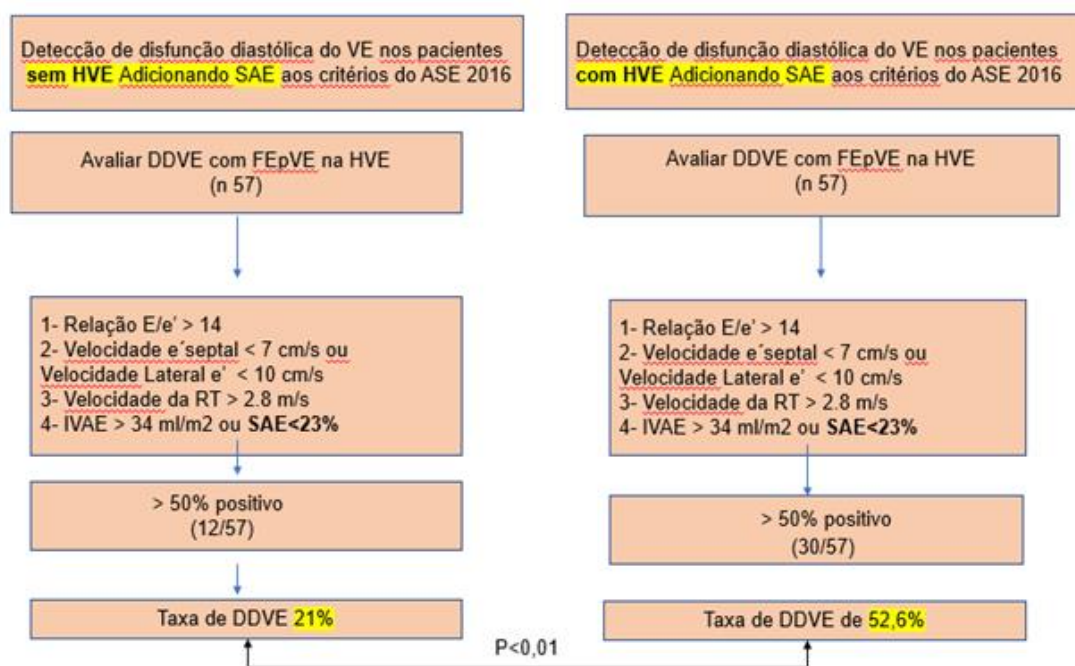


Figura 11: Diagnóstico da disfunção diastólica do ventrículo esquerdo adicionando o strain do átrio esquerdo aos critérios da Sociedade Americana de Ecocardiografia

#### 4. DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou que a função miocárdica encontra-se alterada em pacientes com DRC e HVE associadas. A HVE parece desempenhar um importante papel na redução da função sistólica do ventrículo esquerdo. Ainda a função miocárdica do átrio esquerdo também esteve fortemente alterada na

DRC, indicando que, precocemente, a função diastólica pode estar alterada e ser identificada com auxílio de novas técnicas ecocardiográficas, como as utilizadas neste estudo.

Esses achados contribuem não apenas para uma melhor compreensão da patogênese da HVE na DRC, mas também sugerem que o uso da ecocardiografia associada a técnicas avançadas pode ser útil na estratificação dos pacientes e na orientação terapêutica nessa população.

Em um momento no qual se faz necessário diagnósticos de precisão e com baixo custo, especialmente em países de baixo poder socioeconômico como o Brasil, foi possível, através do ecocardiograma transtorácico com o método *speckle tracking*, detectar disfunção diastólica de forma precoce em pacientes com DRC e HVE. Não há relatos de estudos, no Brasil, que privilegiem essa população específica de pacientes renais crônicos com HVE que não estejam em terapia dialítica através da análise da função miocárdica pelo *speckle tracking*. Por esse aspecto, este é um estudo pioneiro.

#### **4.1 Dados clínicos**

Algumas características da população do estudo merecem ser ressaltadas. O grupo de pacientes recrutados para este estudo foi caracterizado pela ausência de doença coronariana descartada através de métodos não invasivos, como o teste ergométrico e a cintilografia miocárdica, um viés de seleção comum em diversos estudos<sup>42;43</sup>.

O estudo admitiu pacientes com condição clínica estável, não sendo inseridos aqueles com regime de internação hospitalar, com relato prévio ou atual de quadro anginoso, palpitações ou dispneia, fatores clínicos que aumentariam a probabilidade da presença de coronariopatia ou insuficiência cardíaca descompensada.

O grupo com HVE apresentou redução significativa da TFG ( $p < 0,05$ ), em consonância com estudos anteriores.<sup>17;44</sup>

## 4.2 Dados Ecocardiográficos Estruturais

As alterações do sistema cardiovascular são observadas na quase totalidade dos pacientes com DRC entre outras comorbidades associadas, como diabetes e HAS<sup>45;46</sup>. Essas alterações, em relação à HVE na DRC, ocorrem principalmente devido ao depósito excessivo de colágeno intersticial ocasionando a fibrose e resultando em alterações estruturais cardíacas<sup>9;11</sup>. Esses fatores contribuem para a piora da função sistólica e diastólica.

O estado crônico do aumento do volume plasmático associado ao aumento da pré-carga também contribuíram para o aumento dos volumes cavitários cardíacos e da massa ventricular esquerda<sup>47</sup>.

Os resultados deste estudo indicaram um aumento no volume atrial esquerdo e das pressões de enchimento ventricular esquerdo no grupo com HVE quando comparadas com o grupo controle (sem HVE). Adicionalmente, a massa do ventrículo esquerdo foi maior no grupo com HVE apresentando significância estatística ( $p < 0,05$ ).

## 4.3 Função sistólica

A DRC tem elevada prevalência na IC com FEpVE. *Gori M, et al (2014)*<sup>70</sup> determinaram que a disfunção renal estava associada a alterações estruturais e da função cardiovascular em pacientes com IC com FEpVE. O estudo concluiu que a disfunção renal, determinada pela TFG e albuminúria, é altamente prevalente na IC com FEpVE e está associada ao remodelamento do ventrículo esquerdo e disfunção sistólica leve associada.

Métodos recentes, como o *speckle tracking*, auxiliaram a detectar disfunção sistólica global ventricular esquerda subclínica em pacientes com DRC. Em interessante trabalho publicado por *Valocikova I, et al. (2016)*<sup>71</sup>, que avaliou o valor incremental da deformação longitudinal global ventricular esquerda na previsão de mortalidade por todas as causas em pacientes renais crônicos em pré-diálise e diálise, constatou-se a importância do SGLVE na predição de mortalidade por todas as causas durante um longo período de acompanhamento

em pacientes com DRC. O SGLVE, juntamente com a relação  $E / e'$ , podem ser usados para a avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e estratificação de risco de pacientes com DRC em diferentes estágios da insuficiência renal.

Os resultados desse estudo indicaram que a função sistólica global ventricular esquerda, quando avaliada pelos métodos tradicionais descritos acima, demonstrou que a função ventricular esquerda estava preservada. Entretanto, ao utilizar o *strain* longitudinal global do ventrículo esquerdo pelo método do *speckle tracking*, os resultados indicaram uma redução da função sistólica ventricular, sendo similar aos estudos observados na literatura<sup>42;45</sup>.

#### **4.4 *Strain* global longitudinal do ventrículo esquerdo**

Alguns estudos demonstraram que o SGLVE encontrava-se reduzido em pacientes com DRC em fases não dialíticas.<sup>48;49</sup> Entretanto, a associação da HVE e seu impacto sobre a função sistólica, nesse grupo de pacientes, ainda não foi bem estabelecida<sup>50</sup>. Sendo a HVE um importante preditor de eventos futuros cardiovasculares, avaliar o seu impacto na redução da contratilidade miocárdica em pacientes com DRC poderia auxiliar no diagnóstico mais precoce da redução da função global sistólica do ventrículo esquerdo.

Neste estudo, a redução do SGLVE demonstra que a contratilidade miocárdica está mais suscetível a alterações na presença de DRC e HVE. Apesar de não haver significância estatística entre os grupos, o SGLVE apresentou-se abaixo do limite inferior nos dois grupos sendo mais pronunciado no grupo com HVE.

Portanto, o SGLVE encontrou-se reduzido na HVE em pacientes com DRC em fases pré-dialíticas, mesmo com a fração de ejeção preservada segundo os métodos tradicionais ao ecocardiograma transtorácico. Dessa forma, a identificação precoce da redução da contratilidade miocárdica poderá ser útil para otimizar o tratamento clínico retardando, possivelmente, a evolução para a IC.

#### 4.5 Doppler tecidual

Um dos parâmetros utilizados para avaliar a função diastólica com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo é o *doppler* tecidual do anel mitral septal e lateral e a relação entre o pico da velocidade da onda E pelo *doppler* transmitral e o pico da velocidade da onda e' pelo *doppler* tecidual do anel mitral<sup>51</sup>. Há vários estudos que demonstraram a importância do *doppler* tecidual para a avaliação das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo em várias patologias assim como na DRC<sup>52</sup>.

Este estudo demonstrou que o grupo com HVE apresenta relação E/e' com valores superiores em relação ao grupo sem HVE. O *doppler* tecidual é ângulo dependente e sofre influência com as variações do estado volêmico do paciente. Entretanto, possui boa correlação com as pressões invasivas de enchimento do ventrículo esquerdo. Ainda neste estudo, os valores da onda e' septal e e' lateral estavam reduzidos, sendo que os valores de e' septal foram inferiores aos valores de e' lateral. Resultados semelhantes foram observados por *Krishnasamy et al.* (2015)<sup>50</sup>

#### 4.6 Volume atrial esquerdo

*Barberato et al.* (2007)<sup>53</sup> avaliaram o índice do volume atrial esquerdo de pacientes em hemodiálise e concluíram que o mesmo é preditor independente de mau prognóstico em pacientes em hemodiálise. Hee L. et al. (2014)<sup>54</sup> estudaram 289 pacientes consecutivos e, entre esses, avaliaram 49 pacientes com doença renal crônica nos estágios 3B e 4. Ao comparar com os controles (n=240), observou também que o índice do volume atrial esquerdo estava significativamente aumentado no grupo com DRC e era preditor de eventos cardíacos adversos.

Nas recentes recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia e da Sociedade de Cardiologia e Imagem Européia<sup>48</sup>, o volume atrial esquerdo aparece com um dos critérios para disfunção diastólica, sendo o seu valor normal estabelecido como  $< 34 \text{ ml/m}^2$ .

O volume atrial esquerdo sofre grande influência do estado hemodinâmico do paciente, entretanto, ao espelhar as variações crônicas de volume, confere grande robustez na sua avaliação.

Neste estudo, apesar de não ultrapassar os valores normais, o volume atrial esquerdo apresentou-se maior nos pacientes com DRC e HVE em relação ao grupo sem HVE.

Atualmente, o volume atrial esquerdo é indispensável no exame ecocardiográfico, tornando-se essencial para estimar, cronicamente, as variações de volume no átrio esquerdo em pacientes com DRC e para detectar a disfunção diastólica, orientando a melhor terapêutica e alertando sobre o prognóstico cardiovascular do paciente.

#### **4.7 Strain Atrial Esquerdo**

O átrio esquerdo auxilia no desempenho cardíaco através da função complementar de modulador da função do ventrículo esquerdo. Portanto, é fundamental a sua compreensão e análise. A análise do átrio esquerdo pelo *doppler* convencional, *doppler* tecidual e pela análise do volume atrial esquerdo está bem consolidada. Recentemente, o *strain* do átrio esquerdo, através do método *speckle tracking*, avalia a mecânica atrial esquerda e possibilita uma compreensão ainda mais precisa, identificando possíveis alterações subclínicas.<sup>55;56</sup>

O remodelamento do átrio esquerdo foi relatado como um importante marcador prognóstico em diversas patologias como fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.<sup>57</sup> O átrio esquerdo, na DRC, assume papel progressivo de importância, na medida em que os estudos sobre a deformação atrial avançam. Apesar dessa evolução recente, ainda não é possível determinar valores ideais para a deformação do átrio esquerdo em diversas patologias, inclusive na DRC.<sup>58</sup>

A contratilidade do átrio esquerdo depende de algumas variáveis, como: a ativação elétrica do átrio, o acoplamento eletromecânico, a contratilidade intrínseca do átrio esquerdo, pré-carga e a pós-carga. Alterações nessas variáveis podem modificar a função do átrio esquerdo e resultar em prejuízo no enchimento

do ventrículo esquerdo. Essas alterações ocorrem nas 3 fases que caracterizam a fisiologia do átrio esquerdo: a fase de reservatório, que compreende 40% de todo o enchimento do ventrículo esquerdo; a fase de conduto passivo, que responde por 35%; e a fase de bomba, que representa 25% do enchimento ventricular esquerdo.

Neste estudo, utilizou-se com base de referência no eletrocardiograma acoplado ao ecocardiograma o complexo QRS. Alguns estudos utilizam como ponto de referência a onda P. A diferença está na forma de apresentação das curvas nos gráficos. Sendo o ponto de referência o QRS, o início da curva demonstra a representação da fase de reservatório do átrio esquerdo.

Este estudo também identificou uma redução significativa do SAE em pacientes com DRC e HVE, demonstrando que a disfunção diastólica pode ser mais prevalente nessa população. Apesar do SAE não ser considerado, atualmente, como um critério para disfunção diastólica pela Sociedade Americana de Ecocardiografia, ele pode ser uma contribuição importante para os critérios atuais. A detecção precoce da disfunção diastólica pode ser útil para selecionar indivíduos com maior risco de evolução para a insuficiência cardíaca. O SAE reflete mais precocemente as alterações da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo sendo, portanto, uma variável interessante a ser utilizada.<sup>58</sup> Alguns estudos avaliaram o SAE associando com medidas de pressão invasiva do ventrículo esquerdo, obtendo resultados promissores<sup>59</sup>. Neste estudo, utilizou-se o *cut off* de 23% para o SAE.

O grupo com HVE apresentou uma redução significativa do *strain* atrial esquerdo ( $p < 0,01$ ). Ao acrescentarmos o *strain* atrial esquerdo como um dos critérios diagnósticos para avaliar a disfunção diastólica com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo, segundo os critérios da ASE, houve um aumento significativo na taxa de detecção da disfunção diastólica com fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo (21% vs. 52,6%,  $p < 0,01$ ). Sendo assim, o SAE pode ser uma ferramenta importante para auxiliar no diagnóstico precoce da disfunção diastólica na DRC sem terapia renal substitutiva.



#### 4.8 Limitações do estudo

O SGLVE já é um método consolidado e largamente utilizado em algumas patologias, embora a influência do software seja um limitador. Isso ocorre porque há várias empresas que produzem softwares para análise do *strain* do ventrículo esquerdo e não há um consenso entre elas. Estudos recentes demonstraram que o SGLVE pode variar de acordo com os softwares das empresas fornecedoras. Por esse motivo, esse estudo considerou os valores segundo o software utilizado (Echopac GE).

Os exames de ecocardiografia e doppler de carótidas foram realizados por um cardiologista que não era cego para os dados clínicos e laboratoriais dos pacientes. Os exames laboratoriais não foram realizados em laboratório único.

A análise do SAE era realizada *off line* e não há *software* específico para o SAE, sendo realizado uma adaptação do *software* que analisa o *strain* do ventrículo esquerdo. No presente estudo, não foi realizada nenhuma medida invasiva para analisar a pressão diastólica do ventrículo esquerdo e compará-la com os achados ecocardiográficos. O objetivo desse estudo, ao analisar o SAE, foi realizar a associação com marcadores ecocardiográficos de função sistólica e diastólica.

Poucos estudos semelhantes a esse foram realizados. Em pesquisa no pubmed, utilizando *Left Atrial Strain AND Chronic Kidney Disease*, apenas 17 estudos foram encontrados, sendo que a maioria em pacientes com DRC e TRS.

#### 4.9 Implicações clínicas

Os resultados deste estudo assemelharam-se aos encontrados na literatura. A deformação ventricular esquerda é objeto de estudo de pesquisadores em várias patologias e, também, na DRC com implicações clínicas na prática médica atual. Por outro lado, a importância do remodelamento do átrio esquerdo na DRC sem terapia renal substitutiva ainda necessita de mais estudos que confirmem a sua eficiência como marcador subclínico e como preditor de eventos cardiovasculares adversos. Este estudo pode contribuir para a detecção

precoce dessas alterações cardiovasculares propiciando otimizar a terapêutica clínica.

## 5.CONCLUSÃO

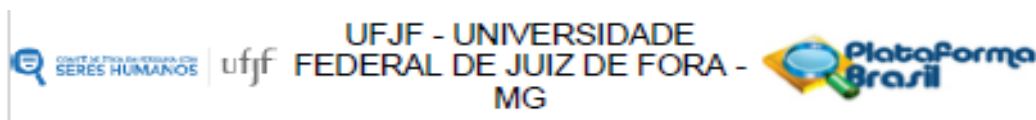
Os resultados deste estudo, que avaliou pacientes com DRC sem terapia renal substitutiva, possibilitaram-nos chegar às seguintes conclusões:

1. O SAE estava significativamente reduzido em pacientes com DRC sem terapia renal substitutiva com HVE e fração de ejeção preservada do ventrículo esquerdo
2. O SAE aumentou a detecção da disfunção diastólica com fração de ejeção preservada na DRC

Em conclusão, em pacientes com DRC não dialítica, o uso do SAE potencialmente aumenta a identificação de casos indeterminados de DD ao ETT.

## 6 ANEXOS

### 6.1 Anexo A: Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFJF



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação das alterações precoces da função miocárdica na doença renal crônica

**Pesquisador:** JAIME AFONSO SOUSA NETTO

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 66945917.8.0000.5147

**Instituição Proponente:** FUNDAÇÃO INST MINEIRO DE EST E PESQUISAS EM NEFROLOGIA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.102.725

##### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto, em sua 3a. versão, destinado a Investigar alterações precoces da função miocárdica em doença renal crônica, envolvendo consulta de prontuários, seleção de pacientes e aplicação de questionários e testes funcionais. A apresentação do projeto está clara, detalhada de forma objetiva, descreve as bases científicas que justificam o estudo, de acordo com as disposições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, Item III.

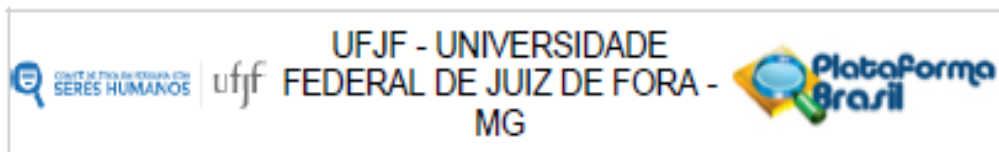
##### Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a disfunção miocárdica precoce em pacientes com a coexistência de doença renal crônica e hipertrofia ventricular esquerda. O Objetivo da pesquisa está bem delineado, apresenta clareza e compatibilidade com a proposta, tendo adequação da metodologia aos objetivos pretendido, de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013, Item 3.4.1 - 4.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios descritos em conformidade com a natureza e propósitos da pesquisa. O risco que o projeto apresenta é caracterizado como risco mínimo, considerando que os indivíduos não sofrerão qualquer dano ou sofrerão prejuízo pela participação ou pela negação de participação na pesquisa e benefícios esperados estão adequadamente descritos. A avaliação dos Riscos e Benefícios estão de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 de 2012, Itens

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N  
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900  
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA  
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.102.725

III; III.2 e V.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O projeto está bem estruturado, delineado e fundamentado, sustenta os objetivos do estudo em sua metodologia de forma clara e objetiva, e se apresenta em consonância com os princípios éticos norteadores da ética na pesquisa científica envolvendo seres humanos elencados na resolução 466/12 do CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra a; e 3.4.1 Item 16. Apresenta o TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO em linguagem clara para compreensão dos participantes, apresenta justificativa e objetivo, campo para identificação do participante, descreve de forma suficiente os procedimentos, informa que uma das vias do TCLE será entregue aos participantes, assegura a liberdade do participante recusar ou retirar o consentimento sem penalidades, garante sigilo e anonimato, explicita riscos e desconfortos esperados, indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, contato do pesquisador e do CEP e informa que os dados da pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador pelo período de cinco anos, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, itens: IV letra b; IV.3 letras a, b, d, e, f, g e h; IV. 5 letra d e XI.2 letra f. Apresenta o INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS de forma pertinente aos objetivos delineados e preserva os participantes da pesquisa. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 Item 3.3 letra h.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: Dezembro de 2017.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N  
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900  
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA  
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@uff.edu.br



UFJF - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE JUIZ DE FORA -  
MG



Continuação do Parecer: 2.102.725

definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_843656.pdf	05/06/2017 22:51:07		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEnovo.pdf	05/06/2017 22:37:04	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEPnovodetalhadocompleto.pdf	04/06/2017 17:54:29	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Orçamento	orcamento.pdf	07/05/2017 20:38:56	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Cronograma	cronograma.pdf	07/05/2017 14:16:44	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Pesquisadores	entrevistaprojeto.pdf	10/04/2017 23:25:18	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Folha de Rosto	folharosto.pdf	10/04/2017 22:45:14	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	cienciaedadoschdo.pdf	22/03/2017 20:56:38	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Pesquisadores	tosigilo.pdf	15/03/2017 18:55:45	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	schdoinfraestrutura.pdf	11/03/2017 16:46:30	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	schdoinfrastrukturacomplemento.pdf	11/03/2017 16:24:25	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ariselat.pdf	17/02/2017 21:21:54	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto
Declaração de Pesquisadores	lattesjalmenetto.pdf	12/02/2017 14:39:22	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Acelto

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 36.036-900




UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

 COURT DE PROTEÇÃO DOS SERES HUMANOS	 UFJF	UFJF - UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA - MG	
---	--	--	---

Continuação do Parecer: 2.102.725

Declaração de Pesquisadores	lattesprofmarcus.pdf	12/02/2017 14:38:51	JAIME AFONSO SOUSA NETTO	Aceito
-----------------------------	----------------------	------------------------	-----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 06 de Junho de 2017

---

Assinado por:  
Patricia Aparecida Fontes Vieira  
(Coordenador)

## 6.2 ANEXO B: Questionário de características clínicas e exames complementares

### Ficha dos pacientes

Nome: \_\_\_\_\_

Residência: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Sexo: ( )M ( )F

Raça: Branco ( ) Não branco ( ) Naturalidade: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA

Variáveis	sim	não	desconhece
Hipertensão arterial			
Diabetes mellitus			
Doença renal crônica			
História familiar DAC			
Fumante			
	N° cig/dia: Tempo vício:	Ex-fumante? Tempo de abstinência:	
Álcool		Tempo de abstinência:	
Sedentário			
Dislipidemia			
Obesidade			
Alterações no ECG			
DRC estágio:			
Já fez teste ergométrico?			
Já fez Cintilografia miocárdica?			
Já fez ECO de esforço?			



Já fez Ecocardiograma Transtorácico?			
Já fez cineangiocoronariografia?			

Descrever ECG:

Ritmo:                      Sokolow:                      Alteração no ECG:

Qual:

- Medicamentos em uso: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA FAMILIAR

	sim	não	desconhece
Hipertensão arterial			
Diabetes mellitus			
Doença renal			
Dislipidemia			
Doença Aterosclerótica Coronariana			
IAM			
AVC			
Doença vascular periférica			
TVP			

-Atividades físicas: ( ) Sim    ( ) Não.    Caso afirmativo;

Qual atividade?

Quantas vezes por semana: (1) (2) (3) (4) (5) (todos os dias)

Qual a o tempo/dia: ( ) Entre 15 e 30' ( ) Entre 31 e 45' ( ) Entre 46' e 1h ( ) > 1h

**- EXAME FÍSICO**

-Pressão Arterial: MSD: \_\_\_\_\_ MSE: \_\_\_\_\_

MID: \_\_\_\_\_ MIE: \_\_\_\_\_

-ITB: MID: \_\_\_\_\_ MIE: \_\_\_\_\_

-Ausculta das artérias carótidas:

-Peso: \_\_\_\_\_ Kg/ Altura: \_\_\_\_\_ cm/ IMC: \_\_\_\_\_

Circ. Abdominal: \_\_\_\_\_ cm Circ. Pescoço: \_\_\_\_\_ cm

**EXAMES LABORATORIAIS: ( dos últimos 3 meses )**

Exames complementares	Resultados
Hemoglobina (g%)	
Glicemia jejum (mg/dl)	
Hemoglobina glicada (%)	
Creatinina (mg/dl)	
Taxa filtração glomerular (CK-EPI)	
Colesterol (mg/dL)	
HDL- Colesterol (mg/dL)	
LDL- Colesterol (mg/dL)	
Triglicérides (mg/dL)	
Ácido úrico	
Relação albumina creatinina (urina isolada)	

**EXAMES ADICIONAIS:** (Descrição de IMT e Carótidas)

**ARTÉRIAS À DIREITA**

**ARTÉRIAS À ESQUERDA**

IMT: espessura em cm

IMT: espessura em cm

VPS (cm/s)    VPD(cm/s)

VPS (cm/s)    VPD(cm/s)

ACC		
ACI		
ACE		
AVE		


Razão VPS ACI/ VPS ACC :

Razão VPS ACI/ VPS ACC :

LAUDO: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 6.3 ANEXO C: TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido)



#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “**Avaliação das alterações precoces da função miocárdica na doença renal crônica**”. Nesta pesquisa pretendemos avaliar a força do seu coração através do ecocardiograma. O motivo que nos leva a estudar esse assunto é identificar o mais precocemente possível a diminuição da força cardíaca e avaliar o seu impacto em problemas cardiovasculares, como, por exemplo, o aumento do tamanho e do peso do coração e o derrame cerebral.

Para esta pesquisa adotaremos os seguintes procedimentos: O Sr.(a) ao concordar em participar desse estudo responderá a um questionário no dia da sua consulta no ambulatório do SCHDO, onde o Sr.(a) será avaliado por uma equipe de saúde (incluindo médico e graduandos em medicina da UFJF que, normalmente, participam da assistência aos pacientes desse ambulatório). Após a consulta, será agendada uma data para realização de 02 exames a serem realizados no mesmo local, que são: o ecocardiograma e o doppler de carótidas. Os riscos envolvidos nessa pesquisa consistem em riscos mínimos conforme Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Os riscos envolvidos nessa pesquisa consistem em realizar exames ultrassônicos, como os que serão realizados (ecocardiograma e doppler de carótidas), não causando dor ou lesões de qualquer causa, física ou psicológica. A pesquisa contribuirá para que o voluntário tenha como benefício a possibilidade de uma melhor qualidade de assistência e acompanhamento do seu caso.

Para participar deste estudo o Sr (a) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a). O pesquisador tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no ambulatório de cardiologia do SCHDO, localizado na Rua Marechal Deodoro 496/8 andar-Centro-Juiz de Fora e a outra será fornecida ao Sr. (a). Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos da pesquisa “Avaliação das alterações precoces da função miocárdica na doença renal crônica”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) Pesquisador (a)

**Pesquisador responsável: Jaime Afonso Sousa Netto**

**Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, 1300, sala 208- São Pedro**

**CEP: 36036330 / Juiz de Fora – MG**

**Fone: (32) 3216-2515**

**E-mail: jaimenetto1@gmail.com**

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF

Campus Universitário da UFJF

Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa

CEP: 36036-900

Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COLLINS, AJ. et al. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. **Kidney Int Suppl** v. 5; n. 1, p.2-7, 2015.
2. PERKOVIC, V. et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. **Kidney Int.** v. 90, n. 6, p.1175-83, 2016.
3. KALAYCIOGLU, E. et al. Ambulatory arterial stiffness index is associated with impaired left atrial mechanical functions in hypertensive diabetic patients: A *speckle tracking* study. **Anatol J Cardiol.** v.15, n.10; p. 807-13, 2015.
4. TELLEZ-PLAZA, M. et al. Renal function and attributable risk of death and cardiovascular hospitalization in patients with cardiovascular risk factors from a registry-based cohort: the Estudio Cardiovascular Valencia-risk study. **J Hypertens.** v. 34, n.11, p. 2266-73, 2016.
5. FRANCZYK-SKORA, B. et al. Sudden cardiac death in CKD patients. **Int Urol Nephrol.** v. 47; n. 6 :p. 971-82, 2015.
6. CHIU, DY. et al. Sudden cardiac death in haemodialysis patients: preventative options. **Nephrology (Carlton).** v. 19; n. 12, p. 740-9, 2014.
7. MASSIE, BM. Myocardial hypertrophy and cardiac failure: a complex interrelationship. **Am J Med.** v. 75, n. 3A, p. 67-74, 1983.
8. DEVEREUX, RB.; OKIN, PM.; ROMAN MJ. Pre-clinical cardiovascular disease and surrogate end-points in hypertension: does race influence target organ damage independent of blood pressure? **Ethn Dis.** v. 8, n. 2 , p.138-48, 1998.
9. DORN, GW, 2nd. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. **Hypertension.** v. 49, n.5, p. 962-70, 2007.
10. OPIE, LH. et al. Controversies in ventricular remodelling. **Lancet.** v. 367, n. 9507, p. 356-67, 2006.
11. VERDECCHIA, P. et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? **Curr Opin Cardiol.** v. 22; n. 4, p. 329-34, 2007.
12. SEO, HY. et al. Discrepancies in Left Ventricular Mass Calculation Based on Echocardiography and Cardiovascular Magnetic Resonance Measurements in Patients with Left Ventricular Hypertrophy. **J Am Soc Echocardiogr.** V. 28, n.10 ,p.1194-203, 2015.
13. RUSSO, C. et al Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal *strain* in a community-based cohort. **Eur J Heart Fail.** v.16, n.12, p. 1301-9, 2014.
14. RUSSO, C. et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction by Longitudinal *Strain* Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation: A Community-Based Cohort Study. **Circ Cardiovasc Imaging.** v. 8, n.8, p 352-360, 2015.
15. ALTEKIN, RE. et al. 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.** v. 71, n.4, p. 341-51, 2013.

16. KANNEL, WB.; PLEHN, JF.; CUPPLES, LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. **Am Heart J**. v. 115, n.4, p. 869-75, 1988.
17. CHARYTAN, D. Is left ventricular hypertrophy a modifiable risk factor in end-stage renal disease. **Curr Opin Nephrol Hypertens**. v. 23, n.6, p. 578-85, 2014.
18. NARDI, E. et al. Influence of chronic renal insufficiency on left ventricular diastolic function in hypertensives without left ventricular hypertrophy. **J Nephrol**. v. 20, n.3, p.320-8, 2007.
19. ROOS, CJ. et al. Changes in multidirectional LV *strain* in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**. v.15, n1, p. 41-7, 2014.
20. ROSNER, A. et al. High resolution *speckle tracking* dobutamine stress echocardiography reveals heterogeneous responses in different myocardial layers: implication for viability assessments. **J Am Soc Echocardiogr**. v. 23, n4, p.439-47, 2010.
21. UNGER, ED. et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Eur J Heart Fail**. v. 18, n. 1: p. 103-12, 2016.
22. CHEITLIN, MD. et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). **J Am Coll Cardiol**. v. 42, n.5 , p. 954-70, 2003.
23. VOIGT, JU. et al. Definitions for a common standard for 2D *speckle tracking* echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. **J Am Soc Echocardiogr**. v.28, n.2, p.183-93, 2015.
24. CASTEL, AL. et al. Global longitudinal *strain* software upgrade: Implications for intervendor consistency and longitudinal imaging studies. **Arch Cardiovasc Dis**. p. v.109, n.1, p. 22-30, 2016.
25. CHEQUER, G. et al. [Carotid intimalmedial thickening and endothelial function in coronary artery disease]. **Arq Bras Cardiol**. v. 87, n. 2 ,p.84-90, 2006.
26. BRINJIKJI, W. et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cerebrovasc Dis**. v. 40, n.3-4, p.165-74, 2015.
27. MOLINARI, F.; ZENG, G.; SURI JS. Intima-media thickness: setting a standard for a completely automated method of ultrasound measurement. **IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control**. v. 57, n. 5 , p.1112-24, 2010.
28. LAHOZ, C. et al. Cardiovascular morbidity-mortality associated to ankle-brachial index in the general population. **Rev Clin Esp (Barc)**. V. 214, n.4, p.1-7, 2014.
29. LIU, P. et al. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. **BMC Public Health**. v. 13, p.629-31, 2013.
30. CHEONG, KC. et al. The discriminative ability of waist circumference, body mass index and waist-to-hip ratio in identifying metabolic syndrome: Variations by age, sex and race. **Diabetes Metab Syndr**. v. 9, n. 2, p. 74-8, 2015.
31. RAMIREZ-RODRIGO, J. et al. A computer tool for cardiovascular risk estimation according to Framingham and SCORE equations. **J Eval Clin Pract**. v. 19, n.2 , p. 277-84, 2013.

32. BUDHWANI, N.; PATEL, S.; DWYER EM Jr. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy: the effect of left ventricular wall thickness, size, and mass on the specific criteria for left ventricular hypertrophy. **Am Heart J.** v. 149,n. 4 , p. 709-14, 2005.
33. JOSEPHSON, ME.; KASTOR, JA.; MORGANROTH, J. Electrocardiographic left atrial enlargement. Electrophysiologic, echocardiographic and hemodynamic correlates. **Am J Cardiol.** p. 39(7):967-71, 1977.
34. PALEVSKY, PM. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Am J Kidney Dis.** v. 61, n.5 , p.649-72, 2013.
35. STEVENS, PE.; LEVIN, A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. **Ann Intern Med.** v. 158, n.11, p. 825-30, 2013.
36. ZENG, J. et al. [Evaluation of the diagnostic accuracy of modified Berlin questionnaire on predicting obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in adults]. **Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.** v. 28, n. 21; p. 1658-62, 2014.
37. MITCHELL, AJ. Clinical utility of screening for clinical depression and bipolar disorder. **Curr Opin Psychiatry.** v. 25, n.1 ,p. 24-31, 2012.
38. KHADJESARI, Z. et al. Validation of the AUDIT-C in adults seeking help with their drinking online. **Addict Sci Clin Pract.** v.12, n.1 p. 2, 2017.
39. KADAPPU, KK. et al. Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. **J Am Soc Echocardiogr.** v. 29, v.4 , p. 359-67, 2016.
40. ABID, L.; CHARFEDDINE, S.; KAMMOUN S. Relationship of left atrial global peak systolic *strain* with left ventricular diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide level in end-stage renal disease patients with preserved left ventricular ejection fraction. **J Echocardiogr.** v. 14, n. 2, p. 71-8, 2016.
41. UNGER, ED. et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Eur J Heart Fail.** v. 18, n 1, p.103-12, 2016.
42. HENSEN, LCR. et al. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. **Eur J Heart Fail.** v. 20, n. 3, p.560-8, 2018.
43. CALLEJA, AM. et al. Left atrial and ventricular systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with end-stage renal disease. **Echocardiography.** v. 33; n. 10, p. 1495-503, 2016.
44. BANSAL, N. et al. Markers of kidney disease and risk of subclinical and clinical heart failure in African Americans: the Jackson Heart Study. **Nephrol Dial Transplant.** v. 31, n. 12, p-2057-64, 2016
45. SULEMANE, S.; PANOULAS, VF.; NIHOYANNOPOULOS, P. Echocardiographic assessment in patients with chronic kidney disease: Current update. **Echocardiography.** v. 34, n. 4, p. 594-602, 2017
46. BONAPACE, S. et al. Early impairment in left ventricular longitudinal systolic function is associated with an increased risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. **J Diabetes Complications,** 2016.
47. AKSU, U. et al. The effect of dialysis type on left atrial functions in patients with end-stage renal failure: A propensity score-matched analysis. **Echocardiography.** v. 35 n.3, p. 308-13, 2018.

48. NAGUEH, SF. 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. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**. v. 17, n.12, p.1321-60, 2016.
49. SHI, HT. et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy With a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients With Non-End-Stage Renal Disease. **J Am Heart Assoc**. v.4, n. 11, 2015.
50. KRISHNASAMY, R. et al. Left ventricular global longitudinal *strain* is associated with cardiovascular risk factors and arterial stiffness in chronic kidney disease. **BMC Nephrol**. v. 16, p. 106, 2015.
51. NAGUEH, SF. 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. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**. v.17, n.12 , p. 1321-60, 2016.
52. OBOKATA, M. et al. Relation Between Echocardiogram-Based Cardiac Parameters and Outcome in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. **Am J Cardiol**. v. 118,n. 9 , p. 1356-62, 2016.
53. BARBERATO, SH.; PECOITS FILHO, R. Prognostic value of left atrial volume index in hemodialysis patients. **Arq Bras Cardiol**. v. 88, n.6 , p. 643-50, 2007.
54. HEE, L. et al. Left atrial volume and adverse cardiovascular outcomes in unselected patients with and without CKD. **Clin J Am Soc Nephrol**. v. 9, n.8, p.1369-76, 2014.
55. HUNG, CL. et al. Light to Moderate Habitual Alcohol Consumption Is Associated with Subclinical Ventricular and Left Atrial Mechanical Dysfunction in an Asymptomatic Population: Dose-Response and Propensity Analysis. **J Am Soc Echocardiogr**. v. 29, n.11 , p. 1043-51, 2016.
56. IMANISHI, J. et al. Left atrial booster-pump function as a predictive parameter for new-onset postoperative atrial fibrillation in patients with severe aortic stenosis. **Int J Cardiovasc Imaging**. v. 30, n. 2, p. 295-304, 2014.
57. RIMBAS, RC.; VINERANU, D. Left atrial regional phasic *strain*, *strain* rate and velocity by speckle-tracking echocardiography: normal values and effects of aging in a large group of normal subjects--our reply. **Int J Cardiol**. v. 174, n. 1, p. 219-22, 2014.
58. MORRIS, DA. 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**, 2017.
59. MORRIS, DA. et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**. v. 16, n. 4, p. 364-72, 2015.
60. PARFREY, Patrick S. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. **Clin J Am Soc Nephrol**, Canada, v.4, n.4, p. 755-762, april/2009 .
61. AYUS, Juan Carlos. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin 10 g/dl. **Kidney International**, Madrid, Espanha, v.68, n.2, p. 788-795, august/2005.
62. ACENÃ, A. Parathormone Levels Are Independently Associated with the Presence of Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Coronary Artery Disease. **J Nutr Health Aging**, Espanha, v.20, n.6, p. 659-654, 2012.



63. BARIS, Eser. Fibroblast growth factor is associated to left ventricular mass index, anemia and low values of transferrin saturation. **Revista de la Sociedad Española de Nefrología**, Espanha, v.35, n.5, p. 465-472, 2015.
64. ORIEULA, R. Left Ventricular hypertrophy, fibrosis heart, and diastolic dysfunction in chronic kidney disease. **Rev Med Inst Mex**, México, v.55, n.2, p. 195-200, 2017.
65. PAOLETTI, E. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol**, Genoa-Italy, v.11, n.2, p. 271-279, 2016.
66. MELENOVSKY, V. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. **Eur Heart J**, v.35, p. 3452-3462, 2014.
67. ASCHAUER, S. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. **Eur J Heart Fail**, v.18, p. 71-80, 2016.
68. HAN, JH. Diastolic dysfunction is an independent predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients with preserved systolic function. **PLoS One** v.10, n.3, p. 265-274, 2015.
69. HENSEN, LCR. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in pre-dialysis and dialysis patients with preserved left ventricular ejection fraction. **Eur J Heart**, v.20, n.3, p.560-568, 2018.
70. GORI, M. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction, **Eur Heart J**. v.35, n.48, p. 3442-3451, 2014.
71. VALOCIKOVA, I. Incremental value of global longitudinal *strain* in prediction of all-cause mortality in predialysis and dialysis chronic kidney disease patients. **Wien Klin Wochenschr** v.128, n.13, p. 495-503, 2016.
72. LEVEY, AS. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**. v. 150, n. 9, p. 604-12, 2009.