

## Parâmetros de *Strain* Diastólico Estão Associados à Mortalidade em Curto Prazo e à Reinternação em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada

*Diastolic Strain Parameters are Associated with Short Term Mortality and Rehospitalization in Patients with Advanced Heart Failure*

Sefa Tatar,<sup>1</sup>  Abdullah İcli,<sup>1</sup> Alpay Aribaş,<sup>1</sup> Nazire Belgin Akilli,<sup>2</sup> Hakan Akilli,<sup>1</sup> Ahmet Lütü Sertdemir<sup>1</sup>

Necmettin Erbakan Üniversitesi – Kardiyoloji,<sup>1</sup> Konya – Turquia

Konya City Hospital,<sup>2</sup> Konya – Turquia

### Resumo

**Fundamento:** A insuficiência cardíaca é uma das principais causas de hospitalização e mortalidade em todo o mundo e representa um grande fardo económico para os sistemas de saúde. A identificação de fatores prognósticos em pacientes com IC é de grande importância para estabelecer estratégias de manejo ideais e evitar procedimentos invasivos e dispendiosos desnecessários em pacientes em estágio terminal.

**Objetivos:** No presente estudo, nosso objetivo foi investigar a associação entre parâmetros de *strain* diastólico, incluindo E/e' SR, e resultados de curto prazo em pacientes com IC avançada.

**Métodos:** O estudo populacional incluiu 116 pacientes com insuficiência cardíaca avançada com fração de ejeção reduzida (ICFÉR) avançada. Avaliações clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes foram realizadas nas primeiras 24 horas de internação. Os pacientes foram acompanhados por um mês e qualquer reinternação por piora dos sintomas de IC e qualquer mortalidade foi registrada. O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%.

**Resultados:** A E/e' SR foi significativamente maior no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle ( $p=0,001$ ). Durante o acompanhamento de um mês, 13,8% dos pacientes morreram e 37,1% dos pacientes foram reinternados. NT-ProBNP sérico ( $p=0,034$ ) e E/e' SR ( $p=0,033$ ) foram considerados preditores independentes de mortalidade e o uso de IECA ( $p=0,027$ ) e *strain* 3C apical ( $p=0,011$ ) foram considerados independentes preditores de reinternação no grupo de pacientes.

**Conclusão:** Os resultados do presente estudo prospectivo demonstram que a E/e' SR medida pela ecocardiografia com *speckle tracking* é um preditor independente e sensível de mortalidade em curto prazo em pacientes com ICFÉR avançada e pode ter um papel na identificação de pacientes com ICFÉR em estágio terminal.

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca; Readmissão do Paciente; Mortalidade.

### Abstract

**Background:** Heart failure (HF) is a leading cause of hospitalization and mortality worldwide and places a great economic burden on healthcare systems. Identification of prognostic factors in HF patients is of great importance to establish optimal management strategies and to avoid unnecessary invasive and costly procedures in end-stage patients.

**Objectives:** In the current study, we aimed to investigate the association between diastolic strain parameters including E/e' SR, and short-term outcomes in advanced HF patients.

**Methods:** The population study included 116 advanced HF with reduced ejection fraction (HFrEF) patients. Clinical, laboratory, and echocardiographic evaluations of the patients were performed within the first 24 hours of hospital admission. Patients were followed for one month and any re-hospitalization due to worsening of HF symptoms and any mortality was recorded. The level of significance adopted in the statistical analysis was 5%.

### Correspondência: Sefa Tatar •

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi – Kardiyoloji – Meram Konya 42080 – Turquia

E-mail: ssefa\_tatar@hotmail.com

Artigo recebido em 23/09/2023, revisado em 05/04/2024, aceito em 15/05/2024

Editor responsável pela revisão: Nuno Bettencourt

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20230670>

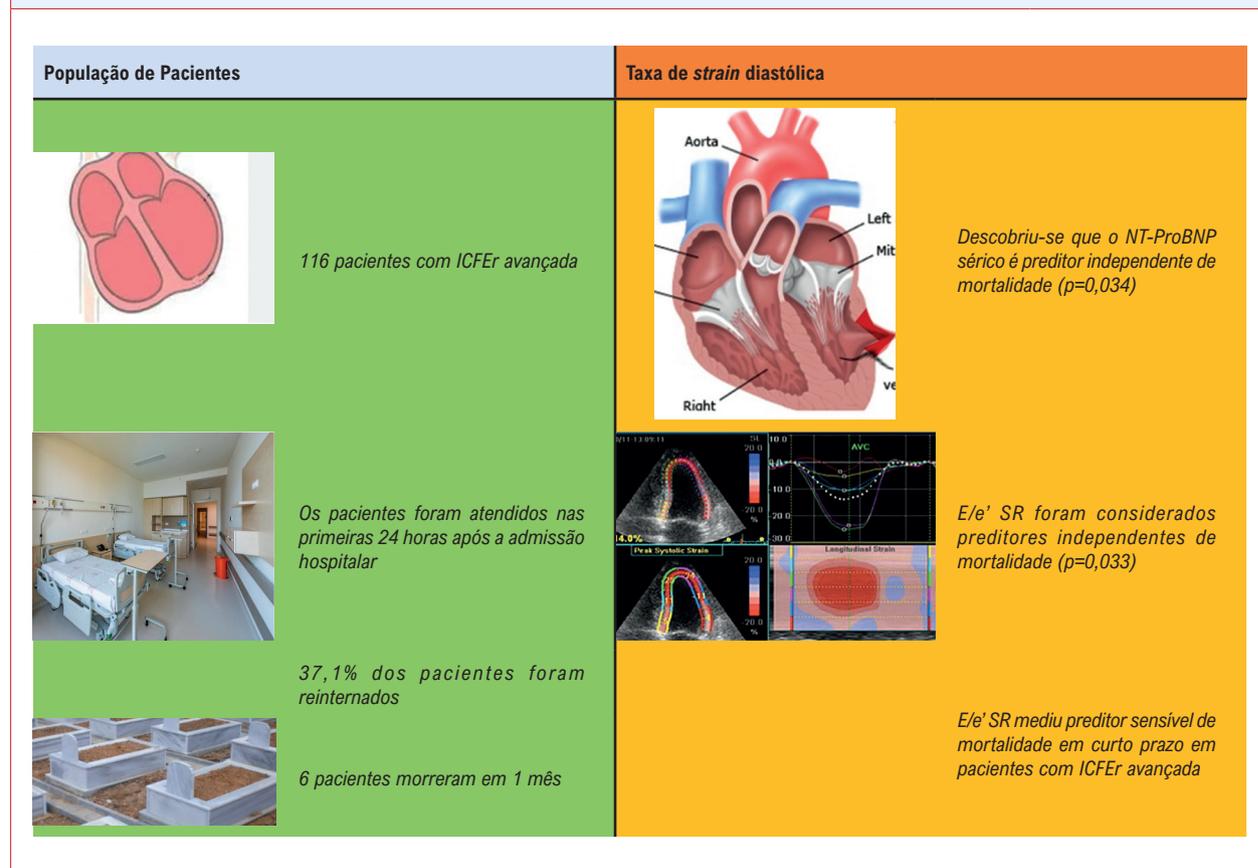
**Results:** *E/e' SR* was significantly higher in the patient group compared to the control group ( $p=0.001$ ). During one-month follow-up, 13.8% of patients died and 37.1% of patients were rehospitalized. Serum NT-ProBNP ( $p=0.034$ ) and *E/e' SR* ( $p=0.033$ ) were found to be independent predictors of mortality and ACEI use ( $p=0.027$ ) and apical 3C strain ( $p=0.011$ ) were found to be independent predictors of rehospitalization in the patient group.

**Conclusion:** Findings of the current prospective study demonstrate that *E/e' SR* measured by speckle tracking echocardiography is an independent and sensitive predictor of short-term mortality in advanced HFrEF patients and may have a role in the identification of end-stage HFrEF patients.

**Keywords:** Heart Failure; Patient Readmission; Mortality.

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

**Figura Central:** Parâmetros de Strain Diastólico Estão Associados à Mortalidade em Curto Prazo e à Reinternação em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Avançada



Arq Bras Cardiol. 2024; 121(8):e20230670

Ecocardiografia de strain diastólico e mortalidade em curto prazo em pacientes com ICFe avançada. ICFe: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; SR: taxa de strain; NT-ProBNP: O pró-hormônio N-terminal do peptídeo natriurético cerebral.

## Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) é uma das principais causas de complicações fatais e não fatais e continua a ser um problema de saúde crescente em todo o mundo.<sup>1</sup> A prevalência de IC na população adulta é relatada em cerca de 1% a 2%, mas a taxa é mais de 10% em indivíduos mais velhos com mais de 70 anos de idade.<sup>2,3</sup> Apesar de todas as novas opções terapêuticas, a IC ainda está associada a uma elevada taxa de mortalidade e o tratamento da IC representa um grande fardo econômico para os sistemas de saúde.<sup>4</sup> A avaliação precisa

do estado clínico e do prognóstico em pacientes com IC é de suma importância para estabelecer um tratamento adequado, estratégias e evitar procedimentos invasivos e dispendiosos desnecessários em pacientes em fase terminal.

Além da avaliação clínica e dos exames bioquímicos, a avaliação ecocardiográfica é parte indispensável da avaliação da IC. As funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo são preditores bem definidos para o resultado cardiovascular em pacientes com IC.<sup>5,6</sup> A ecocardiografia com *speckle tracking* (STE) é um novo

método para avaliar a função ventricular esquerda por meio da quantificação da deformação miocárdica (*strain*) e da taxa de deformação (taxa de *strain*).<sup>7</sup> A relação entre a velocidade de enchimento transmitral precoce e o taxa de *strain* diastólica precoce (E/e' SR) medida por STE também emergiu como um marcador confiável da pressão de enchimento ventricular esquerdo e um preditor sensível de desfechos cardiovasculares em pacientes com IC crônica.<sup>8,9</sup> Por outro lado, há dados limitados sobre a associação entre parâmetros de STE incluindo E/e' SR e prognóstico na IC avançada com sintomas graves (estado funcional Classe III-IV da New York Heart Association), disfunção cardíaca grave e congestão pulmonar ou sistêmica que requer diuréticos intravenosos.<sup>10</sup>

No presente estudo, nosso objetivo foi investigar a associação entre parâmetros de *strain* diastólico, incluindo E/e' SR medido por STE, e resultados de curto prazo em pacientes com IC avançada.

## Métodos

### População do estudo

No presente estudo, foram incluídos 176 pacientes com IC avançada com fração de ejeção reduzida (ICFER) (FE  $\leq 40\%$ , estado funcional Classe III-IV da New York Heart Association, congestão pulmonar ou sistêmica que requer diuréticos intravenosos, mais de duas hospitalizações ou visitas recorrentes ao serviço de emergência no último ano, deterioração progressiva da função renal, desenvolvimento de caquexia sem causa identificável, incapacidade de usar inibidores da ECA devido a insuficiência renal ou hipotensão, agravamento da IC ou intolerância a betabloqueadores devido à hipotensão, desenvolvimento de resistência aos diuréticos e aumento da dose de furosemida acima de  $\geq 160$  mg/dL, bem como desenvolvimento de hiponatremia) e 58 indivíduos sem doença cardíaca conhecida.<sup>10</sup> Não houve critério definindo o tamanho da amostra utilizada na pesquisa, sendo estipulado por conveniência. Não tivemos um critério que definisse o tamanho da amostra para cada um dos dois grupos examinados. Quarenta e cinco pacientes com ICFER avançada foram excluídos do estudo. Entre os pacientes excluídos, 10 apresentavam insuficiência aórtica avançada, 5 apresentavam insuficiência mitral avançada, 3 apresentavam estenose aórtica avançada e 7 apresentavam estenose mitral avançada. Além disso, 10 pacientes foram excluídos do estudo por doença protética valvar aórtica e 5 por doença protética valvar mitral. Além disso, 5 pacientes foram excluídos do estudo por terem cardiodesfibrilador implantável (CDI) instalado e necessidade de suporte inotrópico.

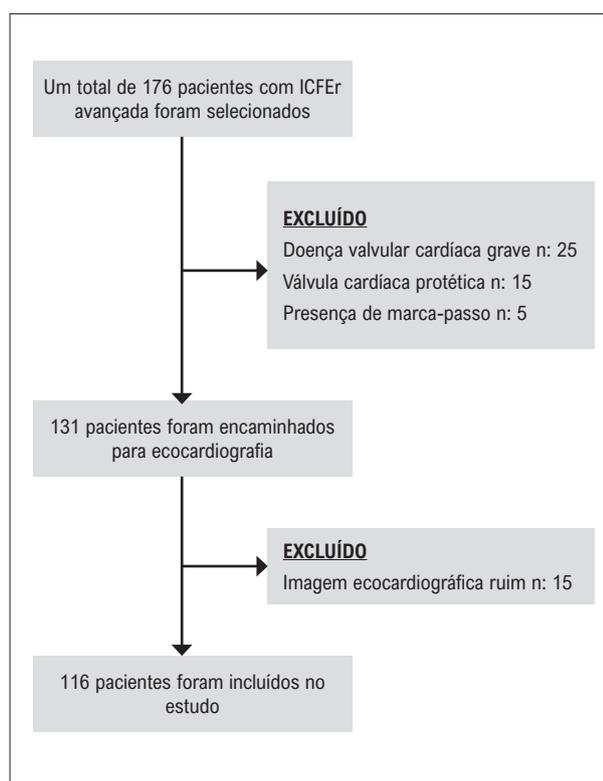
Um total de 131 pacientes foram encaminhados para avaliação ecocardiográfica. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica após avaliação inicial no pronto-socorro/ambulatório antes da admissão na unidade de terapia intensiva (UTI)/enfermaria e antes da terapia diurética. Nesta fase, outros 15 pacientes foram excluídos do estudo devido à má qualidade da imagem ecocardiográfica. A população final do estudo incluiu 116 pacientes com ICFER avançada como “grupo de pacientes”

e 58 indivíduos saudáveis como “grupo controle”. Dos 116 pacientes, 40 foram internados na UTI e 76 na enfermaria de cardiologia após avaliação inicial. Dos pacientes internados em enfermaria, 3 necessitaram de transferência para UTI durante a internação.

O fluxograma do estudo é apresentado na Figura 1. O nível de peptídeo natriurético pró-cérebro N-terminal (ProBNP) foi medido em todos os pacientes, além de exames de sangue de rotina. Os pacientes foram acompanhados por um mês e qualquer reinternação por piora dos sintomas de IC e qualquer mortalidade foi registrada. Os desfechos desfavoráveis dos pacientes foram avaliados tanto por telefone quanto por meio de prontuários. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (2019/1724) e o consentimento informado foi obtido de todos os pacientes.

### Ecocardiografia

A avaliação ecocardiográfica transtorácica foi realizada com aparelho de ultrassom Philips Epiq 7C (Bothell, WA, EUA) com transdutor de 5-1 MHz. As medidas ecocardiográficas foram obtidas por dois cardiologistas experientes, utilizando técnicas padrão e imagens sugeridas pelas diretrizes da *American Echocardiography Association*.<sup>11</sup> A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada pelo método



**Figura 1** – Fluxograma do paciente. 176 pacientes com ICFER avançada foram incluídos no estudo. 45 pacientes foram excluídos do estudo devido à presença de doença valvar cardíaca grave, prótese valvar cardíaca e história de marca-passo. 15 pacientes foram excluídos devido à má qualidade da imagem ecocardiográfica. A população final do estudo incluiu 116 pacientes com ICFER avançada. ICFER: insuficiência cardíaca avançada com fração de ejeção reduzida.

biplano de Simpson. Foram obtidas visualizações paraesternal eixo longo, paraesternal eixo curto, apical 4 câmaras e apical eixo longo. Todas as imagens foram maiores que 60 fps e obtidas durante pelo menos 5 ciclos cardíacos. Foram calculados os valores do *strain* longitudinal global (SLG) para todas as paredes do ventrículo esquerdo. Tanto os pontos basais quanto o ápice do miocárdio foram determinados em cada janela nas imagens SR. Foram calculadas a distância entre o pico R do complexo QRS e o ponto de pico da frequência E mitral e a distância entre o pico R do complexo QRS e o ponto de pico da frequência A mitral (Figura 2). Os valores de  $e'$  SR foram calculados a partir dos períodos obtidos (Figura 3). O influxo mitral foi medido na onda diastólica inicial (E) e na onda diastólica tardia (A) em 5 a 10 ciclos cardíacos do lado distal de 1 cm das extremidades da valva mitral na visão apical de quatro câmaras através do Doppler de onda pulsada (PW), e sua média foi calculado. O valor E mitral foi então dividido em frequência  $e'$  SR e o valor absoluto de  $E/e'$  SR foi calculado. Se a variabilidade da RS medida por dois operadores fosse superior a 5%, o paciente era excluído. Se a diferença entre duas medidas for inferior a 5%, a média aritmética dos dois valores foi calculada e utilizada para as análises.

### Análise estatística

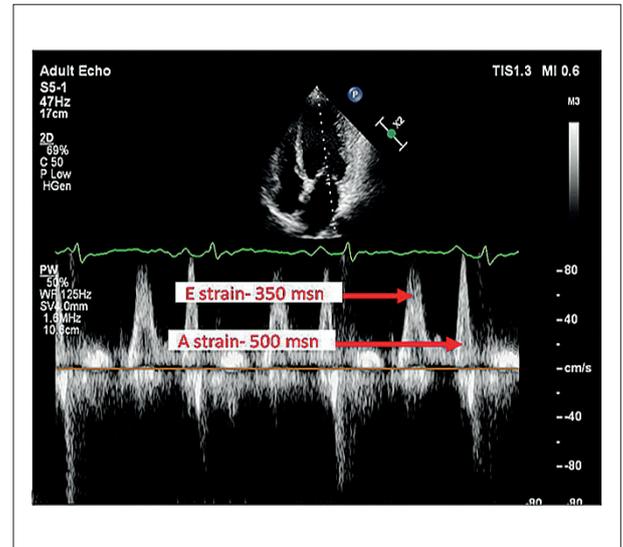
O software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Windows 22.0 foi utilizado para análises estatísticas. A distribuição normal das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com distribuição normal foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, enquanto os dados sem distribuição normal foram expressos como mediana [intervalo interquartil (IQR)]. As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas (n) e relativas (%) e a associação entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste Qui-quadrado. O teste-t de Student independente foi utilizado para comparar parâmetros normalmente distribuídos. Parâmetros distorcidos foram comparados usando o teste U de Mann-Whitney. Análises de regressão logística foram utilizadas para avaliar o valor prognóstico dos parâmetros do SLG para prever reinternação e mortalidade. Os valores de corte ideais foram determinados pela análise dos valores de sensibilidade e especificidade derivados da análise da curva característica de operação do receptor (ROC). Qualquer valor de p abaixo de 0,05 ( $p < 0,05$ ) foi aceito como estatisticamente significativo.

### Resultados

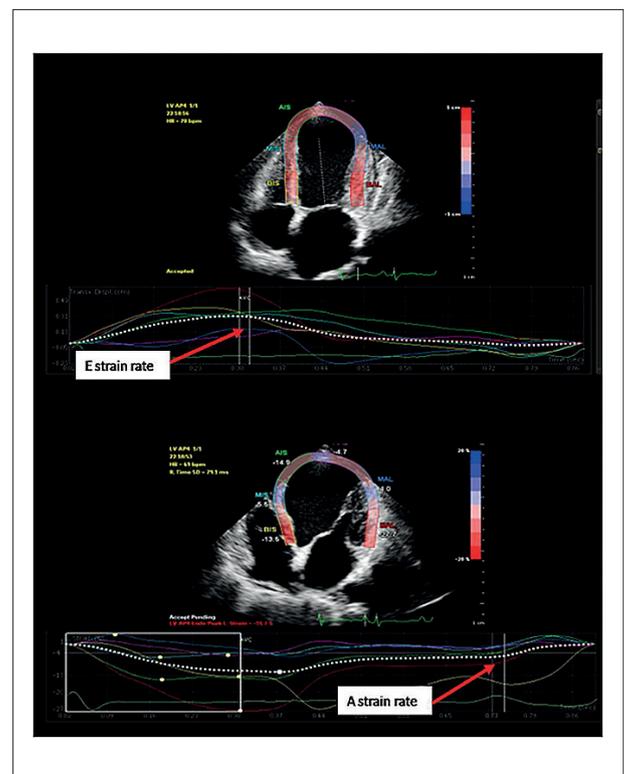
As características demográficas, clínicas, ecocardiográficas e laboratoriais dos grupos de pacientes e controle são apresentadas na Tabela 1. Os níveis séricos de creatinina e ureia foram significativamente maiores no grupo de pacientes ( $p=0,018$  e  $p=0,001$ , respectivamente). Além disso, houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação aos parâmetros ecocardiográficos, incluindo parâmetros de strain diastólico (Tabela 1). A  $E/e'$  SR foi significativamente maior no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle [188,8(323,0) vs 54,1(21,0),  $p=0,001$ ].

### Preditores de mortalidade no grupo de pacientes

Durante um mês de acompanhamento, 16 (13,8%) pacientes morreram. As características demográficas, clínicas, ecocardiográficas e laboratoriais dos grupos de mortalidade



**Figura 2** – A relação entre a velocidade de strain e a atividade elétrica do coração na ecocardiografia. Os tempos de medição elétrica foram medidos desde o ponto de pico da onda QRS até os pontos de pico da onda E e da onda A no solo horizontal.



**Figura 3** – Taxa de strain E (1/s) e taxa de strain A (1/s) da janela apical.

## Artigo Original

**Tabela 1 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos grupos de pacientes e controle**

|   | Grupo de Pacientes (n=116)<br>Média±DP/<br>Mediana (IQR) | Grupo de controle (n=58)<br>Média±DP/<br>Mediana (IQR) | p            |
|---|--|--|--------------|
| <b>Parâmetros</b>                                 |  |  |              |
| <b>Anos de idade</b>                              | 67,7±12,8  | 68,1±11,2  | 0,810        |
| <b>Gênero</b>                                     |  |  | 0,524        |
| Masculino, n (%)                                  | 71 (61,2%)   | 36 (62,1%)   |              |
| Feminino, n (%)                                   | 45 (38,8%)   | 22 (37,9%)   |              |
| <b>DAC, n (%)</b>                                 |  |  | <b>0,019</b> |
| Nenhum  | 41 (35,3%)   | 35 (60,3%)   |              |
| Médica  | 15 (12,9%)   | 5 (8,6%)   |              |
| ACTP  | 39 (33,6%)   | 11 (19%)   |              |
| CRM   | 21 (18,1%)   | 7 (12,1%)  |              |
| <b>Hipertensão, n (%)</b>                         | 84 (72,4%)   | 47 (81%)   | 0,145        |
| <b>Fumante, n (%)</b>                             | 40 (34,5%)   | 15 (25,9%)   | 0,321        |
| <b>Diabetes mellitus, n (%)</b>                   | 52 (44,8%)   | 34 (58,6%)   | 0,06         |
| <b>Hiperlipidemia, n (%)</b>                      | 49 (42,2%)   | 23 (39,7%)   | 0,43         |
| <b>Acidente vascular cerebral, n (%)</b>          | 16 (13,8%)   | 6 (10,3%)  | 0,35         |
| <b>DRC, n (%)</b>                                 | 53 (45,7%)   | 21 (36,2%)   | 0,151        |
| <b>Hemoglobina (g/dl)</b>                         | 12,4±2,2   | 12,9±2,2   | 0,828        |
| <b>Hematócrito</b>                                | 38,4±6,7   | 39,8±6,4   | 0,364        |
| <b>VCM (fL)</b>                                   | 83,7±7,5   | 86,5±6,6   | 0,275        |
| <b>Contagem de plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>  | 246,5±96,3   | 252,0±78,3   | 0,705        |
| <b>Sódio (mmol/L)</b>                             | 138,0±3,7  | 138,8±3,4  | 0,837        |
| <b>Potássio (mmol/L)</b>                          | 4,6±0,7  | 4,3±0,6  | 0,182        |
| <b>TFG (ml/min)</b>                               | 51(29)   | 72(40)   | <b>0,002</b> |
| <b>Ureia (mg/dl)</b>                              | 57(39)   | 40(29)   | <b>0,001</b> |
| <b>Creatina (mg/dl)</b>                           | 1,39(1)  | 0,98(1)  | <b>0,018</b> |
| <b>AST (U/L)</b>                                  | 18(12)   | 17(13)   | 0,870        |
| <b>ALT (U/L)</b>                                  | 15(14)   | 17(18)   | 0,908        |
| <b>Contagem de leucócitos (x10<sup>9</sup>/L)</b> | 9,1 (3,9)  | 8,3(4,5)   | 0,308        |
| <b>Ecocardiografia</b>                            |  |  |              |
| <b>Diâmetro diastólico final (mm)</b>             | 56,8±7,7   | 45,3±4,5   | <b>0,001</b> |
| <b>Diâmetro sistólico final (mm)</b>              | 44,3±8,7   | 27,8±4,0   | <b>0,001</b> |
| <b>Átrio esquerdo (mm)</b>                        | 43,5±7,0   | 34,8±6,4   | <b>0,001</b> |
| <b>Pressão arterial pulmonar (mmHg)</b>           | 35(21)   | 30(9)  | <b>0,001</b> |
| <b>Volume diastólico final (ml)</b>               | 182,8(90)  | 42,4(32)   | <b>0,001</b> |
| <b>Volume sistólico final (ml)</b>                | 122,5(60)  | 17,3(14)   | <b>0,001</b> |

|                                       |              |            |              |
|---------------------------------------|--------------|------------|--------------|
| <b>Fração de ejeção (%)</b>           | 30,6(11)     | 57,1(13)   | <b>0,001</b> |
| <b>Strain apical 3C (%)</b>           | -6,7±2,9     | -9,3 ±3,2  | <b>0,001</b> |
| <b>Strain longitudinal global (%)</b> | -7,2±2,46    | -10,5±2,6  | <b>0,001</b> |
| <b>E SR, 1/s</b>                      | 0,34(0,4)    | 1,0(0,5)   | <b>0,001</b> |
| <b>a SR, 1/s</b>                      | 0,3(0)       | 1.1(1)     | <b>0,001</b> |
| <b>E/e'SR</b>                         | 188,8(323,0) | 54,1(21,0) | <b>0,001</b> |

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; CRM: cirurgia de revascularização do miocárdio; DAC: doença arterial coronariana; DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular; VCM: volume corpuscular médio; ACTP: angioplastia coronária transluminal percutânea; SR: taxa de strain. Valores em negrito indicam valores de *p* significativos.

e sobrevida são apresentadas na Tabela 2. Betabloqueador e o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) foram menos comuns no grupo de mortalidade. Por outro lado, o nível sérico de proBNP foi significativamente maior no grupo de mortalidade. Além disso, a E/e' SR também foi significativamente maior no grupo de pacientes em comparação ao grupo controle. Os diâmetros diastólico final do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo foram significativamente menores no grupo de mortalidade

Análises de regressão logística univariada e multivariada foram realizadas para identificar preditores de mortalidade no grupo de pacientes e os resultados dessas análises são apresentados na Tabela 3. A análise de regressão multivariada revelou que o nível sérico de proBNP e E/e' SR foram preditores independentes de mortalidade no grupo de pacientes durante o acompanhamento de um mês.

A análise das características operacionais do receptor demonstrou que um valor de corte de 218,75 para E/e' SR teve sensibilidade e especificidade de 86,7 e 58,0% para prever mortalidade no grupo de pacientes. Um valor de corte de 6.326,50 ng/L para o nível sérico de proBNP teve sensibilidade e especificidade de 85,7 e 56,2% para prever mortalidade.

### Preditores de reinternação no grupo de pacientes

Durante um mês de acompanhamento, 43 (37,1%) pacientes foram reinternados devido ao agravamento dos sintomas de IC. As características demográficas, clínicas, ecocardiográficas e laboratoriais dos grupos de reinternação e não reinternação são mostradas na Tabela 4. O uso de IECA foi mais comum no grupo de reinternação. Além disso, a deformação apical 3C foi significativamente pior no grupo de hospitalização em comparação com o grupo de não reinternação. Por outro lado, os níveis séricos de proBNP e E/e' SR foram semelhantes entre os grupos.

Análises de regressão univariada e multivariada foram realizadas para identificar preditores de reinternação no grupo de pacientes e os resultados dessas análises são apresentados na Tabela 5. A análise de regressão multivariada revelou que o uso de IECA e o *strain* apical 3C foram preditores independentes de reinternação no grupo de pacientes durante um acompanhamento de -mês.

A análise das características operacionais do receptor demonstrou que um valor de corte de -5,55% para o *strain* apical 3C teve sensibilidade e especificidade de 76,7 e 50,7% para prever reinternação no grupo de pacientes. A Figura Central resume as principais informações do manuscrito.

## Discussão

No presente estudo prospectivo, revelamos que a E/e' SR medida pelo STE e o nível sérico de proBNP foram preditores independentes de mortalidade em pacientes com ICFer avançada durante o acompanhamento de um mês. Por outro lado, o *strain* apical 3C foi o único preditor de reinternação no mesmo grupo de pacientes. Existem outros estudos na literatura que investigam o papel prognóstico dos parâmetros de STE, incluindo E/e' SR em pacientes com IC, mas nosso estudo é único para sua população de pacientes (pacientes com ICFer avançada) e tempo de avaliação ecocardiográfica (dentro das primeiras 24 horas após hospitalização). admissão).<sup>9</sup>

Em pacientes com IC, o relaxamento miocárdico é prejudicado e o enchimento ventricular esquerdo diminui. Como resultado, ocorre um aumento da pressão diastólica e os pacientes começam a desenvolver sintomas de IC. Com o aumento do tônus venoso, o desenvolvimento de retenção de sódio e a ativação de vias neuro-hormonais, a pressão diastólica do ventrículo esquerdo aumenta ainda mais, a rigidez ventricular esquerda aumenta significativamente e ocorre edema pulmonar nos pacientes. Embora a contribuição da pressão atrial tente aumentar o débito cardíaco para compensar esta situação, o enchimento diastólico é limitado devido a uma resposta ventricular severa. Essa situação faz com que a dispneia aos esforços e a congestão pulmonar piorem nos pacientes. Especialmente a dilatação e disfunção atrial esquerda devem ser observadas como um guia importante em pacientes com IC diastólica.<sup>12,13</sup> Embora tenham sido tentadas explicações fisiopatológicas para serem explicadas desta forma, a fisiopatologia ainda não foi claramente explicada.

A imagem de *strain* miocárdico com STE fornece importantes informações diagnósticas e prognósticas adicionais sobre a ecocardiografia básica e a imagem Doppler tecidual em pacientes com IC.<sup>14</sup> Estudos anteriores demonstraram que o SLG foi um preditor independente de mortalidade por todas as causas em pacientes com ICFer e adicionou valor prognóstico incremental significativo para os fatores de risco bem conhecidos, como a FEVE.<sup>15,16</sup> Por outro lado, no presente estudo, não detectamos associação entre SLG e mortalidade/rehospitalização em pacientes com ICFer avançada. A diferença mais importante entre esses estudos e os nossos é que investigamos uma amostra de pacientes com ICFer avançada, mas outros estudos tiveram uma população global com IC. Essa discrepância também pode ser resultado da população relativamente pequena de pacientes do presente estudo.

Em sua grande série avaliando características clínicas e desfechos de pacientes com IC avançada, Javaloyes et al. relataram que a maioria dos pacientes tinha um fenótipo "quente e úmido".<sup>17</sup> A taxa de mortalidade em 1 ano foi de 30,8% no grupo de estudo e mais alta nos pacientes com fenótipo "frio e seco". Como resultado, concluíram que a

**Tabela 2 – Características demográficas, laboratoriais e ecocardiográficas dos grupos mortalidade e sobrevivência**

|                                       | Grupo de Mortalidade (n=16)<br>Média±DP/<br>Mediana (IQR) | Grupo de Sobrevivência (n=100)<br>Média±DP/<br>Mediana (IQR) | p            |
|---------------------------------------|---|--|--------------|
| Anos de idade                         | 69,1±12,4   | 67,5±12,9  | 0,644        |
| Gênero                                |   |  | 0,236        |
| Masculino, n (%)                      | 8 (50,0%)   | 63 (63,0%)   |              |
| Feminino, n (%)                       | 8 (50,0%)   | 37 (37,0%)   |              |
| Tempo total de internação (dias)      | 7 (4-9)   | 7 (3-9)  | 0,690        |
| Hipertensão, n (%)                    | 10 (62,5%)  | 74 (74%)   | 0,251        |
| Diabetes mellitus, n (%)              | 7 (43,8%)   | 45 (45%)   | 0,573        |
| Hiperlipidemia, n (%)                 | 5 (31,2%)   | 44 (44%)   | 0,249        |
| Betabloqueador, n (%)                 | 8 (50%)   | 75 (75%)   | <b>0,043</b> |
| Diurético, n (%)                      | 8 (50%)   | 69 (69%)   | 0,115        |
| IECA, n (%)                           | 5 (31,2%)   | 59 (59%)   | <b>0,036</b> |
| ARM, n (%)                            | 3 (18,8%)   | 34 (34%)   | 0,178        |
| Diâmetro diastólico final (mm)        | 52,7±8,7  | 57,4±7,3   | <b>0,021</b> |
| Diâmetro sistólico final (mm)         | 42,6±9,1  | 44,6±8,6   | 0,384        |
| Diâmetro do átrio esquerdo (mm)       | 40,4±8,2  | 44,0±6,6   | <b>0,049</b> |
| TFG (ml/min)                          | 41 (34)   | 51 (20)  | 0,216        |
| ProBNP (ng/L)                         | 13800 (30747)   | 4860 (9174)  | <b>0,002</b> |
| Volume diastólico final (ml)          | 166,6 (138)   | 182,3 (76)   | 0,876        |
| Volume sistólico final (ml)           | 116,4 (97)  | 121,2 (51)   | 0,719        |
| Fração de ejeção (%)                  | 31,7 (10)   | 30,3 (11)  | 0,513        |
| <i>Strain</i> apical 4C (%)           | -7,5±2,4  | -7,3±2,7   | 0,777        |
| <i>Strain</i> apical 3C (%)           | -6,2±2,3  | -6,7 ±3,0  | 0,623        |
| <i>Strain</i> apical 2C (%)           | -7,4±4,2  | -6,7±2,8   | 0,503        |
| <i>Strain</i> longitudinal global (%) | -7,4±2,1  | -7,2±2,5   | 0,742        |
| E SR, 1/s                             | 0,1 (0,3)   | 0,36 (0,3)   | <b>0,004</b> |
| A SR, 1/s                             | 0,3 (0,0)   | 0,3 (0,0)  | 0,774        |
| E/e'SR                                | 600,0 (679,0)   | 184,4 (318,0)  | <b>0,009</b> |

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; TFG: taxa de filtração glomerular; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; SR: taxa de *strain*. Valores em negrito indicam valores de p significativos.

**Tabela 3 – Análises de regressão univariada e multivariada para identificação de preditores de mortalidade no grupo de pacientes**

| Parâmetros                       | Análise univariada |             |              | Análise multivariada |             |              |
|----------------------------------|--------------------|-------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|
|                                  | OR                 | IC 95%      | p            | OR                   | IC 95%      | p            |
| Betabloqueador*, n (%)           | 3,0                | 1.019-8.829 | <b>0,046</b> | 2.753                | 0,824-9,203 | 0,100        |
| Diurético*, n (%)                | 2.226              | 0,765-6,474 | 0,142        | 0,861                | 0,157-4,714 | 0,863        |
| IECA*, n (%)                     | 3.166              | 1.023-9.798 | <b>0,046</b> | 1.356                | 0,306-5,998 | 0,688        |
| ARM, n (%)                       | 2.232              | 0,595-8,372 | 0,234        | -                    | -           | -            |
| Diâmetro diastólico final* (mm)  | 0,916              | 0,850-0,988 | <b>0,024</b> | 0,956                | 0,866-1,055 | 0,369        |
| Diâmetro sistólico final (mm)    | 0,972              | 0,913-1,036 | 0,381        | -                    | -           | -            |
| FEVE (%)                         | 0,983              | 0,927-1,043 | 0,569        | -                    | -           | -            |
| Diâmetro do átrio esquerdo* (mm) | 0,927              | 0,858-1,001 | <b>0,053</b> | 0,925                | 0,851-1,004 | 0,064        |
| ProBNP* (ng/L)                   | 1.000              | 1.000-1.000 | <b>0,029</b> | 1.000                | 1.000-1.000 | <b>0,034</b> |
| E/e'SR*                          | 1.001              | 1.000-1.001 | <b>0,048</b> | 1.001                | 1.000-1.001 | <b>0,033</b> |

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; OR: razão de chances; SR: taxa de strain. \*Esses parâmetros são incluídos na análise multivariada. Valores em negrito indicam valores de p significativos.

hipoperfusão estava relacionada a um aumento da taxa de mortalidade intra-hospitalar e em 1 ano em pacientes com IC avançada, em linha com estudos anteriores.<sup>18</sup> Por outro lado, em pacientes sem hipoperfusão, os preditores de mortalidade não está claro. No presente estudo revelamos que a avaliação ecocardiográfica precoce e a avaliação não invasiva da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo através da relação entre a velocidade de enchimento precoce transmitral e a taxa de *strain* diastólica precoce (E/e' SR), além de parâmetros clínicos e bioquímicos, pode fornecer informações valiosas sobre o prognóstico de pacientes com IC avançada com fenótipo “quente e úmido”.

A relação entre a velocidade de enchimento transmitral precoce e a taxa de *strain* diastólica precoce (E/e' SR) obtida por STE emergiu como uma medida confiável das pressões de enchimento ventricular esquerdo que contorna as limitações técnicas dos parâmetros derivados do Doppler.<sup>19,20</sup> E/e' SR é um parâmetro menos dependente da carga do que E/e' e não é afetado significativamente pela sobrecarga de volume, o que o torna um marcador útil da pressão de enchimento do ventrículo esquerdo em pacientes com ICFer. Estudos recentes mostraram que a RS de E/e' foi um forte preditor de mortalidade e piores resultados em diversas condições, incluindo ICFer, fibrilação atrial, estenose aórtica e diabetes tipo 2.<sup>9,21-24</sup> Em consonância com esses achados, revelamos que E/e' SR foi um preditor independente de mortalidade em curto prazo em pacientes com ICFer avançada, juntamente com o nível sérico de proBNP. Tanto o E/e' SR quanto os níveis séricos de proBNP apresentaram alta sensibilidade, mas baixa especificidade para a predição de mortalidade em nosso grupo de pacientes.

Apesar das enormes melhorias nas estratégias de gestão de pacientes com ICFer nas últimas décadas, as taxas de reinternação permanecem muito altas.<sup>25,26</sup> Os esforços para reduzir as readmissões e os gastos com saúde associados

levaram os pesquisadores a investigarem os preditores de reinternação em pacientes com IC. Vários preditores de reinternação, incluindo pressões de enchimento elevadas, níveis aumentados de peptídeos natriuréticos e marcadores de ativação neuro-hormonal, foram descritos em pacientes com ICFer até o momento.<sup>27-29</sup> Por outro lado, um único modelo de predição de risco aplicável a todos os pacientes não foi estabelecido ainda.<sup>24</sup> No presente estudo, descobrimos que o *strain* 3C apical e o uso de IECA foram os únicos preditores independentes de reinternação em pacientes com ICFer avançada. Na verdade, o uso isolado do IECA não deve ser considerado motivo de internação. O uso de IECA na IC está entre os medicamentos que reduzem a mortalidade. Contudo, como estes pacientes se encontram em fases avançadas de IC, as funções renais deterioram-se ao longo do tempo, desenvolve-se a síndrome cardiorrenal e o processo torna-se um ciclo vicioso. A cada episódio de descompensação esse processo se agrava, levando ao aumento da frequência de internações e das taxas de mortalidade. O *strain* apical 3C apresentou sensibilidade moderada e baixa especificidade para predição de reinternação. Não detectamos associação entre reinternação e E/e' SR e nível sérico de proBNP em nosso grupo de pacientes. Conforme afirmado por Desai SA e Stevenson LW em relatório especial, definir preditores de reinternação em pacientes com IC é um desafio, pois pode ser afetado por fatores psicossociais e socioeconômicos dos pacientes que podem ser facilmente ignorados nos estudos.<sup>30,31</sup>

#### Limitações do estudo

O presente estudo tem algumas limitações. Primeiro, este é um estudo unicêntrico com uma população de pacientes relativamente pequena e acompanhamento de curto prazo. Em segundo lugar, a mortalidade por todas as causas foi utilizada como desfecho e as mortes por causas cardiovasculares não foram especificadas. Terceiro, tanto

**Tabela 4 – Características demográficas, laboratoriais e ecocardiográficas dos grupos reinternação e não reinternação**

|                                  | Grupo de Reinternação (n=43)<br>Média±DP/<br>Mediana (IQR) | Grupo de não reinternação (n=73)<br>Média±DP/<br>Mediana (IQR) | p            |
|----------------------------------|--|--|--------------|
| Anos de idade                    | 66,5±11,9  | 68,4±13,3  | 0,452        |
| Gênero                           |  |  | 0,845        |
| Masculino, n (%)                 | 27 (62,8%)   | 44 (60,3%)   |              |
| Feminino, n (%)                  | 16 (37,2%)   | 29 (39,7%)   |              |
| Tempo total de internação (dias) | 6 (3-9)  | 7 (3-9)  | 0,662        |
| Hipertensão, n (%)               | 34 (79,1%)   | 50 (68,5%)   | 0,155        |
| Diabetes mellitus, n (%)         | 24 (55,8%)   | 28 (38,4%)   | 0,551        |
| Hiperlipidemia, n (%)            | 19 (44,2%)   | 30 (41,1%)   | 0,447        |
| Betabloqueador, n (%)            | 33 (76,7%)   | 50 (68,5%)   | 0,231        |
| Diurético, n (%)                 | 32 (74,4%)   | 45 (61,6%)   | 0,114        |
| IECA, n (%)                      | 29 (67,4%)   | 35 (47,9%)   | <b>0,032</b> |
| ARM, n (%)                       | 17 (39,5%)   | 20 (27,4%)   | 0,126        |
| Diâmetro diastólico final (mm)   | 57,1±7,1   | 56,5±8,0   | 0,686        |
| Diâmetro sistólico final (mm)    | 44,1±8,7   | 44,5±8,7   | 0,824        |
| Diâmetro do átrio esquerdo (mm)  | 44,4±7,1   | 43,0±6,6   | 0,292        |
| TFG (ml/min)                     | 47,0 (17,0)  | 51,5 (34,0)  | 0,224        |
| ProBNP (ng/L)                    | 5560 (8721)  | 7368 (15593)   | 0,554        |
| Volume diastólico final (ml)     | 196,8 (92)   | 169,8 (78)   | 0,154        |
| Volume sistólico final (ml)      | 129,9 (64)   | 117 (48)   | 0,117        |
| Fração de ejeção (%)             | 33 (11)  | 30 (11)  | 0,268        |
| Strain apical 4C (%)             | -6,7±2,4   | -7,63±2,7  | 0,116        |
| Strain apical 3C (%)             | -5,57±2,7  | -6,7 ±3,0  | <b>0,010</b> |
| Strain apical 2C (%)             | -6,4±2,9   | -6,9±2,9   | 0,457        |
| Strain longitudinal global (%)   | -7,0±2,6   | -7,4±2,36  | 0,462        |
| E SR, 1/s                        | 0,37 (0,3)   | 0,32 (0,4)   | 0,817        |
| A SR, 1/s                        | 0,32 (0)   | 0,3 (0)  | 0,765        |
| E/e'SR                           | 178,3 (305)  | 221,8 (473)  | 0,470        |

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BNP: peptídeo natriurético cerebral; TFG: taxa de filtração glomerular; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; SR: taxa de strain. Valores em negrito indicam valores de p significativos.

o proBNP sérico (424,00-85.524,00 ng/L) quanto o E/e'SR (46,92-1.966,67) tiveram uma faixa de distribuição muito ampla em toda a população do estudo, portanto, seus ORs foram próximos de 1,0 e os ICs foram muito estreitos. O parâmetro E/e' SR é de difícil obtenção na prática clínica. Especialmente em pacientes que apresentam sintomas de descompensação durante a fase aguda, outros parâmetros de strain-eco semelhantes não puderam ser avaliados devido a fatores como escassez de equipamentos e recursos e difícil acesso. Essa situação pode ser considerada entre as limitações do estudo.

## Conclusão

Os resultados do presente estudo prospectivo demonstram que a E/e' SR medida pelo STE é um preditor independente e sensível de mortalidade em curto prazo em pacientes com ICFer avançada. Esses dados sugerem que a E/e' SR pode ter um papel na identificação de pacientes com ICFer em estágio terminal. Mais grandes estudos prospectivos são necessários para esclarecer esta associação.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Tatar S, İcli A, Arıbaş A, Akilli H, Sertdemir AL; Análise e interpretação dos dados: Tatar S, İcli A, Arıbaş A, Akilli NB, Akilli H; Análise estatística: Tatar S, Arıbaş A, Akilli NB, Akilli H; Obtenção de financiamento: Tatar S, Arıbaş A; Redação do manuscrito: Tatar S; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Tatar S, İcli A, Arıbaş A, Akilli H, Sertdemir AL.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

## Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação acadêmica

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

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Necmettin Erbakan Üniversitesi sob o número de protocolo 2019-1724. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

**Tabela 5 – Análises de regressão univariada e multivariada para identificação de preditores de reinternação no grupo de pacientes**

| Parâmetros                   | Análise univariada |             |              | Análise multivariada |             |              |
|------------------------------|--------------------|-------------|--------------|----------------------|-------------|--------------|
|                              | OR                 | IC 95%      | p            | OR                   | IC 95%      | p            |
| Hipertensão, n (%)           | 0,575              | 0,237-1,395 | 0,221        | -                    | -           | -            |
| Diurético*, n (%)            | 0,552              | 0,240-1,269 | 0,162        | 0,756                | 0,269-2,218 | 0,597        |
| IECA*, n (%)                 | 0,445              | 0,203-0,976 | <b>0,043</b> | 2,525                | 1,111-5,738 | <b>0,027</b> |
| ARM*, n (%)                  | 0,577              | 0,260-1,283 | 0,177        | 0,832                | 0,317-2,186 | 0,709        |
| Volume diastólico final (ml) | 1,003              | 0,997-1,009 | 0,264        | -                    | -           | -            |
| Volume sistólico final (ml)  | 1,005              | 0,997-1,012 | 0,247        | -                    | -           | -            |
| FEVE (%)                     | 0,969              | 0,923-1,016 | 0,192        | -                    | -           | -            |
| Strain apical 3C* (%)        | 1,138              | 1,023-1,265 | <b>0,017</b> | 1,154                | 1,033-1,288 | <b>0,011</b> |
| Strain apical 4C* (%)        | 1,119              | 1,008-1,241 | <b>0,035</b> | 1,039                | 0,898-1,202 | 0,609        |

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; OR: razão de chances. \*Esses parâmetros estão incluídos na análise multivariada. Valores em negrito indicam valores de *p* significativos.

## Referências

- Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the Heart Failure Epidemic: Prevalence, Incidence Rate, Lifetime Risk and Prognosis of Heart Failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25(18):1614-9. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.038.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical Epidemiology of Heart Failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
- Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure with Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2476-86. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074.
- McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, Mehta S, Schmitt B, Lefevre F, et al. Systolic Function, Readmission Rates, and Survival Among Consecutively Hospitalized Patients with Congestive Heart Failure. *Am Heart J*. 1997;134(4):728-36. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70057-7.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community: Appreciating the Scope of the Heart Failure Epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202. doi: 10.1001/jama.289.2.194.
- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-Dimensional Strain—a Novel Software for Real-time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(10):1021-9. doi: 10.1016/j.echo.2004.06.019.
- Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of New Diastolic Strain and Strain Rate Indexes for the Estimation of Left Ventricular Filling Pressure. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1504-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.01.037.
- Lassen MCH, Sengeløv M, Qasim A, Jørgensen PG, Bruun NE, Olsen FJ, et al. Ratio of Transmitral Early Filling Velocity to Early Diastolic Strain Rate Predicts All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2019;25(11):877-85. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.007.
- Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced Heart Failure: A Position Statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-35. doi: 10.1002/ejhf.1236.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
- Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease Insights into the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(5):410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
- Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community: The Role of Atrial Remodeling/Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):198-207. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.050.
- Omar AM, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure with Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circ Res*. 2016;119(2):357-74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309128.
- Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1351-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.07.013.
- Hung CL, Verma A, Uno H, Shin SH, Bourgoun M, Hassanein AH, et al. Longitudinal and Circumferential Strain Rate, Left Ventricular Remodeling, and Prognosis After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1812-22. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.044.
- Javaloyes P, Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, et al. Clinical Phenotypes of Acute Heart Failure Based on Signs and Symptoms of Perfusion and Congestion at Emergency Department Presentation and Their Relationship with Patient Management and Outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1353-65. doi: 10.1002/ejhf.1502.
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical Phenotypes and Outcome of Patients Hospitalized for Acute

- Heart Failure: The ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54. doi: 10.1002/ehf.890.
19. Kimura K, Takenaka K, Ebihara A, Okano T, Uno K, Fukuda N, et al. Speckle Tracking Global Strain Rate E/E' Predicts LV Filling Pressure More Accurately than Traditional Tissue Doppler E/E'. *Echocardiography*. 2012;29(4):404-10. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01587.x.
  20. Nadorlik H, Stiver C, Khan S, Miao Y, Holzer R, Cheatham JP, et al. Correlations between Echocardiographic Systolic and Diastolic Function with Cardiac Catheterization in Biventricular Congenital Heart Patients. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(4):765-71. doi: 10.1007/s00246-016-1348-0.
  21. Schaaf M, Andre P, Altman M, Maucourt-Boulch D, Placide J, Chevalier P, et al. Left Atrial Remodelling Assessed by 2D and 3D Echocardiography Identifies Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(1):46-53. doi: 10.1093/ehjci/jew028.
  22. Hsu PC, Lee WH, Chu CY, Lee CS, Yen HW, Su HM, et al. The Ratio of Early Mitral Inflow Velocity to Global Diastolic Strain Rate as a Useful Predictor of Cardiac Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(7):717-25. doi: 10.1016/j.echo.2014.03.011.
  23. Christensen NL, Dahl JS, Carter-Storch R, Bakkestrøm R, Jensen K, Steffensen FH, et al. Association between Left Atrial Dilatation and Invasive Hemodynamics at Rest and During Exercise in Asymptomatic Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(10):e005156. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005156.
  24. Lassen MCH, Jensen MT, Biering-Sørensen T, Møgelvang R, Fritz-Hansen T, Vilsbøll T, et al. Prognostic Value of Ratio of Transmitral Early Filling Velocity to Early Diastolic Strain Rate in Patients with Type 2 Diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1171-8. doi: 10.1093/ehjci/jez075.
  25. Krumholz HM, Merrill AR, Schone EM, Schreiner GC, Chen J, Bradley EH, et al. Patterns of Hospital Performance in Acute Myocardial Infarction and Heart Failure 30-day Mortality and Readmission. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(5):407-13. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.883256.
  26. Joynt KE, Jha AK. Who has Higher Readmission Rates for Heart Failure, and why? Implications for Efforts to Improve Care Using Financial Incentives. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4(1):53-9. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.950964.
  27. Stevenson LW, Zile M, Bennett TD, Kueffer FJ, Jessup ML, Adamson P, et al. Chronic Ambulatory Intracardiac Pressures and Future Heart Failure Events. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):580-7. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.923300.
  28. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, O'Connor CM, et al. Admission, Discharge, or Change in B-type Natriuretic Peptide and Long-term Outcomes: Data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare Claims. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):628-36. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962290.
  29. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, Nohria A, Lewis E, Givertz M, et al. Development of Circulatory-renal Limitations to Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Identifies Patients with Severe Heart Failure and Early Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2029-35. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00417-0.
  30. Desai AS, Stevenson LW. Rehospitalization for Heart Failure: Predict or Prevent? *Circulation*. 2012;126(4):501-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.125435.
  31. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WC, Gheorghide M, Greenberg BH, et al. Factors Identified as Precipitating Hospital Admissions for Heart Failure and Clinical Outcomes: Findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):847-54. doi: 10.1001/archinte.168.8.847.

