

Um Novo Índice de Doppler Tecidual para a Predição de Fibrilação Atrial Futura em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

A New Tissue Doppler Index in Predicting Future Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure

Cristian Mornos, Lucian Petrescu, Dragos Cozma, Adina Ionac, Sorin Pescariu, Stefan Iosif Dragulescu

Institute of Cardiovascular Diseases, Timisoara, România

Resumo

Fundamento: O aparecimento de Fibrilação Atrial (FA) em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) está em geral associado a uma alta ocorrência de complicações cardiovasculares. Constatou-se que a relação $E/(E' \times S')$ (E = velocidade transmitral diastólica inicial, E' = velocidade diastólica inicial no anel mitral e S = velocidade sistólica no anel mitral) reflete a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo.

Objetivo: Investigamos se $E/(E' \times S')$ poderia ser um preditor de FA de início recente em pacientes com IC.

Métodos: Foram analisados 113 pacientes consecutivos hospitalizados com IC, em ritmo sinusal, após o tratamento médico adequado. Os pacientes com histórico de FA, imagens ecocardiográficas inadequadas, cardiopatia congênita, ritmo acelerado, doença valvar primária significativa, síndrome coronariana aguda, revascularização coronariana durante o seguimento, doença pulmonar ou insuficiência renal grave não foram incluídos. $E/(E' \times S')$ foi determinado utilizando a média das velocidades das bordas septal e lateral do anel mitral. A meta principal do estudo foi a FA de início recente.

Resultados: Durante o período de seguimento ($35,7 \pm 11,2$ meses), 33 pacientes (29,2%) desenvolveram FA. A média de $E/(E' \times S')$ foi de $3,09 \pm 1,12$ nesses pacientes, ao passo que foi de $1,72 \pm 1,34$ no restante ($p < 0,001$). O corte de relação $E/(E' \times S')$ ótima para prever FA de início recente foi de 2,2 (88% de sensibilidade, 77% de especificidade). Havia 64 pacientes (56,6%) com $E/(E' \times S') \leq 2,2$ e 49 (43,4%) com $E/(E' \times S') > 2,2$. A FA de início recente foi maior em pacientes com $E/(E' \times S') > 2,2$ que em pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,2$ [29 (59,1%) versus 4 (6,2%), $p < 0,001$]. Na análise multivariada de Cox incluindo as variáveis que previram FA em análise univariada, a relação $E/(E' \times S')$ foi o único preditor independente de FA de início recente (relação de risco = 2,26, 95% de intervalo de confiança = 1,25 - 4,09, $p = 0,007$).

Conclusão: Em pacientes com IC, a relação $E/(E' \times S')$ parece ser um bom preditor de FA de início recente. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):468-477)

Palavras-chave: Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, ecocardiografia doppler, prognóstico.

Abstract

Background: Onset of atrial fibrillation (AF) in patients with heart failure (HF) is usually associated with a high occurrence of cardiovascular complications. $E/(E' \times S')$ ratio (E =early diastolic transmitral velocity, E' =early mitral annular diastolic velocity and S' =systolic mitral annulus velocity) has been shown to reflect left ventricular filling pressure.

Objective: We investigate whether $E/(E' \times S')$ could be a predictor of new-onset AF in patients with HF.

Methods: We analyzed 113 consecutive hospitalized patients with HF, in sinus rhythm, after appropriate medical treatment. Patients with histories of AF, inadequate echocardiographic images, congenital heart disease, paced rhythm, significant primary valvular disease, acute coronary syndrome, coronary revascularization during follow-up, severe pulmonary disease or renal failure were not included. $E/(E' \times S')$ was determined using the average of septal and lateral mitral annular velocities. The primary study end-point was the new-onset AF.

Results: During the follow-up period (35.7 ± 11.2 months), 33 patients (29.2%) developed AF. Mean $E/(E' \times S')$ was 3.09 ± 1.12 in these patients, while it was 1.72 ± 1.34 in the other patients ($p < 0.001$). The optimal $E/(E' \times S')$ cut-off to predict new-onset AF was 2.2 (88% sensitivity, 77% specificity). There were 64 patients (56.6%) with $E/(E' \times S') \leq 2.2$ and 49 (43.4%) with $E/(E' \times S') > 2.2$. New-onset AF was higher in patients with $E/(E' \times S') > 2.2$ than in patients with $E/(E' \times S') \leq 2.2$ [29 (59.1%) versus 4 (6.2%), $p < 0.001$]. On multivariate Cox analysis including the variables that predicted AF on univariate analysis, $E/(E' \times S')$ was the only independent predictor of new-onset AF (hazard ratio=2.26, 95% confidence interval=1.25-4.09, $p=0.007$).

Conclusion: In patients with HF, $E/(E' \times S')$ seems to be a good predictor of new-onset AF. (Arq Bras Cardiol 2011;97(6):468-477)

Keywords: Tissue Doppler imaging, prognostic, heart failure, atrial fibrillation.

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

Correspondência: Cristian Mornos •

Str G Adam 13 A – Timis – 300310 – Timisoara

E-mail: E-mail: mornoscristi@yahoo.com

Artigo recebido em 30/01/11, revisado recebido em 15/06/11, aceito em 22/06/11.

Introdução

A Fibrilação Atrial (FA) é a arritmia mais comum na população em geral^{1,2} e a incidência aumenta com a gravidade da Insuficiência Cardíaca (IC)³. A mortalidade e a morbidez após o aparecimento de FA permanecem altas a despeito dos avanços recentes no manejo dessa condição, mesmo após o ajuste de múltiplas variáveis, incluindo idade, hipertensão, cardiopatia isquêmica e IC congestiva^{2,4-6}. Assim, as orientações sobre a prática em IC e FA mudaram a sua ênfase do tratamento para a prevenção^{1,7}. No entanto, a identificação de indivíduos em risco de FA permanece um desafio. Portanto, a estratificação de risco com base em parâmetros clínico, ecocardiográficos e de biomarcadores para definir os pacientes que estão em risco de FA vem sendo amplamente estudada⁸⁻¹⁸. Com sua capacidade para identificar ou eliminar alterações na estrutura e função cardíacas, a ecocardiografia poderia ser útil na predição do desenvolvimento futuro de FA¹¹⁻¹⁷. O exame de imagem por Doppler Tecidual (TDI), um novo método ecocardiográfico, é capaz de prever a FA¹⁵⁻¹⁷. A relação velocidade transmitral diastólica inicial/velocidade diastólica inicial no anel mitral (E/E'), refletindo as pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), foi proposta como um parâmetro único para o Doppler, a ser utilizado na predição de FA de início recente¹⁵⁻¹⁷.

Esses estudos sustentam a ideia de que a pressão de enchimento intraventricular aumentada se correlaciona com o futuro desenvolvimento da FA. Recentemente, foi proposto um novo índice de Doppler tecidual, a relação $E/(E' \times S')$, para a avaliação não invasiva da pressão diastólica final do VE em uma população heterogênea de cardiopatas¹⁹. Nesse estudo, a relação $E/(E' \times S')$ foi o melhor preditor de pressão diastólica final do VE em pacientes em ritmo sinusal, tendo sido superior a E/E' , E', S' ou E , a despeito da fração de ejeção do VE (FEVE), em especial naqueles com E/E' entre 8 e 15 e naqueles com disfunção regional. A relação $E/(E' \times S')$ associa um índice de função diastólica (E/E') e um parâmetro que explora o desempenho sistólico do VE (S') e, portanto, poderia fornecer informações complementares com relação a cada componente considerado individualmente. Nossa hipótese é a de que esse novo índice TDI, $E/(E' \times S')$, pode ser mais sensível do que os tradicionais métodos ecocardiográficos para prever o desenvolvimento futuro de FA de início recente em pacientes com IC.

Métodos

População estudada

Foram analisados 158 pacientes consecutivos hospitalizados com IC em ritmo sinusal, diagnosticados de acordo com as orientações^{7,20}. Foram eliminados do estudo os pacientes que apresentavam qualquer um dos itens a seguir: históricos de FA, imagens ecocardiográficas inadequadas, cardiopatia congênita, ritmo acelerado, valvopatia primária significativa, síndrome coronariana aguda na inclusão, revascularização coronariana durante o seguimento, doença pulmonar ou insuficiência renal grave. Os 113 pacientes restantes formaram o nosso grupo de estudo. O estudo foi aprovado pela comitê de ética em pesquisa local.

Variáveis clínicas registradas

As seguintes variáveis clínicas foram registradas e incluídas no modelo de prognóstico: idade, sexo, índice de massa corporal, pressão arterial média, frequência cardíaca, etiologia da IC, classe funcional da Associação Cardiológica de Nova York (NYHA), níveis de peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NTproBNP) (determinados simultaneamente com a ecocardiografia).

Ecocardiografia

A ecocardiografia foi realizada após o tratamento médico adequado, dentro de 24 horas após a alta utilizando o sistema de ultrassom Vivid 7 (General Electric, Milwaukee, WI). As medidas bidimensional e em modo-M foram realizadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia, de maneira articulada com a Associação Europeia de Ecocardiografia²¹. O mecanismo de regurgitação mitral (RM) foi identificado por meio do uso de ecocardiografia transtorácica e/ou transesofágica²². A gravidade da RM foi avaliada a partir das visões apicais utilizando o método de convergência proximal; a RM grave foi considerada se a área do orifício regurgitante era ≥ 40 mm² e o volume regurgitante era ≥ 60 ml/batimento²³. Os padrões de fluxo transmitrais foram registrados com janelas de plano apical quatro câmaras com um volume de amostra de Doppler pulsátil de 3 a 5 mm inserido entre as extremidades da valva mitral. As velocidades máximas de E e as ondas do fluxo transmitral diastólico final (A) foram medidos durante a apneia expiratória final e a relação E/A calculada²⁴; as velocidades foram registradas por cinco ciclos cardíacos consecutivos e a média dos resultados foi determinada. O índice do miocárdio global (GMI) foi determinado utilizando intervalos de Doppler medidos com base nos traçados do Doppler para o fluxo mitral e de saída de VE, como a soma do tempo de contração isovolumétrica e tempo de relaxamento isovolumétrico dividido pelo tempo de ejeção²⁵.

O programa de Doppler tecidual foi ajustado no modo de Doppler de onda pulsátil. O movimento do anel mitral foi registrado na visão apical quatro câmaras com uma taxa de *frames* de 80 a 140 frames por segundo. Um volume de amostra de 4 a 5 mm foi posicionado sequencialmente nas bordas lateral e septal do anel mitral. Os valores de E' e S' de pico foram registrados para cinco ciclos cardíacos consecutivos durante a apneia expiratória final, e os resultados foram determinados em média. As relações E/E' e $E/(E' \times S')$ foram calculadas utilizando a média das velocidades septal e lateral do anel mitral (Figura 1)^{19,24}. O padrão de enchimento de VE restritivo foi definido de acordo com as orientações vigentes²⁴. Todas as medidas foram realizadas por um ecocardiografista experiente.

Resultado clínico

O principal evento consistia na FA de início recente. Estabelecemos a ocorrência de FA somente quando um médico confirmou o diagnóstico, analisando um eletrocardiograma. Não avaliamos a duração da FA e não fizemos nenhuma distinção entre FA paroxística, persistente ou permanente.

Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão (SD) para variáveis contínuas e proporções para variáveis categóricas. Os valores médios das variáveis contínuas

foram comparados por duas amostras independentes de testes "t", e as diferenças na prevalência entre os grupos foram comparadas por meio de análises Qui-quadradas. A análise de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) foi utilizada para determinar valores de corte ótimos de variáveis contínuas para a previsão de FA de início recente. A análise de sobrevivência foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. A relação dos parâmetros para o desenvolvimento de nova FA foi avaliada com um modelo de risco proporcional de Cox. Para testar o preditor independente de FA de início recente, a relação $E/(E' \times S')$ foi inserida em um modelo multivariado de Cox, que também incluía como covariáveis todas as variáveis significativas por análise univariada associadas com a FA de início recente. Todas as análises foram realizadas com o software estatístico SPSS (versão 15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois) e um valor de $p < 0,05$ foi considerado para a significância estatística. Este trabalho foi financiado pela CNCIS-UEFISCU, número do projeto PN II/RU, código PD 526/2010.

Resultados

O presente estudo incluiu 113 pacientes consecutivos hospitalizados (a idade média foi de 61 ± 12 anos; 54 mulheres), com IC em ritmo sinusal. Havia variáveis clínicas disponíveis para todos os pacientes. A média da FEVE foi de $41 \pm 15\%$, 77 pacientes tinham IC com FEVE reduzida (68,1%) e 36 pacientes apresentavam IC com FEVE normal (31,9%). Os dados clínicos basais e os dados ecocardiográficos foram resumidos na tabela 1. As velocidades de anel mitral de TDI foram registráveis nos dois locais em todos os 113 pacientes. Após um seguimento médio de $35,7 \pm 11,2$ meses, a FA de início recente foi desenvolvida em 33 pacientes (29,2%). Em comparação com pacientes que não desenvolveram uma FA recente, os pacientes que desenvolveram FA de início recente apresentaram níveis de NTproBNP significativamente mais elevados e pressões sistólicas da artéria pulmonar, maiores volumes do átrio esquerdo (AE) e de VE, menor FEVE, valores mais elevados para E, E/A, E/E' e GMI, menores velocidades de E' e S', maior incidência de RM grave. Além disso, não houve diferença com relação à distribuição de idade, sexo, etiologia, frequência cardíaca, pressão arterial média, índice de massa corporal, classe de NYHA, medicação (considerando betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina/antagonista do receptor de angiotensina e diuréticos) e tempo de desaceleração de E.

A figura 2 mostra as curvas ROC para a predição de FA de início recente. As áreas sob as curvas de ROC (AUC) são exibidas para os parâmetros de TDI analisados [relação $E/(E' \times S')$, E/E' , S' , E'] e volume do átrio esquerdo indexado (VAEI). O índice $E/(E' \times S')$ foi um preditor significativo de FA de início recente (AUC = 0,83, IC de 95% = 0,74 - 0,92, $p < 0,001$). A relação de E/E' basal, S' e VAEI também foram significativos para prever a FA de início recente (AUC = 0,77, IC de 95% = 0,68 - 0,86, $p < 0,001$; AUC = 0,76, IC de 95% = 0,67 - 0,85, $p < 0,001$, e AUC = 0,68, IC de 95% = 0,57 - 0,79, $p = 0,002$, respectivamente), ao passo que a onda E' foi individualmente um preditor

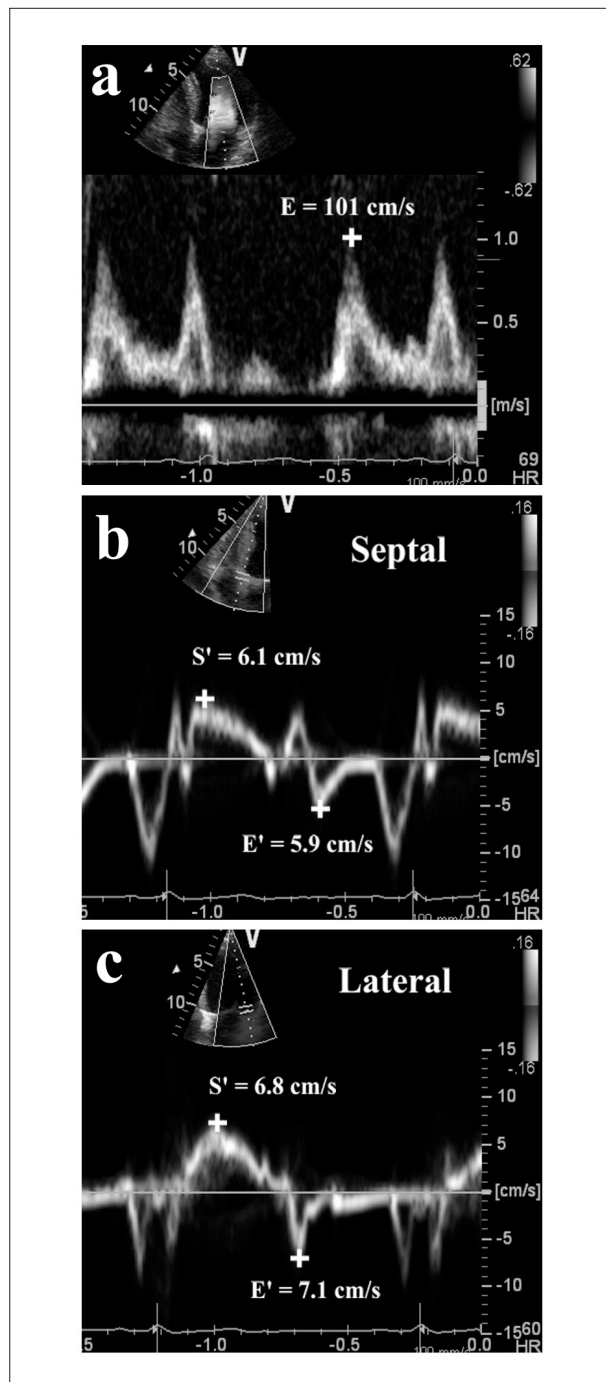


Fig. 1 – Medidas no leito da velocidade de fluxo transmitral inicial de pico (E) do Doppler espectral (a) e das velocidades diastólicas iniciais de pico (E') do Doppler espectral tecidual, respectivamente, das velocidades sistólicas de pico (S'), nas margens septal (b) e lateral (c) do anel mitral. As relações $E/(E' \times S')$ e E/E' foram calculadas (2,4 e 15,5, respectivamente). Foi utilizada a média das velocidades das margens septal e lateral do anel mitral.

significativo (AUC = 0,61, IC de 95% = 0,51 – 0,71, $p = 0,056$). Uma comparação estatística das curvas de ROC demonstra diferenças significativas entre $E/(E' \times S')$ e E/E' ($p = 0,005$), entre $E/(E' \times S')$ e S' ($p = 0,002$), e entre $E/(E' \times S')$ e VAEI ($p < 0,001$),

respectivamente. O valor de corte ótimo para a relação $E/(E' \times S')$ para prever FA de início recente foi de 2,2 com sensibilidade de 88% e especificidade de 77%.

Havia 64 pacientes (56,6%) com $E/(E' \times S') = 2,2$ e 49 (43,4%) com $E/(E' \times S') > 2,2$. A média de $E/(E' \times S')$ foi

Tabela 1 – Características basais do grupo de estudo

Variáveis	Coorte total (n = 113)	Sem FA (n = 80)	FA de início recente (n = 33)	p
Características Clínicas				
Idade, anos	61 ± 12	60 ± 13	64 ± 10	NS
Sexo masculino, n (%)	59 (52)	41 (51)	18 (54)	NS
Índice de massa corporal, kg/m ²	27 ± 4,9	26 ± 5,6	29 ± 3,2	NS
Frequência cardíaca, batimentos/min	77 ± 16	75 ± 19	81 ± 9	NS
Pressão arterial média, mmHg	95 ± 14	94 ± 15	98 ± 11	NS
Doença arterial coronariana, n (%)	74 (65)	52 (65)	22 (67)	NS
Miocardopatia não isquêmica, n (%)	29 (26)	21 (26)	8 (23)	NS
Hipertensão arterial sistêmica, n (%),	10 (9)	7 (9)	3 (9)	NS
Classe Funcional da NYHA, n	2,57 ± 0,71	2,51 ± 0,67	2,92 ± 0,81	NS
NTproBNP, pg/ml	3.049 ± 2.835	2.297 ± 1.979	4.897 ± 4.408	0,001
Terapia na Admissão				
Betabloqueador, n (%)	100 (88)	71 (89)	29 (87)	NS
IECA/antagonista do receptor de angiotensina, n (%)	108 (95)	77 (96)	31 (94)	NS
Diuréticos, n (%)	84 (74)	59 (73)	25 (76)	NS
Digoxina, n (%)	28 (25)	22 (27)	6 (18)	0,01
Nitratos, n (%)	75 (58)	56 (70)	19 (58)	0,03
Índices ecocardiográficos				
Volume diastólico final indexado de VE, ml/m ²	101 ± 32	96 ± 30	112 ± 35	0,008
Volume sistólico final indexado de VE, ml/m ²	57 ± 18	55 ± 26	68 ± 30	0,01
Fração de ejeção do VE, %	44 ± 14	43 ± 14	36 ± 13	0,02
Volume do átrio esquerdo, ml	75±27	88±44	105 ± 39	0,03
Volume do átrio esquerdo indexado, ml/m ²	37±15	34±14	44 ± 18	0,01
Pressão sistólica da artéria pulmonar, mmHg	34 ± 9	38 ± 13	45 ± 16	0,04
Índice global do miocárdio	0,54 ± 0,37	0,58 ± 0,37	0,73 ± 0,41	0,01
Regurgitação mitral severa, n (%)	15 (13)	7 (9)	8 (24)	0,001
Tempo de desaceleração de E, ms	169 ± 71	177 ± 74	150 ± 67	NS
E, cm/s	85 ± 27	80 ± 25	92 ± 26	0,001
Relação E/A	1,22 ± 0,79	1,05 ± 0,64	1,63 ± 1,09	0,002
E', cm/s	7,2 ± 2,7	7,56 ± 2,97	6,24 ± 1,75	0,04
S', cm/s	5,6 ± 2,6	6,1 ± 2,77	4,76 ± 1,28	0,02
Relação E/E'	11,8 ± 4,4	10,5 ± 4,2	14,7 ± 4,49	<0,001
Relação E/(E' × S')	2,12 ± 1,29	1,72 ± 1,34	3,09 ± 1,12	<0,001

Os dados são apresentados como a média ± desvio padrão para variáveis contínuas e o número (proporção) para variáveis categóricas FA - Fibrilação atrial; A - velocidade de fluxo transmitral final; IECA - inibidor da enzima conversora da angiotensina; E - velocidade de fluxo transmitral diastólico; E' - velocidade diastólica inicial no anel mitral; VE - ventrículo esquerdo; NTproBNP - peptídeo natriurético cerebral N-terminal; NYHA - Associação Cardiológica de Nova York; S' - velocidade sistólica do anel mitral.

Artigo Original

de $3,34 \pm 0,98$ no grupo de pacientes com $E/(E' \times S') > 2,2$, enquanto foi de $1,19 \pm 0,47$ no restante ($p < 0,001$). Os pacientes com $E/(E' \times S') > 2,2$ apresentaram níveis de NTproBNP no plasma significativamente maiores (5.379 ± 4.910 vs. 1.265 ± 1.009 pg/ml, $p < 0,001$), e maiores volumes de AE e diastólicos finais de VE (108 ± 50 vs. 79 ± 33 ml, $p = 0,001$, e 116 ± 36 vs. 91 ± 29 ml/m², $p < 0,001$, respectivamente), FEVE menor ($34,8 \pm 13,2$ vs. $46,2 \pm 13,3$, $p = 0,002$) e maior incidência de RM grave [9 (18,3 %) vs. 6 (9,3%), $p = 0,01$]. A incidência de FA de início recente foi significativamente maior no grupo de pacientes com $E/(E' \times S') > 2,2$ que no grupo com $E/(E' \times S') \leq 2,2$ [29 (59,1%) vs. 4 (6,2%), $p < 0,001$]. A figura 3 mostra as curvas de Kaplan-Meier FA livres de eventos para pacientes com $E/(E' \times S') \leq 2,2$ e $> 2,2$. Durante o período de seguimento, a morte cardíaca ocorreu em 18 pacientes (16%); foi relatada FA de início recente antes da morte cardíaca em 14 desses pacientes. No outro grupo de quatro pacientes, a morte cardíaca ocorreu entre 28 e 41 meses após a ecocardiografia basal. A morte não cardíaca

não foi significativamente diferente no grupo de pacientes sem FA comparado ao grupo com a FA de início recente [3 (3,75%) vs. 1 (3,03%), $p = 0,16$]. Esses pacientes foram verificados quando realizamos a análise de FA.

A tabela 2 mostra as variáveis que previram a FA de início recente na análise univariada e regressão de Cox. Os níveis de NTproBNP, MR grave, FEVE, VAE, VAEI, E/A, S', E', E/E', E/(E' × S'), FEVE ≤ 40% combinados com E/E' > 15, e o padrão restritivo emergiram como preditores da FA nos pacientes do estudo. Sexo, idade, classe na NYHA, frequência cardíaca, pressão arterial média, doença arterial coronariana, volume diastólico final e sistólico final indexado, pressão sistólica da artéria pulmonar, GMI, E e tempo de desaceleração de E, betabloqueador, inibidor da enzima conversora da angiotensina/antagonista do receptor de angiotensina ou diuréticos não foram associados de forma significativa com a FA de início recente na análise univariada.

Depois disso, todas as variáveis que previram a FA de início recente na análise univariada foram inseridas em

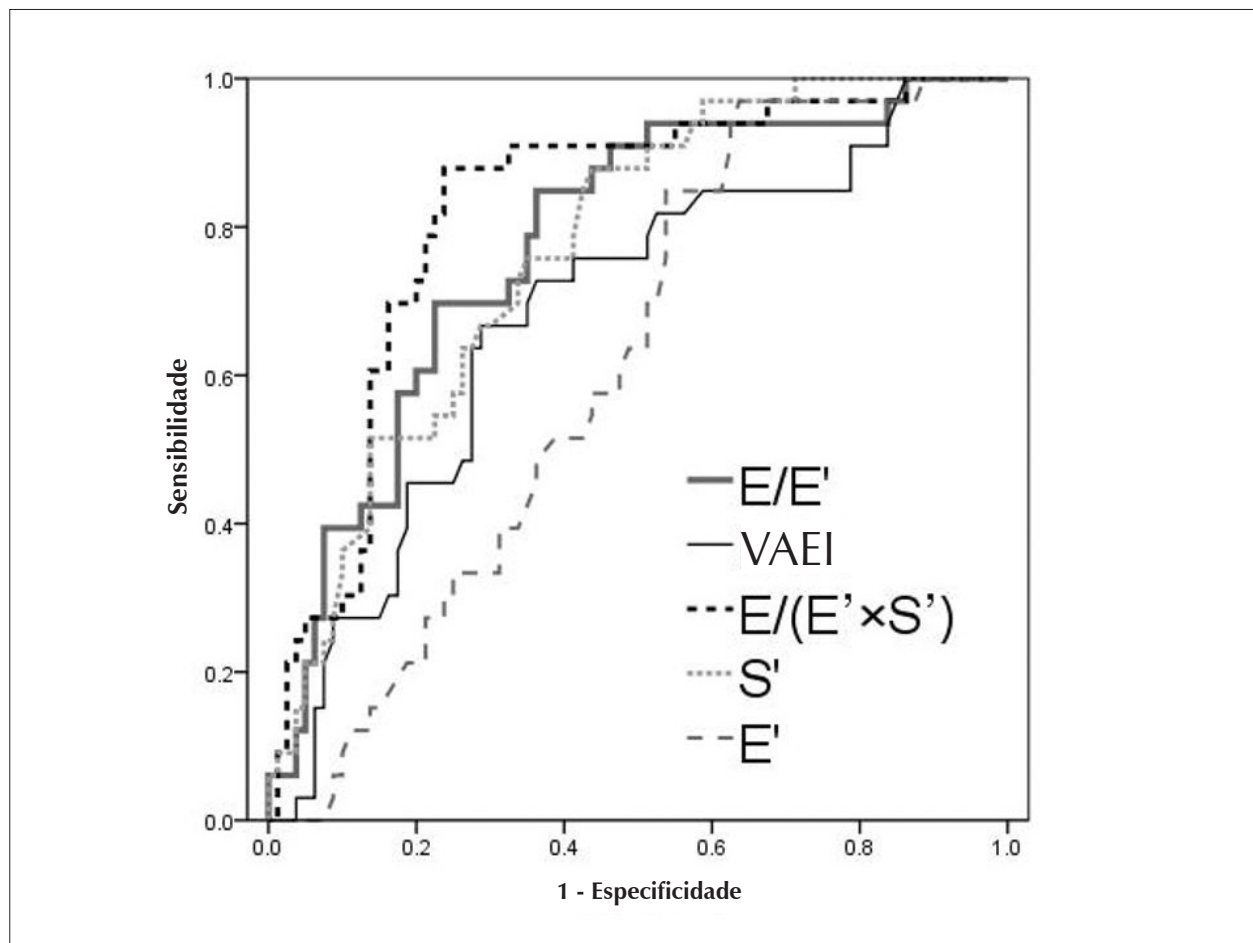


Fig. 2 – As curvas Receiver operating characteristic (ROC) para $E/(E' \times S')$, E/E' , S' e E' para predição da fibrilação atrial de início recente em pacientes com insuficiência cardíaca. A área sob a curva ROC (AUC) foi de 0,83 (IC de 95% = 0,74–0,92, $p < 0,001$) para $E/(E' \times S')$, 0,77 (IC de 95% = 0,68–0,86, $p < 0,001$) para a relação E/E' , 0,76 (IC de 95% = 0,67–0,85, $p < 0,001$) para S' , 0,68 (IC de 95% = 0,57–0,79, $p = 0,002$) para VAEI, e 0,61 (IC de 95% = 0,51–0,71, $p = 0,056$) para E' . IC - intervalo de confiança; E - velocidade transmitral diastólica inicial de pico; E' - velocidade diastólica inicial de pico no anel mitral; VAEI - volume do átrio esquerdo indexado; S' - velocidade sistólica de pico no anel mitral.

Tabela 2 – Variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas associadas com a fibrilação atrial de início recente na análise univariada e multivariada de Cox

Variáveis	RR Univariada (IC de 95%)	Valor de p	RR Multivariada (IC de 95%)	Valor de p
Níveis de NTproBNP	1,04 (1,01 - 1,07)	0,001	1,01 (0,97 - 1,05)	0,43
Regurgitação mitral severa	1,03 (1,01 - 1,05)	0,003	0,97 (0,86 - 1,08)	0,48
FEVE	0,97 (0,94 - 1,00)	0,018	0,99 (0,95 - 1,04)	0,84
Volume do átrio esquerdo	1,01 (1,00 - 1,02)	0,03	0,95 (0,91 - 0,99)	0,70
Volume do átrio esquerdo indexado	1,04 (1,00 - 1,08)	0,02	0,98 (0,92 - 1,05)	0,61
Relação E/A	1,78 (1,31 - 2,42)	0,001	1,27 (0,75 - 2,13)	0,36
Velocidade de S'	0,58 (0,45 - 0,76)	0,008	1,01 (0,97 - 1,04)	0,66
Velocidade de E'	0,77 (0,64 - 0,93)	0,01	0,96 (0,71 - 1,29)	0,30
Padrão restritivo	2,06 (1,08 - 4,05)	0,029	0,80 (0,30 - 2,08)	0,65
Relação E/E'	1,26 (1,13 - 1,29)	<0,001	1,09 (0,91 - 1,29)	0,35
Relação E/(E' × S')	2,46 (1,87 - 3,23)	<0,001	2,26 (1,25 - 4,09)	0,007
FEVE ≤ 40% e E/E' > 15	2,21 (1,13 - 5,43)	0,009	0,30 (0,08 - 1,12)	0,08

A - velocidade transmitral diastólica final, IC - intervalo de confiança; E - velocidade transmitral diastólica inicial; E' - velocidade diastólica do anel mitral; RR - relação de risco; VE - ventrículo esquerdo; FEVE - fração de ejeção do VE; S' - velocidade sistólica do anel mitral; NTproBNP - peptídeo natriurético cerebral N-terminal.

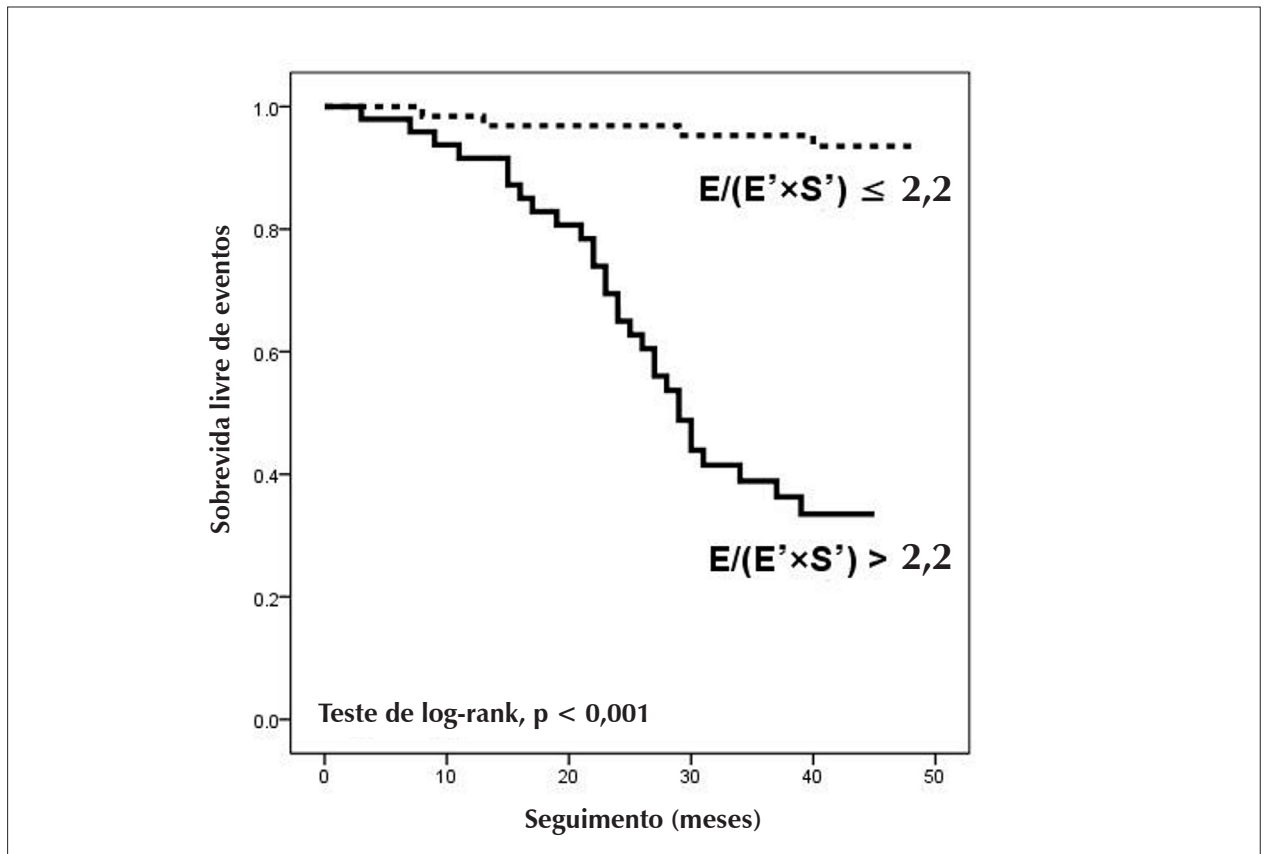


Fig. 3 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de eventos de fibrilação atrial nos 113 pacientes com insuficiência cardíaca de acordo com a relação $E/(E' \times S')$ abaixo e a 2.2. E - velocidade transmitral diastólica inicial de pico; E' - velocidade diastólica inicial de pico no anel mitral; S' - velocidade sistólica de pico no anel mitral acima.

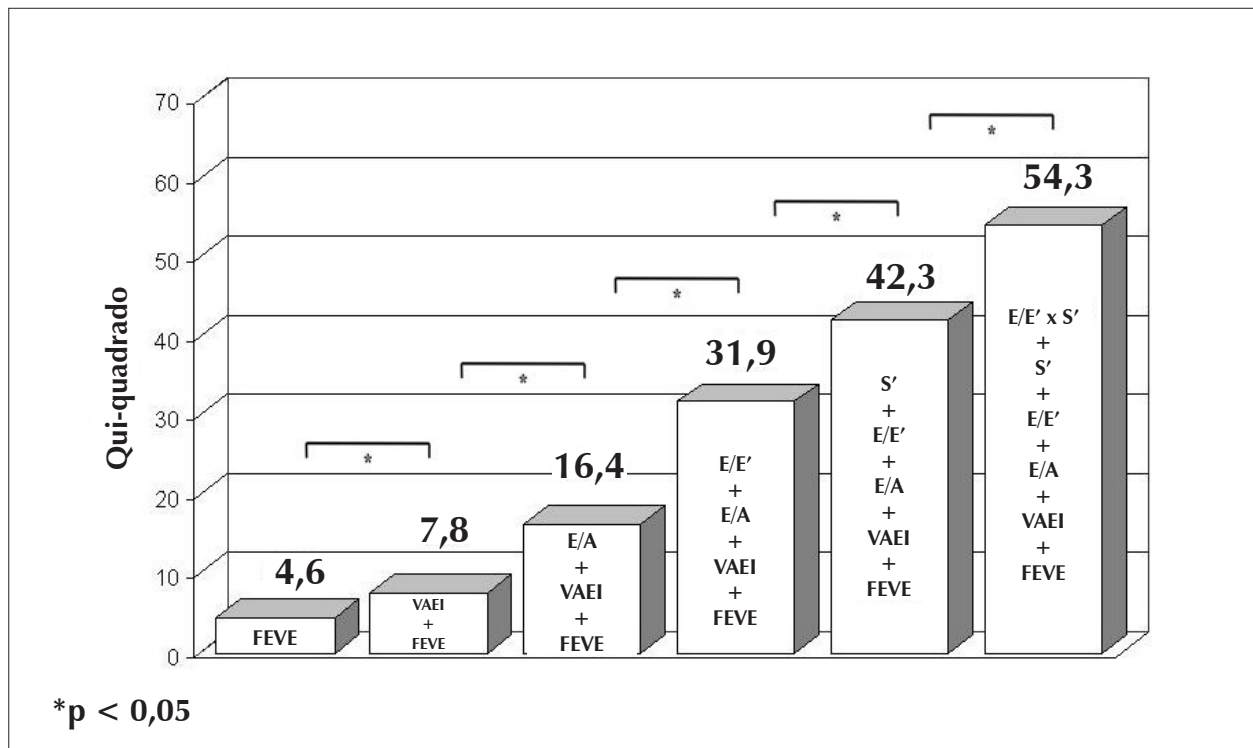


Fig. 4 – Valor prognóstico dos parâmetros ecocardiográficos. Valor prognóstico incremental dos fatores de risco [fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), volume do átrio esquerdo indexado (VAEI), relação entre a velocidade de fluxo transmitral inicial e a final (E/A), relação entre o fluxo transmitral inicial e a velocidade diastólica inicial no anel mitral (E/E'), e a relação entre a velocidade sistólica no anel mitral (S') e E/(E' x S')] pelo modelo de risco proporcional de Cox apresentado como um valor qui-quadrado global. O acréscimo do índice de E/(E' x S') resultou em uma melhora significativa incremental no valor preditivo da FEVE, VAEI, E/A, relação de E/E' e onda S'.

uma análise multivariada e regressão de Cox. Essa análise identificou a relação E/(E' x S') como o único preditor independente de FA (RR = 2,26, IC de 95% = 1,25 - 4,09, p = 0,007) na população estudada.

O benefício adicional da relação E/(E' x S') para prever a FA de início recente é demonstrado na figura 4. Com relação ao valor de incremento, S' oferece um benefício adicional (p = 0,003) sobre os parâmetros convencionais (FEVE, VAEI, E/A e E/E'). No entanto, a adição de E/(E' x S') melhorou sensivelmente a utilidade prognóstica do modelo que continha FEVE, VAEI, E/A, E/E' e S' (p = 0,001). Incluímos nesse modelo apenas os parâmetros ecocardiográficos tradicionais, e não todas as variáveis que previram a FA de início recente na análise univariada.

Para determinar se esse efeito foi devido à função sistólica anormal do VE, analisamos os pacientes com função sistólica do VE preservada (FEVE ≥ 50%) e aqueles com função sistólica do VE reduzida (FEVE < 50%) separadamente. Em pacientes com FEVE < 50%, o subgrupo com E/(E' x S') ≤ 2,2 (n = 35) comparado com o subgrupo com E/(E' x S') > 2,2 (n = 42) apresentou uma taxa de sobrevida livre de eventos significativamente melhor (91,4 % vs. 42,8%, p < 0,001). O benefício foi mais proeminente em pacientes com FEVE ≥ 50%. Os pacientes com E/(E' x S') ≤ 2,2 (n = 29) e os pacientes com E/(E' x S') > 2,2 (n = 7) demonstraram uma

taxa de sobrevida livre de eventos de 96,5% e 28,5%, respectivamente (p < 0,001). As Curvas de Kaplan-Meier para a condição livre de eventos de FA nos dois grupos são exibidas na figura 5.

Discussão

Dentro de nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo a investigar o valor de um novo índice derivado do Doppler tecidual, E/(E' x S'), na predição do desenvolvimento futuro da FA. Esse parâmetro é útil para prever a FA em pacientes com IC em ritmo sinusal, de forma independente da FEVE. A relação E/(E' x S') foi o preditor mais forte da FA com início recente, quando comparado com vários outros parâmetros ecocardiográficos (parâmetros convencionais e de TDI), variáveis clínicas e níveis de NTproBNP no plasma.

A FA é a arritmia mais comum na população em geral^{1,2}. O aparecimento da FA em pacientes com IC está em geral associado com a alta ocorrência de complicações cardiovasculares^{2,4-7}. Em um grande coorte de pacientes do Estudo Cardíaco Framingham, no primeiro diagnóstico de IC, 20% dos pacientes desenvolveram tardiamente uma nova FA, após cerca de quatro anos². Em nosso estudo, a incidência de FA de início recente na IC ainda era alta, mesmo durante um tratamento clínico ótimo, e ocorreu em 29,2% dos pacientes após um seguimento médio de

35,7 ± 11,2 meses. Para permitir a prevenção da FA, a estratificação de risco com base em grandes estudos observacionais vem demonstrando que vários parâmetros são associados com a FA⁸⁻¹⁸.

Os fatores de risco cardiovasculares convencionais previram FA incidente com razoável precisão¹⁸. Um recente subestudo do ensaio da Investigação de Seguimento de Fibrilação Atrial do Controle do Ritmo (AFFIRM) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na classe funcional na NYHA entre os pacientes com IC que eram capazes de manter o ritmo sinusal durante todo o ensaio com relação àqueles que não a mantinham⁵. A incidência de FA é aumentada com a gravidade da FA³. Em nosso estudo, a classe funcional da NYHA foi um preditor significativo da FA em uma análise univariada, mas foi eliminada na análise multivariada.

A doença arterial coronariana foi altamente predominante na presente série e não se pode descartar a ocorrência de eventos isquêmicos que contribuíram para a FA de início recente. Quando a doença arterial coronariana causa hibernação miocárdica regional, a velocidade de E' cai^{17,26} e vem sendo demonstrado a sua nova subida após a intervenção coronariana percutânea²⁶. Nesses pacientes, a relação E/E' aumenta e a de S' diminui devido às mudanças regionais no miocárdio, frequentemente causadas pela doença coronariana subclínica^{17,26}. Em nosso estudo, a presença da doença arterial coronariana não foi um preditor independente de FA de início recente na análise univariada.

Há sugestão de que os biomarcadores que refletem processos fisiopatológicos comuns podem realizar uma melhor estratificação de riscos^{7,9,10,18}. Um NT-proBNP elevado no segmento basal foi associado com o futuro desenvolvimento da FA, conforme recentemente relatado⁹. Smith e cols.¹⁸ demonstraram que os peptídeos natriuréticos, mas não outros biomarcadores, aumentam a distinção de FA de início recente. Os peptídeos natriuréticos elevados parecem identificar os pacientes com risco aumentado de FA paroxística em pacientes hipertensos¹⁵ ou após revascularização miocárdica de artéria coronariana isolada¹⁰. A análise univariada de nossos dados apoia a observação de que o NTproBNP tem valor prognóstico, mas de maneira diferente do que se observa na literatura, o NTproBNP não foi um preditor na regressão multivariada de Cox.

Vários estudos anteriores com exame de imagens ecocardiográficas vêm sugerindo que um volume maior do AE está associado com um risco maior de FA em pacientes com relaxamento do VE⁸, em pacientes idosos^{11,13}, ou em pacientes não selecionados¹⁴. Átrios aumentados são mais bem correlacionados com a tensão de parede por causa da elevação crônica das pressões de enchimento ventricular e refletem o processo de remodelamento, representando um substituto quantificável do substrato arritmogênico. A variação de miócitos crônica aumenta a matriz intercelular, a produção de colágeno e a fibrose, mediada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona²⁷. Alguns autores demonstraram o valor de incremento da função diastólica

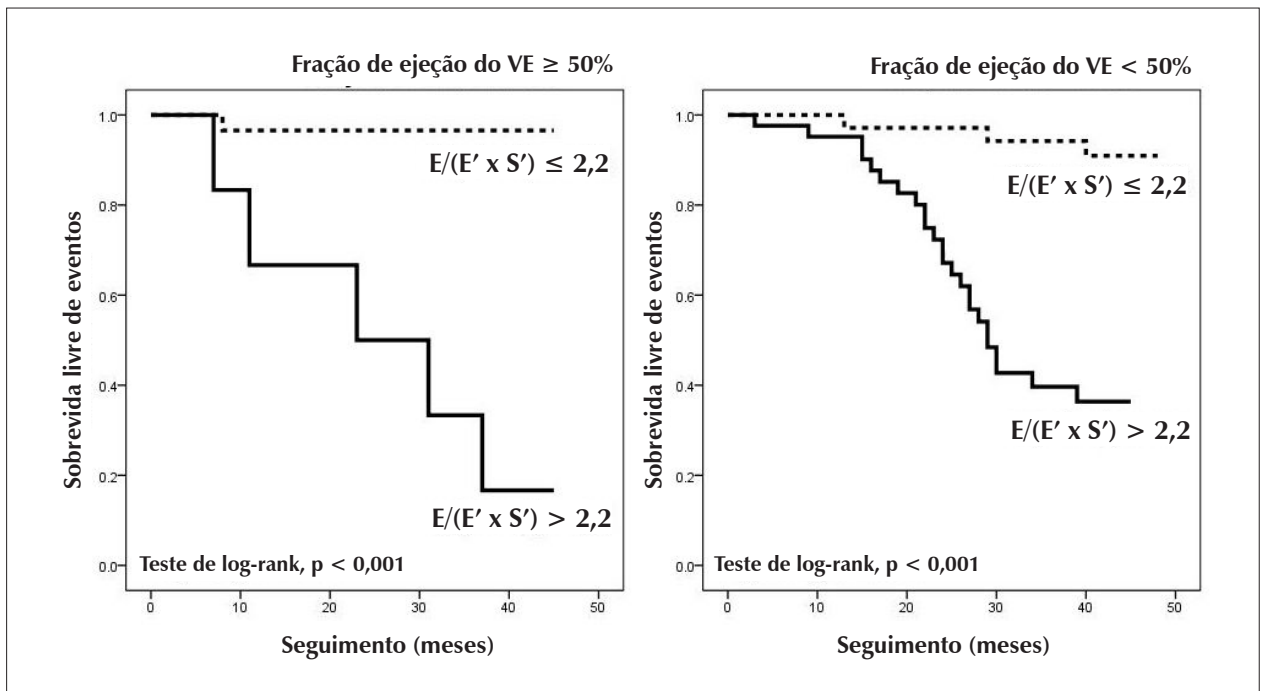


Fig. 5 – Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de eventos de fibrilação atrial em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (a) preservada e com fração de ejeção (b) reduzida, de acordo com a relação $E/(E' \times S')$ abaixo e 2,2. E - velocidade transmitral diastólica inicial de pico; E' - velocidade diastólica inicial de pico no anel mitral; VE - ventrículo esquerdo; S' - velocidade sistólica de pico no anel mitral acima.

(avaliada com o tempo de desaceleração de E, E/A, e o volume do AE) para os fatores de risco clínicos funcionando como um preditor independente de FA^{11,12}. Esses parâmetros são influenciados pela condição volêmica, pressão do AE, idade e relaxamento miocárdico, e estão associados com as limitações reconhecidas²⁴. Em nosso estudo, a FEVE, E/A, volume do AE, VAEI, padrão restritivo, RM grave, preditores do resultado da análise univariada, foram eliminados na análise multivariada.

O TDI é uma técnica relativamente nova disponível em equipamentos ecocardiográficos de diversos fabricantes, que pode detectar a disfunção de VE longitudinal subclínica²⁸. Uma pressão de enchimento de VE aumentada está relacionada com o aumento do AE e com o futuro desenvolvimento da FA²⁷. Uma estimativa confiável da pressão de enchimento do VE é a informação mais útil da avaliação ecocardiográfica da diástole. Conceitualmente, é muito difícil separar o relaxamento da contração, e é melhor considerá-los juntos como parte de um ciclo contínuo, sendo que as alterações sistólica e diastólica têm uma contribuição variável com um VE deficiente²⁹. Alguns autores consideram que a função sistólica é, de fato, um dos determinantes mais importantes da função diastólica²⁸⁻³⁰. A relação E/E' vem sendo proposta como o melhor parâmetro individual do Doppler na predição de FA¹⁵⁻¹⁷. A disfunção ventricular assintomática frequentemente precede a IC ou a FA¹⁸. Hirata e cols.³¹ demonstraram que um parâmetro combinando o índice diastólico (E/E') com a FEVE (um parâmetro que explora a função sistólica) prevê os resultados em pacientes com IC (FEVE \leq 40% e E/E' $>$ 15). Em um estudo anterior, demonstramos que um novo índice, E/(E' \times S'), é útil para avaliar a pressão de enchimento do VE, a despeito da FEVE¹⁹. Neste estudo, E/(E' \times S') foi o melhor preditor da pressão diastólica final no VE em uma população heterogênea de cardiopatas, e se estava mais intimamente relacionado com a pressão de enchimento do VE que E/E', E', S' ou E. Com relação à FA de início recente, E/(E' \times S') foi o único preditor independente na análise multivariada no presente estudo. Esse novo parâmetro associa um índice de função diastólica (E/E') e um marcador que explora o desempenho sistólico do VE (S') e, portanto, poderia fornecer informações complementares no que se refere a cada componente considerado individualmente. A superioridade da relação E/(E' \times S') com relação ao índice combinado de Hirata pode ser atribuída à capacidade de S' reduzida para identificar a disfunção do VE em indivíduos com FEVE²⁸ normal. O TDI não exige o traçado de contornos endocárdicos, ao

contrário dos volumes do VE e FEVE. Com relação ao desenvolvimento futuro da FA, o complexo índice E/(E' \times S') oferece um benefício adicional comparado aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais (FEVE, VAEI, E/A, S' e E/E').

Nossos resultados devem ser considerados no contexto de várias limitações. O número de pacientes neste estudo foi relativamente pequeno; no entanto, fomos capazes de chegar a algumas observações importantes. Optamos por não utilizar parâmetros mais sofisticados associados ao Doppler, tais como curvas venocapilares, o intervalo entre o início do fluxo mitral e a velocidade diastólica inicial no anel (T_{E-E'}) e o fluxo mitral durante a manobra de Valsalva. Esses parâmetros de Doppler são difíceis de registrar e, dessa forma, não são adequados à prática diária. Limitamos as medições de TDI a dois locais (margens septal e lateral do anel mitral) e não examinamos as velocidades anterior e posterior que pudessem ter fornecido informações adicionais. Nosso estudo é um estudo unicêntrico e sua reprodução em outros centros ou por estudos multicêntricos colocaria em evidência a sua validade.

Em conclusão, nesse grupo de pacientes com IC em ritmo sinusal, o novo índice derivado do Doppler tecidual, E/(E' \times S'), parece ser um bom preditor de longo prazo independente da FA de início recente. A relação E/(E' \times S') $>$ 2,2 pode ser uma ferramenta simples e eficaz para avaliar pacientes de alto risco no que se refere ao desenvolvimento futuro da FA de início recente, de forma independente da FEVE.

Agradecimentos

Este trabalho foi financiado pela CNCSIS-UEFISCU, número do projeto PN II / code RU PD 526/2010.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por CNCSIS - UEFISCU Projeto número PN II/ RU código PD 526/2010.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Pós-doutorado de Cristian Mornos pelo Institute of Cardiovascular Diseases and "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, România.

Referências

1. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, Mascette AM, Albert CM, Alonso A, et al. Prevention of atrial fibrillation: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *Circulation*. 2009;119(4):606-18.
2. Wang TJ, Larson MC, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107(23):2920-5.
3. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121(3 Pt 1):951-7.
4. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1303-8.
5. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, et al. Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation: results of the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Functional Status Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(10):1891-9.

6. Parkash R, Maisel WH, Toca FM, Stevenson WG. Atrial fibrillation in heart failure: High mortality risk even if ventricular function is preserved. *Am Heart J*. 2005;150(4):701-6.
7. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 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. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(15):e1-90.
8. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients \geq 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol*. 2004;93(1):54-8.
9. Asselbergs FW, van den Berg MP, Bakker SJ, Signorovitch JE, Hillige HL, van Gilst WH, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels predict newly detected atrial fibrillation in a population-based cohort. *Neth Heart J*. 2008;16(3):73-8.
10. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Rae D, McNeilly JD, Gibson G, et al. Use of preoperative natriuretic peptides and echocardiographic parameters in predicting new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a prospective comparative study. *Am Heart J*. 2009;158(2):244-51.
11. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44.
12. Jons C, Joergensen RM, Hassager C, Gang UJ, Dixen U, Johannesen A, et al. Diastolic dysfunction predicts new-onset atrial fibrillation and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular systolic function: a CARISMA substudy. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(7):602-7.
13. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467-75.
14. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, et al. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2010;105(11):1635-9.
15. Badran HM, Eid MA, Michael A. Doppler-derived indexes and B-type natriuretic peptide in prediction of paroxysmal atrial fibrillation in essential hypertension: a prospective study. *Echocardiography*. 2007;24(9)
16. Li C, Ding X, Zhang J, Zhou C, Chen Y, Rao L. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? *Echocardiography*. 2010;27(6):630-6.
17. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J*. 2010;31(6):747-52.
18. Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(21):1712-9.
19. Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, Ionac A, Maximov D, Petrescu L, et al. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol*. 2009;136(2):120-9.
20. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539-50.
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79-108.
22. Otto CM. Valvular regurgitation: diagnosis, quantitation and clinical approach. In: Otto CM, ed. *Textbook of clinical echocardiography*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000. p. 265-300.
23. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
24. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165-93.
25. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-66.
26. Diller GP, Wasan BS, Thom SA, Foale RA, Hughes AD, Francis DP, et al. Evidence of improved regional myocardial function in patients with chronic stable angina and apparent normal ventricular function—a tissue Doppler study before and after percutaneous coronary intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):177-82.
27. Boixel C, Fontaine V, Rücker-Martin C, Milliez P, Louedec L, Michel JB, et al. Fibrosis of the left atria during progression of heart failure is associated with increased matrix metalloproteinases in the rat. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(2):336-44.
28. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(5):820-8.
29. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JWH, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*. 2002;87(2):121-5.
30. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SWL. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105(10):1195-201.
31. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, Kita R, Hirose M, Sakanoue Y, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2009;103(9):1275-9.