

## Doppler Tecidual como Índice Prognóstico em Longo Prazo na Disfunção Sistólica do Ventrículo Esquerdo

*Tissue Doppler Imaging as a Long-Term Prognostic Index in Left Ventricular Systolic Dysfunction*

Roberto Magalhães Saraiva, Rita de Cássia Castelli da Rocha, Adriana Ferraz Martins, Dario Marins Duarte, Renata da Silva Peixoto, Simone Henriques de Castro, Carla Tavares Gallicchio, Andréa Lúcia de Araújo, Sérgio Emanuel Kaiser  
Total Care, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Parâmetros derivados do Doppler tecidual correlacionam-se com a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE) e podem servir como índice prognóstico na insuficiência cardíaca.

**Objetivo:** Determinar se parâmetros do Doppler tecidual podem predizer eventos em longo prazo em pacientes ambulatoriais com disfunção sistólica do VE.

**Métodos:** Estudo retrospectivo envolvendo 73 pacientes ( $60,9 \pm 12,1$  anos) que realizaram ecocardiograma Doppler entre março de 2001 e maio de 2004. O evento primário pesquisado foi morte ou hospitalização por piora da insuficiência cardíaca.

**Resultados:** O período de seguimento médio foi de  $1.367 \pm 665$  dias. Após análise logística multivariada “stepwise” incluindo os parâmetros ecocardiográficos, a razão entre as velocidades máximas de enchimento do VE e miocárdica no início da diástole (razão E/E’;  $p=0,0007$ ) e a fração de ejeção do VE (FE;  $p=0,01$ ) permaneceram como preditores do evento primário. Os pontos de corte ótimos para a previsão do evento primário para a razão E/E’ (AUC 0,77;  $p=0,0001$ ) e FE (AUC 0,68;  $p=0,006$ ) foram, respectivamente, 12,7% e 30%. Assim, pacientes com razão E/E’  $> 12,7$  (razão de risco=3,8,  $p=0,001$ ) ou FE  $< 30\%$  (razão de risco=2,3,  $p=0,03$ ) demonstravam pior prognóstico pela análise da curva de sobrevida. Importante salientar que 47% dos pacientes com FE acima do ponto de corte, mas razão E/E’ elevada, apresentaram eventos durante o período estudado.

**Conclusão:** Em pacientes ambulatoriais com disfunção sistólica do VE, a razão E/E’ é um importante e independente indicador prognóstico em longo prazo de morte ou hospitalização. Portanto, recomenda-se incluir a medida dessa variável na avaliação rotineira desses pacientes. (Arq Bras Cardiol 2008;91(2):85-92)

**Palavras-chave:** Prognóstico, ecocardiograma Doppler, baixo débito cardíaco, disfunção ventricular esquerda.

### Summary

**Background:** Tissue Doppler parameters correlate with left ventricular (LV) filling pressure and can be useful as prognostic indexes for patients with heart failure.

**Objective:** Determine whether tissue Doppler parameters can predict events during long term follow-up of outpatients with LV systolic dysfunction.

**Methods:** Retrospective study with 73 patients (aged  $60.9 \pm 12.1$  years) who underwent Doppler echocardiogram between March 2001 and May 2004. The primary endpoint studied was death or hospitalization due to heart failure worsening.

**Results:** The mean follow-up period was  $1,367 \pm 665$  days. After logistic stepwise multivariate analysis, including echocardiographic parameters, the ratio of maximal early diastolic filling wave velocity to maximal early diastolic myocardial velocity (E/E’ ratio;  $p=0.0007$ ), and LV ejection fraction (EF;  $p=0.01$ ) remained significant predictors of the primary outcome. The optimal cutoffs for primary endpoint prediction for E/E’ ratio (AUC 0.77;  $p=0.0001$ ) and EF (AUC 0.68,  $p=0.006$ ) were respectively 12.7 and 30%. Accordingly, patients with E/E’ ratio  $> 12.7$  (hazard ratio=3.8,  $p=0.001$ ) or EF  $< 30\%$  (hazard ratio=2.3,  $p=0.03$ ) had a poorer outcome by survival curve analysis. It is noteworthy that 47% of the patients with EF above the optimal cutoff point, but with high E/E’ ratio, presented events during follow-up.

**Conclusion:** E/E’ ratio is an important independent long-term prognostic index of death or hospitalization due to worsening heart failure in outpatients with LV systolic dysfunction. Therefore, we recommend the measurement of this variable in the routine evaluation of such patients. (Arq Bras Cardiol 2008;91(2):77-83)

**Key words:** Prognosis; echocardiography, Doppler; cardiac output, low; ventricular dysfunction, left.

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

Correspondência: Roberto Magalhães Saraiva •

Total Care - Rua Voluntários da Pátria, 445 sala 210 - 22270-000 - Botafogo - Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
E-mail: rsaraiva@cardiol.br

Artigo enviado em 13/12/07; revisado recebido em 04/02/08; aceito em 19/02/08.

### Introdução

Não obstante grandes avanços no manuseio da insuficiência cardíaca (IC) responsáveis por melhora substancial na sobrevida dos pacientes nos últimos 50 anos<sup>1</sup>, a morbidade e a mortalidade dessa síndrome permanecem elevadas<sup>1,2</sup>. Entretanto, os pacientes com IC podem ser agrupados em subgrupos com prognósticos distintos, definidos por parâmetros clínicos e laboratoriais. Além da fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo (VE)<sup>3,4</sup>, outras variáveis ecocardiográficas derivadas da interrogação do fluxo mitral pelo Doppler pulsátil foram capazes de prever eventos cardíacos em pacientes com IC<sup>4,6</sup>. No entanto, as velocidades do fluxo mitral são influenciadas por diversos fatores, tais como idade, frequência cardíaca, e pré-carga<sup>7</sup>. Além disso, novos índices ecocardiográficos obtidos ao Doppler tecidual têm se mostrado menos dependentes de pré-carga<sup>8-10</sup>. Paralelamente, em pacientes com IC sistólica, um índice derivado da análise do fluxo mitral e da velocidade miocárdica do anel mitral no início da diástole tem boa correlação com a pressão diastólica final do VE. Esse índice é a razão  $E/E'$  que é a razão entre as velocidades máximas de enchimento do VE e miocárdica do anel mitral, medidas no início da diástole<sup>11-13</sup>. A velocidade máxima do anel mitral durante a contração atrial ( $A'$ )<sup>14</sup> também possui boa correlação com a pressão diastólica final do VE. Isso permite o reconhecimento de pacientes com pressões diastólicas finais do VE elevadas<sup>11-13</sup>.

Recentemente, alguns estudos demonstraram que parâmetros do Doppler tecidual eram capazes de acrescentar informação prognóstica em pacientes com IC internados em um hospital<sup>15</sup> ou acompanhados ambulatorialmente<sup>14,16,17</sup>. Entretanto, a abrangência dos resultados era limitada pelo curto período de seguimento<sup>17,18</sup> ou pelo desequilíbrio no sentido de incluir-se proporção excessiva de pacientes em classe funcional da New York Heart Association (NYHA) III ou IV<sup>14,18-20</sup>.

Procuramos, portanto, determinar se parâmetros do Doppler tecidual podem também prever eventos a longo prazo em uma situação mais próxima à prática clínica habitual ambulatorial, onde a maioria dos pacientes refere sintomas leves a moderados. Adicionalmente, procuramos determinar se o Doppler tecidual obtido no primeiro exame realizado após o encaminhamento do paciente ao ambulatório é capaz de prever o prognóstico desses pacientes, em contraste com estudos prévios<sup>14,17,18</sup> que utilizaram dados obtidos de exames ecocardiográficos realizados pelo menos dois meses após a estabilização clínica do paciente.

### Métodos

#### Pacientes

A população estudada consistiu de 81 pacientes consecutivos de nosso programa de controle de insuficiência cardíaca que, entre março de 2001 e maio de 2004, realizaram seu primeiro Doppler ecocardiograma em nosso laboratório de ecocardiografia.

Critérios de eleição eram idade entre 18 e 75 anos, FE inferior a 50% e história de IC conforme os critérios de Framingham<sup>21</sup>. Foram excluídos do estudo pacientes com frequência cardíaca >100 bpm, estenose valvar grave,

doença pulmonar grave, cardiopatia congênita, neoplasia maligna, marcapasso permanente, fibrilação atrial e janelas inadequadas para o Doppler ecocardiograma.

A classe funcional da NYHA foi avaliada a cada visita mediante questionário específico de escala de atividade<sup>22</sup>. Mas, para análise de sobrevida, consideramos somente a avaliação obtida na primeira visita. O evento primário determinado retrospectivamente foi composto de morte ou hospitalização por piora da IC. A informação acerca do seguimento foi obtida por meio do prontuário eletrônico ou por contato telefônico com os pacientes ou familiares. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa consoante às recomendações éticas da Declaração de Helsinki de 1975.

### Ecocardiografia

Os pacientes foram examinados em decúbito lateral esquerdo usando cortes ecocardiográficos padrão. Os estudos foram feitos usando-se aparelhos de ecocardiografia disponíveis comercialmente (Sonos 4500, Hewlett-Packard, Andover, MA), equipados com transdutor de 2,5 MHz de frequência. As dimensões cardíacas foram medidas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia<sup>23</sup>. Pelo menos cinco batimentos consecutivos foram obtidos da janela paraesternal para se obter os diâmetros internos do VE no eixo-curto do VE. O modo M foi usado para medir as dimensões cardíacas: diâmetro do átrio esquerdo (AE), e diâmetros diastólico (VE<sub>d</sub>) e sistólico (VE<sub>s</sub>) finais do VE. A FE do VE foi determinada usando-se o método modificado de Simpson com imagens obtidas a partir das janelas apicais 4 e 2 câmaras. O fluxo mitral foi obtido colocando-se o cursor do Doppler pulsátil na extremidade dos folhetos mitrais na janela apical 4 câmaras. A partir desse fluxo determinaram-se as velocidades máximas de enchimento do VE no início da diástole (E) e durante a contração atrial (A), a correspondente razão E/A e o tempo de desaceleração (TD) da onda E.

O Doppler tecidual do anel mitral foi obtido na janela apical 4 câmaras na posição septal. As velocidades máximas do deslocamento miocárdico foram medidas no início (E') e no final (A') da diástole e sua razão E'/A' foi calculada. A velocidade miocárdica máxima durante a sístole (S') também foi determinada. Todas as medidas ecocardiográficas foram gravadas para permitir análise posterior.

### Estatística

Cálculos estatísticos foram feitos usando-se os programas GraphPad Prism 3.02 (San Diego, CA) e MedCalc 9.2.0.2 (Mariakerke, Bélgica). Variáveis contínuas foram expressas como média ± desvio padrão. Pacientes com e sem eventos foram comparados usando-se teste *t* de Student não-pareado ou Qui-quadrado, conforme apropriado.

Cada variável foi testada por análise de regressão logística univariada para o desfecho final combinado de morte ou hospitalização por piora da IC. Todas as variáveis com associação significativa pela análise univariada foram incluídas em análise de regressão logística multivariada "stepwise" com

o objetivo de identificar preditores independentes do desfecho final do estudo.

Curvas de sobrevida cumulativa foram construídas pelo método de Kaplan–Meier com teste de “log–rank”. Pacientes cujo seguimento era perdido foram censurados durante a análise estatística. Curvas ROC (*receiver operating characteristic*) foram geradas para se determinar pontos de corte ótimos, com as correspondentes sensibilidades e especificidades, para previsão do desfecho final primário do estudo. A hipótese nula foi rejeitada quando o valor de *p* era menor que 0,05. Estudo prévio do nosso grupo demonstrou alta concordância interobservador e intraobservador para as medidas de *E'* e *A'*<sup>24</sup>.

## Resultados

A partir de uma população inicial de 81 pacientes, excluíram-se cinco, dentre os quais quatro estavam em fibrilação atrial e um portava marcapasso permanente. Outros três tiveram o seguimento perdido logo após a realização do ecocardiograma e foram excluídos da análise.

Setenta e três pacientes (54 homens; 60,9±12,1 anos de idade) representaram a população estudada e tiveram o seguimento médio de 1.367±665 dias. Vinte e quatro pacientes apresentaram o evento primário (morte, n=12: nove por causa cardíaca, dois por acidente vascular cerebral e um por insuficiência renal; hospitalização por piora da IC, n=12). Dentre 11 pacientes censurados por perda do seguimento, o tempo médio de acompanhamento até o último contato foi de 1.089±647 dias. O intervalo de tempo médio entre a realização do ecocardiograma e o primeiro evento foi de 785±544 dias.

## Dados clínicos

As características clínicas dos pacientes estão listadas na tabela 1. A maioria dos pacientes se apresentava com IC leve a moderada (NYHA classe I: 23,3%; II: 54,8%; III: 19,2%; IV: 2,7%).

A comparação entre os pacientes que apresentaram ou não o evento primário combinado não revelou diferenças significativas em relação a idade, sexo, etiologia da IC, internação nos últimos seis meses antes do ecocardiograma, presença de hipertensão e frequência de uso de medicação, exceto pela furosemida. Pacientes que apresentaram o evento primário combinado tinham pior classe funcional da NYHA, usavam furosemida mais frequentemente e tinham maior prevalência de diabetes melito (tab.1).

## Características ecocardiográficas

Pacientes que apresentaram eventos tinham maior diâmetro de AE e menor FE quando comparados com pacientes livres de evento (tab.2). Eles também possuíam pior função diastólica avaliada tanto ao Doppler pulsátil (maiores velocidade de onda E e razão E/A, e menor TD) quanto ao tecidual (maior razão E/E'; tab.2). A velocidade S' também era menor nos pacientes com eventos.

## Relação entre parâmetros clínicos e ecocardiográficos com prognóstico

Em relação às características clínicas, a análise univariada demonstrou associação significativa entre a ocorrência de eventos e a classe funcional, presença de diabetes melito ou de infarto prévio do miocárdio, e uso de furosemida (tab.3).

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes estudados

	Total (n=73)	Pacientes com eventos (n=24)	Pacientes sem eventos (n=49)	p
<b>Parâmetros clínicos</b>				
Idade (anos)	60,9±12,1	62,0±11,8	60,3±12,3	0,58
Masc/Fem (%)	74/26	66,7/33,3	77,6/22,4	0,32
Classe funcional	2,7±0,7	2,3±0,6	1,9±0,7	0,01
CMI/CMD (%)	68,5/31,5	70,8/29,2	67,3/32,7	0,76
Infarto do miocárdio prévio (%)	58,9	41,2	67,3	0,03
DM (%)	39,7	58,3	30,6	0,02
Hipertensão (%)	53,4	45,8	57,1	0,46
Hospitalização nos últimos seis meses (%)	37,0	41,7	34,7	0,56
<b>Medicações (%)</b>				
IECA ou BRA	94,5	95,8	93,9	0,73
Betabloqueador	65,7	54,2	71,4	0,14
Espironolactona	43,8	54,2	38,8	0,21
Digoxina	46,6	58,3	40,8	0,16
Furosemida	64,4	91,7	51,0	0,0007

BRA - bloqueador de receptor da angiotensina; CMD - cardiomiopatia dilatada idiopática; CMI - cardiomiopatia dilatada isquêmica; DM - diabetes melito; IECA - inibidor da enzima de conversão da angiotensina; Valor de P para a comparação entre pacientes com ou sem eventos.

Tabela 2 - Características ecocardiográficas dos pacientes estudados

	Total (n=73)	Pacientes com eventos (n=24)	Pacientes sem eventos (n=49)	p
VEd (cm)	6,62±0,84	6,74±0,93	6,56±0,79	0,40
VEs (cm)	5,34±0,87	5,59±0,93	5,22±0,81	0,09
AE (cm)	4,33±0,65	4,67±0,67	4,17±0,58	0,002
FE (%)	34,6±8,0	31,1±8,8	36,4±7,1	0,008
Onda E (cm/s)	82,8±30,2	100,8±32,4	74,0±24,9	0,0002
Onda A (cm/s)	68,9±27,1	63,7±5,1	71,4±4,0	0,26
Razão E/A	1,53±1,05	1,89±0,93	1,36±1,07	0,04
TD (msec)	194,6±71,4	161,4±56,8	211,3±72,6	0,004
<b>Doppler tecidual</b>				
S' (cm/s)	6,3±1,7	5,7±1,6	6,5±1,4	0,02
E' (cm/s)	7,8±2,2	7,3±2,4	7,9±2,3	0,32
A' (cm/s)	9,1±2,4	8,3±2,4	9,4±2,6	0,08
E/E'	11,3±4,7	14,3±4,6	9,8±4,0	<0,0001
E'/A'	0,9±0,4	1,0±0,5	0,9±0,4	0,55

A - velocidade máxima de enchimento do VE na contração atrial; A' - velocidade máxima do deslocamento miocárdico no final da diástole; AE - diâmetro do átrio esquerdo; E - velocidade máxima de enchimento do VE no início da diástole; E' - velocidade máxima do deslocamento miocárdico no início da diástole; FE - fração de ejeção; S' - velocidade miocárdica máxima durante a sístole; TD - tempo de desaceleração da onda E; VEd - diâmetro diastólico final do VE; VEs - diâmetro sistólico final do VE. Valor de P para a comparação entre pacientes com ou sem eventos.

Tabela 3 - Preditores do desfecho primário na análise univariada

Parâmetros clínicos	Total (n=73)	p
Classe funcional	6,62±0,84	0,01
Infarto do miocárdio prévio	5,34±0,87	0,02
DM	4,33±0,65	0,04
Medicações	34,6±8,0	
Furosemida	82,8±30,2	0,001
<b>Características ecocardiográficas</b>		
AE	10,4	0,003
FE	7,07	0,008
Onda E	13,5	0,0002
Razão E/A	4,00	0,04
TD	9,19	0,002
<b>Doppler tecidual</b>		
A'	4,73	0,03
E/E'	15,8	0,0001

Abreviações como nas tab. 1 e 2.

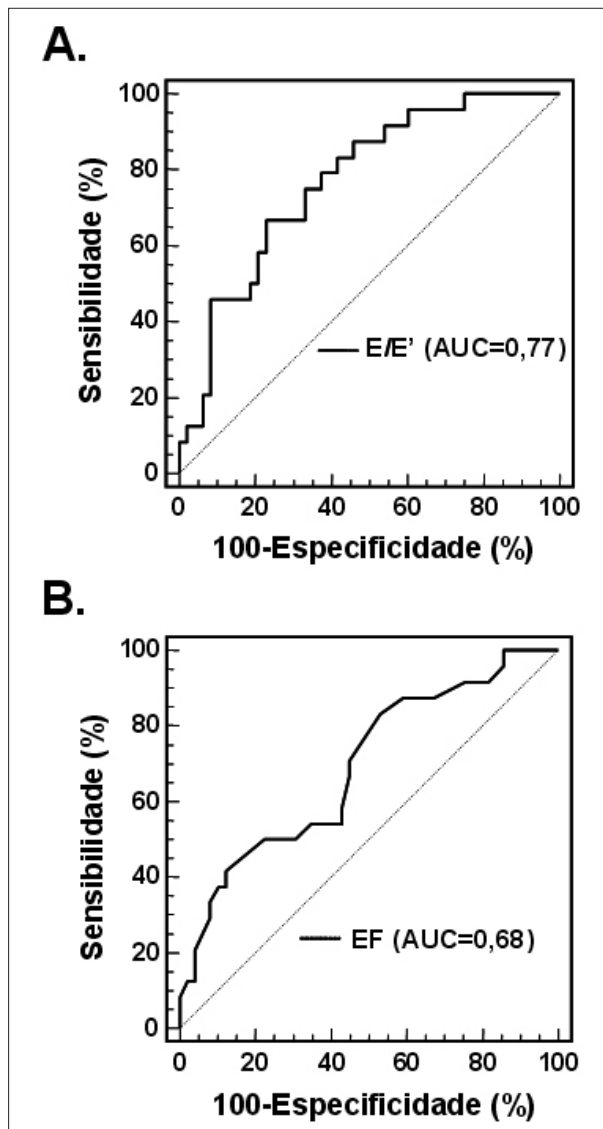
Parâmetros ecocardiográficos que pela análise univariada também estavam significativamente associados com a ocorrência de eventos foram AE, FE, velocidade da onda E, razão E/A e TD (tab.3). A razão E/E' e a velocidade A' foram os parâmetros do Doppler tecidual significativamente associados à ocorrência de eventos por análise univariada (tab.3).

A análise de regressão logística multivariada *stepwise* incluindo todas as variáveis com associação univariada e

ajustada para sexo e idade selecionou como preditores independentes do evento primário combinado apenas o uso de furosemida ( $p=0,01$ ,  $OR=8,1$  [IC95%=1,6 a 40,4]), FE ( $p=0,04$ ,  $OR=0,91$  [IC95%=0,83 a 0,99]), e razão E/E' ( $p=0,001$ ,  $OR=1,37$  [IC95%=1,13 a 1,65]). Quando a mesma análise foi realizada incluindo-se apenas variáveis do Doppler ecocardiograma, a FE ( $p=0,01$ ,  $OR=0,90$  [IC95%=0,82 a 0,97]), e a razão E/E' ( $p=0,0007$ ,  $OR=1,31$  [IC95%=1,12 a 1,52]) permaneceram como preditores independentes do evento primário combinado.

Curvas ROC foram geradas para identificar pontos de corte ótimos para parâmetros do Doppler tecidual e FE. Os seguintes valores emergiram como valores de corte ótimo para identificar os pacientes que apresentaram o evento primário combinado (fig.1A):  $S' < 5,4$  cm/s (área sobre a curva [AUC]=0,67,  $p=0,008$ , sensibilidade 54,2%, especificidade 81,2%),  $E' < 6,8$  cm/s (AUC=0,63,  $p=0,06$ , sensibilidade 58,3%, especificidade 68,7%),  $A' < 9,7$  cm/s (AUC=0,66,  $p=0,01$ , sensibilidade 83,3%, especificidade 56,2%), e razão E/E'  $> 12,7$  (AUC=0,77,  $p=0,0001$ , sensibilidade 66,7%, especificidade 77,1%). O ponto de corte ótimo para identificação dos pacientes que apresentaram o evento primário combinado por meio da FE foi de 30% (AUC=0,68,  $p=0,006$ , sensibilidade 50,0%, especificidade 77,1%; fig.1b).

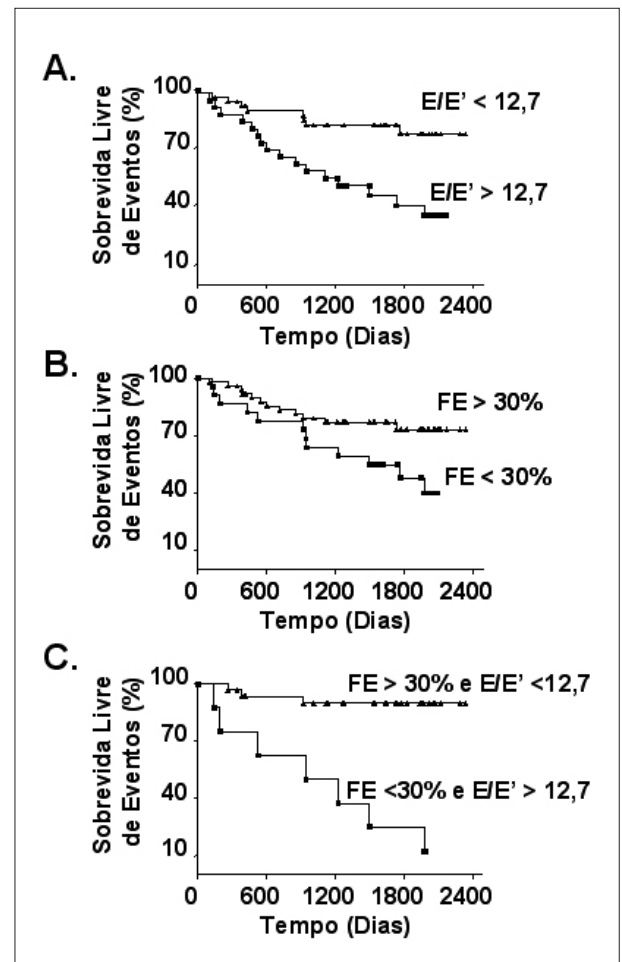
As áreas sob as curvas ROC para FE e razão E/E' não diferiram significativamente (fig.1). Entretanto, ao dividirmos os pacientes com FE acima de 30% (50 pacientes), em dois grupos, segundo a razão E/E', encontramos 19 (38%) com valores iguais ou maiores que 12,7, e 31 (62%) com razão E/E'  $< 12,7$ . O primeiro grupo concentrou 75% (9/12) dos eventos dos pacientes com FE  $> 30\%$ , resultando numa incidência de eventos de 47%, enquanto no segundo grupo apenas três



**Fig. 1** - A - Curvas ROC ("receiver operating characteristic") geradas para a razão entre as velocidades máximas de enchimento do VE e miocárdica no início da diástole (razão E/E'); B - para a fração de ejeção do VE (FE) de modo a determinar o ponto de corte ótimo para previsão do evento primário combinado do estudo; As áreas sobre as curvas (AUC) são descritas entre parênteses.

eventos foram registrados, correspondendo a uma incidência de eventos de 9,7%.

De acordo com as análises de sobrevida de Kaplan-Meier, o prognóstico era pior em pacientes com razão E/E' > 12,7 (razão de risco=3,8, IC 95% 1,8 a 9,6,  $p=0,001$ ; fig.2a) ou FE < 30% (razão de risco=2,3, IC95% 1,07 a 6,1,  $p=0,03$ ; fig.2b). A comparação entre pacientes com e sem essas duas anormalidades simultaneamente presentes: razão E/E' > 12,7 e FE < 30%, resultou numa discriminação mais clara dos pacientes com pior prognóstico (razão de risco=10,8, IC 95% 7,2 a 188,0,  $P < 0,0001$ ; fig.2c). A presença desses dois fatores implicou razão de chance de 19,8 ( $p=0,0005$ ) com alta especificidade (97,9%), mas baixa sensibilidade (29,2%) para a ocorrência de eventos. Por sua vez, a presença de ao



**Fig. 2** - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de eventos em pacientes ambulatoriais com insuficiência cardíaca classificados de acordo com A - a razão entre as velocidades máximas de enchimento do VE e miocárdica (razão E/E') no início da diástole; B - fração de ejeção FE - do VE ou C - associação de ambos os parâmetros .

menos um desses fatores implicou razão de chance de 9,3 ( $p=0,0003$ ) com menor especificidade (57,1%), mas maior sensibilidade (87,5%) para a ocorrência de eventos.

## Discussão

O achado principal deste estudo foi a indicação de que parâmetros derivados do Doppler tecidual obtidos já após a primeira consulta ambulatorial podem prever eventos (mortalidade total ou internação por piora da IC) em pacientes com disfunção sistólica do VE. A razão E/E' e a FE foram as únicas variáveis ecocardiográficas capazes de adicionar valor prognóstico quando variáveis clínicas foram incluídas na análise multivariada. Nossa análise se diferencia de estudos prévios nos quais as informações do ecocardiograma eram obtidas pelo menos dois meses após o início da terapia padrão<sup>14,17,18</sup>. Em nossa visão, as altas morbidade e mortalidade associadas à IC condicionam a necessidade de obter-se informação prognóstica o mais prontamente possível, pelo que optamos por usar os dados obtidos do ecocardiograma

solicitado após a primeira consulta do paciente no nosso programa ambulatorial de controle da IC.

É de longa data o conhecimento do valor prognóstico dos parâmetros que medem a função sistólica na IC. Tanto a redução da FE<sup>25</sup> quanto o aumento do volume ou do diâmetro sistólicos finais do VE<sup>25,26</sup> associam-se classicamente a pior prognóstico. Na nossa casuística, a FE também foi preditor independente de eventos na população ambulatorial com disfunção sistólica do VE. Além disso, graus variáveis de disfunção sistólica e diastólica podem coexistir e parâmetros de função diastólica, tais como TD diminuído ou padrão restritivo, foram também reconhecidos como fortes preditores do prognóstico<sup>17,27</sup>. No presente estudo, a redução no TD também esteve associada à ocorrência de eventos mediante análise univariada.

A razão E/E' correlaciona-se bem à pressão diastólica final do VE<sup>11-13</sup> e à concentração plasmática do peptídeo natriurético cerebral<sup>28</sup>. Esses achados estimularam a execução de estudos testando e identificando o valor prognóstico desse parâmetro na disfunção sistólica do VE<sup>15-17,19,20,29</sup>. Além disso, a razão E/E' tem emergido como o mais forte preditor de futuros eventos cardíacos quando comparada a vários outros parâmetros ecocardiográficos<sup>17,29</sup>. Nosso estudo confirmou o valor prognóstico da razão E/E' para o desfecho combinado de mortalidade total ou hospitalização por piora da IC. É importante frisar que a mortalidade cardíaca respondeu pela maioria dos casos de óbito relacionados em nosso estudo. O ponto de corte ótimo para a razão E/E' achado por nós (12,7) é similar ao descrito em outro estudo (12,5)<sup>15</sup> e próximo do de outro grupo (15)<sup>13</sup> que também estudou o valor desta razão como preditor de eventos cardíacos. O estudo clássico<sup>11</sup> descrevendo a habilidade em identificar pressões diastólicas finais elevadas do VE pela razão E/E' septal encontrou como ponto de corte ótimo o valor de 15, algo maior que o descrito por nós para identificar prognóstico. É importa salientar, contudo, a diferença entre o foco do presente estudo, concentrado em avaliação prognóstica, e o interesse maior do outro estudo, voltado à identificação de pressão diastólica de VE elevada, possivelmente contribuindo para a diversidade dos resultados<sup>11</sup>.

A superioridade da razão E/E' sobre parâmetros derivados exclusivamente da análise do fluxo mitral pode ser atribuída à dependência do fluxo mitral de diversos fatores, como o estado volêmico, pressão atrial esquerda, idade e relaxamento miocárdico<sup>30</sup>. De fato, o TD pôde prever o prognóstico pela análise univariada, como corroborado por dados da literatura<sup>14,17,19,27</sup>, mas foi preditor de eventos mais fracos que a razão E/E' em modelos de análise multivariada, tanto no nosso estudo como em outros<sup>14,17</sup>.

No nosso estudo, diferentemente do observado na literatura<sup>17-19,29</sup>, a velocidade E' não foi preditora de eventos à análise univariada. Entretanto, em quase todos, à exceção de um apenas, seu valor prognóstico independente não foi confirmado após análise multivariada<sup>18</sup>. Isso pode ser atribuído a pequena, mas significativa diferença no valor médio da E' entre pacientes com e sem eventos, na ordem de somente 1 a 2 cm/s nesses estudos<sup>17-20</sup>. Em contraste, a razão E/E' se revelou marcador mais acurado da disfunção diastólica na IC e permitiu a seleção de pacientes com IC e disfunção diastólica avançada associada à maior incidência de eventos.

A importância prognóstica da velocidade A' em pacientes com IC foi destacada por uma recente publicação onde esse parâmetro foi selecionado entre outras variáveis ecocardiográficas, incluindo a razão E/E', como o preditor independente mais poderoso<sup>14</sup>. De fato, em estudos prévios, a velocidade A' foi significativamente menor em pacientes com eventos<sup>17-19</sup>, e no nosso estudo a velocidade A' foi preditora de eventos à análise univariada. Entretanto, no nosso e em outros estudos<sup>17-20</sup> esse parâmetro não foi preditor independente de eventos.

Embora a razão E/E' e a FE tenham sido reconhecidos como índices prognósticos independentes na população com IC do nosso estudo, as sensibilidades para os pontos de corte ótimos identificados foram baixas tanto para a razão E/E' e, especialmente, para a FE. Além disso, as especificidades também não foram altas. Um dos possíveis motivos para esses achados é o longo período de seguimento, durante o qual outros fatores não detectados podem ter influenciado na evolução do paciente. Por exemplo, a doença coronariana era altamente prevalente na presente série e não podemos afastar a ocorrência de eventos isquêmicos contribuindo para o óbito desses pacientes. Porém, a combinação de ambos os índices conferiu uma alta especificidade para a ocorrência de eventos quando ambos eram alterados além do ponto de corte no mesmo paciente e uma boa sensibilidade quando um ou o outro estava alterado. Outro aspecto a ser apontado é que mais de um quarto dos pacientes apresentava FE acima do ponto de corte, porém com razão E/E' elevada. Esses pacientes tiveram alta incidência de eventos. Essa razão E/E' elevada permitiu capturar um subgrupo de pacientes com alta ocorrência de eventos dentre aqueles que não seriam identificados com base somente no valor da FE.

O uso crônico de furosemida também foi preditor independente do prognóstico dos pacientes no nosso estudo. Isso pode ser atribuído ao fato de pacientes mais sintomáticos, e, portanto, mais graves, terem o diurético de alça incluído mais freqüentemente em suas prescrições.

### Limitações

Nós não avaliamos o volume do AE pela ecocardiografia 2D, mas somente o diâmetro do AE pelo modo-M. A inclusão do volume do AE na análise poderia ter resultado em outro preditor independente, já que o volume do AE está intimamente associado com valores séricos elevados de peptídeo natriurético cerebral<sup>31</sup> e foi reconhecido como preditor de eventos na IC como descrito na literatura<sup>27,29,32</sup>. Também não foram avaliados neste estudo outros parâmetros com significado prognóstico na IC, como a tolerância ao exercício ou a variabilidade da freqüência cardíaca.

Constituem também limitações a natureza retrospectiva do estudo e a população selecionada referenciada ao nosso serviço. Esses resultados não devem ser estendidos a pacientes excluídos deste estudo por características como fibrilação atrial ou estenose valvar grave. Um estudo recente estendeu o valor prognóstico da razão E/E' a pacientes com IC e regurgitação mitral grave secundária<sup>33</sup>. Nossa amostra populacional consistiu de pacientes de risco relativamente menor, como sugerido por sua baixa mortalidade, e, portanto,

a inclusão de pacientes mais graves poderia levar a diferentes resultados. Parece-nos, contudo, que nossos resultados são mais aplicáveis à população habitualmente assistida na prática clínica rotineira.

## Conclusões

Nossos achados indicam que a razão  $E/E'$  é importante índice independente de prognóstico em longo prazo de morte ou hospitalização por piora da IC em pacientes tratados ambulatorialmente para IC secundária a disfunção sistólica do VE. Na nossa casuística, a razão  $E/E'$  e a FE foram as únicas variáveis ecocardiográficas a adicionar valor prognóstico em modelo de análise multivariada, incluindo variáveis tanto clínicas quanto ecocardiográficas. Além disso, nossa análise revelou um aspecto a nosso ver inédito por extrair informações do primeiro ecocardiograma realizado após a visita inicial do paciente ao ambulatório, tendo assim possibilitado a obtenção imediata de importante informação prognóstica. Deve-se destacar que este estudo identificou um subgrupo que, a despeito de apresentar FE superior ao nosso ponto de corte ótimo, possuía elevada razão  $E/E'$  e alta frequência de eventos. Conseqüentemente, recomenda-se que a medida sistemática dessa variável por meio de um instrumental facilmente

disponível como o Doppler ecocardiograma seja incluída na avaliação de rotina de pacientes ambulatoriais com disfunção sistólica de VE e sintomas leves ou moderados de IC.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a assistência técnica dos membros do Total Care. Agradecem também o suporte recebido pelos outros médicos da nossa instituição, em especial do Dr. Dino Roberto Gomes.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

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

## Referências

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1397-402.
2. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 6A-13A.
3. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2022-7.
4. Lapu-Bula R, Robert A, De Kock M, D'Hondt AM, Detry JM, Melin JA, et al. Risk stratification in patients with dilated cardiomyopathy: contribution of Doppler-derived left ventricular filling. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 779-85.
5. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1049-55.
6. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 132-9.
7. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 800-8.
8. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 474-80.
9. Danzmann LC, de Freitas VC, Araujo LF, Torres MA. Assessment of left ventricular diastolic function in hypertensive patients under different hemodynamic conditions: comparative study between transmitral and tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 121-7.
10. Barberato SH, Pecoits FR. Influence of preload reduction on Tei index and other Doppler echocardiographic parameters of left ventricular function. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 425-31.
11. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 1256-62.
12. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 1527-33.
13. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000; 102: 1788-94.
14. Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T, et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16: 333-9.
15. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1223-6.
16. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Sindermann J, Scheld HH, Breithardt C, et al. Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006; 19: 522-8.
17. Acil T, Wichter T, Stypmann J, Janssen F, Paul M, Grude M, et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2005; 103: 175-81.
18. Bruch C, Gotzmann M, Stypmann J, Wenzelburger F, Rothenburger M, Grude M, et al. Electrocardiography and Doppler echocardiography for risk stratification in patients with chronic heart failure: incremental prognostic value of QRS duration and a restrictive mitral filling pattern. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1072-5.
19. Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, Nash PJ, Pereira JJ, Martin M, et al. Usefulness of tissue doppler and color M-mode indexes of left ventricular

## Artigo Original

- diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol.* 2005; 96: 257-62.
20. Hamdan A, Shapira Y, Bengal T, Mansur M, Vaturi M, Sulkes J, et al. Tissue Doppler imaging in patients with advanced heart failure: relation to functional class and prognosis. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 214-8.
  21. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993; 88: 107-15.
  22. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981; 64: 1227-34.
  23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-67.
  24. Saraiva RM, Duarte DM, Duarte MP, Martins AF, Poltronieri AV, Ferreira ME, et al. Tissue Doppler imaging identifies asymptomatic normotensive diabetics with diastolic dysfunction and reduced exercise tolerance. *Echocardiography.* 2005; 22: 561-70.
  25. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J, Sutton GC, Poole-Wilson PA. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J.* 1992; 123: 421-6.
  26. Brophy JM, Deslauriers G, Rouleau JL. Long-term prognosis of patients presenting to the emergency room with decompensated congestive heart failure. *Can J Cardiol.* 1994; 10: 543-7.
  27. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28: 383-90.
  28. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 416-22.
  29. Liang HY, Cauduro SA, Pellikka PA, Bailey KR, Grossardt BR, Yang EH, et al. Comparison of usefulness of echocardiographic Doppler variables to left ventricular end-diastolic pressure in predicting future heart failure events. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 866-71.
  30. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2000; 45: 813-25.
  31. Lim TK, Ashrafian H, Dwivedi G, Collinson PO, Senior R. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006; 8: 38-45.
  32. Dini FL, Cortigiani L, Baldini U, Boni A, Nuti R, Barsotti L, et al. Prognostic value of left atrial enlargement in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 518-23.
  33. Bruch C, Klem I, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral e/e' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 860-5.