



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

JEOVÁ CORDEIRO DE MORAIS JÚNIOR

**DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA LONGITUDINAL COMO POTENCIAL PREDITOR
DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
ISQUÊMICO EM PACIENTES COM CORAÇÃO NORMAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SALVADOR
2018**

JEOVÁ CORDEIRO DE MORAIS JÚNIOR

**DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA LONGITUDINAL COMO POTENCIAL PREDITOR
DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
ISQUÊMICO EM PACIENTES COM CORAÇÃO NORMAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

**SALVADOR
2018**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

M828 Morais Júnior, Jeová Cordeiro de

Deformação miocárdica longitudinal como potencial preditor do primeiro episódio de acidente vascular encefálico isquêmico em pacientes com coração normal. / Jeová Cordeiro de Morais Júnior. – 2018.

59 f.: il. color. ; 30cm.

Orientador: Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

Mestre em Medicina e Saúde Humana. 2018.
Inclui bibliografia

1. Acidente Vascular Encefálico. 2. Deformação miocárdica. 3. Doença cardiovascular subclínica

I. Título.

CDU: 616.1

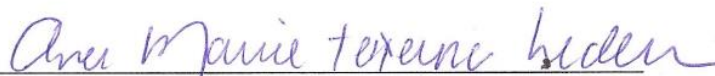
JEOVÁ CORDEIRO DE MORAIS JÚNIOR

**“DEFORMAÇÃO MIOCÁRDICA LONGITUDINAL COMO POTENCIAL
PREDITOR DO PRIMEIRO EPISÓDIO DE ACIDENTE VASCULAR
ENCEFÁLICO ISQUÊMICO EM PACIENTES COM CORAÇÃO NORMAL”**

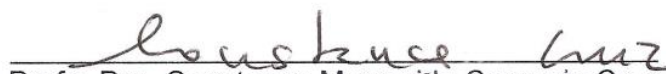
Dissertação apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 01 de dezembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Profa. Dra. Constança Margarida Sampaio Cruz
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof. Dr. Anderson da Costa Armstrong
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal do Vale se São Francisco

AGRADECIMENTOS

A todos que de alguma forma, contribuíram para o alcance dos meus objetivos.

“O real conhecimento é saber a extensão da própria ignorância”

Autor desconhecido

RESUMO

Objetivo: Explorar o potencial valor da deformação miocárdica como preditor do primeiro episódio de Acidente Vascular Encefálico (AVE) isquêmico. **Métodos:** Indivíduos entre 40-80 anos com o primeiro episódio de AVE isquêmico, sem doença cardíaca e com ecocardiograma normal foram pareados com controles saudáveis por sexo, idade e hipertensão na proporção 1:2. A técnica ecocardiográfica de rastreamento de pontos (TERP) foi utilizada para avaliar a deformação miocárdica longitudinal global (DLG) a qual serviu como marcador de doença cardíaca subclínica. Na análise univariada foi utilizado o valor de p menor que 0,1 para a variável entrar na análise multivariada de regressão logística. **Resultados:** A amostra consistiu de 29 casos e 62 controles, média de idade foi 60 ± 4 anos; 54% foram do sexo masculino. Tabagismo foi mais prevalente nos casos comparado aos controles (34% versus 9%; $p = 0,001$). Dislipidemia teve também uma prevalência maior nos casos (54% versus 37%, respectivamente; $p = 0,09$). Casos tiveram menos deformação miocárdica comparado aos controles (DLG $-16,7 \pm 3,4\%$ versus $-19,2 \pm 2,8\%$; $p < 0,001$). Não houve diferença em relação aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais. Após ajuste para tabagismo e dislipidemia, a DLG permaneceu um preditor independente para AVE (OR = 1,3; 95% IC: 1,1 – 1,6; $p = 0,005$). A capacidade discriminatória dos preditores clínicos foi representada por uma área sob a curva ROC de 0,62, com incremento para 0,78 após feita a adição do DLG ($p = 0,001$). **Conclusão:** Deformação miocárdica longitudinal reduzida é um potencial preditor útil do primeiro episódio de AVE isquêmico em indivíduos sem doença cardíaca.

Palavras chaves: Acidente Vascular Encefálico. Deformação miocárdica. Doença cardiovascular subclínica.

ABSTRACT

Aim: To explore the potential value of myocardial deformation as a predictor of the first episode of ischemic stroke. **Methods:** Individuals 40-80 y/o with a first ischemic stroke, no heart disease, and normal echocardiogram were matched with healthy controls by sex, age, and hypertension in a 1:2 ratio. Speckle Tracking Echocardiography was utilized to assess global longitudinal strain (GLS), which served as the indicator of subclinical heart disease. In the univariate analysis, the value of p less than 0.1 was used to enter the multivariate logistic regression analysis. **Results:** The sample consisted of 29 cases and 62 controls. Mean age was 60 ± 4 y/o; 54% were males. Smoking was more prevalent in cases than in controls (34% versus 9%; $p = 0.001$). Hyperlipidemia also had a higher prevalence in cases (54% versus 37%, respectively; $p = 0.09$). Cases had less myocardial deformation than controls (GLS - $16.7 \pm 3.4\%$ versus $-19.2 \pm 2.8\%$; $p < 0.001$). There were no differences regarding traditional echocardiography parameters. After adjusting for smoking and hyperlipidemia, GLS remained an independent predictor of stroke (OR = 1.3; 95% CI 1.1-1.6; $p = 0.005$). The discriminatory capacity of clinical predictors was represented by an area under the ROC curve of 0.62, improving to 0.78 after GLS was added ($p = 0.001$). **Conclusion:** Lower myocardial deformation is a potentially useful predictor of a first episode of ischemic stroke in individuals free of heart disease.

Key words: Stroke. Myocardial deformation. Subclinical cardiovascular disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** - Representação esquemática da disposição das fibras miocárdicas, demonstrando a disposição longitudinal nas regiões subepicárdicas e subendocárdicas e disposição circunferencial central..... 15
- Figura 2** - Representação esquemática da deformação miocárdica..... 16
- Figura 3** - Demonstração esquemática da técnica ecocardiográfica de rastreamento de pontos..... 17
- Figura 4** - Recrutamento de casos e controles no estudo25
- Figura 5** - Imagem da tela de resultado da análise da deformação longitudinal do ventrículo esquerdo (visão em 2-câmaras) em participante do estudo ...29
-
- Gráfico 1** - Demonstrativo de concordância e correlação no estudo de reprodutibilidade com mesmo analista e diferentes analistas da deformação longitudinal global.....30
- Gráfico 2** - Diferença da deformação longitudinal global (%) do miocárdio entre casos e controles (n = 91; 62 controles e 29 casos).....35
- Gráfico 3** - Curvas ROC para primeiro evento de acidente vascular encefálico isquêmico (n = 91).....37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos	34
Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos tradicionais	35
Tabela 3 - Regressão Logística Multivariada para primeiro evento de acidente vascular encefálico isquêmico (n = 91)	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	ÁREA DE SUPERFÍCIE CORPÓREA
ASE	AMERICAN SOCIETY ECHOCARDIOGRAPHY
AVE	ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
DAC	DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
DLG	DEFORMAÇÃO LONGITUDINAL GLOBAL
FA	FIBRILAÇÃO ATRIAL
FEVE	FRAÇÃO DE EJEÇÃO DO VENTRÍCULO ESQUERDO
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
HU – UNIVASF	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
IC	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA
NIH	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
PAD	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
	PONTOS
TERP	TÉCNICA ECOCARDIOGRÁFICA DE RASTREAMENTO DE ALE DO SÃO FRANCISCO
VE	VENTRÍCULO ESQUERDO
ASCM	ALTERAÇÃO SEGMENTAR DE CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO	14
3	REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1	Deformação miocárdica	15
3.2	Deformação miocárdica pela técnica do rastreamento de pontos	17
3.2.1	TERP na Hipertensão Arterial Sistêmica.....	18
3.2.2	TERP na Insuficiência Cardíaca	18
3.2.3	TERP em Arritmias Cardíacas	19
3.2.4	TERP na Doença Arterial Coronariana	20
3.2.5	TERP na Doença Renal Crônica.....	20
3.2.6	TERP na Terapia Intensiva e na sala de cirurgia	21
3.2.7	TERP nas desordens metabólicas	21
3.2.8	TERP na Apneia Obstrutiva do Sono.....	22
3.2.9	TERP em outras condições patológicas.....	22
3.2.10	TERP em condições fisiológicas	22
3.2.11	TERP na doença cerebrovascular	23
4	POPULAÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS	25
4.2	Desenho do Estudo	25
4.3	População estudada	25
4.4	Critérios de inclusão	26
4.5	Critérios de exclusão	26
4.6	Delineamento do Estudo	26
4.6.1	Dados clínicos.....	27
4.6.2	Protocolo de ecocardiografia tradicional	27
4.6.3	Protocolo da Técnica Ecocardiográfica de Rastreamento de Pontos	28
4.6.4	Estudo de Reprodutibilidade	29
4.7	Considerações éticas	30
5	ESTATÍSTICAS	31
5.1	Hipóteses do estudo	31
5.2	Tamanho amostral e poder estatístico	31
5.3	Análise estatística	31
6	RESULTADOS	33
7	DISCUSSÃO	38
8	PERSPECTIVAS DO ESTUDO	41
9	CONCLUSÃO	42
10	FINANCIAMENTO DO ESTUDO	43
	REFERÊNCIAS	44
	ANEXOS	52

1 INTRODUÇÃO

Acidente Vascular Encefálico (AVE) é a principal causa de sequelas no mundo⁽¹⁾, com implicações na qualidade de vida e na capacidade funcional dos indivíduos, afetando aproximadamente 15 milhões de indivíduos por ano⁽²⁾. Estima-se que em 2030 nos Estados Unidos aproximadamente 4% da população já terá sido acometida por pelo menos um episódio de AVE⁽³⁾. Ainda nos EUA, foram estimados custos diretos decorrentes de AVE em torno de 71 bilhões para 2012 e projetado para 2030 valores em torno de 181 bilhões⁽³⁾. Na América do Sul, dados de uma revisão sistemática apontam para uma taxa anual de prevalência de 1,74 a 6,71 casos por 1000 habitantes e incidência de 0,35 a 1,83 casos por 1000 habitantes⁽⁴⁾.

De acordo com dados do DATASUS levantados durante a realização deste trabalho, cerca de 229 mil internações foram decorrentes de eventos cerebrovasculares no Brasil de julho de 2016 a julho de 2017, com número de óbitos em torno de 37 mil e custos aos cofres públicos na ordem de 448 milhões de reais. Outros dados das macrorregiões do Vale do São Francisco no estado de Pernambuco e Norte da Bahia, principais áreas de abrangência do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU-UNIVASF), local do nosso estudo, apontam para o número alarmante de óbitos, próximo a uma morte por dia em média no último ano.

A relação entre doença cardíaca manifesta, principalmente insuficiência cardíaca congestiva, e alterações vasculares que predispõem a ocorrência de AVE é bem estabelecida na literatura⁽⁵⁻⁷⁾. A Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE), ferramenta bastante usada na avaliação da função sistólica desta câmara, quando alterada, demonstra que as alterações ventriculares já estão avançadas a ponto de ocorrer a perda de mecanismos compensatórios cardíacos^(8, 9).

Embora o risco de doença cerebrovascular seja bem estabelecido nos idosos, em especial associado à hipertensão arterial sistêmica, o aumento na ocorrência de AVE em indivíduos mais jovens é uma preocupação crescente⁽¹⁰⁾. Nesse perfil de indivíduo mais jovem, há uma tendência de o coração ser estruturalmente normal na avaliação pelos métodos tradicionais de eletrocardiografia e ecocardiografia. Ter uma ferramenta com a capacidade de identificar indivíduos vulneráveis à ocorrência de

AVE poderia contribuir para reduzir o cenário crítico causado por essa enfermidade no mundo.

Portanto, um marcador cardíaco precoce para identificar alterações subclínicas, mas ainda sem alterações cardíacas estruturais pelo exame de ecocardiografia tradicional, parece bastante promissor na predição do primeiro episódio de AVE em indivíduos com faixa etária mais baixa que o habitual e que não aparentam ter risco elevado.

A Técnica Ecocardiográfica do Rastreamento de Pontos (TERP), conhecida na literatura em inglês como *Speckle Tracking Ecocardiography*, permite detectar com acurácia e de forma precoce disfunção cardíaca subclínica, através da deformação do miocárdio no ciclo cardíaco⁽¹¹⁾. Como essas alterações podem surgir até mesmo em corações estruturalmente normais, acreditamos que a TERP poderia servir de marcador para o surgimento futuro de AVE. Essa técnica tem sido validada em diversas situações clínicas, mostrando-se ferramenta útil na avaliação de eventos cardiovasculares⁽¹²⁻¹⁴⁾. Porém, em muitas das situações estudadas, a deformação miocárdica foi analisada em corações já alterados aos parâmetros tradicionais, sendo pouco conhecida a relação entre a deformação miocárdica em corações normais e a ocorrência de AVE.

2 OBJETIVO

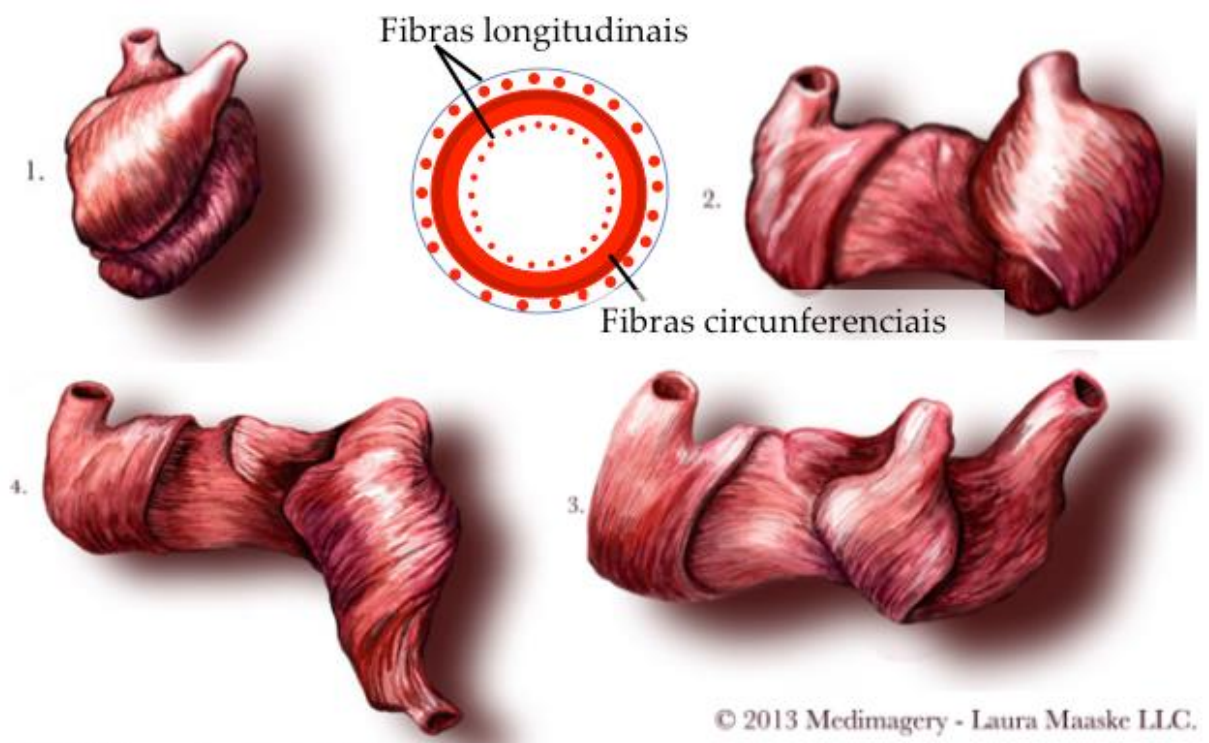
Explorar o potencial valor da deformação miocárdica como preditor do primeiro episódio de Acidente Vascular Encefálico (AVE) isquêmico.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Deformação miocárdica

Para entender a deformação do miocárdio é necessário entender a disposição das fibras miocárdicas. A estrutura ventricular é formada por uma banda de fibras musculares retorcidas sobre si mesmo em forma de hélice⁽¹⁵⁾, conforme representação na figura 1. As fibras miocárdicas longitudinais localizam-se nas regiões subendocárdica e subepicárdica, têm aspecto de espiral e na sístole encurtam-se no sentido da base para o ápice⁽¹⁶⁾.

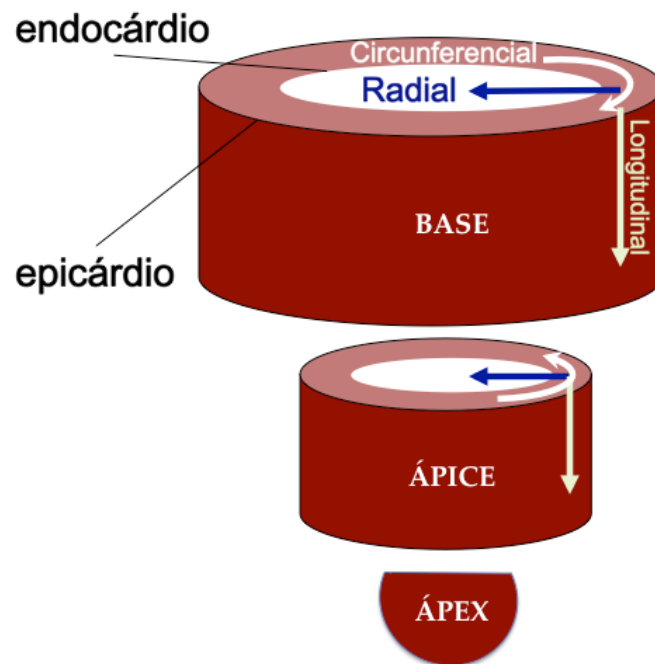
Figura 1 - Representação esquemática da disposição das fibras miocárdicas, demonstrando a disposição longitudinal nas regiões subepicárdicas e subendocárdicas e disposição circunferencial central



Baseado nesse arranjo geométrico das fibras, a deformação miocárdica do VE tem aspecto multidimensional durante o ciclo cardíaco. Como resultante, três formas de deformação são descritas durante a sístole: longitudinal – encurtamento do VE ao longo do seu maior eixo; radial – espessamento da parede do VE ao longo do seu

raio; e circunferencial – redução da circunferência da cavidade do VE. Adicionalmente, o VE também tem o movimento de rotação ao longo do seu maior eixo em que o ápice tem sentido anti-horário e a base sentido horário durante a sístole ventricular ⁽¹⁷⁾ como demonstrado na figura 2. Portanto, quanto maior a rotação apical, mais desfavorável o desempenho.

Figura 2 - Representação esquemática da deformação miocárdica



O cálculo da deformação miocárdica é feito conforme a fórmula abaixo:

$$\varepsilon = L - L_0 / L_0$$

Onde ε corresponde à deformação miocárdica (conhecida na literatura de língua inglesa como *strain*), L é o comprimento final após encurtamento (sístole) e L_0 é o comprimento na inicial na fase de relaxamento (diástole) da fibra miocárdica.

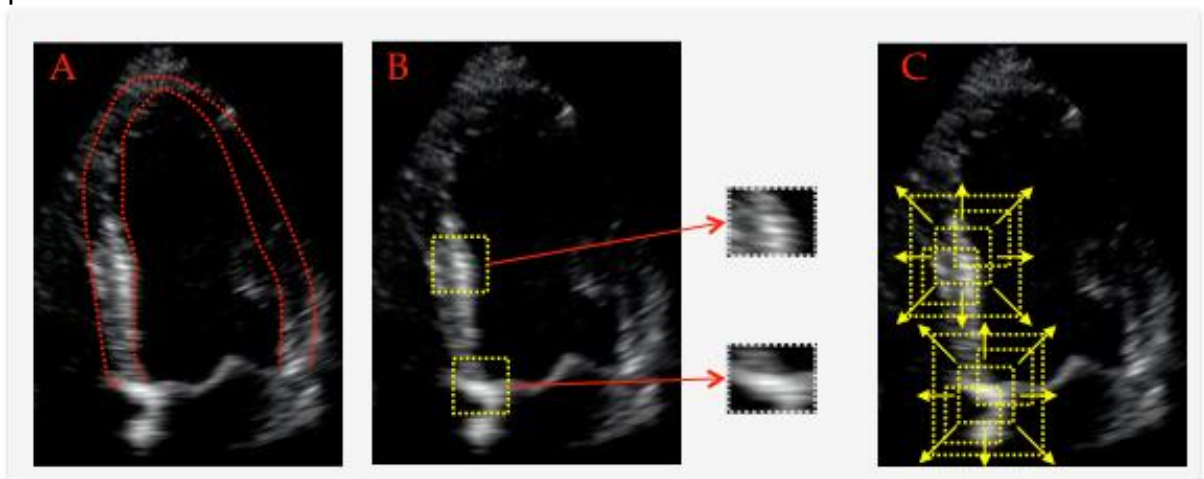
Como as fibras longitudinais encurtam na sístole, seu comprimento final é menor que o inicial, resultando em um valor negativo do percentual de encurtamento. Portanto, quanto mais negativo o valor, maior a deformação e, conseqüentemente, melhor a

medida do desempenho do miocárdio avaliado. A questão de um valor determinado como normal ainda é uma busca na literatura. Dependendo do *software* dos equipamentos utilizados, esse ponto de corte da deformação longitudinal do ventrículo esquerdo pode variar em indivíduos normais⁽¹⁸⁾.

3.2 Deformação miocárdica pela técnica do rastreamento de pontos

A deformação longitudinal global (DLG) do miocárdio pode ser avaliada pela técnica ecocardiográfica do rastreamento de pontos (TERP, conhecida na literatura em língua inglesa como *Speckle Tracking Ecocardiography*). Essa técnica possibilita o reconhecimento de pontos (*speckles*) no tecido miocárdico através do modo bidimensional, utilizando algoritmos de computador para rastrear seus movimentos (*tracking*) ao longo do ciclo cardíaco. Cada padrão de pontos é único, de forma análoga às impressões digitais, permitindo que diferentes regiões do miocárdio sejam rastreadas simultaneamente. Dessa forma, através da movimentação desses pontos, a deformação do miocárdio pode ser calculada após a aquisição da imagem em pelo menos um ciclo cardíaco⁽¹⁹⁾. A figura 3, mostra maiores detalhes da sequência de etapas a serem seguidas durante análise pela TERP:

Figura 3 - Demonstração esquemática da técnica ecocardiográfica de rastreamento de pontos



Legenda: A- seleção semi-automatizada da área de interesse (músculo miocárdico); B - seleção automatizada do padrão de pontos no miocárdio a serem rastreados; C - rastreamento dos pontos ao longo do ciclo cardíaco.

Nos subitens a seguir, é mostrado o resultado de uma revisão da literatura realizada no decorrer deste trabalho com o objetivo de fazer um levantamento de estudos mais recentes envolvendo a TERP em condições clínicas e fisiológicas e suas possíveis aplicações, além de analisá-lo como potencial preditor de eventos cardiovasculares em adultos.

3.2.1 TERP na Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das condições mais estudadas pela TERP. Apesar da FEVE preservada em ambos os grupos, pacientes hipertensos tiveram deformação longitudinal global (DLG) menor que em indivíduos sem hipertensão⁽²⁰⁾. Esse achado é consistente para pacientes hipertensos sem hipertrofia do VE, mostrando redução significativa na deformação miocárdica⁽²¹⁾. Isso reforça o provável potencial preditor da DLG em condições subclínicas para ocorrência de eventos cardiovasculares. Embora tenha havido uma redução dos estudos com hipertensão nos últimos 5 anos, houve um aumento de outros envolvendo a TERP com condições clínicas diversas.

3.2.2 TERP na Insuficiência Cardíaca

Em pacientes com miocardiopatia dilatada não-isquêmica a DLG do VE reduzida foi significativamente associada com refluxo mitral importante, mesmo na ausência de redução da FEVE⁽²²⁾. Já pacientes que submeteram a angiografia coronária, tanto a deformação miocárdica do VE como a deformação atrial esquerda mostraram boa correção com a estimativa da avaliação invasiva das pressões de enchimento do VE⁽²³⁾. Nesse sentido, a substituição de medidas invasivas para tal finalidade pela técnica de avaliação da deformação miocárdica é promissora.

Além da DLG do VE, a deformidade da parede livre do ventrículo direito e a deformidade atrial esquerda foram correlacionados com efeitos cardiovasculares adversos em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) com FEVE preservada que foram seguidos longitudinalmente⁽²⁴⁾. Porém, a DLG falhou como preditor de eventos

cardiovasculares maiores em diferente *coorte* com pacientes tanto com FEVE preservada como reduzida⁽²⁵⁾.

Adicionalmente, parâmetros da deformação miocárdica pode ser útil na seleção de pacientes com IC candidatos à terapia de ressincronização⁽²⁶⁾. Andrew e col. mostraram que a DLG do VE foi menor em pacientes com IC de etiologia não-isquêmica e bloqueio do ramo esquerdo não respondedores do que em pacientes respondedores à terapia de ressincronização, sem relação com volume e FEVE e condições clínicas e eletrocardiográficas antes do procedimento⁽²⁷⁾. No futuro próximo, poderá se tornar uma ferramenta poderosa na decisão dessa intervenção.

Em pacientes submetidos a transplante cardíaco, a DLG do VE reduzida foi independentemente associada com rejeição confirmada por biópsia, a qual necessitou de tratamento⁽²⁸⁾.

3.2.3 TERP em Arritmias Cardíacas

Em pacientes com ritmo sinusal, a taxa de deformação atrial esquerda mostrou significativa acurácia no diagnóstico de IC, tanto com FEVE preservada quanto reduzida⁽²⁹⁾. Além disso, essa mesma ferramenta foi utilizada em pacientes com Fibrilação Atrial (FA) paroxística para prever a progressão para FA persistente e permanente⁽³⁰⁾. Em uma modalidade mais recente, a ecocardiografia tridimensional foi utilizada para mostrar que pico da deformação global atrial esquerda foi menor em pacientes hipertensos com FA paroxística comparado a pacientes hipertensos sem essa arritmia e ao grupo controle⁽³¹⁾.

Corroborando com seu perfil de potencial preditor, a DLG de ambos os ventrículos foi menor em indivíduos jovens e saudáveis, parentes de pacientes com cardiomiopatia arritmogênica e portadores de mutações desmossomais (essas relacionadas ao desenvolvimento da enfermidade) quando comparados a população geral⁽³²⁾.

3.2.4 TERP na Doença Arterial Coronariana

A DLG do VE pode ser útil na avaliação da extensão da Doença Arterial Coronariana (DAC). Pacientes diabéticos com DAC grave tiveram significativamente maior rotação apical quando comparado com diabéticos sem DAC grave⁽³³⁾. A deformação atrial esquerda melhorou após reabilitação cardíaca em pacientes acometidos por infarto agudo do miocárdio (IAM) que tiveram sucesso no procedimento de revascularização através da angioplastia primária⁽³⁴⁾. Lee e col., mostraram que a deformação atrial esquerda foi menor em pacientes que tiveram IAM secundário a oclusão da artéria circunflexa de que lesões em outras coronárias, sem diferença significativa no volume atrial indexado pela área de superfície corpórea⁽³⁵⁾.

A deformação cardíaca também mostrou poder de predição para eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial coronariana. A DLG demonstrou ser um bom preditor independente para remodelamento do VE e incidência de eventos cardíacos em pacientes acometidos por IAM com supradesnivelamento do segmento ST que foram submetidos a angioplastia primária percutânea precoce^(12, 13) e tardia⁽¹⁴⁾. Adicionalmente, em pacientes com redução da FEVE após o primeiro episódio de IAM com supradesnivelamento do segmento ST seguidos em média por 46 meses, a deformação longitudinal regional foi associada com a necessidade de implante de cardiodesfibrilador implantável e com mortalidade cardiovascular⁽³⁶⁾.

3.2.5 TERP na Doença Renal Crônica

Samir e col., mostraram que a torção aumentada do VE teve associação independente com a velocidade da onda de pulso aórtico em pacientes com doença renal crônica e sem doença cardiovascular conhecida⁽³⁷⁾. Em uma população de pacientes com IC com FEVE preservada, a doença renal crônica (média da depuração de creatinina de 37,2ml/Kg/1,73m²) foi associada com menor deformação atrial e ventricular quando comparada com aqueles com função renal preservada⁽³⁸⁾. Contudo a deformação miocárdica longitudinal do VE não mostrou associação com mortalidade em pacientes em estágio inicial da doença renal seguidos por 28

meses⁽³⁹⁾. Já em pacientes com doença renal crônica avançada e sem diabetes, Gunaydin e col., compararam parâmetros da deformação cardíaca entre pacientes submetidos a diálise peritoneal e hemodiálise e encontraram menor deformação atrial esquerda e ventricular esquerda naqueles submetidos a hemodiálise em comparação aqueles em diálise peritoneal, com FEVE preservada em ambos os grupos⁽⁴⁰⁾.

3.2.6 TERP na Terapia Intensiva e na sala de cirurgia

Com o propósito de avaliar os efeitos da anestesia geral e da ventilação positiva na função atrial esquerda, Howard e col., mostraram redução do pico de deformação do átrio esquerdo em adultos submetidos a cirurgia cardíaca, sem ocorrer alteração na fração de ejeção atrial⁽⁴¹⁾. Entretanto, a deformação radial do VE não mostrou alteração após anestesia geral em pacientes submetidos a cirurgia de grande porte não cardíaca⁽⁴²⁾.

Quando a DLG do VE foi avaliada pela ecocardiografia transesofágica intra-operatória em pacientes com FEVE preservada e submetidos a troca valvar aórtica isolada, uma significativa redução da deformação miocárdica foi associada independentemente com o surgimento de FA durante a hospitalização⁽⁴³⁾. Porém, em pacientes submetidos a dupla troca valvar, a avaliação dos efeitos da circulação extracorpórea pela deformação radial do VE via transgástrica mostrou-se inadequada devido dificuldade de aquisição de imagens satisfatórias para análise⁽⁴⁴⁾.

Em pacientes adultos com sepse severa ou choque séptico e sem cardiopatia, Orde e col., demonstraram que a redução da deformação longitudinal da parede livre do ventrículo direito foi independentemente associada com mortalidade em 6 meses (odds ratio de 1,1 e intervalo de confiança de 95% de 1,02 a 1,26), mesmo sem alteração do volume e da função desta cavidade, baseado nos parâmetros tradicionais⁽⁴⁵⁾.

3.2.7 TERP nas desordens metabólicas

Em pacientes com esclerose valvar aórtica, a DLG do VE reduzida foi associada com resistência à insulina, mesmo com FEVE preservada e sem sinais de obstrução na

abertura valvar⁽⁴⁶⁾. Paciente com diabetes mellitus tipo 2, tiveram menor DLG do VE quando comparados com grupo controle, sem diferença na FEVE entre os grupos⁽⁴⁷⁾. A deformação do átrio esquerdo foi menor em pacientes com síndrome metabólica em relação ao grupo controle⁽⁴⁸⁾. Adicionalmente, a deformação radial do VE foi menor em indivíduos obesos sem outros fatores de risco do que em controles saudáveis⁽⁴⁹⁾.

3.2.8 TERP na Apneia Obstrutiva do Sono

Em pacientes com obstrução severa, a DLG do VE foi significativamente menor que nos controles saudáveis⁽⁵⁰⁾. Adicionalmente, a redução da deformação miocárdica do ventrículo direito teve uma associação independente com Apneia Obstrutiva do Sono e mostrou melhora significativa após 6 meses de tratamento contínuo com pressão positiva⁽⁵¹⁾.

3.2.9 TERP em outras condições patológicas

Em paciente com esteatose hepática não alcoólica confirmados por biópsia, a DLG do VE foi menor que em controles saudáveis, apesar de não ter havido diferença entre os subgrupos na análise histopatológica⁽⁵²⁾. A DLG também foi significativamente menor em mulheres portadoras de síndrome do ovário policístico em relação ao grupo controle⁽⁵³⁾. Adicionalmente, em um estudo prospectivo com pacientes afetados por dengue hemorrágica, o DLG foi menor nesses pacientes do que no grupo controle, mesmo sem diferença na FEVE⁽⁵⁴⁾.

3.2.10 TERP em condições fisiológicas

A TERP também tem sido estudada em condições adaptativas fisiológicas, aparentemente favorecendo exercícios de resistência. Em uma análise dos efeitos do tempo de treino de resistência na deformação atrial esquerda, não houve diferença entre os grupos de baixo, intermediário e alto treinamento, apesar do acréscimo no volume atrial com a intensidade do exercício⁽⁵⁵⁾. No entanto, a DLG do VE mostrou-

se cada vez maior a medida que se intensificava o treino de resistência⁽⁵⁶⁾. Usando o modo ecocardiográfico tridimensional, o DLG do VE foi significativamente menor em atletas de treinamento de força do que em atletas de treinamento de resistência e indivíduos sedentários⁽⁵⁷⁾.

Ainda nesse contexto de condições fisiológicas, a DLG do VE foi significativamente mais reduzida na gestação normal do que no sexto mês do período pós-parto⁽⁵⁸⁾.

3.2.11 TERP na doença cerebrovascular

A redução na deformação miocárdica longitudinal parece ser o resultado cardíaco de insulto orgânico, mesmo à distância, e inclusive em algumas situações com esse órgão estruturalmente normal aos olhos dos métodos tradicionais de avaliação. No entanto, em uma coorte prospectiva, Russo e col., demonstraram que a DLG do VE reduzida foi independentemente associada com lesões isquêmicas cerebrais silenciosas, ou seja, em indivíduos sem manifestação de evento cerebrovascular e sem evidência de doença cardíaca manifesta⁽⁵⁹⁾. Mais recentemente, nosso grupo de pesquisa mostrou que a deformação longitudinal subclínica do ventrículo esquerdo, em participantes do estudo CARDIA livres de doença cardiovascular manifesta, relacionou-se a alterações cerebrais subclínicas em estrutura da matéria branca cerebral, perfusão da matéria cinzenta e função axonal neuronal⁽⁶⁰⁾.

O fato da existência de alterações cerebrovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida é bem explicado pela baixa perfusão cerebral^(61, 62) e a predisposição de eventos tromboembólicos cerebrais explicado pela estase do fluxo sanguíneo intra-cardíaco⁽⁶³⁾. No entanto, nem todos os pacientes com IC crônica e FE reduzida que foram submetidos a transplante cardíaco melhoraram a perfusão cerebral, mesmo após reestabelecimento do débito cardíaco⁽⁶⁴⁾. Parece não ser apenas a condição aguda de baixo fluxo o único responsável por danos cerebrovasculares, embora seja importante determinante de lesões cerebrovasculares⁽⁶⁵⁾. Dentro desse contexto, parece ter algo a mais que precisa ser esclarecido na literatura quanto a relação entre o coração e o cérebro⁽⁶⁶⁾, em particular para alterações precoces ainda em fase subclínica.

De fato, Russo e Armstrong em seus estudos descritos acima, demonstraram bem a associação entre alterações subclínicas nesses dois órgãos, levando a crer que essa condição teria um caráter simultâneo, afastando um pouco a idéia de que no contexto subclínico alterações cerebrovasculares sejam preponderantes indutores de alteração subclínica no coração, por alteração autonômica ou por resposta sistêmica inflamatória⁽⁶⁷⁾.

Diante disso, alternativamente à discussão do entendimento de quem seria a causa e a consequência, é bem razoável pensar na deformação miocárdica como um marcador subclínico cardíaco capaz de prever um evento isquêmico cerebrovascular, substituindo assim o caráter de causa e efeito e enfatizando o modelo de predição. Como estudos relacionados à deformação cardíaca e aos eventos cerebrovasculares são escassos na literatura, decidimos contribuir com o preenchimento dessa lacuna e assumimos a iniciativa de estudar o assunto em questão, utilizando a priori a deformação longitudinal do ventrículo esquerdo pela maior familiaridade da técnica e pelo fato de ser mais bem estudado dentre as outras modalidades de deformação.

4 POPULAÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS

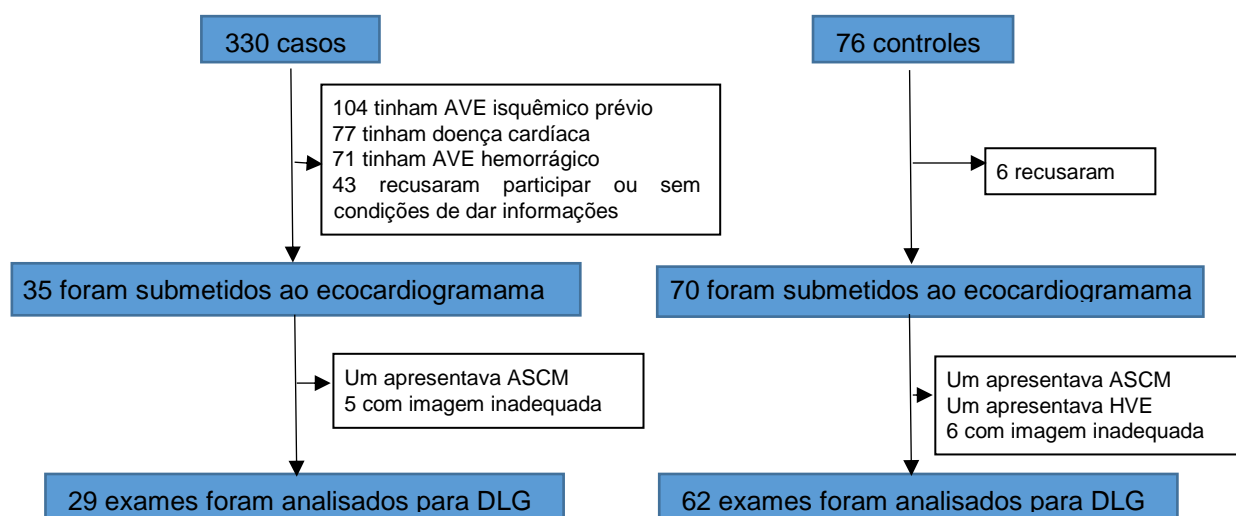
4.2 Desenho do Estudo

Estudo de caso-controle com coleta simultânea de dados do desfecho e da exposição.

4.3 População estudada

No período de janeiro de 2015 a setembro de 2016, todos os pacientes com AVE não traumático atendidos no departamento de emergência do Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU – UNIVASF), foram triados para selecionar apenas pacientes com coração estruturalmente normal como mostrado na figura 4. Os participantes controles foram preferencialmente parentes dos casos, ou pacientes atendidos no serviço ambulatorial da mesma instituição na proporção de 2 controles para cada caso. Todos controles foram pareados para idade, sexo e diagnóstico prévio de hipertensão, essa última pelo fato de que já é bem conhecido sua associação com redução da deformação miocárdica longitudinal⁽⁶⁸⁾ o que poderia contribuir para haver diferença entre os grupos.

Figura 4 - Recrutamento de casos e controles no estudo



Legenda: AVE - Acidente Vascular Encefálico; ASCM – Alteração Segmentar de Contratilidade Miocárdica; HVE – Hipertrofia Ventricular Esquerda; DLG - Deformação Longitudinal Global.

4.4 Critérios de inclusão

Para os casos: homens e mulheres, entre 40 e 80 anos, admitidos com o primeiro episódio de AVC isquêmico e sem qualquer evidência de cardiopatia. AVC isquêmico foi estabelecido de acordo com a escala do *National Institutes of Health (NIH)*⁽⁶⁹⁾ e confirmado através de exame neurológico de imagem. A presença de cardiopatia foi determinada por história de doença cardíaca conhecida, história de insuficiência cardíaca, evento coronariano prévio, *flutter* e/ou fibrilação atrial (FA) e presença de anormalidades eletrocardiográficas que sugerissem alteração cardíaca estrutural ou sinais ecocardiográficos como aumento de câmaras, hipertrofia ventricular esquerda, alteração segmentar da contratilidade do ventrículo esquerdo e disfunção valvar moderada ou importante. Os parâmetros ecocardiográficos descritos foram definidos segundo a *American Society Echocardiography (ASE)*⁽⁷⁰⁾.

Para os controles: homens e mulheres, entre 40 e 80 anos, sem passado de AVC e sem qualquer evidência de doença cardíaca prévia através da história clínica e resultados de exames complementares realizados previamente ou no momento do exame de ecocardiografia através das imagens adquiridas ou através da monitorização eletrocardiográfica contínua, necessária para análise posterior das imagens.

4.5 Critérios de exclusão

Para casos e controles: recusa individual ou de seus acompanhantes em participar do estudo, ausência de condições do paciente e/ou dos seus acompanhantes para fornecer informações e imagem ecocardiográfica de qualidade inadequada para avaliação.

4.6 Delineamento do Estudo

Os indivíduos que aceitaram participar do estudo foram submetidos à entrevista com preenchimento de um questionário sobre dados demográficos e clínicos: idade; sexo; índice de massa corpórea (IMC); hipertensão; diabetes; dislipidemia; e tabagismo.

Para evitar influência da fase aguda do AVE na deformação do miocárdio, os casos foram submetidos ao exame de ecodopplercardiografia transtorácica após 48 horas do início do evento e determinado um prazo de até 15 dias para evitar o surgimento de outros fatores de confusão. Cada caso foi encaminhado para a realização do exame com seus respectivos controles após agendamento prévio.

4.6.1 Dados clínicos

HAS foi definido quando o paciente auto mencionava, fazia uso de medicações anti-hipertensivas e/ou tinha mais de duas medidas da PAS maior ou igual à 140mmHg e/ou PAD maior ou igual à 90mmHg. Diabetes mellitus foi definido quando o paciente auto mencionava, fazia uso de medicações hipoglicemiantes orais ou insulina e/ou tinha duas glicemias de jejum maior ou igual à 126mg/dl ou hemoglobina A1c maior que 6,5%. Dislipidemia foi definido quando o paciente auto mencionava colesterol elevado, fazia uso de estatinas e/ou tinha colesterol sérico total maior que 200mg/dl. Tabagismo foi definido quando o paciente fazia uso de cigarros pelo menos nos últimos 6 meses. O IMC foi calculado dividindo o peso pelo quadrado da altura.

4.6.2 Protocolo de ecocardiografia tradicional

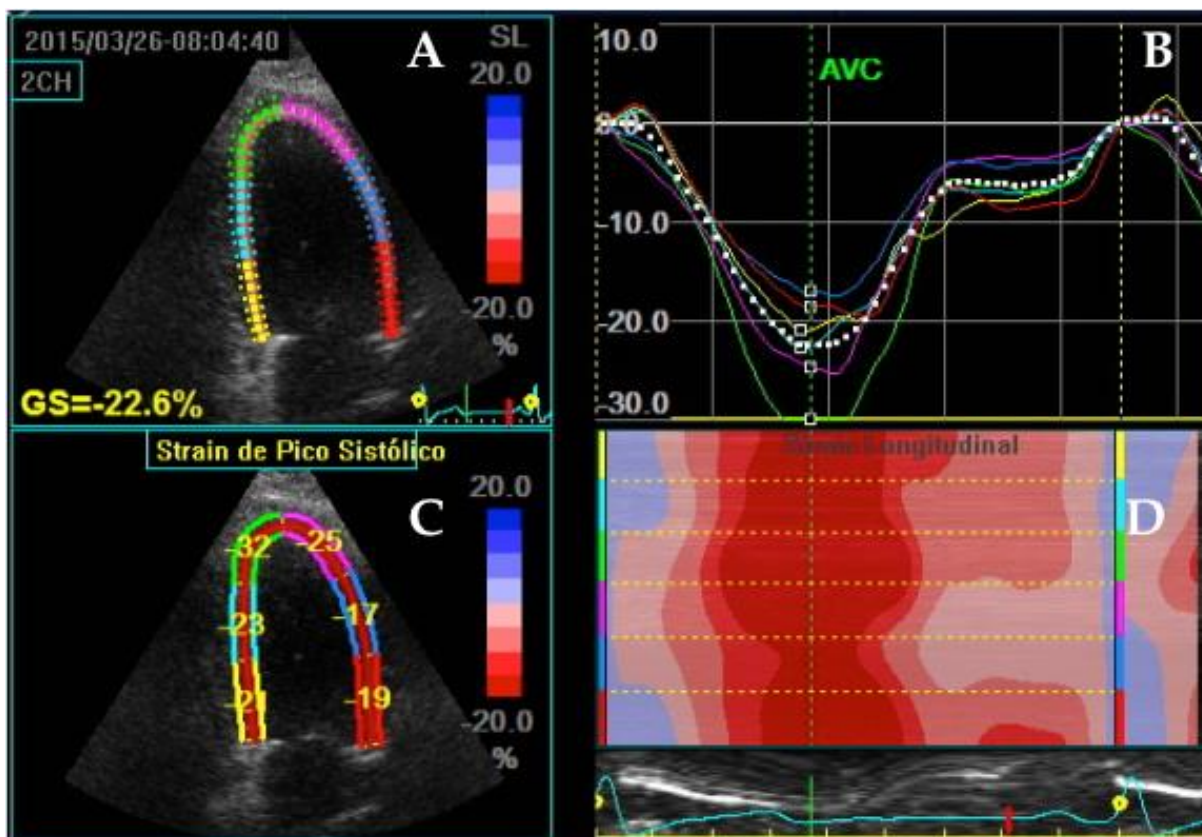
As imagens foram adquiridas usando o equipamento Vivid S6 (*General Electric Health; Jardim – SP, Brasil*). Um único examinador fez a aquisição das imagens e as analisou posteriormente de forma cega. Isso foi possível através da codificação dos participantes. Não houve um segundo analisador das imagens. As medidas dos parâmetros ecocardiográficos tradicionais seguiram as recomendações da ASE^(71, 72). O septo interventricular, a parede posterior do VE e o diâmetro diastólico do VE foram medidos na incidência paraesternal de eixo longo no modo bidimensional. Utilizando as medidas descritas, foi calculado a massa do VE e indexado pela área de superfície corpórea (ASC). A FEVE foi calculada utilizando o método biplanar de Simpson modificado. O volume biplanar do átrio esquerdo foi calculado utilizando as imagens nas incidências apical 4 e 2 câmaras no modo bidimensional e posteriormente indexado pela ASC. A relação E/e' foi calculada pela divisão da velocidade de pico da onda E na diástole precoce através do fluxo de entrada do VE obtido do *Doppler* pulsado pela média das velocidades de pico das ondas e' lateral e septal obtidas

através do *Doppler* tissular. Todos os participantes foram submetidos a monitorização eletrocardiográfica contínua durante todo exame e caso apresentassem alteração do ritmo seriam excluídos.

4.6.3 Protocolo da Técnica Ecocardiográfica de Rastreamento de Pontos

O protocolo de avaliação da deformação longitudinal global (DLG) do VE pela técnica de rastreamento de pontos (TERP) foi similar ao utilizado no estudo CARDIA⁽⁷³⁾. Imagens foram adquiridas no modo bidimensional, em escala de cinza, durante três ciclos cardíacos e com uma taxa de quadros maior ou igual à 50fps. Após selecionado um ciclo cardíaco, o traçado sobre o endocárdio foi circunscrito e ajustado para registrar os pontos do miocárdio que seriam rastreados. A deformação global do miocárdio foi calculada através de uma média dos picos negativos de deformação longitudinal de 12 segmentos nas incidências apical 4 e 2 câmaras, posteriormente o *software* apresentava os gráficos de cada incidência como mostrado no exemplo da figura 3. Enfatizando que quanto mais negativo o valor de determinado segmento, maior a deformação do miocárdio. Portanto, melhor desempenho. Para o *software* EchoPAC BT 12 utilizado no nosso estudo, o ponto de corte de referência da normalidade baseado nas recomendações atuais foi menor ou igual a - 18%⁽⁷⁴⁾. Portanto, devido ao fato de ainda existir na literatura dificuldade de definir esse ponto de corte para a deformação longitudinal de acordo com diferentes tipos de *software* e pelo intuito de se obter uma diferença considerável, nós fizemos o índice de Cohen para avaliar a magnitude da diferença entre os grupos.

Figura 5 - Imagem da tela de resultado da análise da deformação longitudinal do ventrículo esquerdo (visão em 2-câmaras) em participante do estudo

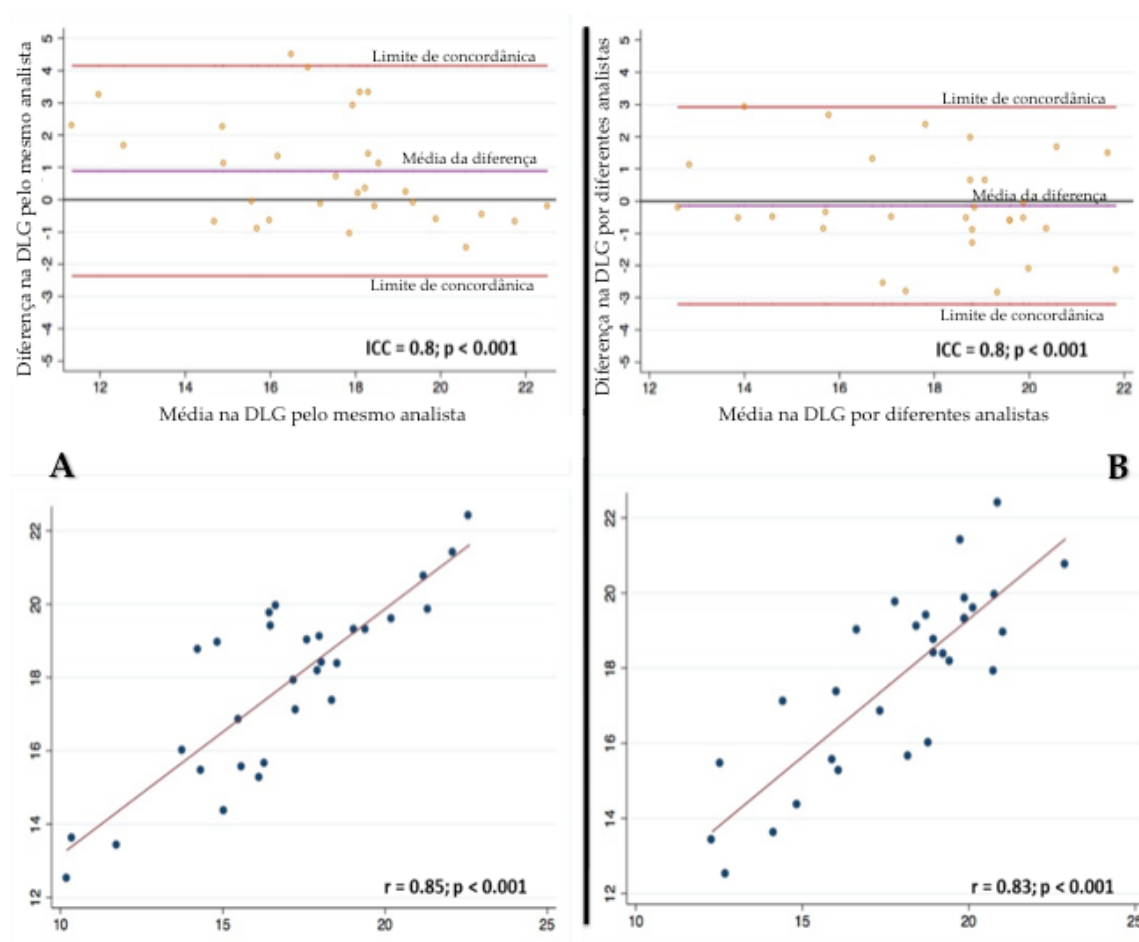


Legenda: A - representação da deformação longitudinal global; B - gráfico de deformação miocárdica ao longo do ciclo cardíaco, por segmentos (cores sólidas) e resultado global (pontilhado branco); C - resultado da deformação longitudinal por segmento ventricular avaliado; D - mapa de deformação miocárdica longitudinal. 2CH - visão em 2-câmaras do ventrículo esquerdo; GS - deformação longitudinal global; AVC (Aortic Valve Closure) - fechamento da válvula aórtica; *strain* - deformação miocárdica.

4.6.4 Estudo de Reprodutibilidade

Foi feito uma seleção aleatória das imagens de 30 participantes (15 casos e 15 controles) para um estudo de reprodutibilidade da TERP e foi obtido um coeficiente de correlação de 0,8 ($p < 0,001$) tanto para avaliação intra-analista quanto para inter-analistas, como mostrado no gráfico 1.

Gráfico 1 - Demonstrativo de concordância e correlação no estudo de reprodutibilidade com mesmo analista e diferentes analistas da deformação longitudinal global



Legenda: A - reprodutibilidade intra-analista; B - reprodutibilidade inter-analistas; DLG - deformação longitudinal global.

4.7 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisa (CEDEP) da Universidade Federal do Vale do São Francisco, sob o número do parecer 0004/0206614. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Resolução 466/12 – CNS).

5 ESTATÍSTICAS

5.1 Hipóteses do estudo

Hipótese nula: Deformação longitudinal global do miocárdio reduzida não está associada com o primeiro episódio de AVC isquêmico.

Hipótese alternativa: Deformação longitudinal global do miocárdio reduzida está associada com o primeiro episódio de AVC isquêmico.

5.2 Tamanho amostral e poder estatístico

Como não havia estudo prévio avaliando deformação miocárdica e AVE, o tamanho amostral inicial foi calculado com base na diferença de 3,6% na deformação miocárdica global do VE e seus respectivos desvios-padrão de 2,8% e 2,0% entre pacientes com hipertensão e controles saudáveis⁽⁶⁸⁾. Considerando um poder estatístico de 90% e um alpha de 0,05 nós obtivemos para planejamento inicial um número de 22 participantes, sendo 11 em cada grupo (caso e controle). No entanto, uma análise parcial interveniente foi planejada no decorrer do estudo, demonstrando que a diferença se encontrava inferior ao previsto. Diante disso, nova avaliação concluiu (mantendo poder e alpha) que seria mais seguro ampliação do tamanho amostral, passando a apresentar proporção de 2 controles para cada caso, com resultado de 30 casos e 60 controles. Ao final do estudo, foi realizado cálculo do poder estatístico realmente encontrado nos dados, atingindo o poder para diferença no DLG de 95,5%.

5.3 Análise estatística

Testes de normalidade foram feitos para todas as variáveis, bem como *Wiskers plots* para identificar *outliers*. Parâmetros clínicos e ecocardiográficos foram comparados entre casos e controles usando o teste T e o teste do qui-quadrado. Todas as variáveis que tiveram o valor de p abaixo de 0,1 na análise uni-variada foram incluídas como covariáveis na análise multivariada de regressão logística que teve o AVC como variável dependente. A curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) do modelo final de regressão logística foi feita inicialmente com as variáveis clínicas e depois

adicionado a deformação miocárdica longitudinal global para avaliar seu incremento na capacidade discriminatória do AVE. A reprodutibilidade do método foi avaliada usando *Bland-Altman plots*, *scatter plots*, coeficiente de correlação intra-classe e coeficiente de correção de Pearson.

6 RESULTADOS

Um total de 330 casos e 76 controles foram recrutados. Dos casos não incluídos, 104 já tinham apresentado AVE isquêmico anteriormente, 77 apresentavam doença cardíaca pré-existente, 71 foram acometidos por AVE hemorrágico e 43 recusaram a entrevista ou não tinham condições, juntamente com o acompanhante, de fornecer informações. Adicionalmente, um tinha alteração segmentar de contratilidade ao ecocardiograma e 5 apresentavam imagens ecocardiográficas inadequadas para análise. Entretanto, dos controles não incluídos, 6 recusaram a entrevista, um tinha alteração segmentar de contratilidade ao ecocardiograma e outro hipertrofia ventricular esquerda, e 6 apresentavam imagens ecocardiográficas inadequadas para análise. Processo de recrutamento mostrado anteriormente na figura 4.

Características clínicas dos participantes estão mostradas na tabela 1. Ambos casos e controles têm média de idade e sexo similares, com discreto predomínio do sexo masculino. Não houve diferença entre casos e controles em relação a HAS, diabetes mellitus e IMC. Tabagismo foi mais prevalente nos casos comparado com os controles (34% vs. 9%; $p = 0,001$) e dislipidemia mostrou uma tendência de maior prevalência nos casos (54% vs. 37%; $p = 0,09$). Análise multivariada considerando apenas os dados clínicos mostrou que tabagismo foi o único parâmetro associado ao primeiro evento de AVE com *Odds Ratio* de 5,4 (intervalo de confiança de confiança de 95% entre 1,8 e 16; $p = 0,001$).

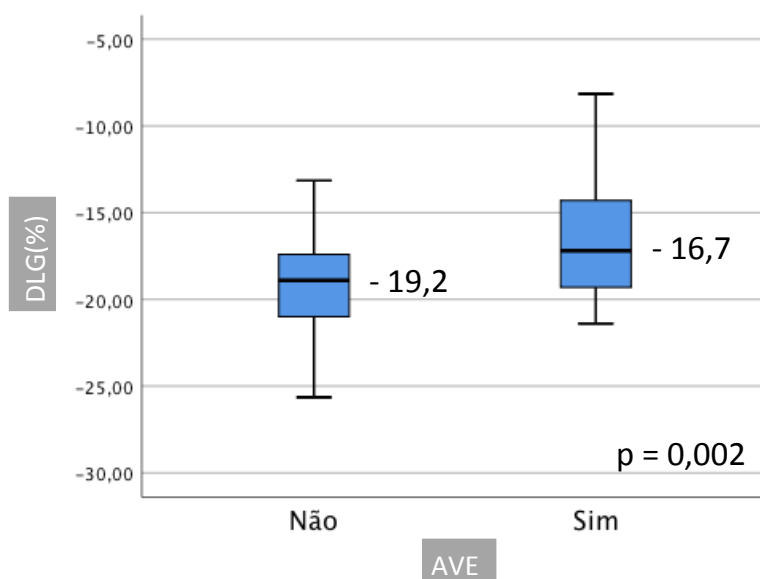
Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos

Variáveis	Controles (68) Média (desvio padrão)	Casos (34) Média (desvio padrão)	Valor de p
Idade, anos	59 (± 12)	60 (± 12)	0,85
Sexo masculino,%	54	54	1,0
HAS, %	64	65	0,89
Diabetes Mellitus,%	16	20	0,58
Dislipidemia,%	37	54	0,09
Tabagismo,%	9	34	0,001
IMC, Kg/m ²	26,3 (± 4)	27,2 (± 5)	0,32

Legenda: HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; IMC – Índice de Massa Corpórea

Pacientes com o primeiro episódio de AVE isquêmico tiveram menor Deformação Longitudinal Global (DLG) do miocárdio quando comparado com os controles saudáveis (média do DLG – $16,7 \pm 3,4$ vs. – $19,2 \pm 2,8$, respectivamente; $p < 0,001$). Diferença também bem representada no gráfico 2. Adicionalmente do ponto de vista estatístico, o índice de Cohen (obtido através das médias, desvio-padrão e “n” de cada grupo) de 0,80 demonstrou uma magnitude da diferença importante. No entanto, não houve diferença em relação aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais entre casos e controles como mostrado na tabela 2.

Gráfico 2 - Diferença da deformação longitudinal global (%) do miocárdio entre casos e controles (n = 91; 62 controles e 29 casos)



Legenda: Casos - participantes que tiveram primeiro episódio de acidente vascular encefálico isquêmico. Valor de p obtido pelo teste de Mann-Whitney

Tabela 2 - Parâmetros ecocardiográficos tradicionais

Parâmetros	Controles (66)	Casos (32)	Valor de p
	Média (desvio padrão)	Média (desvio padrão)	
VAE, ml/m ²	30 (8)	28 (8)	0,21
MVE, g/m ²	78 (18)	84 (23)	0,11
Relação E/e'	7,1 (2,3)	6,7 (1,9)	0,37
FEVE, %	63 (6)	61 (7)	0,11
DDVE, cm	4,7 (0,4)	4,7 (0,4)	0,86
DAE, cm	3,4 (0,3)	3,4 (0,4)	0,41
Raiz da Ao, cm	3,3 (0,3)	3,3 (0,4)	0,82
MSPAT, cm	3,4 (0,3)	3,4 (0,4)	0,11

Legenda: VAE – Volume do Átrio Esquerdo; MVE – Massa Ventricular Esquerda; FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; DDVE – Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DAE - Diâmetro do Átrio Esquerdo; MSPAT - Movimento Sistólico no Plano do Anel Tricúspide.

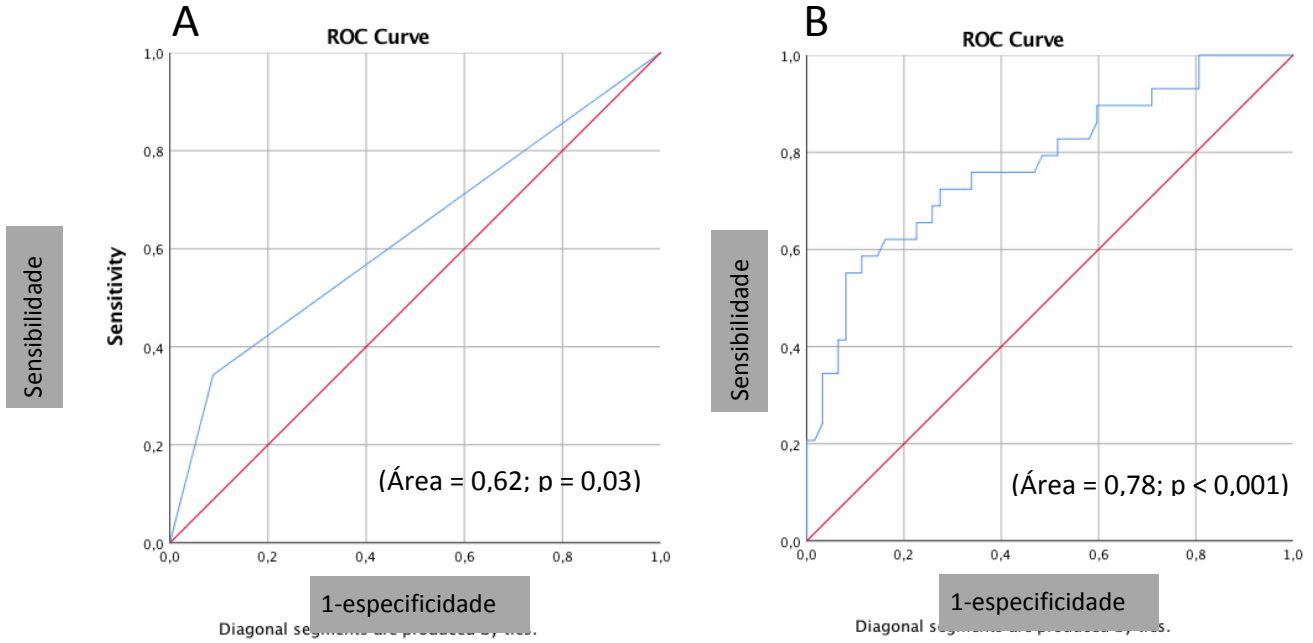
Após ajuste para tabagismo e dislipidemia, a DLG permaneceu com associação independente em relação ao AVE isquêmico (*Odds ratio* = 1,35; 95% IC: 1,1-1,6; $p = 0,005$) como mostrado na tabela 3. A capacidade discriminatória do tabagismo (único preditor clínico associado com AVE) foi representada por uma área sob a curva ROC de 0,62 com incremento para 0,78 após adição do DLG como mostrado no gráfico 3.

Tabela 3 - Regressão Logística Multivariada para primeiro evento de acidente vascular encefálico isquêmico (n = 91)

Variáveis	Modelo 1 OR (95% IC)	Modelo 2 OR (95% IC)	Valor de p Modelo 2
Idade	1,0 (0,97 - 1,04)		
Sexo masculino	1,0 (0,44 - 2,26)		
HAS	1,1 (0,48 - 2,62)		
Diabetes Mellitus	1,45 (0,50 - 4,21)		
Dislipidemia	2,04 (0,98 - 4,67)	1,66 (0,58 - 4,64)	0,34
Tabagismo	5,39 (1,81 - 16,0)	7,13 (1,88 - 26,9)	0,004
IMC	1,05 (0,96 - 1,16)		
DLG	1,35 (1,13 - 1,61)	1,31 (1,10 - 1,57)	0,005

Legenda: OR - *Odds Ratio*; HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica; IMC - Índice de Massa Corpórea; DLG – Deformação Longitudinal Global;

Gráfico 3 - Curvas ROC para primeiro evento de acidente vascular encefálico isquêmico (n = 91)



Legenda : A – Modelo com Tabagismo ; B – Modelo com Tabagismo e Deformação Longitudinal Global com teste de Hosmer and Lemeshow mostrando valor de p = 0,86

7 DISCUSSÃO

Foi demonstrado que alteração miocárdica subclínica, mensurada pela redução da Deformação Longitudinal Global (DLG) do VE, associou-se com o primeiro episódio de AVE isquêmico em pacientes com coração avaliado como normal pelos métodos tradicionais, independente de fatores de risco conhecidos. Esses achados sugerem que o DLG pode ser um preditor para o primeiro episódio de AVE isquêmico.

A utilização do TERP como possível marcador de doença subclínica cardíaca mostrou-se especialmente útil no contexto de pacientes com coração estruturalmente normal. Está bem estabelecido na literatura que a doença cardíaca clinicamente manifesta pode causar AVE^(5,6) e que, nessa condição, a Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) estima bem o grau de comprometimento da função sistólica, principalmente quando - a exemplo do presente estudo - avaliada pelo método biplanar de Simpson modificado⁽⁷⁴⁾. Vale ressaltar que nossa população não apresentava redução na FEVE e nem diferença significativa do valor entre os grupos. Ademais, todos os parâmetros ecocardiográficos convencionais da nossa população tiveram valores dentro da normalidade, de acordo com as recomendações atuais^(70,74). Nesse contexto, para identificar lesão de órgão alvo subclínica utilizamos a TERP, uma ferramenta com a capacidade de detectar mais precocemente possíveis alterações na ausência de qualquer mudança cardíaca estrutural.

A técnica ecocardiográfica de rastreamento de pontos (TERP) é capaz de detectar disfunção miocárdica subclínica precocemente. Essa ferramenta, cada vez mais avaliada em pesquisas, baseia-se na análise da movimentação ao longo do ciclo cardíaco dos padrões de pontos identificáveis no miocárdio durante aquisição de imagens do ultrassom, permitindo a mensuração da deformação das fibras miocárdicas⁽¹⁹⁾. Essa técnica tem sido aplicada em situações de disfunção miocárdica precoce associada a diversos fatores de risco cardiovascular, detectando alterações funcionais sem ainda detecção de anormalidades hemodinâmicas ou relato de queixas de sintomas cardiovasculares^(46,47). Possivelmente, tais alterações sejam resultado de injúria orgânica sistêmica ainda que em fases clinicamente inaparentes, o que reforça a condição da deformação miocárdica como potencial marcador de doença cardiovascular subclínica.

Nesse sentido, os achados de Russo em participantes do *Northern Manhattan Study (NOMAS)*, demonstraram associação independente entre a redução da deformação longitudinal global do VE com isquemia cerebral silenciosa, ou seja, sem manifestação clínica⁽⁵⁹⁾. Além disso, nos participantes do ano 5 do estudo CARDIA, Armstrong demonstrou que a redução da deformação do miocárdio foi associada com alterações cerebrais subclínicas microestruturais, macroestruturais e de perfusão⁽⁶⁰⁾.

Importante ressaltar que o presente estudo avaliou uma população mais jovem com um primeiro evento de AVE isquêmico. Nossa população apresentou uma média de idade de 60 anos, 10 anos a menos que os participantes do supracitado estudo NOMAS por exemplo. Embora a incidência global de AVE pareça estar em declínio em populações mais idosas, esta vem crescendo em adultos jovens⁽¹⁰⁾. Além de estar reconhecidamente associada a desfechos catastróficos nessa população, com sequelas graves em capacidade funcional e cognição, frequentemente o AVE se apresenta como o primeiro evento cardiovascular nessa população. Além disso, a mortalidade e as sequelas associadas ao AVE^(1, 2, 4) impactam não apenas nos custos em saúde⁽³⁾, mas também na redução do tempo de produtividade dos indivíduos. Portanto, a identificação de um marcador para um primeiro episódio de AVE é de grande importância, especialmente em populações mais jovens e sem doença cardiovascular conhecida, as quais costumam ser consideradas como em baixo risco pelas avaliações tradicionais.

Quando consideramos apenas os fatores clínicos e após ajustes para idade, sexo e hipertensão arterial, tabagismo foi o único fator modificável independentemente associado com AVE em nosso estudo. De fato, tabagismo é um forte fator de risco conhecido para AVE⁽⁷⁵⁾, inclusive mostrando associação com AVE criptogênico⁽⁷⁶⁾ em população com idade similar a dos nossos participantes. Recentemente em um estudo multicêntrico caso-controle, enquanto a hipertensão arterial sistêmica mostrou mais associação com hemorragia intracerebral, o tabagismo foi fortemente associado com AVE isquêmico⁽⁷⁷⁾. Possivelmente, o mecanismo de ação pelo qual o tabagismo leve à doença cerebrovascular seja particularmente danoso em grupos mais jovens e sem outras doenças conhecidas. Afinal, tabagismo atua tanto acelerando o processo de aterosclerose quanto favorecendo a formação de trombos⁽⁷⁸⁾. Esse mecanismo pode possuir magnitude ampliada no contexto de pessoas mais jovens e

em mais baixo risco cardiovascular. No entanto, o estudo não se propõe a delinear o papel dos fatores de risco no AVE, considerando o pareamento dos grupos caso e controle por fatores reconhecidamente associados à incidência de doenças cerebrovasculares: HAS, sexo e idade. Isso inviabiliza nesse estudo a construção de um modelo preditor para AVE.

O fato de se tratar de um estudo com desenho transversal, ou seja, a coleta do desfecho AVE simultaneamente a coleta da exposição, pode comprometer o potencial preditor da DLG. Trata-se de uma limitação inerente ao desenho do estudo. Justamente pelo fato de não termos condições de identificar quem surgiria primeiro, se a alteração cardíaca subclínica ou o AVE. Logo, já foi discutido anteriormente, que alterações cerebrovasculares poderiam provocar alterações cardíacas subclínicas⁽⁶⁷⁾. Porém, as evidências do NOMAS e do CARDIA reforçam a hipótese de que as alterações subclínicas, tanto no coração quanto no cérebro, podem ocorrer simultaneamente. Sendo assim, a DLG como um bom marcador poderia predizer um evento isquêmico cerebral. Ademais, o fato dos participantes não se submeterem a protocolo rígido padronizado para coleta de material para dosagem da glicemia e dos lipídeos e sim trazerem resultados de diversos laboratórios pode ser considerada uma limitação.

8 PERSPECTIVAS DO ESTUDO

Em decorrência da elevada morbidade e mortalidade tipicamente associadas a um primeiro episódio de AVE isquêmico, em particular ao atingir pessoas mais jovens, a existência de parâmetros capazes de auxiliar o clínico na identificação de pacientes sob maior risco certamente influencia na tomada de decisões. Recomendar a adoção de hábitos de vida mais saudáveis, em particular a cessação do tabagismo, já constituem medidas de promoção em saúde mandatórias na prática diária de consultório.

No entanto, a avaliação dos fatores de risco por si só, apesar de fortemente relacionada a achados populacionais, pode não ser suficiente para o posicionamento do risco cardiovascular individual⁽⁷⁹⁾. No sentido de buscar métodos cada vez mais refinados de estratificação de risco, a medida do DLG mostra grande potencial como marcador de risco para AVE se incorporado à prática clínica cotidiana.

Nossos resultados abrem um caminho para novos estudos de desenho prospectivo com o propósito de fortalecer o potencial valor preditor da deformação miocárdica na identificação de indivíduos que aparentemente não apresentem risco elevado de AVE isquêmico.

9 CONCLUSÃO

Deformação Longitudinal Global do ventrículo esquerdo é um potencial preditor do primeiro episódio de AVE isquêmico em indivíduos saudáveis do ponto de vista cardiovascular.

10 FINANCIAMENTO DO ESTUDO

O pesquisador Jeová Cordeiro foi financiado pela UNIVASF durante este estudo com concessão de afastamento remunerado para Mestrado. Tanto a FACEPE quanto o CNPq financiaram os estudantes de iniciação científica envolvidos nesse projeto. O HU/UNIVASF, através da Gerência de Ensino e Pesquisa, disponibilizou recursos de escritório para o desempenho desta pesquisa. A CARDIOVASF - Instituto do Coração do Vale do São Francisco cedeu equipamentos que permitiram a análise ecocardiográfica neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The Incidence, Prevalence, and Mortality of Stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: A Literature Review. *Stroke Res Treat*. 2012;2012:436125.
2. Berzina G, Paanalahti M, Lundgren-Nilsson A, Sunnerhagen KS. Exploration of some personal factors with the International Classification of Functioning, Disability and Health core sets for stroke. *J Rehabil Med*. 2013;45(7):609-15.
3. Ovbiagele B, Goldstein LB, Higashida RT, Howard VJ, Johnston SC, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of stroke in the United States: a policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(8):2361-75.
4. Saposnik G, Del Brutto OH. Stroke in South America: a systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke*. 2003;34(9):2103-7.
5. Cuadrado-Godia E, Ois A, Roquer J. Heart failure in acute ischemic stroke. *Current cardiology reviews*. 2010;6(3):202-13.
6. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal P, Hofman A, Wittteman JC, Stricker B, et al. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(11):807-12.
7. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2977-82.
8. Kerkhof PL, Yasha Kresh J, Li JK, Heyndrickx GR. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep*. 2013;1(2):e0007.
9. Holst JM, Kilker BA, Wright S, Hoffmann B. Heart failure with preserved ejection fraction: echocardiographic VALVE protocol for emergency physicians. *Eur J Emerg Med*. 2014;21(6):394-402.
10. Bejot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016;45(12 Pt 2):e391-e8.
11. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-69; quiz 453-5.

12. Lacalzada J, de la Rosa A, Izquierdo MM, Jimenez JJ, Iribarren JL, Garcia-Gonzalez MJ, et al. Left ventricular global longitudinal systolic strain predicts adverse remodeling and subsequent cardiac events in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31(3):575-84.
13. Joyce E, Hoogslag GE, Leong DP, Debonnaire P, Katsanos S, Boden H, et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):74-81.
14. Cong T, Sun Y, Shang Z, Wang K, Su D, Zhong L, et al. Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction Treated with Late Percutaneous Intervention. *Echocardiography*. 2015;32(9):1384-91.
15. Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, et al. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S21-40.
16. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(2):191-201.
17. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(1):117-23.
18. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29(10):1283-9.
19. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(3):234-43.
20. Goncalves S, Cortez-Dias N, Nunes A, Belo A, Zimbarra Cabrita I, Sousa C, et al. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(1):27-37.
21. Dziak GV, Kolesnik M. [Myocardial deformation and rotation in hypertensive men with different degrees of left ventricular hypertrophy]. *Kardiologija*. 2014;54(6):9-14.

22. Kamperidis V, Marsan NA, Delgado V, Bax JJ. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *Eur Heart J*. 2016;37(10):811-6.
23. Galderisi M, Lancellotti P, Donal E, Cardim N, Edvardsen T, Habib G, et al. European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(7):810-6.
24. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(3).
25. Obokata M, Takeuchi M, Negishi K, Ohte N, Izumo M, Yamashita E, et al. Relation Between Echocardiogram-Based Cardiac Parameters and Outcome in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2016;118(9):1356-62.
26. Bernard A, Donal E, Leclercq C, Schnell F, Fournet M, Reynaud A, et al. Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Mechanics: Understanding the Response through a New Quantitative Approach Based on Longitudinal Strain Integrals. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):700-8.
27. To AC, Benatti RD, Sato K, Grimm RA, Thomas JD, Wilkoff BL, et al. Strain-time curve analysis by speckle tracking echocardiography in cardiac resynchronization therapy: Insight into the pathophysiology of responders vs. non-responders. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14:14.
28. Sera F, Kato TS, Farr M, Russo C, Jin Z, Marboe CC, et al. Left ventricular longitudinal strain by speckle-tracking echocardiography is associated with treatment-requiring cardiac allograft rejection. *J Card Fail*. 2014;20(5):359-64.
29. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F, et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):62-7.
30. Yoon YE, Oh IY, Kim SA, Park KH, Kim SH, Park JH, et al. Echocardiographic Predictors of Progression to Persistent or Permanent Atrial Fibrillation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation (E6P Study). *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(6):709-17.
31. Furukawa A, Ishii K, Hyodo E, Shibamoto M, Komasa A, Nagai T, et al. Three-Dimensional Speckle Tracking Imaging for Assessing Left Atrial Function in Hypertensive Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Int Heart J*. 2016;57(6):705-11.

32. Reant P, Hauer AD, Castelletti S, Pantazis A, Rosmini S, Cheang MH, et al. Epicardial myocardial strain abnormalities may identify the earliest stages of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(4):593-601.
33. Rasalingam R, Holland MR, Cooper DH, Novak E, Rich MW, Miller JG, et al. Patients with Diabetes and Significant Epicardial Coronary Artery Disease Have Increased Systolic Left Ventricular Apical Rotation and Rotation Rate at Rest. *Echocardiography*. 2016;33(4):537-45.
34. Deniz Acar R, Bulut M, Ergun S, Yesin M, Alici G, Akcakoyun M. Effect of cardiac rehabilitation on left atrial functions in patients with acute myocardial infarction. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(2):105-13.
35. Lee DH, Park TH, Lee JE, Cho YR, Park K, Park JS, et al. Left atrial function assessed by left atrial strain in patients with left circumflex branch culprit acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2015;32(7):1094-100.
36. Hoogslag GE, Thijssen J, Hoke U, Boden H, Antoni ML, Debonnaire P, et al. Prognostic implications of left ventricular regional function heterogeneity assessed with two-dimensional speckle tracking in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and depressed left ventricular ejection fraction. *Heart Vessels*. 2014;29(5):619-28.
37. Sulemane S, Panoulas VF, Konstantinou K, Bratsas A, Tam FW, Brown EA, et al. Left ventricular twist mechanics and its relation with aortic stiffness in chronic kidney disease patients without overt cardiovascular disease. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;14:10.
38. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, et al. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(1):103-12.
39. Chiu DY, Abidin N, Hughes J, Sinha S, Kalra PA, Green D. Speckle tracking determination of mitral tissue annular displacement: comparison with strain and ejection fraction, and association with outcomes in haemodialysis patients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(10):1511-8.
40. Gunaydin ZY, Karagoz A, Bektas O, Karatas MB, Karatas A, Bayramoglu A, et al. The effects of dialysis-type on left ventricular function in non-diabetic end-stage renal disease patients. *Acta Cardiol*. 2016;71(6):709-16.
41. Howard-Quijano K, Anderson-Dam J, McCabe M, Hall M, Mazor E, Mahajan A. Speckle-Tracking Strain Imaging Identifies Alterations in Left Atrial Mechanics With General Anesthesia and Positive-Pressure Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(4):845-51.

42. Weber U, Base E, Ristl R, Mora B. Effect of Preload Alterations on Left Ventricular Systolic Parameters Including Speckle-Tracking Echocardiography Radial Strain During General Anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(4):852-9.
43. Hu J, Peng L, Qian H, Li YJ, Meng W, Xiao ZH, et al. Transoesophageal echocardiography for prediction of postoperative atrial fibrillation after isolated aortic valve replacement: two-dimensional speckle tracking for intraoperative assessment of left ventricular longitudinal strain. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(5):833-9.
44. Wang A, Cabreriza SE, Cheng B, Shanewise JS, Spotnitz HM. Feasibility of speckle-tracking echocardiography for assessment of left ventricular dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(1):31-5.
45. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care.* 2014;18(4):R149.
46. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, Hidaka T, Kihara Y. Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:86.
47. Karagoz A, Bezgin T, Kutluturk I, Kulahcioglu S, Tanboga IH, Guler A, et al. Subclinical left ventricular systolic dysfunction in diabetic patients and its association with retinopathy: A 2D speckle tracking echocardiography study. *Herz.* 2015;40 Suppl 3:240-6.
48. Kurt M, Tanboga IH, Buyukkaya E, Karakas MF, Akcay AB, Sen N, et al. Relation of presence and severity of metabolic syndrome with left atrial mechanics in patients without overt diabetes: a deformation imaging study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(2):128-33.
49. Monte IP, Mangiafico S, Buccheri S, Arcidiacono AA, Lavanco V, Privitera F, et al. Early changes of left ventricular geometry and deformational analysis in obese subjects without cardiovascular risk factors: a three-dimensional and speckle tracking echocardiographic study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2014;30(6):1037-47.
50. Altekin RE, Yanikoglu A, Karakas MS, Ozel D, Yildirim AB, Kabukcu M. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea by automated function imaging method; an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(4):320-30.

51. Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, Momcilovic D, Pabst S, Nickenig G, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on left and right ventricular myocardial function and effects of CPAP therapy. *PLoS One*. 2013;8(10):e76352.
52. Karabay CY, Kocabay G, Kalayci A, Colak Y, Oduncu V, Akgun T, et al. Impaired left ventricular mechanics in nonalcoholic fatty liver disease: a speckle-tracking echocardiography study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(3):325-31.
53. Erdogan E, Akkaya M, Bacaksiz A, Tasal A, Turfan M, Kul S, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(8):784-90.
54. Sengupta SP, Nugurwar A, Jaju R, Khandheria BK. Left ventricular myocardial performance in patients with dengue hemorrhagic fever and thrombocytopenia as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013;65(3):276-82.
55. Brugger N, Krause R, Carlen F, Rimensberger C, Hille R, Steck H, et al. Effect of lifetime endurance training on left atrial mechanical function and on the risk of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2014;170(3):419-25.
56. Aksakal E, Kurt M, Ozturk ME, Tanboga IH, Kaya A, Nacar T, et al. The effect of incremental endurance exercise training on left ventricular mechanics: a prospective observational deformation imaging study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13(5):432-8.
57. Monte IP, Mangiafico S, Buccheri S, Bottari VE, Lavanco V, Arcidiacono AA, et al. Myocardial deformational adaptations to different forms of training: a real-time three-dimensional speckle tracking echocardiographic study. *Heart Vessels*. 2015;30(3):386-95.
58. Estensen ME, Beitnes JO, Grindheim G, Aaberge L, Smiseth OA, Henriksen T, et al. Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):659-66.
59. Russo C, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Circulation*. 2013;128(10):1105-11.
60. Armstrong AC, Muller M, Ambale-Ventakesh B, Halstead M, Kishi S, Bryan N, et al. Association of early left ventricular dysfunction with advanced magnetic resonance white matter and gray matter brain measures: The CARDIA study. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2017.

61. Pallas F, Larson DF. Cerebral blood flow in the diabetic patient. *Perfusion*. 1996;11(5):363-70.
62. Caldas JR, Panerai RB, Haunton VJ, Almeida JP, Ferreira GS, Camara L, et al. Cerebral blood flow autoregulation in ischemic heart failure. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2017;312(1):R108-r13.
63. Inoue K, Suna S, Iwakura K, Oka T, Masuda M, Furukawa Y, et al. Outcomes for Atrial Fibrillation Patients with Silent Left Atrial Thrombi Detected by Transesophageal Echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2017;120(6):940-6.
64. Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Mortensen SA, Thomsen G, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke*. 2001;32(11):2530-3.
65. Tavazzi L, Senni M, Metra M, Gorini M, Cacciatore G, Chinaglia A, et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circulation Heart failure*. 2013;6(3):473-81.
66. Pozuelo L. Fine-tuning a heart-brain connection: anxiety in atrial fibrillation. *Circulation Heart failure*. 2012;5(3):307-8.
67. Cuisinier A, Maufrais C, Payen JF, Nottin S, Walther G, Bouzat P. Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury: a prospective controlled study. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. 2016;24(1):129.
68. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(11):1190-8.
69. Meyer BC, Lyden PD. The modified National Institutes of Health Stroke Scale: its time has come. *Int J Stroke*. 2009;4(4):267-73.
70. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(7):727-54.

71. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39 e14.
72. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
73. Armstrong AC, Ricketts EP, Cox C, Adler P, Arynchyn A, Liu K, et al. Quality Control and Reproducibility in M-Mode, Two-Dimensional, and Speckle Tracking Echocardiography Acquisition and Analysis: The CARDIA Study, Year 25 Examination Experience. *Echocardiography.* 2015;32(8):1233-40.
74. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2015;28(1):1-39.e14.
75. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation.* 2017;135(8):759-71.
76. Leong DP, Joyce E, Debonnaire P, Katsanos S, Holman ER, Schaliq MJ, et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(1):71-9.e1.
77. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761-75.
78. Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases.* 2015;3(5):418-29.
79. Sniderman AD, D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ. The Role of Physicians in the Era of Predictive Analytics. *Jama.* 2015;314(1):25-6.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética



UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO - UNIVASF
COMITÊ DE ÉTICA E DEONTOLOGIA EM ESTUDOS E PESQUISAS – CEDEP
COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Prezado pesquisador,

É com satisfação que informamos formalmente ao V^o. Sr. que o projeto “**Associação de função cardíaca e Strain miocárdico com acidente vascular encefálico em pacientes sem cardiopatias conhecidas: um estudo sobre a associação entre alteração cardíaca subclínica e a presença de doenças cerebrovasculares**” foi aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas – (CEDEP) *ad referendum* no dia 02 de junho de 2014. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar dessa data deverá ser enviado a esse Comitê um relatório sucinto sobre o andamento da presente pesquisa. Informamos que para efeito de publicação, o presente projeto encontra-se registrado sob o nº 0004/020614 CEDEP/UNIVASF.

Pesquisador responsável: **Anderson da Costa Armstrong**

Data da entrada: **25/04/2014**

Petrolina-PE, 25 de junho de 2014.

(Alexandre H. Reis)
Coordenador CEDEP/UNIVASF

ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: **Associação De Função Cardíaca e Strain Miocárdico Com Acidente Vascular Encefálico em Pacientes Sem Cardiopatias Conhecidas: Um Estudo Sobre a Associação Entre Alteração Cardíaca Subclínica e a Presença de Doenças Cerebrovasculares.**

Nome dos Pesquisadores: Jeová Cordeiro de Moraes Jr; Henrique Dória de Vasconcellos; Danyll Roosevelt de Lima; Alexandre Makoto Minoda; Alexsandro Paulo C. G. Junior; Crissvânia Firmino Confessor.

Nome dos Orientadores: Dr. Anderson da Costa Armstrong; Luís Cláudio Lemos Correia;

1. Natureza da pesquisa: o Sr. (Sra.) está sendo convidada (o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade analisar a associação de parâmetros funcionais ecocardiográficos e padrões de deformação miocárdica com a presença de acidente vascular encefálico isquêmico.

2. Participantes da pesquisa: Esta pesquisa conta com um total de 50 participantes, sendo agrupados em dois grupos. No grupo 1, estão 25 desses participantes, os casos: pacientes diagnosticados com Acidente Vascular Encefálico (AVE) Isquêmico, sem cardiopatias pregressas. No grupo 2, estão os outros 25 participantes, são os controles: preferencialmente parente próximo do paciente com AVE, pareado por sexo e idade, livres de histórico para Acidente Vascular Encefálico ou história prévia de doença cardíaca. O Sr. (Sra.) fará parte do grupo.

3. Envolvimento na pesquisa: ao participar deste estudo, o Sr. (Sra.) permitirá que os pesquisadores realizem uma entrevista para avaliação de comorbidades e em seguida, o agendem a realização de um ecocardiograma transtorácico tradicional e realização da técnica de speckle tracking, para ser realizado no próprio Hospital de

Ensino ou outra unidade do sistema de saúde habilitada a realizar tais exames. E permitirá que os pesquisadores utilizem os resultados obtidos no seu exame para inclusão nos dados do projeto. O Sr. (Sra.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para o Sr. (Sra.). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através dos telefones dos pesquisadores do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

4. Sobre as entrevistas: ao aceitar participar deste estudo, o senhor ou um familiar mais próximo responderá a um questionário durante entrevista com um pesquisador.

5. Riscos e desconforto: a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e Éticas. A ecocardiografia transtorácica será realizada por meio do aparelho de ecocardiograma, não oferece riscos ao paciente ou qualquer medida invasiva. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

6. Confidencialidade: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores e seu orientador terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa.

7. Benefícios: ao participar desta pesquisa o Sr. (Sra.). não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a associação de parâmetros funcionais ecocardiográficos e padrões de deformação miocárdica com a presença de acidente vascular encefálico isquêmico, possibilitando a elaboração de novas estratégias de promoção e prevenção de saúde, bem como de intervenção terapêutica no estado de Pernambuco, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa contribuir para o debate em torno da influência da deformação miocárdica no desenvolvimento de doenças vasculares cerebrais. Dessa forma, os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados

obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.

8. Pagamento: o Sr. (Sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisadores:

Jeová Cordeiro de Moraes Jr - (87) 98814-1267;

Alexandre Makoto Minoda - (81) 9874-5495;

Alexsandro Paulo C. G. Junior - (87) 9957-2023;
Crissvânia Firmino Confessor - (87) 8843-9890;

Orientadores:

Dr. Anderson da Costa Armstrong

Dr. Luís Cláudio Lemos Correia

COMITÊ DE ÉTICA E DEONTOLOGIA EM ESTUDOS E PESQUISAS - CEDEP

Coordenador do CEDEP: Alexandre H. Reis

Vice-Coordenadora: Márcia Bento Moreira

Telefone do Comitê: (87) 2101-6896

E-mail: cedep@univasf.edu.br

Site: <http://www.graduacao.univasf.edu.br/cedep/>