

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**Preditores e Relevância Clínica da Redução da Fração de Ejeção em
Ecocardiogramas Seriados na Doença Arterial Coronariana Estável**

Dissertação de Mestrado

Guilherme Heiden Teló

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde

Co-orientadora: Profa. Dra. Carísi Anne Polanczyk

Porto Alegre, dezembro de 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES
FACULDADE DE MEDICINA

**Preditores e Relevância Clínica da Redução da Fração de Ejeção em
Ecocardiogramas Seriados na Doença Arterial Coronariana Estável**

Guilherme Heiden Teló

Orientador: Prof. Dr. Luis Eduardo Paim Rohde

Co-orientadora: Profa. Dra. Carísi Anne Polanczyk

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, para obtenção do grau de Mestre em Cardiologia.

Porto Alegre, dezembro de 2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Tese apresentada ao Curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e _____ em ____/ 12 /2013, pela Comissão Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Luiz Cláudio Danzmann

Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

Profa. Dra. Andréia Biolo

Teló, Guilherme Heiden

Preditores e relevância clínica da redução da fração de ejeção em ecocardiogramas seriados na doença arterial coronariana estável. / Guilherme Heiden Teló. Orientador: Luis Eduardo Paim Rohde

- Porto Alegre: UFRGS, 2013. 74f.

Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

DEDICATÓRIA

Aos meus amores,

Paulo, Liane, Gabriela e Brunna

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luis Eduardo Rohde, pelo exemplo como médico, professor e orientador. Seu conhecimento, agilidade e segurança no esclarecimento das minhas dúvidas facilitaram muito as coisas.

À Profa. Dra. Carísi Anne Polanczyk, minha co-orientadora, pelo brilhantismo, convívio e ensinamentos, que contribuíram para me apaixonar ainda mais pela doença arterial coronariana.

À Dra. Mariana Vargas Furtado, minha colega de todas as quintas-feiras, pela amizade e auxílio inestimável em todas as etapas desta dissertação.

Aos colegas Mariana Ferreira, Vinicius Baldino e André Américo, ex-acadêmicos do Ambulatório de Cardiopatia isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela ajuda em transformar uma idéia em realidade.

A todos os integrantes e ex-integrantes do Ambulatório de Cardiopatia Isquêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela parceria, companheirismo e troca de conhecimentos. Sem a participação de cada um deles, nada disso seria possível.

A todos os médicos ecocardiografistas da Unidade de Métodos Não Invasivos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, cujo esforço e dedicação diários me permitiram desenvolver este trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela qualidade da estrutura oferecida.

À minha irmã, Gabriela, e ao meu cunhado, André, por se fazerem presentes, mesmo à distância, e pelo exemplo como pessoas e médicos.

Aos meus pais, Paulo e Liane, simplesmente por fazerem parte da minha vida e tornarem ela com muito mais sentido. Com certeza há um pouquinho de vocês dois em cada uma das coisas que faço.

À Brunna, o maior presente que ganhei neste período, pelo carinho, amor e incalculável paciência.

Esta dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sendo dividida em duas etapas:

1. Revisão da literatura;
2. Artigo original em inglês.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS: Português.....	09
LISTA DE ABREVIATURAS: Inglês.....	11
LISTA DE TABELAS.....	13
LISTA DE FIGURAS.....	14
I – REVISÃO DA LITERATURA.....	15
Introdução.....	16
O ecocardiograma transtorácico na doença arterial coronariana.....	18
A fração de ejeção na doença arterial coronariana.....	22
Recomendações do uso clínico do ecocardiograma.....	27
JUSTIFICATIVA.....	29
OBJETIVOS.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
II – ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	44
Left Ventricular Ejection Fraction Deterioration: Predictors and Clinical Relevance in a Cohort of Stable Coronary Artery Disease Patients.....	45
APÊNDICE A: ficha clínica – avaliação inicial.....	71
APÊNDICE B: ficha clínica – reconsulta.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS: português

DCV: doença cardiovascular

DAC: doença arterial coronariana

SUS: Sistema Único de Saúde

IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supra de ST

IAM: infarto agudo do miocárdio

HAS: hipertensão arterial sistêmica

SCA: síndrome coronariana aguda

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FE: fração de ejeção

IC: intervalo de confiança

VE: ventrículo esquerdo

VD: ventrículo direito

HVE: hipertrofia ventricular esquerda

AVC: acidente vascular cerebral

IC: insuficiência cardíaca

IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo

EPR: espessura parietal relativa

PP: parede posterior (espessura)

VE_d: ventrículo esquerdo na diástole (diâmetro interno)

CRM: cirurgia de revascularização miocárdica

VDF: volume diastólico final

VSF: volume sistólico final

I-ECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina

ECG: eletrocardiograma

LISTA DE ABREVIATURAS: inglês

SAVE: Survival and Ventricular Enlargement trial

CAD: coronary artery disease

LVEF: left ventricular ejection fraction

MI: myocardial infarction

LV: left ventricle/ventricular

LA: left atrium

CKD: chronic kidney disease

CCS: Canadian Cardiovascular Society

HF: heart failure

CABG: coronary artery bypass grafting

PCI: percutaneous coronary intervention

SD: standard deviation

IQR: interquartile range

GFR: glomerular filtration rate

HR: hazard ratio

HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

CI: confidence interval

PAD: peripheral artery disease

BP: blood pressure

ACE: angiotensin-converting-enzyme

EF: ejection fraction

LVIDd: left ventricle internal diameter in diastole

LVIDs: left ventricle internal diameter in systole

SWT: septal wall thickness

PWT: posterior wall thickness

LVMI: left ventricle mass index

RWT: relative wall thickness

RR: relative risk

AMI: acute myocardial infarction

LISTA DE TABELAS**Artigo original em inglês**

Table 1. Demographic and clinical data of the study population.....	62
Table 2. Baseline echocardiographic data.....	64
Table 3. Multivariable-adjusted predictors of left ventricular function deterioration....	65
Table 4. Clinical outcomes after the follow-up echocardiogram.....	66
Table 5. Predictors of combined outcome in univariate Cox regression analyses.....	67
Table 6. Predictors of combined outcome in multivariate Cox regression analyses.....	68

LISTA DE FIGURAS**Revisão da literatura**

Figura 1. Padrões geométricos do ventrículo esquerdo..... 42

Figura 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo – Método de Simpson Biplanar... 43

Artigo original em inglês

Figure 1. Follow-up..... 69

Figure 2. Kaplan-Meier survival curve..... 70

I- REVISÃO DA LITERATURA

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) continua sendo uma importante causa de morbimortalidade no cenário atual, constituindo-se na principal causa de morte em países industrializados e em desenvolvimento. Dados norte-americanos mostram que a doença arterial coronariana (DAC) acomete cerca de 17 milhões de pessoas nos Estados Unidos, sendo responsável por uma em cada seis mortes neste país. Sua relevância socioeconômica pode ser mensurada a partir dos custos diretos e indiretos ocasionados, os quais foram superiores a 500 bilhões de dólares no ano de 2010, correspondendo a mais que o dobro do que foi gasto com neoplasias (1).

No Brasil, a magnitude do problema é semelhante. A DCV é responsável por cerca de 30% das mortes registradas em nosso país. A DAC, mais especificamente, é a principal causa de morte na faixa etária entre 45 e 64 anos. Além disso, cerca de um terço das internações no Sistema Único de Saúde (SUS), no ano de 2007, foram relacionadas à DCV (2).

Apesar do impacto epidemiológico, há uma tendência mundial de redução da mortalidade por DCV, especialmente nos países desenvolvidos, relacionada a melhorias e avanços terapêuticos, bem como intensificação de medidas e campanhas preventivas. O conhecimento por parte da população sobre a doença e fatores de risco é progressivamente maior, bem como a adesão às medidas farmacológicas. Dados de registro norte-americano mostraram uma redução absoluta de mortalidade de 5,3% no infarto agudo do miocárdio com supra de ST (IAMCSST), no período entre 1994 e 2006, nos pacientes tratados com angioplastia primária, refletindo uma melhora global também no atendimento agudo. No Brasil, embora as discrepâncias regionais ainda

sejam consideráveis, houve um aumento do acesso às terapêuticas efetivas no manejo do infarto agudo do miocárdio (IAM) (3-5).

Do ponto de vista fisiopatológico, a DAC está diretamente relacionada ao processo de aterosclerose, sendo a formação de placas fibrogordurosas nas artérias coronárias a base desta doença. Tal processo é desencadeado por fatores de risco cardiovascular já bem estabelecidos, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, diabetes melito, dislipidemia, sedentarismo, história familiar e obesidade (6).

O espectro clínico da doença muda de acordo com questões fisiopatológicas, dividindo a DAC em estável e instável. A primeira é representada pela angina estável, situação na qual a placa gordurosa é formada por um cerne lipídico e envolta por capa fibrosa íntegra. Já a DAC instável compreende a chamada síndrome coronariana aguda (SCA), que pode ser de dois tipos: com supra de ST ou sem supra de ST. Ambas são decorrentes do processo de ruptura da placa, com desenvolvimento de reação inflamatória e trombótica local, que leva à formação do trombo, o qual pode ser oclusivo (supra de ST), ou suboclusivo (sem supra de ST). A manifestação clínica tradicional é a dor torácica, embora possa ser bastante variada, desde a forma assintomática até a morte súbita (6).

Considerando a magnitude do problema de saúde representado pela DAC e sua grande variabilidade clínica, torna-se fundamental a utilização de ferramentas complementares para qualificar o diagnóstico e prognóstico de pacientes com doença suspeita ou confirmada. Atualmente são disponíveis diversos métodos de imagem que auxiliam o médico na tomada de decisões, dentre os quais podemos citar o ecocardiograma transtorácico.

O ecocardiograma transtorácico na doença arterial coronariana

O ecocardiograma transtorácico tem sido o método de escolha para avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na DAC, uma vez que permite a análise concomitante de outras condições relacionadas com pior prognóstico, dentre as quais: anormalidades da motilidade segmentar, disfunção diastólica, dilatação atrial esquerda, comprometimento ventricular direito, valvulopatias e hipertrofia ventricular esquerda (7-12).

Em 2002, a *American Heart Association* propôs um modelo de 17 segmentos para uniformização da avaliação regional entre os exames de imagem. Esta publicação incluiu ao modelo previamente utilizado o segmento apical, identificado a partir dos avanços nos métodos diagnósticos (13). Na DAC, a avaliação segmentar agrega informações à medida isolada da fração de ejeção (FE), especialmente nas situações de infartos inferiores e de importante hipercinesia compensatória, onde a FE pode subestimar o dano miocárdico (14, 15). Pode-se utilizar um escore de contratilidade, no qual se atribui pontuação para cada segmento visualizado (normal = 1, hipocinesia = 2, acinesia = 3, discinesia = 4), faz-se o somatório dos segmentos e a divisão pelo número de segmentos avaliados, com indivíduos normais tendo escore de 1. O valor prognóstico deste método foi avaliado em 767 pacientes com IAM, mostrando que escores superiores a 1,7 estão associados com maior mortalidade em dois anos [hazard ratio (HR) = 1,15 por 0,2 unidades; intervalo de confiança (IC) 95% 1,10-1,21; P < 0,001] (7).

Meta-análise avaliando a função diastólica em 3.396 pacientes após IAM mostrou aumento de mortalidade com padrão restritivo (HR = 2,67; IC 95% 2,23-3,20; P < 0.001), sendo a disfunção diastólica grave preditora independente para tal evento

adverso. No entanto, o padrão restritivo foi encontrado em apenas 9% dos pacientes com FE > 53% (16). Outro estudo avaliando a relação E/E' no anel mitral septal, método derivado da relação do Doppler transmitral e do Doppler tecidual, identificou uma relação > 15 como preditora de remodelamento e dilatação do ventrículo esquerdo (VE) após o IAM, corroborando a relevância clínica da disfunção diastólica com aumento das pressões de enchimento na DAC (17). Apesar do benefício clínico comprovado, a avaliação da função diastólica por métodos derivados do Doppler é fortemente influenciada por alterações na pré e pós-carga, podendo se modificar rapidamente (18). A medida do volume atrial esquerdo é determinada pelos mesmos fatores que influenciam as pressões de enchimento do VE, porém é um indicador mais estável (19). Sua relevância prognóstica também foi avaliada em 314 pacientes após IAM, mostrando que o volume atrial maior que 32 mL/m^2 é um preditor independente para mortalidade (HR = 1,05 por mL/m^2 ; IC 95% 1,03 – 1,06; P < 0,001), após ajuste para outras variáveis clínicas, FE e função diastólica (9).

A avaliação da função ventricular direita ao ecocardiograma também possui implicações prognósticas em pacientes com DAC. O subestudo ecocardiográfico do ensaio clínico SAVE avaliou a relevância prognóstica da disfunção de ventrículo direito (VD) em pacientes com FEVE < 40% após IAM, demonstrando um aumento relativo de 16% no risco de mortalidade cardiovascular para cada 5% de diminuição da área fracional do VD, um dos marcadores da função ventricular direita. Após ajuste para variáveis clínicas e ecocardiográficas, esta alteração se mostrou um preditor independente para mortalidade e desenvolvimento de IC (HR 2,51; IC 95% 1,49-4,22; P < 0,001) (11).

A insuficiência mitral isquêmica é uma complicação frequente da DAC, especialmente em pacientes com história de IAM. Diversos estudos demonstram sua implicação prognóstica, tanto na fase aguda quanto na crônica após o evento isquêmico (12, 20, 21). Na fase crônica, o estudo de Grigioni e cols. avaliou 303 pacientes, dos quais 194 com insuficiência mitral, demonstrando maior mortalidade em cinco anos neste grupo (62% vs. 39%), independente do grau de disfunção ventricular. Além disso, evidenciou que o risco de morte é proporcional à gravidade da valvulopatia (12).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), identificada ao ecocardiograma como um aumento da massa do VE (ou índice de massa do VE), é um conhecido fator de risco para IAM, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC) e perda da FE, sendo o aumento de risco diretamente relacionado ao incremento da massa do VE (22, 23). Dados do estudo Framingham, avaliando 3.661 indivíduos com mais de 40 anos, identificou a HVE como um preditor independente para morte súbita nessa população (HR = 2,16; P = 0,008) (24). Em pacientes com DAC e anormalidades segmentares, a Sociedade Americana de Ecocardiografia recomenda a utilização do método biplanar de Simpson para obtenção da massa do VE. Nas demais situações, os métodos tradicionalmente utilizados são adequados e, de forma geral, consistem na diferença entre as medidas do epicárdio e endocárdio ventricular. Cada vez mais tem sido empregada a medida ajustada para a superfície corporal, o chamado índice de massa do VE (IMVE), sendo considerados anormais valores maiores que 95 g/m² para mulheres e 115 g/m² para homens (25).

O cálculo da espessura parietal relativa (EPR) permite categorizar um aumento da massa do VE em concêntrico (EPR > 0,42) ou excêntrico (EPR ≤ 0,42), sendo obtido a partir da fórmula $2 \times PP \div VEd$, onde PP = espessura da parede posterior e VEd =

diâmetro interno do VE na diástole. A partir da relação entre o IMVE e a EPR são obtidas as quatro formas geométricas do VE: normal, remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica (Figura 1) (25). Em indivíduos hipertensos, as formas geométricas anormais estão relacionadas com maior taxa de eventos cardiovasculares (26). Na DAC, especialmente em pacientes com infarto prévio e afilamento de parede, a relevância prognóstica é menos estabelecida (27-29).

O ecocardiograma com estresse físico ou farmacológico possui relevância comprovada na DAC, tanto nos aspectos diagnósticos quanto prognósticos. Meta-análises comparando sua acurácia com os outros métodos de avaliação de isquemia demonstram resultados superiores quando comparados com a ergometria, e semelhantes em relação à cintilografia e ressonância magnética. Na maioria dos estudos, o ecocardiograma de estresse se destaca pela elevada especificidade. Além disso, tem a vantagem de identificar, no mesmo exame, isquemia e viabilidade, bem como evitar exposição à radiação (30, 31).

Além das técnicas tradicionalmente utilizadas, descritas anteriormente, novas vêm sendo testadas e empregadas na DAC, com resultados promissores. Entre elas, destacam-se o *strain*, *strain rate* e *speckle tracking*. De forma geral, *strain* representa a deformação de um tecido quando a ele é aplicada determinada força, sendo medido em forma percentual. Já o *strain rate* é a medida da velocidade de deformação entre dois pontos (cm/s). Ambos são métodos derivados do Doppler tecidual, tendo como maior limitação a dependência do ângulo de aferição. O *speckle tracking* compara quadro-a-quadro a posição do ponto brilhante causado pela reflexão do ultrassom com o miocárdio, analisando a deformidade a partir do método bidimensional e não do Doppler. Entre as principais aplicações clínicas dessas novas técnicas ecocardiográficas,

destacam-se a avaliação da função sistólica regional e global e a detecção de miocárdio viável (32). O *strain* longitudinal está reduzido na área infartada, correlacionando-se com o tamanho do infarto e a FE, além de parecer predizer remodelamento e eventos clínicos (33, 34). Embora exista grande entusiasmo da literatura científica sobre o potencial papel das avaliações de função sistólica ventricular esquerda utilizando-se técnicas baseadas em *strain* e *strain rate*, os estudos científicos, na sua maioria, são unicêntricos, observacionais e tem casuística relativamente pequena, os protocolos de avaliação não são padronizados, os softwares ainda são dependentes da marca dos equipamentos (*vendor specific*) e a variabilidade inter-observador ainda é sub-ótima. Desta forma, o uso rotineiro destas técnicas ainda não é recomendado pela maioria das diretrizes de prática clínica.

A fração de ejeção na doença arterial coronariana

O método recomendado atualmente para avaliação volumétrica e medida da FEVE na DAC é o biplanar de Simpson. Este método estima o volume total do VE a partir da soma de discos elípticos, sendo o peso de cada disco (geralmente 1/20) uma fração do eixo-longo do VE nas projeções de duas câmaras e quatro camâras, obtidas no final da sístole e da diástole (Figura 2). A FEVE é obtida a partir da fórmula $FE = VDF - VSF \div VDF$, onde VDF = volume diastólico final, VSF = volume sistólico final (25). A vantagem em relação ao método tradicionalmente empregado (Teicholz) é que, como no método de Simpson a delimitação do endocárdio ventricular é realizada manualmente pelo operador, o risco de estimativa inadequada da FE na presença de alterações segmentares é diminuído (25, 35).

O termo miocardiopatia isquêmica é utilizado para descrever a condição na qual é identificada disfunção ventricular significativa (FEVE < 40%) decorrente diretamente da DAC (36). Basicamente, os mecanismos responsáveis por essa condição são a perda irreversível de miocárdio secundária a infarto prévio e remodelamento, e a perda reversível de contratilidade resultante de isquemia em miocárdio viável. Atordoamento e hibernação são causas de redução da FE em miocárdio viável e podem coexistir (37-39).

Por definição, atordoamento é uma disfunção miocárdica pós-isquêmica transitória e secundária a eventos isquêmicos agudos. Por outro lado, hibernação é uma perda da função miocárdica crônica e persistente, porém reversível com a revascularização, desencadeada por redução do fluxo sanguíneo coronariano (40).

Estudos observacionais demonstraram que a medida da FE na fase aguda do infarto do miocárdio tende a ser errônea, uma vez que sua melhora pode ocorrer, em duas semanas, em cerca de 50% dos pacientes reperfundidos, refletindo recuperação do processo de atordoamento (41, 42). Procedimentos de revascularização também melhoram a FE na DAC com miocárdio hibernante (média de 8%), como evidenciado em alguns estudos observacionais, podendo ocorrer meses após a intervenção (43-45). Este processo foi também sugerido por meta-análise de 24 estudos observacionais, incluindo 3.088 pacientes com DAC e disfunção ventricular (FEVE média de 32%). Destes, 42,3% tinham viabilidade demonstrada em métodos diagnósticos e se beneficiaram da revascularização, com menor mortalidade quando comparados ao tratamento clínico isolado (3,2% vs. 16,0%). Esta diferença ocorreu especialmente em pacientes com FEVE inicialmente menor e, por isso, com maior potencial de melhora (46). No entanto, recentemente foi publicado subestudo do ensaio clínico STICH, que

testou viabilidade em 601 pacientes e os randomizou para tratamento clínico e cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) ou tratamento clínico isolado, não demonstrando diferenças de mortalidade entre os grupos, após ajuste para outras variáveis clínicas ($P = 0,21$) (47).

Além da isquemia clinicamente evidente, em suas variadas formas de manifestação, a isquemia silenciosa também parece exercer papel na perda de FE. Estudos de biópsia miocárdica demonstraram que episódios de isquemia transitória estão associados com necrose subendocárdica e hipocinesia ventricular (48, 49). Seu significado prognóstico também foi estabelecido em estudo que avaliou 937 pacientes com DAC estável, evidenciando maior taxa de eventos cardiovasculares (morte ou IAM) em pacientes com isquemia induzida em ecocardiograma de estresse físico (HR = 2,2; IC 95% 1,4 – 3,5; $P = 0,005$) (50).

Como citado anteriormente, assim como o atordoamento e a hibernação, o remodelamento ventricular também está implicado na redução da FEVE. É definido como uma alteração na estrutura cardíaca gerada por modificações moleculares, celulares e intersticiais em resposta a alterações hemodinâmicas ou dano miocárdico, associada a alterações neuro-hormonais (51). Este processo, quando ocorre após o IAM, é patológico e leva a uma sobrecarga pressórica e volumétrica nos tecidos não infartados, bem como afilamento na região infartada, induzindo frequentemente hipertrofia ventricular e dilatação de cavidades, especialmente nos infartos anteriores e extensos.

O remodelamento geralmente inicia nas primeiras horas após o evento isquêmico agudo e pode ser evolutivo, tratando-se, a despeito dos avanços terapêuticos, de mecanismo ainda comum (52, 53). Em contraposição a esse fenômeno, pode ocorrer

o chamado remodelamento reverso, caracterizado por diminuição dos volumes ventriculares após o IAM, relacionado principalmente com reperfusão precoce e medicações, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (I-ECA), betabloqueadores, antagonistas da aldosterona e antagonistas dos receptores de angiotensina (54-59).

Assim como os mecanismos de perda da FEVE e de disfunção ventricular na DAC, também são complexos os preditores relacionados a estas condições. O estudo Framingham avaliou recentemente o desenvolvimento de IC com FE \leq 45% em 6.340 indivíduos, identificando como preditores independentes as seguintes situações: idade avançada, diabetes melito, história de valvulopatia, sexo masculino, colesterol elevado, frequência cardíaca elevada, DAC, HAS, HVE e bloqueio de ramo esquerdo. Esta publicação demonstrou ainda que indivíduos com história de IAM tem risco maior de desenvolver IC com FE \leq 45% do que IC com FE preservada. No entanto, não pode ser considerada totalmente representativa para pacientes com DAC, já que incluía a maioria de indivíduos sem a doença. Além disso, avaliou exclusivamente a disfunção ventricular sintomática, representada pela primeira hospitalização por IC (60).

O estudo de Bhavre e cols. avaliou preditores de disfunção ventricular (FEVE \leq 40%) ao ecocardiograma em 211 pacientes com IAMCSST e identificou como preditores independentes creatinina $>$ 1,5 mg/dL, história prévia de DAC e supra de ST \geq 2 mm ao eletrocardiograma (ECG). Ainda no mesmo estudo, IAM de localização inferior foi fator protetor para a ocorrência de disfunção ventricular (61).

Em relação ao gênero, a coorte de Framingham identificou maior risco de desenvolvimento de IC com disfunção ventricular no sexo masculino (60). Por outro lado, o controle dos fatores de risco tende a ser pior nas mulheres e as taxas de

revascularização são menores, possivelmente relacionadas a sintomas menos típicos no sexo feminino (3, 62, 63).

Condições como idade avançada, infarto prévio, diabetes, HAS e doença renal crônica foram identificados como preditores de disfunção ventricular em outros estudos, geralmente avaliando pacientes após IAM (64-66). Da mesma forma, estudos avaliando preditores de remodelamento e redução da FE em ecocardiogramas seriados incluíram pacientes em fase aguda após evento isquêmico miocárdico, sendo pouco explorado na literatura este fenômeno em pacientes com DAC estável (61, 67).

O subestudo ecocardiográfico do ensaio clínico SAVE incluiu 373 pacientes após IAM com FEVE < 40%, os quais foram submetidos ao estudo ecocardiográfico no início (média de 11 dias), em 1 e 2 anos após o evento agudo. Neste estudo, mais de um terço dos pacientes apresentaram redução da FE no seguimento, sendo identificados os seguintes preditores independentes de dilatação da cavidade ventricular esquerda: idade avançada, história prévia de infarto, tamanho do infarto, FEVE baixa, clínica de IC e frequência cardíaca elevada (28).

O estudo de Savoye e cols. avaliou 215 pacientes com IAM anterior e, pelo menos, três segmentos acinéticos no ecocardiograma pré-alta hospitalar. Foram realizados ecocardiogramas de controle em 3 meses e 1 ano após o episódio inicial, ocorrendo remodelamento ventricular em 31% dos pacientes avaliados. Identificou-se como preditores independentes deste fenômeno o tamanho do infarto, o escore de contratilidade e a pressão arterial sistólica (68).

Em relação às variáveis ecocardiográficas, além das alterações segmentares anteriormente descritas, a presença de disfunção diastólica moderada a grave (pressões de enchimento elevadas) também parece estar relacionada ao remodelamento

ventricular e à queda da FEVE na DAC. Estudo em 47 pacientes após IAM identificou a relação E/E' como preditora independente para remodelamento nesta coorte ($P = 0.01$) (17).

No que diz respeito à relevância clínica da FEVE, sabe-se que a disfunção ventricular é um preditor independente de mortalidade em pacientes com DAC (69). Estudo observacional com 626 pacientes com primeiro IAM e estudos angiográficos e cintilográficos seriados também documentou maior taxa de mortalidade ($P = 0,03$) em pacientes com diminuição absoluta da FEVE $\geq 3\%$, quando comparados com pacientes com aumento absoluto $\geq 3\%$ (70).

Recomendações do uso clínico do ecocardiograma

Recentemente foi publicado documento de diversas entidades norte-americanas sobre o uso apropriado do ecocardiograma, o qual foi considerado adequado nas seguintes situações relacionadas à DAC: avaliação de dor torácica aguda; suspeita de complicações de IAM; avaliação inicial da função ventricular após uma SCA; reavaliação da função ventricular na fase de recuperação de uma SCA, quando a mesma modificar decisões terapêuticas. Ainda nessa publicação, foi definido como inapropriado o uso do método na avaliação de rotina de pacientes com DAC e inalteração do quadro clínico, bem como nos casos de DAC com função ventricular prévia normal e ausência de modificação clínica (71).

A diretriz norte-americana de DAC estável estabelece como indicação classe I a avaliação da função sistólica e diastólica em pacientes com história de IAM, onda Q no ECG, sinais ou sintomas de IC, arritmias ventriculares complexas ou sopro cardíaco sem diagnóstico. Por outro lado, define como sem benefício (Classe III) a avaliação da

função ventricular sem as condições anteriormente citadas, bem como a reavaliação de rotina em pacientes sem alterações clínicas (72). Em relação à reavaliação de rotina, mesmo posicionamento é adotado pela diretriz brasileira de ecocardiograma. No entanto, este documento é mais liberal em relação à solicitação do primeiro exame para medida da FE, definindo seu uso independente de outras condições com classe I de evidência (73).

Na DAC estável, a relevância prognóstica da redução da FEVE em ecocardiogramas seriados não foi claramente estabelecida, limitando sua utilização na prática clínica diária.

JUSTIFICATIVA

As diretrizes contemporâneas não recomendam o estudo ecocardiográfico seriado para avaliação da fração de ejeção na doença arterial coronariana estável, exceto em situações de piora clínica. Apesar da reconhecida relevância da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na doença arterial coronariana, estudos avaliando o impacto prognóstico de sua redução na fase crônica da doença são limitados, assim como o conhecimento dos preditores desse processo. A maioria dos estudos que avaliou a diminuição da fração de ejeção o fez na fase aguda do infarto do miocárdio, contemplando, sobretudo, o fenômeno do remodelamento ventricular. A identificação da relevância prognóstica da redução da fração de ejeção em ecocardiogramas seriados, bem como a identificação dos preditores envolvidos, pode auxiliar a prática clínica diária dos pacientes com doença arterial coronariana estável.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Identificar a relevância do ecocardiograma seriado em pacientes com doença arterial coronariana estável.

Objetivos específicos

1. Identificar preditores clínicos e ecocardiográficos de redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na doença arterial coronariana estável;
2. Avaliar a relevância clínica da redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo na doença arterial coronariana estável;
3. Avaliar o valor prognóstico do ecocardiograma transtorácico na doença arterial coronariana estável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
2. Ministério da Saúde. DATASUS. (Departamento de informática do SUS). Acesso em 28 Nov 2013. Disponível em: www.datasus.gov.br.
3. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-23.
4. Piva e Mattos LA, Berwanger O, dos Santos ES, Reis HJ, Romano ER, Petriz JL, et al. Clinical outcomes at 30 days in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(1):6-13.
5. Gibson CM, Pride YB, Frederick PD, Pollack CV, Jr., Canto JG, Tiefenbrunn AJ, et al. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008;156(6):1035-44.
6. Canty Jr. JM. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Libby P, Bonow R, Mann P, Zipes DP, eds *Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2008. p.1167-1194.
7. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151(2):419-25.

8. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1618-24.
9. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.
10. Kishi S, Armstrong AC, Gidding SS, Jacobs DR, Jr., Sidney S, Lewis CE, et al. Relation of Left Ventricular Mass at Age 23 to 35 Years to Global Left Ventricular Systolic Function 20 Years Later (from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study). *Am J Cardiol.* 2013 [article in press].
11. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1450-5.
12. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001;103(13):1759-64.
13. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105(4):539-42.
14. Kjoller E, Kober L, Jorgensen S, Torp-Pedersen C. Long-term prognostic importance of hyperkinesia following acute myocardial infarction. TRACE Study Group. TRAndolapril Cardiac Evaluation. *Am J Cardiol.* 1999;83(5):655-9.

15. McClements BM, Weyman AE, Newell JB, Picard MH. Echocardiographic determinants of left ventricular ejection fraction after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2000;140(2):284-9.
16. Moller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, Klein AL, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117(20):2591-8.
17. Hillis GS, Ujino K, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(4):450-6.
18. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):459-67.
19. Simek CL, Feldman MD, Haber HL, Wu CC, Jayaweera AR, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1995;8(1):37-47.
20. Lehmann KG, Francis CK, Dodge HT. Mitral regurgitation in early myocardial infarction. Incidence, clinical detection, and prognostic implications. TIMI Study Group. *Ann Intern Med.* 1992;117(1):10-7.
21. Tcheng JE, Jackman JD, Jr., Nelson CL, Gardner LH, Smith LR, Rankin JS, et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1992;117(1):18-24.

22. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1989;110(2):101-7.
23. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1829-35.
24. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(5):1454-9.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
26. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114(5):345-52.
27. Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW. Infarct expansion: pathologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7(2):349-54.
28. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information

from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation*. 1997;96(10):3294-9.

29. Jilaihawi H, Greaves S, Rouleau JL, Pfeffer MA, Solomon SD. Left ventricular hypertrophy and the risk of subsequent left ventricular remodeling following myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;91(6):723-6.

30. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):227-37.

31. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1999;130(9):719-28.

32. Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011;4(2):179-90.

33. Jurcut R, Pappas CJ, Masci PG, Herbots L, Szulik M, Bogaert J, et al. Detection of regional myocardial dysfunction in patients with acute myocardial infarction using velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(8):879-86.

34. Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(3):262-7.

35. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*. 1979;60(4):760-6.

36. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):210-8.

37. Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Araoz PA, Gibbons RJ. Revascularization in severe left ventricular dysfunction: the role of viability testing. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):567-74.
38. Underwood SR, Bax JJ, vom Dahl J, Henein MY, Knuuti J, van Rossum AC, et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;25(10):815-36.
39. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure. *Eur Heart J.* 1993;14 Suppl A:22-6.
40. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R. Is viability still viable after the STICH trial? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(3):219-26.
41. Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, Bolson EL, Uebis R, von Essen R, et al. Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: an important determinant of survival. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):289-300.
42. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):451-8.
43. Bonow RO. The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1995;75(3):17a-25a.
44. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution ²⁰¹Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation.* 1993;87(5):1630-41.

45. Bax JJ, van der Wall EE, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart*. 2004;90 Suppl 5:v26-33.
46. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151-8.
47. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364(17):1617-25.
48. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, Hashida J, Chaux E, Yano J, et al. Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation*. 1982;66(6):1150-3.
49. Schaper J. Effects of multiple ischaemic events on human myocardium--an ultrastructural study. *Eur Heart J*. 1988;9 Suppl A:141-9.
50. Gehi AK, Ali S, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med*. 2008;168(13):1423-8.
51. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82.
52. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006;367(9507):356-67.

53. Rumberger JA, Behrenbeck T, Breen JR, Reed JE, Gersh BJ. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21(3):673-82.
54. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scara A, Labbadia A, et al. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multicenter study. *Eur Heart J.* 2009;30(5):566-75.
55. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1309-21.
56. de Groote P, Delour P, Mouquet F, Lamblin N, Dagorn J, Hennebert O, et al. The effects of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis. *Am Heart J.* 2007;154(3):589-95.
57. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362(9386):772-6.
58. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-77.

59. Dzavik V, Carere RG, Mancini GB, Cohen EA, Catellier D, Anderson TE, et al. Predictors of improvement in left ventricular function after percutaneous revascularization of occluded coronary arteries: a report from the Total Occlusion Study of Canada (TOSCA). *Am Heart J*. 2001;142(2):301-8.
60. Ho JE, Lyass A, Lee DS, Vasan RS, Kannel WB, Larson MG, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):279-86.
61. Bhave PD, Hoffmayer KS, Armstrong EJ, Garg S, Patel A, Macgregor JS, et al. Predictors of depressed left ventricular function in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(3):327-31.
62. Rathore SS, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Vaccarino V, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender. *Jama*. 2001;286(22):2849-56.
63. Roger VL, Farkouh ME, Weston SA, Reeder GS, Jacobsen SJ, Zinsmeister AR, et al. Sex differences in evaluation and outcome of unstable angina. *Jama*. 2000;283(5):646-52.
64. Gao Z, Xu B, Yang YJ, Kandzari DE, Yuan JQ, Chen J, et al. Clinical and angiographic correlates of left ventricular dysfunction in patients with three vessel coronary disease. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(23):4221-5.
65. Kober L, Torp-Pedersen C, Ottesen M, Burchardt H, Korup E, Lyngborg K. Influence of age on the prognostic importance of left ventricular dysfunction and congestive heart failure on long-term survival after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Am J Cardiol*. 1996;78(2):158-62.

66. Wu IW, Hung MJ, Chen YC, Hsu HJ, Cherng WJ, Chang CJ, et al. Ventricular function and all-cause mortality in chronic kidney disease patients with angiographic coronary artery disease. *J Nephrol.* 2010;23(2):181-8.
67. Wita K, Filipecki A, Lelek M, Bochenek T, Elzbieciak M, Wrobel W, et al. Prediction of left ventricular remodeling in patients with STEMI treated with primary PCI: use of quantitative myocardial contrast echocardiography. *Coron Artery Dis.* 2011;22(3):171-8.
68. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nogue O, Segrestin B, Sautiere K, et al. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the REmodelage VEntriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1144-9.
69. Kober L, Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Hoiberg S, Camm AJ. Importance of congestive heart failure and interaction of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78(10):1124-8.
70. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A, Kastrati A. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(2):149-56.
71. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for

Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(9):1126-66.

72. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):e179-347.

73. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(6 supl.3):e265-e302.

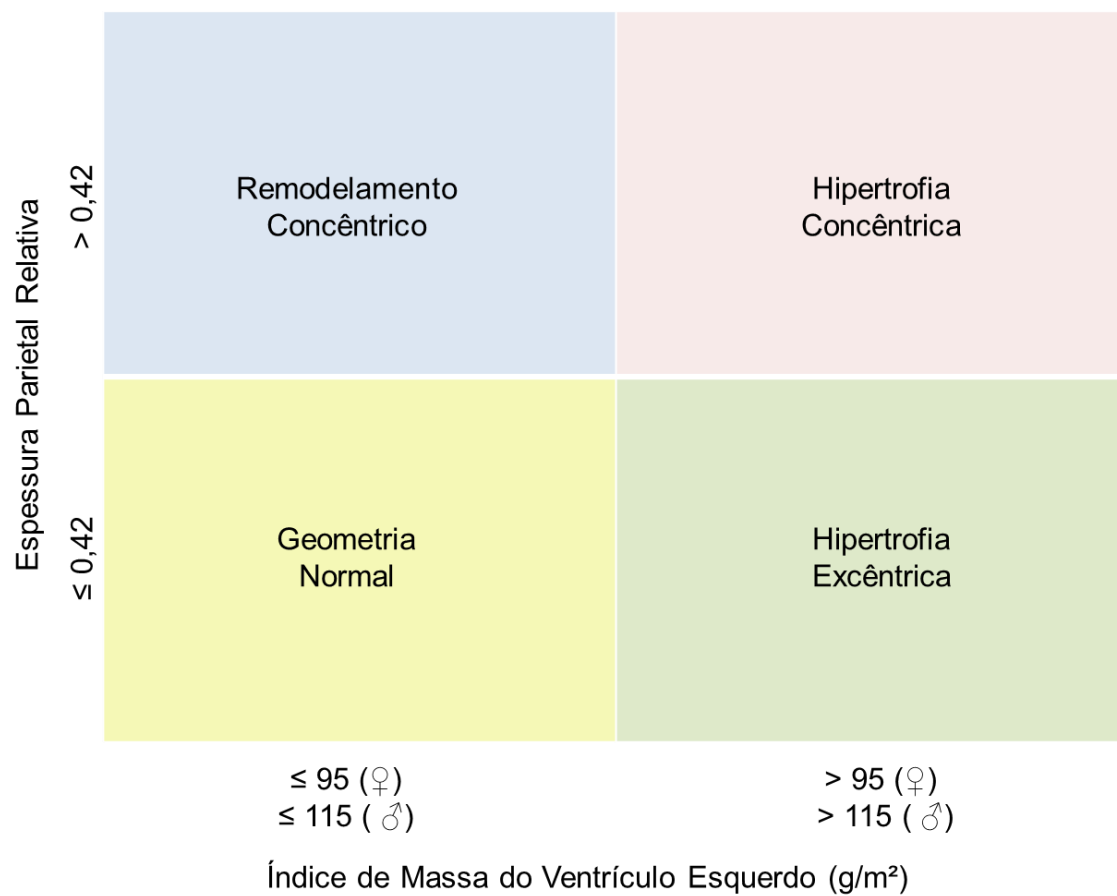


Figura 1. Padrões geométricos do ventrículo esquerdo.

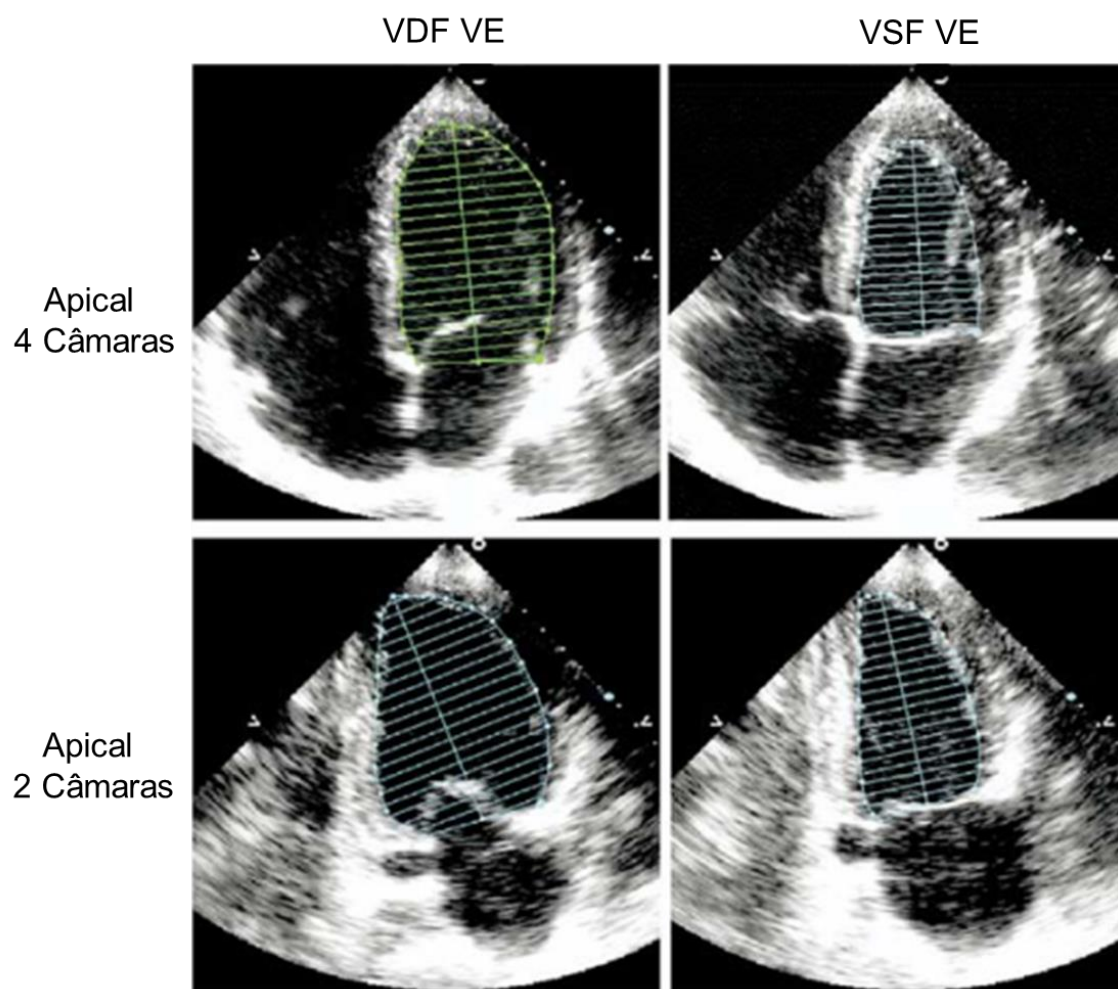


Figura 2. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo – Método de Simpson Biplanar.
VDF = volume diastólico final; VSF = volume sistólico final, VE = ventrículo esquerdo.

II- ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

Left Ventricular Ejection Fraction Deterioration: Predictors and Clinical
Relevance in a Cohort of Stable Coronary Artery Disease Patients

Guilherme H Teló, Vinicius M Baldino, Mariana N Ferreira, André D Américo,
Mariana V Furtado, Carisi A Polanczyk, Luis E P Rohde

From the Graduate Program in Cardiology and the Department of Internal Medicine of
the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), and the Cardiology Division of
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil.

Short title: Predictors and clinical relevance of ejection fraction deterioration

Keywords: stable coronary artery disease, ejection fraction, predictors

Corresponding Author:

Luis E. Rohde, MD ScD

Cardiovascular Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 90003-035, Porto Alegre, RS - Brazil

e-mail: rohde.le@gmail.com

Abstract

Background: Routine surveillance of left ventricular function in patients with coronary artery disease (CAD) has been discouraged, since data regarding the clinical value of serial echocardiography is limited. We sought to identify predictors of left ventricular ejection fraction (LVEF) deterioration and its clinical relevance in patients with stable CAD.

Methods: This cohort study evaluated patients with stable CAD and at least two outpatient transthoracic echocardiograms in their follow-up (n=144). LVEF deterioration was defined as an absolute decrease of > 5% in LVEF. The primary endpoint was a composite of cardiovascular death, acute myocardial infarction (MI), revascularization and hospitalization for heart failure.

Results: Overall, the mean LVEF was $57.7 \pm 14\%$ and 62 (43%) patients experienced LVEF deterioration, with a median clinical follow-up of 4.8 years (IQR 2.9 to 7.1). Sixty-six patients (45.8%) had diabetes, 80 patients (55.6%) had previous MI and one-half had three-vessel coronary disease. In multivariate analysis, female sex (P=0.02), three-vessel disease (P=0.005), peripheral artery disease (P=0.04) and MI (P=0.03) were independent predictors of LVEF deterioration. The combined primary outcome occurred in 53.2% of patients with LVEF deterioration and in 36.6% of patients with no LVEF deterioration (HR=1.93; 95% CI 1.17 to 3.17; P=0.01). After adjustment in a multivariate Cox-model, LVEF deterioration remained as an independent predictor of combined clinical outcomes (HR=1.76; 95% CI 1.04 to 2.99; P=0.03).

Conclusion: Predictors of LVEF deterioration were mostly related to severity of atherosclerotic disease. In addition, LVEF deterioration was able to predict adverse clinical outcomes in patients with stable CAD.

Introduction

Left ventricular (LV) systolic dysfunction is a major predictor of short and long-term prognosis in coronary artery disease (CAD) (69, 74). Two-dimensional echocardiography is usually the preferred test to measure the left ventricular ejection fraction (LVEF), since it can detect other abnormalities that are associated with a worse prognosis, including wall motion abnormalities, diastolic dysfunction, left atrium (LA) enlargement, LV hypertrophy and valve disease (7-9, 12). Previous studies have shown that early measurements of LV function after an acute myocardial ischemic event may be misleading, because improvement in LVEF may occur and reflects recovery from myocardial stunning (41, 42). In particular, severe and extensive coronary artery obstruction may result in extensive myocardial ischemia that mediates myocardial necrosis, adverse remodeling and LVEF deterioration (75). Conditions as advanced age, diabetes, prior myocardial infarction (MI) and chronic kidney disease (CKD) were identified as predictors of ventricular dysfunction in CAD (66, 76, 77). Clinical and echocardiographic predictors of serial LVEF deterioration, especially in chronic and stable CAD, have not been adequately evaluated in prior studies.

Recent guideline discourages routine surveillance of LV function in patients with known CAD and no change in clinical status or cardiac examination (71). Although the usefulness of serial echocardiography has been demonstrated after an acute MI (70), the clinical value of serial LVEF measurements in stable CAD has not been well explored. The purpose of this study was to identify predictors of LVEF deterioration and its clinical relevance in a stable CAD cohort in a tertiary care university hospital in southern Brazil.

Methods

Study population

This is a cohort study among stable CAD patients from an outpatient clinic in a tertiary care university hospital in Southern Brazil, enrolled between 1998 and 2012. CAD was defined by the presence of at least one of the following: documented history of MI, surgical or percutaneous myocardial revascularization, an atherosclerotic lesion $> 50\%$ in at least one coronary artery assessed by angiography, or the presence of angina and a positive noninvasive testing of ischemia. Entry criteria in this study included Canadian Cardiovascular Society (CCS) class I, II or III angina and a baseline transthoracic echocardiogram and at least one outpatient transthoracic echocardiogram at follow-up, with a minimum interval of one year from the index assessment.

Patients were divided into two groups, according to the ejection fraction variation in echocardiograms: LVEF deterioration or no LVEF deterioration. LVEF deterioration was defined as a decrease $> 5\%$ between the baseline echocardiography study and the second evaluation. This relatively arbitrary cut-off was chosen to represent clinically meaningful changes in ventricular function and to avoid the influence of interobserver variability (56, 78, 79).

During follow-up, patients were managed by a multidisciplinary team according to current internationally accepted clinical guidelines and at the discretion of attending physicians. All patients enrolled had complete clinical and laboratory data at baseline, at least three outpatient's visits and one year of clinical follow-up. This study was approved by the Institutional Research and Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Echocardiography study

We retrospectively reviewed the records of all transthoracic echocardiograms of patients that met entry criteria in this study. They were performed by a team of experienced cardiologists fully trained in echocardiography at the Noninvasive Cardiac Laboratory of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, using commercially available ultrasound equipments (iE33 xMATRIX Echo System, Philips, Andover, MA, EUA and Vivid 7 Ultrasound Machine, GE Healthcare, EUA) and adult cardiac phased array transducers (1.5-5 MHz). Standard M-mode, two-dimensional and Doppler transthoracic evaluations were performed by the staff cardiologist using fundamental and tissue harmonic imaging, according to the American Society of Echocardiography recommendations for the assessment of left ventricular dimension and systolic function(25). As most patients depicted regional contractility abnormalities, the biplane Simpson's method was used to estimate LVEF. From the echocardiographic reports were also obtained the following variables: left atrium dimension, left ventricle internal diameter, septal wall thickness, posterior wall thickness, left ventricle mass index and parameters of diastolic function. Geometric analysis and relative wall thickness were obtained according to the current guideline (25).

Follow-up and endpoints

Stable patients were periodically assessed every 3-6 months. At each visit, a standardized register was obtained, which included the current disease history, control of cardiovascular risk factors, new cardiac events (including admission data and invasive procedures), new laboratory and cardiac exams, and pharmacological and non-pharmacological treatment. Relevant clinical comorbidities were evaluated by questionnaire and chart review.

The primary endpoint was a composite outcome of cardiovascular death, acute MI, revascularization or hospitalization for heart failure (HF) that occurred after the echocardiographic follow-up (Figure 1). Secondary endpoints included the separate components of the primary endpoint as well as other clinical events (overall mortality, stroke and revascularization procedures). Acute MI was defined according to accepted international criteria (rise and fall of cardiac biomarkers, chest pain or compatible electrocardiographic changes). Revascularization procedures included coronary artery bypass grafting (CABG) and percutaneous coronary interventions (PCI).

Statistical Analyses

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or median and 25-75 interquartile ranges (IQR) and were compared by using paired t-test or the Wilcoxon signed-rank test, as appropriate. Categorical data were presented as frequencies and were compared by the Chi-square or Fisher's exact test. All tests were two-sided. Multivariate binary logistic regression was used to identify predictors of LVEF deterioration. The composite clinical outcome was compared among groups (LVEF deterioration versus no LVEF deterioration) and the primary analysis evaluated the time to the first event. Survival curves were derived by Kaplan–Meier analysis and compared using log-rank tests. Multivariate Cox analyses were used to compare event-free survival. In multivariate analyses, parameters clinically or significantly (p value $<$ 0.2 in the univariate analysis) associated with main outcomes were included in the model. Outcomes were adjusted for age, LA enlargement, CKD, CABG, LVEF deterioration, three-vessel disease, baseline LVEF, diabetes and anemia. Variables that had any effect on the variable of interest were selected by the manual and stepwise

method ($p < 0.10$). All data were analyzed using SPSS (version 16.0; SPSS, Chicago, Illinois, USA) and p values less than 0.05 were considered significant.

Results

Characteristics of the study population

A total of 144 patients were included in the study, with a median period between echocardiograms of 2.0 years (IQR, 1.1 to 4.1) and a median time after the follow-up echocardiogram of 4.8 years (IQR, 2.9 to 7.1). Of these patients, 62 (43.1%) experienced LVEF deterioration and 82 (56.9%) did not experienced. Follow-up periods were similar in the two groups ($P=0.49$). A total of 45.8% of patients had diabetes, 13.2% had HF and about one-half had previous MI and three-vessel disease. About two-thirds had CCS class I angina, previous revascularization and any degree of ischemia in stress tests. Characteristics of patients according to the groups are shown in Table 1.

Baseline echocardiographic study showed a mean LVEF of 57.7%, normal mean LV dimensions and increased mean LV mass index. Approximately one-half depicted abnormalities of regional contractility and 13% had moderate to severe diastolic dysfunction (Table 2). Mean LVEF was 55.3% at follow-up echocardiogram (49.3% in LVEF deterioration group and 59.7% in no LVEF deterioration group).

Predictors of LVEF deterioration

In-between echocardiograms, the rate of acute MI was higher (19.7%) in the LVEF deterioration group when compared with the group that did not have LVEF deterioration (7.3%; $P=0.02$), while revascularization procedures were similar among groups ($P=0.39$). The rates of peripheral artery disease, three-vessel disease and ischemia in stress tests were higher in the LVEF deterioration group ($P=0.01$, $P<0.01$,

P=0.03, respectively), while hemoglobin and glomerular filtration rate (GFR) were lower (P=0.01) (Table 1). Baseline LVEF was higher in the LVEF deterioration group (P<0.01) (Table 2). The rates of drug use and other echocardiographic variables were similar among groups. In the multivariate analysis, female sex, peripheral artery disease, three-vessel disease and acute MI were independent predictors of LVEF deterioration (Table 3).

Clinical Outcomes

The primary clinical outcome (a composite of cardiovascular death, acute MI, revascularization procedures or hospitalization for HF) occurred in 63 patients (43.8%). The estimated 4.8 years rate of the composite primary outcome was 61.3% in the LVEF deterioration group and 38.9% in the no LVEF deterioration group (P=0.02) (Figure 2). Incidence of all-cause death, stroke, CABG and PCI were similar among groups (Table 4).

In univariate analysis, several clinical characteristics were associated to clinical combined outcomes (Table 5). In particular, echocardiography-derived parameters associated to a worse prognosis were a dilated LA (P=0.06) and LVEF deterioration (P=0.01). After adjustment in a multivariate Cox-model, LVEF deterioration remained as an independent predictor of combined clinical outcomes (hazard ratio [HR] = 1.76, 95% confidence interval [CI] 1.04 to 2.99; P=0.03) (Table 6).

Discussion

In the present cohort of stable CAD, we have demonstrated that LV systolic function deterioration was an independent predictor of combined cardiovascular outcomes. During follow-up, patients from our cohort were involved in different types

of initial management. From a total of 144 patients, about one-third was initially managed with medical treatment, one-third with PCI and the remaining with CABG. Different from most observational studies and clinical trials in ischemic heart disease, our study used serial echocardiographic evaluation of LVEF and focused in LV systolic function deterioration in a population with normal baseline mean LVEF, with or without previous MI.

In our cohort, 43% of patients experienced LVEF deterioration during echocardiographic follow-up. There are different possible mechanisms to explain this phenomenon. In patients with previous MI and regional abnormalities, LV remodeling is a relatively common event and the extent of microvascular damage has been identified as one of the main determinants of this process (80). Unexpectedly, both conditions were not predictors of LVEF deterioration in our study, probably because of the low prevalence of baseline LV dysfunction. On the other hand, acute MI that occurred in the period between echocardiographic studies was an independent predictor of LV function deterioration.

Conditions related to the severity of atherosclerosis, as three-vessel disease and peripheral artery disease, were also independent predictors of LVEF deterioration. Hibernation probably contributes to loss of LVEF in this group of patients. Alman et al evaluated its prevalence in a meta-analysis of 24 viability studies involving 3088 patients with CAD. Hibernating myocardial was documented in 42% of this patients and occurred more often in multivessel disease (46). In addition, biopsy studies have shown that repeated episodes of transient and silent myocardial ischemia are associated with small but distinct areas of subendocardial necrosis and LV function deterioration (48). In our patients, any degree of ischemia was a predictor of LVEF deterioration in

univariate analysis (Table 1). Prior studies have shown that improvement in LVEF, beginning by the third day, may occur in patients who have been reperfused after an acute MI (41, 42). In a review of patients with serial echocardiographic studies, 58% showed complete or partial recovery of LV function after an acute myocardial ischemic event(42). In the current protocol, the measurement of LV function was estimated in chronic phase of CAD, decreasing the influence of stunning.

We identified the female gender as an independent predictor of LVEF deterioration, a somewhat unexpected finding. Female patients might deteriorate LV systolic function because of a worse control of risk factors in women, as well as a lower frequency of revascularization procedures (data not shown), probably because they are less likely to present with typical angina. Gender specific differences in the evaluation, management and prognosis of CAD have been extensively demonstrated in previous studies (3, 62, 63). For example, risk factors for HF in women with CAD were examined in an analysis from the HERS trial of 2391 patients who had no HF at baseline. Diabetes was the variable associated with the greatest increase in HF risk (HR = 3.1) (81).

Overall, echocardiographic variables were not capable to predict LV systolic function deterioration in the present study. Surprisingly, baseline LVEF was higher in the LVEF deterioration group (P=0.001). Although the mechanisms that could explain this inverse relationship are not entirely clear, adverse remodeling and therapeutic interventions may have contributed to this finding. A previous angiographic and scintigraphic study has demonstrated a similar pattern, as the greatest increase in the LVEF over a 6 months follow-up was observed in patients with more reduced baseline LVEF (70). Alternatively, patients with initially higher LVEF could have a higher

mathematical probability of decrement (by chance or as a result of the margin of error of LV systolic function evaluation).

As expected, the presence of myocardial ischemia in non-invasive tests and three-vessel disease on coronariography, CKD, anemia and a dilated LA were all associated with a worse long-term prognosis of CAD patients in univariate analysis. Although individual outcomes were not significantly different, the estimated 4.8 years rate of the primary composite outcome (cardiovascular death, acute MI, revascularization or hospitalization for HF) was also higher in the LVEF deterioration group (61.3% versus 43.8%, $P=0.02$). Ndrepepa et al enrolled 626 patients with a first acute MI who underwent serial angiographic and scintigraphic examinations within 6 months after the index event. They have shown a worse long-term survival in patients with absolute decrease of LVEF ($\geq 3\%$), when compared with patients with improvement ($\geq 3\%$) ($P=0.03$)(70). Our study extends these findings as we have included patients with or without MI, in the chronic and stable phase of CAD. Internationally accepted clinical guidelines recommend the use of Doppler echocardiography as a Class I indication for assessment of LV function in patients with known or suspected CAD and a prior MI, pathological Q waves, symptoms or signs suggestive of HF, complex ventricular arrhythmias or undiagnosed heart murmur. Otherwise, routine use and reassessment of LVEF is not recommended in patients with no change in clinical status (Class III, level of evidence C) (82). Our findings challenge in part this recommendation, as we have demonstrated that reduction in LVEF greater than 5% is an independent predictor of major clinical outcomes. After adjustment for statistical and clinically relevant variables in a multivariate Cox-model, LVEF

deterioration remained as an independent predictor of combined outcomes, highlighting the clinical relevance of serial echocardiographic evaluation in our cohort.

The present results should be evaluated considering some methodological aspects of the study design. Firstly, echocardiographic reports were recovered retrospectively and because of the inherent limitations of the observational nature of our protocol, no specific standard echocardiography protocol was used. Secondly, we opted to use a relatively arbitrary cut-off to define LVEF deterioration (reductions of 5%). We chose this specific cut-off to simplify the clinical applicability of the study and because other investigators have used similar levels of LVEF reduction (56, 70). Other cut-offs were also analyzed (based on tertiles and relative variation) and, overall, the same results and trends were observed. We acknowledge that our results are applicable only to a selected group of CAD patients. However, data were derived from a cohort of consecutive patients representing typical “real world” and usual practice in stable CAD.

In conclusion, the present study showed that predictors of LVEF deterioration were mostly related to the severity of atherosclerotic disease and the female gender. In addition, LVEF deterioration was able to independently predict adverse clinical outcomes in patients with stable CAD, after adjustment for confounding variables. Whether the recognition of LV function deterioration will influence different therapeutic strategies and implicate in a better clinical outcome deserves future prospective studies.

References

1. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(1):30-6.
2. Kober L, Torp-Pedersen C, Pedersen OD, Hoiberg S, Camm AJ. Importance of congestive heart failure and interaction of congestive heart failure and left ventricular systolic function on prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1996;78(10):1124-8.
3. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003;107(17):2207-12.
4. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1618-24.
5. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006;151(2):419-25.
6. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation.* 2001;103(13):1759-64.
7. Sheehan FH, Doerr R, Schmidt WG, Bolson EL, Uebis R, von Essen R, et al. Early recovery of left ventricular function after thrombolytic therapy for acute

myocardial infarction: an important determinant of survival. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):289-300.

8. Solomon SD, Glynn RJ, Greaves S, Ajani U, Rouleau JL, Menapace F, et al. Recovery of ventricular function after myocardial infarction in the reperfusion era: the healing and early afterload reducing therapy study. *Ann Intern Med.* 2001;134(6):451-8.

9. Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet.* 2009;373(9667):941-55.

10. Shiran A, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Halon DA, Lewis BS. Echocardiographic predictors of late mortality in elderly patients with acute coronary syndromes. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(4):247-51.

11. Wu IW, Hung MJ, Chen YC, Hsu HJ, Cherng WJ, Chang CJ, et al. Ventricular function and all-cause mortality in chronic kidney disease patients with angiographic coronary artery disease. *J Nephrol.* 2010;23(2):181-8.

12. Becker RC, Burns M, Gore JM, Spencer FA, Ball SP, French W, et al. Early assessment and in-hospital management of patients with acute myocardial infarction at increased risk for adverse outcomes: a nationwide perspective of current clinical practice. The National Registry of Myocardial Infarction (NRMI-2) Participants. *Am Heart J.* 1998;135(5 Pt 1):786-96.

13. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine,

Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1126-66.

14. Ndrepepa G, Mehilli J, Martinoff S, Schwaiger M, Schomig A, Kastrati A. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(2):149-56.

15. de Groote P, Delour P, Mouquet F, Lamblin N, Dagorn J, Hennebert O, et al. The effects of beta-blockers in patients with stable chronic heart failure. Predictors of left ventricular ejection fraction improvement and impact on prognosis. *Am Heart J*. 2007;154(3):589-95.

16. Angheloiu GO, Saul M, Edelman K, Shah H, Mezu UL, Saba S. Predictors of left ventricular function deterioration in patients with left bundle branch block and ejection fraction >50%. *Congest Heart Fail*. 2013;19(4):E1-4.

17. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Performance of conventional echocardiographic parameters and myocardial measurements in the sequential evaluation of left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2008;101(5):706-11.

18. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.

19. Bolognese L, Carrabba N, Parodi G, Santoro GM, Buonamici P, Cerisano G, et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term

clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109(9):1121-6.

20. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(7):1151-8.

21. Geft IL, Fishbein MC, Ninomiya K, Hashida J, Chaux E, Yano J, et al. Intermittent brief periods of ischemia have a cumulative effect and may cause myocardial necrosis. *Circulation*. 1982;66(6):1150-3.

22. Rathore SS, Chen J, Wang Y, Radford MJ, Vaccarino V, Krumholz HM. Sex differences in cardiac catheterization: the role of physician gender. *Jama*. 2001;286(22):2849-56.

23. Roger VL, Farkouh ME, Weston SA, Reeder GS, Jacobsen SJ, Zinsmeister AR, et al. Sex differences in evaluation and outcome of unstable angina. *Jama*. 2000;283(5):646-52.

24. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(12):1404-23.

25. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation*. 2004;110(11):1424-30.

26. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and

management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44-e164.

Table 1. Demographic and clinical data of the study population

Characteristic	Total n = 144	EF deterioration n = 62 (43%)	No EF deterioration n = 82 (57%)	p- value
<i>Demographic</i>				
Age, years	64.4 ± 10	64.0 ± 11	64.7 ± 10	0.68
Male sex, n (%)	78 (54.2)	29 (46.8)	49 (59.8)	0.12
<i>History</i>				
Hypertension, n (%)	119 (82.6)	49 (79.0)	71 (86.6)	0.22
Dyslipidemia, n (%)	102 (70.8)	46 (74.2)	56 (68.3)	0.44
Diabetes, n (%)	66 (45.8)	26 (41.9)	40 (48.8)	0.41
Obesity, n (%)	33 (23.7)	16 (26.2)	17 (21.8)	0.54
Current smoking, n (%)	23 (16.0)	10 (16.1)	13 (15.9)	0.96
Heart failure, n (%)	19 (13.2)	8 (12.9)	11 (13.4)	0.92
Atrial fibrillation, n (%)	17 (11.8)	7 (11.3)	10 (12.2)	0.86
CKD, n (%)	59 (41.0)	31 (50.0)	28 (34.1)	0.05
PAD, n (%)	28 (19.4)	18 (29.0)	10 (12.2)	0.01
Thyroid disease, n (%)	12 (8.3)	8 (12.9)	4 (4.9)	0.08
Cerebrovascular, n (%)	21 (14.6)	7 (11.3)	14 (17.1)	0.33
Previous MI, n (%)	80 (55.6)	33 (53.2)	47 (57.3)	0.62
Previous angioplasty, n (%)	42 (29.2)	17 (27.4)	25 (30.5)	0.68
Previous CABG, n (%)	49 (34.0)	26 (41.9)	23 (28.0)	0.08
Angina (CCS class), n (%)				
I	94 (65.3)	38 (61.3)	56 (68.3)	
II	34 (23.6)	15 (24.2)	19 (23.2)	
III	16 (11.1)	9 (14.5)	7 (8.5)	0.26

Physical Examination

Systolic BP, mmHg	142.7 ± 25	143.3 ± 25	142.1 ± 25	0.76
Diastolic BP, mmHg	81.7 ± 13	81.1 ± 13	82.1 ± 13	0.64
Heart rate, beats/minute	67.9 ± 10	66.6 ± 10	68.9 ± 11	0.20

Laboratory

Total cholesterol, mg/dL	188.5 ± 46	89.6 ± 50	187.6 ± 42	0.79
LDL cholesterol, mg/dL	107.9 ± 35	108.9 ± 39	107.1 ± 33	0.76
Triglycerides, mg/dL	167.6 ± 98	166.3 ± 97	168.5 ± 100	0.89
Hemoglobin, mg/dL	13.1 ± 1.6	12.7 ± 1.7	13.4 ± 1.4	0.01
GFR, mL/min	65.7 ± 23	60.4 ± 20	69.9 ± 24	0.01
Ischemia (stress tests), n (%)	105 (76.1)	50 (84.7)	55 (69.6)	0.03
Angiographic feature, n (%)				
One/two-vessel	68 (50.0)	20 (34.5)	48 (61.5)	
Three-vessel/left-main	68 (50.0)	38 (65.5)	30 (38.5)	0.002

Medication, n (%)

Antiplatelet	143 (99.3)	61 (98.4)	82 (100.0)	0.43
Statin	80 (67.8)	33 (73.3)	47 (64.4)	0.31
ACE inhibitor	120 (83.3)	49 (79.0)	71 (86.6)	0.23
Beta-blocker	116 (80.6)	50 (80.6)	66 (80.5)	0.98
Calcium-channel blocker	42 (29.2)	21 (33.9)	21 (25.6)	0.28
Nitrates	59 (41.0)	28 (45.2)	31 (37.8)	0.37
Diuretic	28 (19.4)	14 (22.6)	14 (17.1)	0.40

Data presented as number (%) or mean ± SD; EF, ejection fraction; CKD, chronic kidney disease; PAD, peripheral artery disease; MI, myocardial infarction; CABG, coronary artery bypass grafting; BP, blood pressure; GFR, glomerular filtration rate; ACE, angiotensin-converting-enzyme inhibitor.

Table 2. Baseline echocardiographic data

Characteristic	Total n = 144	EF deterioration n = 62 (43.1%)	No EF deterioration n = 82 (56.9%)	p- value
LVEF, %	57.7 ± 14	62.4 ± 13	54.1 ± 13	0.001
LVEF < 45%, n (%)	31 (21.5)	9 (14.5)	22 (26.8)	0.07
LA dimension, mm	40.9 ± 7	40.5 ± 7	41.2 ± 7	0.53
LVIDd, mm	51.2 ± 7	51.8 ± 8	50.7 ± 7	0.43
LVIDs, mm	34.9 ± 8	34.0 ± 9	35.5 ± 8	0.30
SWT, mm	10.8 ± 2	10.7 ± 2	10.9 ± 2	0.48
PWT, mm	10.1 ± 2	9.9 ± 2	10.2 ± 2	0.33
LV mass, gm	241 ± 78	238 ± 77	243 ± 78	0.70
LVMI, gm/m ²	135 ± 40	135 ± 40	136 ± 40	0.92
RWT	0.40 ± 0.1	0.39 ± 0.1	0.41 ± 0.1	0.30
Geometry, n (%)				
Normal	21 (15.2)	8 (13.3)	13 (16.7)	
Concentric remodeling	2 (2.9)	2 (3.3)	2 (2.6)	
Concentric hypertrophy	46 (33.3)	18 (30.0)	28 (35.9)	
Eccentric hypertrophy	67 (48.6)	32 (53.3)	35 (44.9)	0.42
Regional abnormality, n (%)	69 (47.9)	26 (41.9)	43 (52.4)	0.21
Moderate to severe DD, n (%)	15 (13.3)	8 (15.7)	7 (11.3)	0.49

Data presented as number (%) or mean ± SD; EF, ejection fraction; LVEF, left ventricular ejection fraction; LA, left atrium; LVIDd, left ventricle internal diameter in diastole; LVIDs, left ventricle internal diameter in systole; SWT, septal wall thickness; PWT, posterior wall thickness; LVMI, left ventricle mass index; RWT, relative wall thickness; DD, diastolic dysfunction.

Table 3. Multivariable-adjusted predictors of left ventricular function deterioration

Characteristic	RR	95% CI	p-value
Female sex	2.45	1.09 - 5.49	0.02
Three-vessel/left-main disease	3.18	1.42 - 7.10	0.005
Peripheral artery disease	2.86	1.01 - 8.18	0.04
Acute myocardial infarction*	3.63	1.08 - 12.15	0.03
Baseline LVEF	1.05	1.01 - 1.08	0.002

* Events occurred in the echocardiographic follow-up.
RR, relative risk; CI, confidence interval.

Table 4. Clinical outcomes after the follow-up echocardiogram

Outcome	Total n = 144	EF deterioration n = 62 (43.1%)	No EF deterioration n = 82 (56.9%)	p- value
Combined Outcomes	63 (43.8)	33 (53.2)	30 (36.6)	0.01
Cardiovascular death	11 (7.6)	4 (6.5)	7 (8.5)	0.64
AMI	15 (10.4)	9 (14.5)	6 (7.3)	0.16
Revascularization	36 (25.0)	18 (29.0)	18 (22.0)	0.33
Hospitalization for HF	23 (16.0)	13 (21.0)	10 (12.2)	0.15
Death	32 (22.2)	11 (17.7)	21 (25.6)	0.26
Stroke	8 (5.6)	3 (4.8)	5 (6.1)	0.74
PCI	32 (22.2)	17 (27.4)	15 (18.3)	0.19
CABG	4 (2.8)	1 (1.6)	3 (3.7)	0.46

Data presented as number (%). EF, ejection fraction; AMI, acute myocardial infarction; HF, heart failure; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting.

Table 5. Predictors of combined outcome in univariate Cox regression analyses

Characteristic	HR	95% CI	p-value
Age	0.99	0.97 – 1.02	0.61
Left atrium > 40 mm	1.60	0.97 – 2.64	0.06
Chronic kidney disease	1.93	1.18 – 3.18	0.009
CABG	1.78	1.08 – 2.93	0.02
LVEF deterioration	1.93	1.17 – 3.17	0.01
Three-vessel/left-main disease	1.99	1.19 – 3.32	0.008
Diabetes	1.44	0.88 – 2.36	0.15
Anemia	1.67	0.99 – 2.81	0.05
Ischemia (stress tests)	2.01	0.99 – 4.09	0.05

CABG, coronary artery bypass grafting; LVEF, left ventricular ejection fraction.

Table 6. Predictors of combined outcome in multivariate Cox regression analyses

Characteristic	HR	95% CI	p-value
Ischemia (stress tests)	1.98	0.93 – 4.21	0.07
LVEF deterioration	1.76	1.04 – 2.99	0.03
Chronic kidney disease	1.58	0.93 – 2.69	0.08
Left atrium > 40 mm	1.60	0.94 – 2.72	0.08

LVEF, left ventricular ejection fraction.

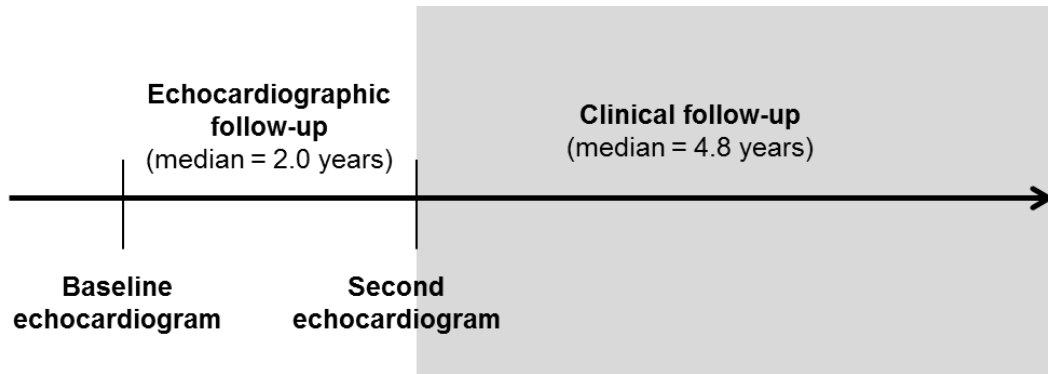


Figure 1. Follow-up.

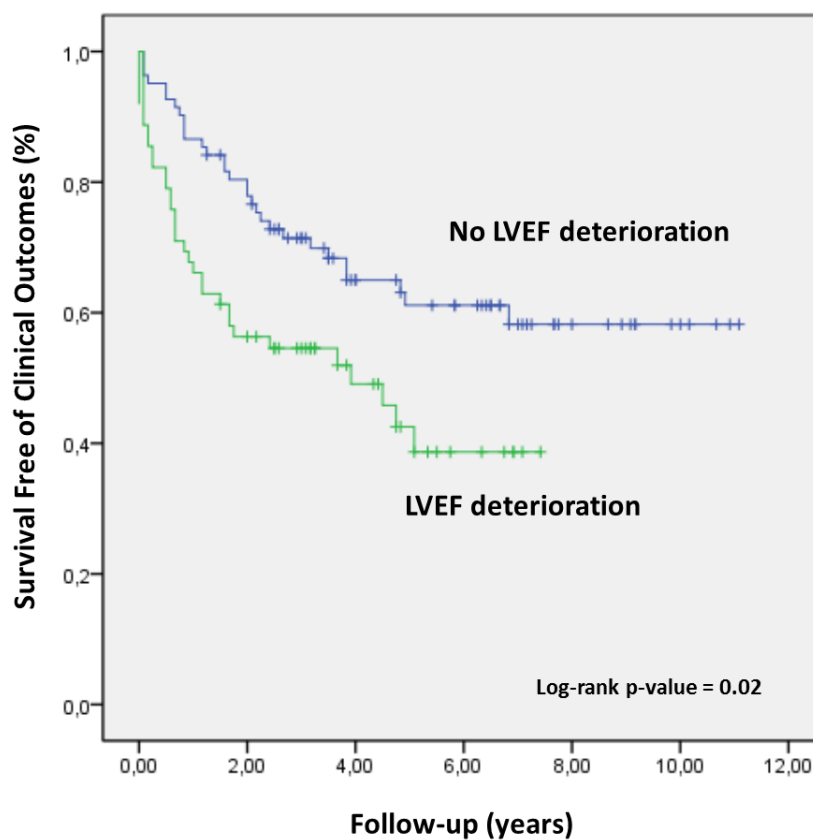



Figure 2. Kaplan-Meier survival curve.

Probability of survival free of clinical outcomes (cardiovascular death, acute MI, revascularization or hospitalization for HF) in the LVEF deterioration group and no LVEF deterioration group.

APÊNDICE A


Prontuário nº _____	Data: ____ / ____ / ____	
1. Identificação:		
Nome: _____		
Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Sexo: (M) (F)		
Telefone: _____ Contato: _____		
2. Sintomas Atuais:		
Classe CCS _____	Sintomas ICC (S) (N) NYHA: _____	
Claudicação (N) (S) metros _____		
3. Diagnósticos Prévios:		
IAM () Elev. ST () Sem Elev ST Data último: ____ / ____ / ____		
Angina Instável () Data ____ / ____ / ____ ICC () Data ____ / ____ / ____ FA () Data ____ / ____ / ____		
Valvulopatias () _____ Data ____ / ____ / ____		
4. Procedimentos - 1-CD 2-DA 3-Cx 4-Mg 5-Dg 6-TCE 7-Pontes SF 8-Ponte Mamária		
() Cateterismo: Data: ____ / ____ / ____ Vasos: _____ ; _____ % _____ ; _____ % _____ ; _____ % _____		
() ACTP: Data: ____ / ____ / ____ Vasos: _____ ; _____ % _____ ; _____ % _____ ; _____ % _____		
() CRM Data: ____ / ____ / ____ Vasos: _____ ; _____ % _____ ; _____ % _____ ; _____ % _____		
5. História Médica Progressiva:		
() Doença vascular periférica	() Demência	() Doença do tecido conjuntivo
() Doença cerebrovascular (AVC)	() Hemiplegia	() Úlcera
() Doença renal moderada ou grave	() DPOC	() SIDA
() Doença hepática crônica ou cirrose: () leve () moderada () grave		
() Presença de tumor: () maligno () metástases () leucemia () linfoma		
6. Fatores de Risco para CPI:		
() DM com complicações () sim () não Tempo de Doença _____ anos		
() HAS Tempo de Doença _____ anos		
() História Familiar () Dislipidemia		
() Tabagismo: () Atual () Passado (>1ano) () Nunca		
() Álcool: Bebida _____ drinques/semana		
7. Medicação em uso (droga, dose, posologia) Uso: (1) regular (2) Irregular (3) não segue		
() AAS _____	() Inibidor da AII _____	
() Clopidogrel _____	() Ticlopidina _____	
() Anticoagulante Oral _____	() Diurético _____	
() IECA _____	() Hipolipemiantes _____	
() Antagonistas Cálcio _____	() Antidiabéticos _____	
() Nitrato _____	() Digital _____	
() Betabloqueador _____	() Outros _____	

 <p>HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE - RS SERVIÇO DE CARDIOLOGIA</p> <p>FICHA AVALIAÇÃO INICIAL AMB. - CPI</p> <p style="font-size: small;">MED-308 - 200-963 - gráfica hcpe - out11</p>	Nome: _____ _____ Prontuário: _____
--	---

APÊNDICE A

EXAME FÍSICO		
Peso: _____ kg	Altura _____ cm	Cintura: _____ cm
PA 1: _____ / _____ mmHg	PA 2: _____ / _____ mmHg	FC: _____ bpm
<p>1. ECG: Data: _____ / _____ / _____</p> <p>FV _____ Ritmo _____ Eixo QRS _____</p> <p>() Condução Normal () BRE () BRD Sobrecarga () AD () AE () VD () VE</p> <p>Zona Inativa - Derivação: _____ Supra ST _____</p> <p>InfraST - Derivação: _____ InfraST - Derivação: _____</p> <p>Comentários relevantes: _____</p> <p>_____</p>		
<p>2. Ergonomia: Data: _____ / _____ / _____ Protocolo: _____</p> <p>Tempo _____ minutos METs _____ FC máx. _____ bpm PA máx. _____ mmHg</p> <p>Infra ST: _____ mm Supra ST: (N) (S) Derivações: _____</p> <p>Angina: () sem angina () apresentou angina () angina limitante</p>		
<p>3. Cintilografia Miocárdica: Data: _____ / _____ / _____</p> <p>Esforço () Dipiridamol () Radioisótopo: () MIBI () Tálcio</p> <p>Hipocaptação Reversível (S) (N) Hipocaptação Irreversível (S) (N)</p> <p>_____ % de isquemia FE _____ % Necrose _____ % Captação pulmonar (S) (N)</p>		
<p>4. Ecocardiografia: Data: _____ / _____ / _____</p> <p>FE: _____ % Diâmetro VE sist.: _____ Diâmetro VE diast.: _____</p> <p>Septo: _____ AE: _____ Parede posterior: _____</p> <p>Acinesia (S) (N) seguimento: _____</p> <p>Discinesia (S) (N) seguimento: _____</p> <p>Hipocinesia (S) (N) seguimento: _____</p> <p>Valvulopatia (S) (N) seguimento: _____</p>		
<p>5. Cineangiogrametria: Data: _____ / _____ / _____</p> <p>Anatomia Coronariana (descrever lesões):</p> <p>TCE: _____</p> <p>CD: _____</p> <p>DA: _____</p> <p>Cx: _____</p> <p>Mg: _____</p> <p>Dg: _____</p> <p>Pontes: _____</p> <p>Examinador: _____</p>		

APÊNDICE B

CPT: _____ RECONSULTA Nº _____ Data: ____ / ____ / ____															
Nome: _____ Prontuário: _____															
Modificação de contato															
Endereço: _____ Telefone: _____															
1. Sintomas Atuais: Classe CCS _____ Sintomas ICC (N) (S) NYHA: _____ Claudicação (N) (S) metros _____															
2. Novos Eventos															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">EVENTO</th> <th style="width: 60%;">DATA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IAM C/SUPRA</td> <td style="text-align: center;">____ / ____ / ____</td> </tr> <tr> <td>IAM S/SUPRA</td> <td style="text-align: center;">____ / ____ / ____</td> </tr> <tr> <td>ANGINA INSTÁVEL</td> <td style="text-align: center;">____ / ____ / ____</td> </tr> <tr> <td>ARRITMIA</td> <td style="text-align: center;">____ / ____ / ____</td> </tr> <tr> <td>AVC/AIT</td> <td style="text-align: center;">____ / ____ / ____</td> </tr> <tr> <td>ICC DESCOMPENSADA</td> <td style="text-align: center;">____ / ____ / ____</td> </tr> </tbody> </table>	EVENTO	DATA	IAM C/SUPRA	____ / ____ / ____	IAM S/SUPRA	____ / ____ / ____	ANGINA INSTÁVEL	____ / ____ / ____	ARRITMIA	____ / ____ / ____	AVC/AIT	____ / ____ / ____	ICC DESCOMPENSADA	____ / ____ / ____	
EVENTO	DATA														
IAM C/SUPRA	____ / ____ / ____														
IAM S/SUPRA	____ / ____ / ____														
ANGINA INSTÁVEL	____ / ____ / ____														
ARRITMIA	____ / ____ / ____														
AVC/AIT	____ / ____ / ____														
ICC DESCOMPENSADA	____ / ____ / ____														
3. Procedimentos: 1-CD 2-DA 3-Cx 4-Mg 5-Dg 6-TCE 7-Ponte Safena 8-Ponte Mamária <input type="checkbox"/> Cateterismo: Data: ____ / ____ / ____ Vasos: ____; ____% ____; ____; ____% ____; ____; ____% <input type="checkbox"/> ACTP: Data: ____ / ____ / ____ Vasos: ____; ____ / ____; ____ / ____; ____ / ____; ____ (Só ACTP = 1; Stent = 2) <input type="checkbox"/> CRM Data: ____ / ____ / ____ Vasos: ____; ____ / ____; ____ / ____; ____ / ____; ____ (Safena = 1; Mamária = 2)															
4. Controle de Fatores de Risco (1) Segue (2) Segue Parcialmente (3) Não Segue (8) NSA <input type="checkbox"/> Redução do Tabagismo; Cigarros/dia _____ <input type="checkbox"/> Atividade Física Regular _____ horas/semana <input type="checkbox"/> Adesão às medidas dietéticas (restrição de sal e colesterol, aumento da ingestão de frutas e verduras)															
5. Medicação em uso (Nome da droga, dose, posologia) Uso: (1) regular (2) irregular (3) não segue															
<input type="checkbox"/> AAS _____ <input type="checkbox"/> Clopidogrel _____ <input type="checkbox"/> Ticlopidina _____ <input type="checkbox"/> IECA _____ <input type="checkbox"/> Antagonistas Cálcio _____ <input type="checkbox"/> Nitrato _____ <input type="checkbox"/> Betabloqueador _____ <input type="checkbox"/> Diurético _____	<input type="checkbox"/> Outros anti-hipertensivos _____ <input type="checkbox"/> Antiarrítmico _____ <input type="checkbox"/> Anticoagulante oral _____ <input type="checkbox"/> Hipolipemiantes _____ <input type="checkbox"/> Antidiabéticos _____ <input type="checkbox"/> Digital _____ <input type="checkbox"/> Inibidor da All _____														
 HOSPITAL DE CLÍNICAS PORTO ALEGRE RS SERVIÇO DE CARDIOLOGIA EVOLUÇÃO	Nome: _____ _____ Prontuário: _____														

APÊNDICE B

6. Exame Físico			
Peso: _____ kg	Cintura: _____ cm		
PA 1: _____ / _____ mmHg	PA 2: _____ / _____ mmHg	FC: _____ bpm	
EXAMES			
1. ECG: Data: _____ / _____ / _____			
FV _____ Ritmo _____ Eixo QRS _____ ()			
Condução Normal () BRE () BRD Sobrecarga () AD () AE () VD () VE Zona Inativa -			
Derivação: _____ Supra SPT - Derivação: _____			
Infra ST - Derivação: _____ Inversão T - Derivação: _____			
Comentários relevantes: _____			

2. Ergometria: Data: _____ / _____ / _____ Protocolo: _____			
Tempo _____ minutos METs _____ FC máx. _____ bpm PA máx. _____ mmHg			
Supra ST: (N) (S) Derivações _____ Infra ST: (N) (S) _____			
Angina: () sem angina () apresentou angina () angina limitante			
3. Cintilografia Miocárdica: Data: _____ / _____ / _____			
Esforço () Dipiridamol () Radioisótopo: () MIBI () Tállo			
Hipocaptação Reversível _____ Hipocaptação Irreversível _____			
% de isquemia Necrose _____ % FE _____ % Captação pulmonar () sim () não			
4. Ecocardiografia: Data: _____ / _____ / _____			
FE: _____ % Diâmetro VE sist.: _____ Diâmetro VE diast.: _____			
Septo: _____ AE: _____ Parede posterior: _____			
Acinesia (N) (S) derivação: _____			
Discinesia (N) (S) derivação: _____			
Hipocinesia (N) (S) derivação: _____			
Valvulopatia (N) (S) _____			
Examinador: _____			