

RAFAEL JOSÉ COELHO MAIA

**ANÁLISE DE *STRAIN* ESTÁ ASSOCIADO COM
TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA**

**RECIFE
2016**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RAFAEL JOSÉ COELHO MAIA

**ANÁLISE DE *STRAIN* ESTÁ ASSOCIADO COM TOLERÂNCIA
AO EXERCÍCIO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
SISTÓLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Simone Cristina Soares Brandão

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Daniella Cunha Brandão

Coorientador: Prof. Giordano Bruno Parente

RECIFE
2016

M217a	Maia, Rafael José Coelho. Análise de <i>strain</i> está associado com tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica / Rafael José Coelho Maia. – 2016. 96 f.: il.; tab.; 30 cm. Orientadora: Simone Cristina Soares Brandão. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Recife, 2016. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. Ergometria. 2. Ecocardiografia. 3. Insuficiência cardíaca sistólica. I. Brandão, Simone Cristina Soares (Orientadora). II. Título.
610	CDD (23.ed.) UFPE (CCS2017-027)

RAFAEL JOSÉ COELHO MAIA

**ANÁLISE DE STRAIN ESTA ASSOCIADO COM TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO
EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito parcial para obtenção do
título de MESTRE em CIÊNCIAS DA
SAÚDE

Aprovado em: 02/09/2016

BANCA EXAMINADORA

Profº. Drº. Edgar Guimarães Victor (presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Drº. Brivaldo Markman Filho (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Drº. José Maria Del Castillo (Examinador Externo)
PROCAPE/Universidade de Pernambuco



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof^a. Dr^a. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DIRETOR SUPERINTENDENTE

Dr. Frederico Jorge Ribeiro

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE- COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues
Prof^a. Ângela Luiza Branco Pinto Duarte
Prof. Ary Gomes Filho
Prof. Brivaldo Markman Filho
Prof. Bruno Severo Gomes
Prof^a. Cláudia Diniz Lopes Marques
Prof. Décio Medeiros Peixoto
Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira
Prof. Edgar Guimarães Victor
Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho
Prof. Emília Chagas Costa
Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof. Hilton Justino de Oliveira
Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira
Prof^a. Lucila Maria Valente
Prof. José Ângelo Rizzo
Prof. Lucio Villar Rabelo Filho
Prof. Marcelo Renato Gruerino
Prof. Marcelo Tavares Viana
Prof. Paulo Sérgio Ramos Araújo
Prof^a. Patrícia Érika de Melo Marinho
Prof^a. Romualda Castro do Rêgo Barros
Prof. Sandro Gonçalves de Lima
Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

AGRADECIMENTOS

Se hoje posso atingir mais esse objetivo, é porque tive pessoas a meu lado que sempre me incentivaram e me fizeram acreditar que podia ser algo melhor. Para todas essas pessoas, só posso dizer uma coisa: de coração, muito obrigado!

Agradeço, inicialmente, a meus pais, que me colocaram no mundo e me ensinaram todos os valores que carrego comigo. Ensinaram-me que com esforço e dedicação sempre podemos atingir nossos objetivos.

Agradeço a minha esposa Patrícia, que nesses 13 anos que estamos juntos, teve toda paciência e compreensão. Participou de todas as etapas de minha formação profissional, desde o início da graduação, as residências e especializações. Esteve sempre ao meu lado em todos os momentos de vitória e de derrota e sempre me incentivou a buscar o meu melhor.

Agradeço especialmente a meus filhos, Leticia e Rafinha, que, com toda ingenuidade que lhes é cabível, me ensinaram que o amor não tem tamanho e me mostraram o real sentido da vida. Peço a eles, desculpa por alguns momentos de ausência.

Agradeço a meus irmãos, Diogo e Juliana, meus cunhados e sogros, que sempre me deram apoio.

Obrigado à Dra. Deborah Trevisan, que me ensinou os princípios da ecocardiografia.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Simone Brandão, e aos meus Coorientadores, Dra. Daniella Cunha e Dr. Giordano Bruno Parente, por todo ensinamento, paciência e “puxões de orelha” que me deram. Se não tivesse esses “puxões”, talvez esta dissertação não tivesse sido concluída.

Obrigado a todos que fazem parte do departamento de reabilitação cardíaca, principalmente a Jessica e Filipe, que me incentivaram a não desistir do mestrado.

A todos que, de alguma forma, participaram desse mestrado:

OBRIGADO!!!!

RESUMO

Introdução: Pacientes com insuficiência cardíaca (IC) com disfunção sistólica de grau moderado a importante apresentam importante redução na capacidade ao exercício físico quando comparados àqueles com disfunção leve, e, conseqüentemente, piores desfechos cardiovasculares. O teste cardiopulmonar de esforço (TCPE) é o método padrão-ouro para avaliação da capacidade funcional em pacientes com IC, além de ser capaz de determinar prognóstico neste perfil de pacientes. Entretanto, este método ainda permanece pouco disponível para uso rotineiro. O marcador ecocardiográfico mais usado para avaliação na IC é a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). Entretanto, ela não é capaz de traduzir o real grau de lesão cardíaca, além de não conseguir refletir a aptidão cardiorrespiratória destes indivíduos. A análise da deformação miocárdica (*strain*), descrita inicialmente para avaliação da contratilidade regional cardíaca, é uma nova ferramenta da ecocardiografia que vem sendo muito estudada nos últimos anos. Trabalhos recentes sugerem que ela seja capaz de avaliar, de forma mais objetiva, o real grau de injúria miocárdica. Entretanto, ainda não existem trabalhos relacionando esta análise com o desempenho funcional em pacientes com IC sistólica. **Objetivo:** Avaliar o grau de correlação entre o *strain* global longitudinal (SLG) com parâmetros funcionais do TCPE em pacientes com IC com disfunção sistólica de grau moderado a importante. **Métodos:** Estudo de corte transversal que selecionou 26 pacientes (média de idade 47 anos, sendo 57,7% do gênero masculino) com FEVE <45%, em classe funcional II e III (NYHA). Parâmetros do TCPE, como consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo), a inclinação da curva do VE/ VCO_2 (VE/ VCO_2 slope), recuperação da frequência cardíaca no primeiro minuto após esforço físico (RFC1) e tempo necessário para haver queda de VO_2 em 50% após esforço físico ($\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$), foram comparados com o valor do SLG. Foi feita a curva ROC, para avaliar o grau de sensibilidade e especificidade do SLG em prever $\text{VO}_2 \leq 14 \text{ mL/kg/min}$ e/ou $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} > 35$. Foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** A FEVE apresentou correlação com VO_2 máximo e $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$, entretanto, não se correlacionou com as demais variáveis do TCPE. Já o índice do SLG apresentou correlação direta com VO_2 máximo ($r=0,671$; $p=0,001$) e RFC1 ($r=0,466$; $p=0,016$); e correlação inversa com $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$ ($r=-0,696$; $p=0,001$) e com o $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$ ($r=-0,513$; $p=0,007$). A área sob a curva ROC para o valor do SLG em prever $\text{VO}_2 \leq 14 \text{ mL/kg/min}$ e $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} > 35$ foi 0,88 (sensibilidade 74%; especificidade 83%; valor preditivo positivo de 67% e valor preditivo negativo de 88%) para um ponto de corte de -5,7%, $p=0,03$. **Conclusão:** Em pacientes com IC sistólica moderada a grave, o índice SLG mostrou associação significativa com os principais parâmetros do TCPE e foi capaz de prever pacientes com baixa capacidade funcional. Desta forma, a análise do *strain* parece ser mais preciso do que a FEVE em classificar pacientes com IC sistólica, e assim contribuir para melhor seleção de pacientes para tratamento clínico diferenciado, como transplante cardíaco.

Palavras-chave: Ergometria. Ecocardiografia. Insuficiência cardíaca sistólica.

ABSTRACT

Introduction: Patients with heart failure (HF) with systolic dysfunction of moderate to severe degree show significant reduction in the ability to exercise compared to those with mild dysfunction, and hence worse cardiovascular outcomes. The cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the gold standard method for assessing functional capacity in patients with HF, as well as being able to determine prognosis in these patients. However, this method is still uncommonly used for routine use. The echocardiographic marker most used in HF evaluation is left ventricular ejection fraction (LVEF). However, it is not able to translate the actual degree of cardiac injury, and cannot reflect the cardiorespiratory fitness of these individuals. The analysis of myocardial deformation (strain), initially described for the evaluation of regional contractility of the heart, is a new echocardiography tool that has been widely studied in recent years. Recent studies suggest that it is able to evaluate more objectively, the real degree of myocardial injury. However, there are no studies relating this method with functional performance of these patients. **Objective:** To evaluate the correlation between the global longitudinal strain (GLS) with functional parameters of CPET in HF patients with moderate to severe systolic dysfunction. **Methods:** Cross-sectional study that selected 26 patients (average age of 47 years, 57.7% male) with LVEF <45% in functional class II and III (NYHA). Parameters of CPET as maximum oxygen consumption (maxVO_2), VE/ VCO_2 slope, heart rate recovery after the first minute after physical exertion (HRR1) and time to be VO_2 drop by 50% after physical exertion ($T_{1/2}\text{VO}_2$) were compared with the value of the GLS. The ROC curve was done to evaluate the sensitivity and specificity of the GLS in predicting $\text{maxVO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ and/or VE/ VCO_2 slope > 35 . *A result of $p < 0.05$ was considered significant.* **Results:** The LVEF correlated with maxVO_2 and $T_{1/2}\text{VO}_2$, however, did not correlate with the other CPET variables. After correlation with the GLS ergospirometric variables, it was found that it showed a direct correlation with maxVO_2 ($r=0.671$; $p=0.001$) over time to achieve the ventilatory threshold ($r=0.555$; $p=0.03$) and HRR1 ($r=0.466$; $p=0.016$). Furthermore, it showed an inverse correlation with $T_{1/2}\text{VO}_2$ ($r = -0.696$; $p = 0.001$) in VE/ VCO_2 slope ($r=-0.513$; $p=0.007$). The area under the ROC curve for the GLS value as low functional capacity predictor and worse prognosis was 0.88 with a sensitivity of 74% and specificity of 83% for the GLS cut-off -5.7% ($p = 0.03$) and predictive positive value of 67% and predictive negative value of 82%. **Conclusion:** In patients with HF moderate to severe systolic dysfunction the GLS shows significant association with parameters of CPET and could predict low functional capacity. So, the GLS may be more accurate than LVEF to classify patients with systolic dysfunction, and may contribute to select patients for specific treatment, like heart transplant.

Keywords: Ergometry. Echocardiography. Heart failure.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

REFERENCIAL TEÓRICO

- Figura 1:** Gráfico das curvas de VE/VO_2 (preto) e VE/VCO_2 (azul) em paciente normal. Linha azul corresponde ao primeiro limiar ventilatório; linha verde corresponde ao segundo limiar ventilatório; linha vermelha corresponde ao esforço máximo (relação $VE/VO_2 : VE/VCO_2 \geq 1,1$)..... 22
- Figura 2:** Gráfico das curvas de VCO_2 , VO_2 e VE , demonstrando o primeiro (LA1) e segundo (LA2) limiar ventilatórios do teste cardiopulmonar de esforço.... 23
- Figura 3:** Gráfico demonstrando a cinética de recuperação de oxigênio pós esforço físico, em paciente normal (linha verde) e paciente com insuficiência cardíaca grave (linha vermelha). O tempo de recuperação foi maior no paciente com IC grave. Observar o diagrama de barras em cor verde (paciente sem IC) e sem vermelho (paciente com IC)..... 25
- Figura 4:** Imagem de gráfico de *strain* com percentagens abaixo da linha de base e demonstração de MAPA polar com valores negativos (à direita e abaixo).... 29
- Figura 5:** Análise dos *speckles* durante ciclo cardíaco. No quadro 1, imagem dos *speckles* na diástole; no Quadro 2, a disposição dos *speckles* durante a sístole (bolinhas verdes) (LANG et al., 2015)..... 30
- Figura 6:** Imagem da análise do *strain*. Em vermelho escuro, contratilidade normal; em vermelho claro e azul claro, denota presença de hipocinesia ou acinesia.....31
- Figura 7:** Imagem representativa de análise de *strain* de um paciente com insuficiência cardíaca importante. Nos gráficos, o componente negativo é pouco evidente, enquanto que na representação de cores, há predomínio de vermelho claro e azul claro, denotando hipocinesia importante ou acinesia..... 32
- Figura 8:** Fluxograma do Estudo..... 35

ARTIGO ORIGINAL

Figure 1: Global longitudinal strain (GLS) index scatter plots compared to max VO₂, VE/VCO₂ *slope*, HRR, and T_{1/2}VO₂. Max VO₂ max = maximal oxygen consumption; VE/VCO₂*slope* = slope of the VE/VCO₂ curve; HRR1 = heart rate recovery; T_{1/2}VO₂ = time to VO₂ halving recovery..... 51

Figure 2: ROC curve for evaluating the ability of the global longitudinal strain (GLS) index in predicting VO₂ <14 mL/kg/min and VE/VCO₂*slope*> 35. Sensitivity of 75% and specificity of 83% for a GLS cutoff of -5.7%, p= 0.03..... 52

ARTIGO ORIGINAL

Table 1 - Characteristics of the study population..... 49

Table 2 - Correlation of numerical variables of ergospirometry with left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) index..... 50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BNP – Peptídeo atrial natriurético

DM – Diabetes mellitus

ECO – Ecocardiograma

FA - Fibrilação atrial

FC – Frequência cardíaca

FEVE - Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

IC – Insuficiência cardíaca

IMC – Índice de massa corporal

L₁VO_{2pico} – Pico do consumo de oxigênio para o primeiro limiar anaeróbico

L₁VE/VCO₂ – Equivalente ventilatório de gás carbônico no primeiro limiar anaeróbico

L₀ – Comprimento inicial

L_t – Comprimento em um determinado tempo

ML_D – Comprimento do miocárdio na diástole

ML_S – Comprimento do miocárdio na sístole

NYHA – *New York Heart Association*

PAD – Pressão arterial diastólica

PAS – Pressão arterial sistólica

SLG – *Strain* longitudinal global

SNA – Sistema nervoso autônomo

SNP – Sistema nervoso parassimpático

SNS – Sistema nervoso simpático

T $\frac{1}{2}$ VO₂ – Cinética de recuperação de VO₂ após esforço físico

TCPE – Teste cardiopulmonar de esforço

TVO₂ pico – Tempo para atingir o pico de consumo de oxigênio

VE/VCO₂ – Equivalente ventilatório de gás carbônico

VE/VCO₂ *slope*: inclinação da curva VE/VCO₂

VE/VO₂ – Equivalente ventilatório de oxigênio

VO₂ máx– Consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	15
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	17
2.2 MARCADORES PROGNÓSTICOS NA IC.....	20
2.3 TESTE CARDIOPULMONAR DE ESFORÇO.....	22
2.4 DEFORMAÇÃO CARDÍACA.....	27
3 JUSTIFICATIVA.....	34
4 OBJETIVOS.....	35
4.1 OBJETIVO GERAL.....	35
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5 HIPÓTESE.....	35
6 MÉTODOS.....	36
6.1 DESENHO DO ESTUDO.....	36
6.2 FLUXOGRAMA.....	36
6.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	37
6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	37
6.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	37
6.5.1 Critérios de inclusão.....	37
6.5.2 Critérios de exclusão.....	37
6.6 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL.....	38
6.7 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS.....	38
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
8 ARTIGO ORIGINAL: GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN PREDICTS FUNCTIONAL CAPACITY IN PATIENTS WITH SYSTOLIC HEART FAILURE.....	43
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
APÊNDICES.....	68
APÊNDICE A: FICHA DE AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO.....	69
APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	71
ANEXOS.....	75

ANEXO A: VALORES DE REFERÊNCIA DAS CAVIDADES E FUNÇÃO CARDÍACA POR SEXO E IDADE, SEGUNDO O GUIDELINE EUROPEU DE ECOCARDIOGRAFIA.....	76
ANEXO B: VALORES DE REFERÊNCIA PARA STRAIN DE ACORDO COM EQUIPAMENTO E SOFTWARE UTILIZADO, SEGUNDO O GUIDELINE EUROPEU DE ECOCARDIOGRAFIA.....	77
ANEXO C: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PERQUISA-CEP-UFPE....	78
ANEXO D: INSTRUÇÕES AOS AUTORES - NORMAS DA REVISTA CIRCULATION.....	81

1 APRESENTAÇÃO

O presente estudo faz parte de um estudo maior, o qual avalia a eficácia do treinamento muscular inspiratório associado a um programa de reabilitação cardíaca na atividade simpática e na capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

O aumento da longevidade e, conseqüentemente, da prevalência de doenças crônicas, como hipertensão e diabetes, somado ao aumento do sedentarismo e da obesidade, vêm contribuindo para o crescimento exponencial do número de casos de pessoas com cardiopatias. A IC é a via final da maior parte das cardiopatias. Estima-se, atualmente, que mais de 10% da população idosa seja portadora de IC (COELHO et al., 2007; PONIKOWSKI et al., 2016).

Os gastos públicos, sejam de forma direta, através de internamentos e medicações, ou indireta, com perda de capacidade produtiva, aposentadorias precoces e pensões, devido a IC chegam a ultrapassar 20 milhões de reais ao mês, no território nacional. A IC é, portanto, um grave problema de saúde pública (HUNT et al., 2001; DATASUS 2016).

Os pacientes portadores de IC apresentam graus variáveis de limitação da capacidade física e acentuada redução da qualidade e expectativa de vida (FUSTER, 1999; OLSON et al., 2007). O teste cardiopulmonar de esforço (TCPE) é um valioso instrumento para avaliação de tolerância ao exercício, além de ser capaz de estratificar prognóstico, bem como orientar tratamento, como transplante cardíaco em pacientes com IC (MENEGHELO et al., 2010; YAZBEK JR et al., 1998). Entretanto, o método não é muito acessível à população em geral pelo custo elevado e a necessidade de avaliadores especializados.

O cálculo da fração de ejeção, através do ecocardiograma transtorácico convencional, mostrou-se falho em determinar tolerância ao esforço. A análise da deformação miocárdica (*strain*), inicialmente derivada da ecocardiografia com Doppler, representa uma forma de avaliação mais recente a qual fornece informações sobre a taxa de compressão e expansibilidade do miocárdio (BELOHLAVEK et al., 2001). Vários trabalhos apontam para o fato de que esta técnica parece ser melhor para avaliação das alterações locais de contratilidade miocárdica, quando comparadas com avaliações habituais realizadas pelo ecocardiograma (BECKER et al., 2006; HOFFMANN et al., 2002). Esta técnica evoluiu

muito nos últimos anos e vem se mostrando uma ferramenta importante para avaliação de pacientes com IC, podendo, inclusive, prever prognóstico cardiovascular desses pacientes (CAMELI et al., 2016; RANGEL et al., 2014). Entretanto, dados da literatura são escassos na avaliação da deformação como preditor de tolerância ao esforço físico nos pacientes com disfunção sistólica moderada e importante.

O presente estudo foi desenhado com o objetivo de avaliar o poder do *strain* longitudinal global (SLG) em prever a tolerância ao esforço físico em pacientes com IC com disfunção sistólica moderada a importante, quando comparado com o TCPE. A pergunta condutora do estudo foi: O SLG é capaz de prever tolerância ao exercício nos pacientes com IC com disfunção sistólica moderada a importante? A nossa hipótese foi que o SLG é capaz de prever tolerância ao exercício nos pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica moderada e grave.

Assim, esse estudo constitui uma dissertação de mestrado distribuída em quatro capítulos. O Capítulo I apresenta o referencial teórico do estudo, onde foram apresentados os pontos a serem analisados e discutidos. O Capítulo II corresponde aos métodos empregados para o desenvolvimento da pesquisa. Deste estudo de dissertação, originou-se o artigo original “ANÁLISE DE *STRAIN* LONGITUDINAL GLOBAL PREDIZ CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SISTÓLICA”, o qual está no capítulo III. Este artigo foi submetido à revista *Circulation - Cardiovascular Imaging*, Qualis I, na área de medicina I. E no Capítulo IV são apresentadas as conclusões e considerações finais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento (BOCCHI et al., 2009).

A IC se caracteriza pela presença de sintomas típicos, como falta de ar e fadiga, os quais podem ser acompanhados de sinais, como pressão venosa jugular elevada, crepitação pulmonar e edema periférico. É causada por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional, a qual pode ser sistólica e/ou diastólica. A definição atual da IC se restringe a estágios sintomáticos da doença (PONIKOWSKI et al., 2016). Existem condições nas quais o débito cardíaco poderá ser normal ou até elevado, como em condições de pós carga diminuída ou hipermetabolismo, porém inadequado à demanda metabólica tecidual, caracterizando a IC com débito cardíaco elevado (IC alto débito) (BOCCHI et al., 2009).

Nos últimos anos, a urbanização vem proporcionando mudanças no estilo de vida das pessoas, com alterações do padrão alimentar, e consequente maior prevalência de sedentarismo e obesidade, além da maior incidência de doenças crônico-degenerativas, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e dislipidemia. Todos esses fatores elevam o risco para o desenvolvimento de IC. Nesse contexto, a prevalência de IC vem crescendo de forma exponencial (COELHO et al., 2007).

A prevalência da IC depende da definição aplicada, mas é de aproximadamente 1-2% da população adulta nos países desenvolvidos, subindo para $\geq 10\%$ entre as pessoas maiores de 70 anos (MOSTERD, 2007; PONIKOWSKI et al., 2016). A IC é considerada a condição clínica mais dispendiosa, através dos custos diretos (tratamentos e internações) e indiretos (perda de capacidade produtiva, aposentadorias precoces, pensões, etc.) (HUNT et al., 2001). Atualmente, nos Estados Unidos da América, afeta mais de vinte milhões de pessoas e surgem cerca de 550 mil novos casos anualmente, sendo estimado uma incidência de 10 a cada 1.000 pessoas após os 65 anos de idade (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2016).

No Brasil, de acordo com o DATASUS, no período de maio de 2016 foram notificadas aproximadamente 15.800 internações por IC em serviços públicos em todo território nacional, levando a um gasto à saúde pública no valor aproximado de 24.500.000,00 reais. Em Pernambuco, só no mês de maio de 2016 foram registradas mais de 700 internações por IC em todo o estado (DATASUS, 2016).

A IC é uma condição clínica progressiva associada à piora da capacidade funcional, da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade (FUSTER, 1999). Caracteriza-se por uma redução do débito cardíaco e aumento da pressão venosa, com congestão venosa pulmonar e sistêmica acompanhadas de alterações moleculares que conduzem a uma deterioração crônica e progressiva do coração e morte precoce dos cardiomiócitos (BOCCHI et al., 2009; CORTEZ et al., 2006; GOMES; FERREIRA; BETTENCOURT, 2004).

A IC é marcada por um aumento da atividade simpática, supressão parassimpática e reduzida tolerância ao exercício. Essas características são decorrentes da ativação neuro-humoral envolvida na sua fisiopatologia; entretanto, o mecanismo responsável por essa hiperatividade simpática ainda permanece incerto (ANGELIS et al., 2004).

A hiperatividade simpática cardíaca tem, comprovadamente, importância prognóstica. A função autonômica cardíaca pode ser demonstrada no teste de esforço através da avaliação de algumas variáveis, incluindo a frequência cardíaca (FC) em repouso; variabilidade da FC; resposta da FC ao exercício e recuperação da FC ao término do exercício (FREEMAN et al., 2006; LAUER, 2009; MESSIAS, 2010).

Dentre os principais sintomas respiratórios nesta população a dispneia se destaca, uma vez que ocorre tanto no repouso, quanto no exercício, sendo, portanto, um sintoma importante para redução da capacidade funcional e qualidade de vida (OLSON; KENNETH; JOHNSON, 2007). O aparecimento da fadiga e da dispneia em pacientes com IC não podem ser exclusivamente explicada pela limitação hemodinâmica e pulmonar. Estudos mostram que alterações na musculatura estriada esquelética desses indivíduos, possivelmente causadas por inatividade física progressiva, também contribuem na construção da fisiopatologia dessa doença (DREXLER et al., 1992).

De início este comprometimento do débito cardíaco se manifesta durante o exercício, e com a progressão da doença ele diminui no esforço até ser observado sua redução no repouso.

A IC crônica tem sido classicamente categorizada com base na intensidade de sintomas em quatro classes propostas pela *New York Heart Association* (NYHA). Estas classes estratificam o grau de limitação imposto pela doença para atividades cotidianas do

indivíduo, ou seja, esta classificação possui caráter funcional. As quatro classes propostas são: (BROEK et al., 1992)

- *Classe I* - ausência de sintomas (dispneia) durante atividades cotidianas. A limitação para esforços é semelhante à esperada em indivíduos normais;
- *Classe II* - sintomas desencadeados por atividades cotidianas;
- *Classe III* - sintomas desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços;
- *Classe IV* - sintomas em repouso.

A classificação funcional da NYHA foi usada para descrever a gravidade dos sintomas e intolerância ao exercício. Apesar de haver uma clara relação entre a severidade dos sintomas e sobrevida, há uma fraca correlação entre a gravidade dos sintomas e as medidas da função ventricular esquerda; embora haja. Pacientes com sintomas leves podem ainda ter um risco aumentado de hospitalização e morte (CHEN et al., 2011; PONIKOWSKI et al., 2016).

Dentre os exames diagnósticos para IC, o ecocardiograma é um método de fácil acesso, barato, rápido, não invasivo, confiável, reprodutível e seguro. É útil na avaliação de IC para confirmação diagnóstica, sugerir a possível etiologia, o modelo fisiopatológico, o modelo hemodinâmico, o prognóstico e para indicar as possíveis alternativas terapêuticas. A técnica de *Strain* representa uma forma de avaliação mais recente a qual fornece informações sobre o grau de deformação do tecido através da taxa de compressão e expansibilidade do miocárdio (BELOHLAVEK et al., 2001). Vários trabalhos apontam para o fato de que esta técnica parece ser melhor para avaliação das alterações locais de contratilidade miocárdica, quando comparadas com avaliações habituais realizadas pelo ecocardiograma (HEIMDAL, 1998; HOFFMANN et al., 2002).

O emprego do teste de esforço para mensuração objetiva da capacidade funcional é um valioso instrumento para estratificação do prognóstico dos pacientes com IC, já que estes apresentam exacerbação dos sintomas durante o esforço e a medida da tolerância ao exercício é utilizada como avaliação e se correlaciona com a gravidade da disfunção cardíaca (CARVALHO et al., 2011). O teste de esforço máximo alcança melhores resultados no manejo de portadores de IC quando realizado simultaneamente com a análise dos gases expirados, na ergoespirometria (chamado teste cardiopulmonar de esforço (TCPE) (MENEGHELO et al., 2010).

O TCPE permite a avaliação direta da capacidade funcional, é capaz de prever o prognóstico da doença, bem como a indicação de transplante cardíaco, além de orientar

programas de reabilitação cardíaca e treinamento físico. Auxilia, também, no diagnóstico diferencial de dispneia aos esforços. A determinação objetiva da capacidade funcional, através da medida direta do VO_2 máximo e/ou VO_2 de pico é essencial na tomada de decisões importantes pela forte correlação com o prognóstico da IC (MENEGBELO et al., 2010).

2.2 MARCADORES PROGNÓSTICOS NA IC

A IC é doença que reconhecidamente evolui com alta morbidade e mortalidade. Em estudos epidemiológicos, os portadores de IC tiveram redução importante da qualidade de vida e evolução pior que muitos tipos de câncer (BARRETTO et al., 2008; MCMURRAY; STEWART, 2002). Numerosos são os marcadores de mortalidade e hospitalizações na IC; entretanto, suas aplicabilidades são limitadas (PONIKOWSKI et al., 2016).

Alguns dos marcadores prognósticos mais utilizados são a classe funcional, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), o peptídeo natriurético cerebral (BNP) e a tolerância ao esforço. A presença e gravidade de sintomas da IC, já comprovaram ter relação com mortalidade, ou seja, quanto pior a classe funcional, menor será a sobrevida (FRANCIOSA et al., 1983; NICKLAS et al, 1991). O estudo SOLVD, publicado em 1991, já demonstrou que, quanto pior a FEVE, maior a mortalidade dos pacientes (THE SOLVD INVESTIGATORS*, 1991). O BNP, descrito inicialmente em 1985 (LANG et al 1985), apesar de não apresentar relação direta com a FEVE, tem correlação com aumento das pressões de enchimento ventricular e com mortalidade (GOTTLIEB; KUKIN; AHERN, 1989).

As variáveis do TCPE são utilizadas para classificar os pacientes com IC. O consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) reflete a máxima capacidade de uma pessoa absorver, transportar e consumir O_2 . É definido como o ponto em que o VO_2 eleva-se menos que 50 mL/min ou 2,1 mL/kg/min a despeito do aumento do esforço, ou seja, quando no gráfico a curva do VO_2 atinge o platô, e é expresso em mL/kg/min e valor previsto (%) para idade, peso e sexo. É o parâmetro mais importante do condicionamento físico do indivíduo e parâmetro objetivo e independente de prognóstico para doença cardiovascular (BROEK et al., 1992). Valores abaixo de 14mL/kg/min predizem prognóstico desfavorável, inclusive sendo um dos

critérios de avaliação de transplante cardíaco (BOCCHI et al., 2009; MENEGHELO et al., 2010).

O Equivalente Ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2) também é uma variável com valor prognóstico do TCPE e significa a quantidade de ar que necessita ser ventilado por minuto (VE) para eliminar 1 litro de CO_2 . É expresso em L/min ou mL/Kg/min. A regressão linear do VE/VCO_2 , chamada de inclinação (*slope*), é mais fidedigna que o VE/VCO_2 . O valor normal da inclinação VE/CO_2 é até 30. Valores acima de 34 correlacionam-se com pior prognóstico, sendo, também referenciado como um dos parâmetros para indicação de transplante cardíaco (BROEK et al., 1992; YAZBEK JR et al., 1998).

Variáveis que avaliam o retorno do coração às condições pré esforço, também são importantes na avaliação de mortalidade desses pacientes com IC. A recuperação lenta da FC no pós-esforço reflete um inadequado retorno da atividade vagal cardíaca e tem se mostrado um bom marcador de eventos cardiovasculares, inclusive para pacientes saudáveis (ALMEIDA, 2007; FREEMAN et al., 2006). A relação entre a recuperação da FC com mortalidade e prognóstico cardiovascular parece ser independente dos sintomas, do tipo de protocolo de recuperação, da FEVE e da gravidade das lesões coronarianas à cineangiocoronariografia (COLE et al., 1999; VIVEKANANTHAN et al., 2003). Considera-se normal uma diminuição de pelo menos 12 batimentos/min no primeiro minuto após esforço físico.

A cinética de recuperação do consumo de oxigênio após esforço máximo apresenta forte associação com tolerância ao exercício em pacientes com IC (COHEN-SOLAL et al., 1995; KOIKE et al., 1995). Estudos clássicos observaram que estes pacientes apresentam tempo de recuperação de 50% do consumo de oxigênio ($T_{1/2} \text{VO}_2$) prolongados (COHEN-SOLAL et al., 1995; DE GROOTE et al., 1996). Sabe-se, que quanto mais prolongada for a cinética de recuperação do consumo de oxigênio, pior será o prognóstico desses pacientes. Os pacientes que o $T_{1/2}\text{VO}_2$ for maior que 200 segundos ou a diferença for menor que 8,6mL/kg.min entre o VO_2 de pico e aos 150 segundos de recuperação, apresentam pior prognóstico (DE GROOTE et al., 1996; QUEIRÓS et al., 2002; SCRUTINIO et al., 1998).

2.3 TESTE CARDIOPULMONAR DE ESFORÇO

O teste ergométrico é um método hoje universalmente aceito para diagnóstico das doenças cardiovasculares, sendo, também, útil na determinação prognóstica, na avaliação da resposta terapêutica, da tolerância ao esforço físico e de sintomas compatíveis com arritmia ao exercício, sendo, portanto, importante na tomada de decisões, em várias situações clínicas (MENEGHELO et al., 2010).

Existem vários protocolos que podem ser utilizados. A escolha do protocolo está na dependência do ergômetro disponível e do paciente a ser examinado. Descrito em 2003 por Barbosa e Silva, o teste de esforço com protocolo de rampa é um protocolo conservador que melhor se adapta à condição física dos indivíduos com IC (BARBOSA E SILVA; SOBRAL FILHO, 2003; BARBOSA E SILVA, 2014).

Este protocolo se caracteriza por ter duração entre oito e 12 minutos de exercício, com pequenos e frequentes aumentos da velocidade e inclinação da esteira, de acordo com o sexo, a idade e a atividade física do paciente. A realização deste protocolo, que individualiza a intensidade do esforço, tem permitido a realização do teste ergométrico com boa adaptação à esteira na maioria dos pacientes (dos 4 aos 90 anos, doentes ou saudáveis, sedentários ou atletas de alto nível) (BARBOSA E SILVA; SOBRAL FILHO, 2003; BARBOSA E SILVA, 2014).

O TCPE pouco difere de um teste ergométrico convencional, sendo, na realidade, um teste de esforço na qual se analisa o ar expirado, podendo-se avaliar o consumo de oxigênio (VO_2), produção de gás carbônico (VCO_2) e dados da ventilação. A partir destas medidas, são realizados cálculos e traçados gráficos, que possibilitam a determinação da classe funcional, dos limiares ventilatórios, da frequência cardíaca de treinamento e auxiliam no diagnóstico diferencial da dispneia de origem cardíaca ou respiratória e no diagnóstico de cardiopatias (isquêmica ou miocardiopatia), bem como do prognóstico (MENEGHELO et al., 2010).

O TCPE tem como grande vantagem, em relação ao TE convencional, o fato de definir, com maior precisão o valor VO_2 máximo através dos seguintes dados: a) presença de uma razão $VCO_2/VO_2 > 1.1$; b) existência de um limiar anaeróbio (limiar de lactato ou segundo limiar aeróbio); c) $VE > 60\%$ da máxima prevista; e) eventual presença de um platô no VO_2 diante de um aumento na carga de esforço, demonstrado na figura 1 (YAZBEK JR et al., 1998).

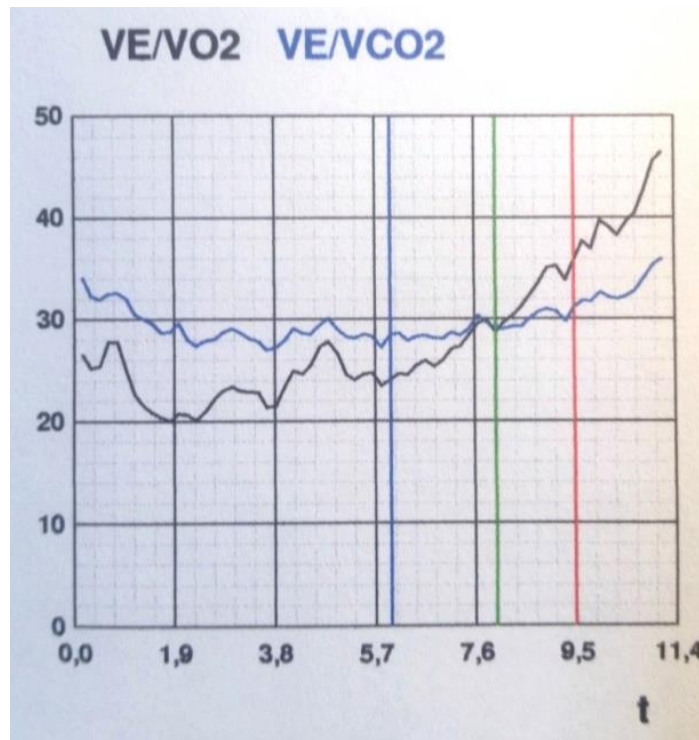


Figura 1: Gráfico das curvas de VE/VO_2 (preto) e VE/VCO_2 (azul) em paciente normal. Linha azul corresponde ao primeiro limiar ventilatório; linha verde corresponde ao segundo limiar ventilatório; linha vermelha corresponde ao esforço máximo (relação $VE/VO_2 : VE/VCO_2 \geq 1,1$).

É o método padrão-ouro para avaliação da intensidade do exercício em pacientes com IC, uma vez que ele faz análise de rendimento energético aeróbico durante exercício incremental, que são VO_2 no primeiro e segundo limiares ventilatórios e VO_2 de pico. Esta análise acarreta em individualização da prescrição da quantidade e intensidade de exercícios, de acordo com as metas programadas (CARVALHO et al., 2011; YAZBEK JR et al., 1998).

Durante o exercício físico, diferentes vias metabólicas e energéticas (ou seja, aeróbico e/ou anaeróbia) são utilizados de acordo com intensidade do esforço. Em repouso e durante o exercício moderado, metabolismo aeróbico satisfaz quase toda necessidade energética. Com o aumento do esforço, há aumento de consumo metabólico acima do que a via aeróbia é capaz de fornecer, isoladamente. Neste momento é ativada a glicólise anaeróbica, produzindo lactato e acarretando diminuição do pH sanguíneo. O excesso de íons H^+ precisa ser tamponado a fim de manter um pH fisiológico. Para compensar essa acidose causada, bicarbonatos intracelulares são usados nesse tamponamento, produzindo CO_2 em excesso (YAZBEK JR et al., 1998).

- **Limiar aeróbico (LA1) ou primeiro Limiar Ventilatório:**

Maior nível de consumo de oxigênio durante o exercício, acima do qual ocorre uma acidose láctica sustentada. Ponto em que, durante o exercício, o lactato sanguíneo atinge limites elevados, acarretando alterações nas trocas gasosas a fim de compensá-lo. É o ponto em que ocorre o cruzamento das curvas de produção de CO_2 e de consumo de O_2 (Figura 2).

- **Limiar anaeróbico (LA2) ou segundo Limiar Ventilatório:**

É o ponto em que a acidose láctica é tão intensa que é necessário uma alcalose respiratória para manter o pH sanguíneo dentro dos limites fisiológicos (Figura 2).

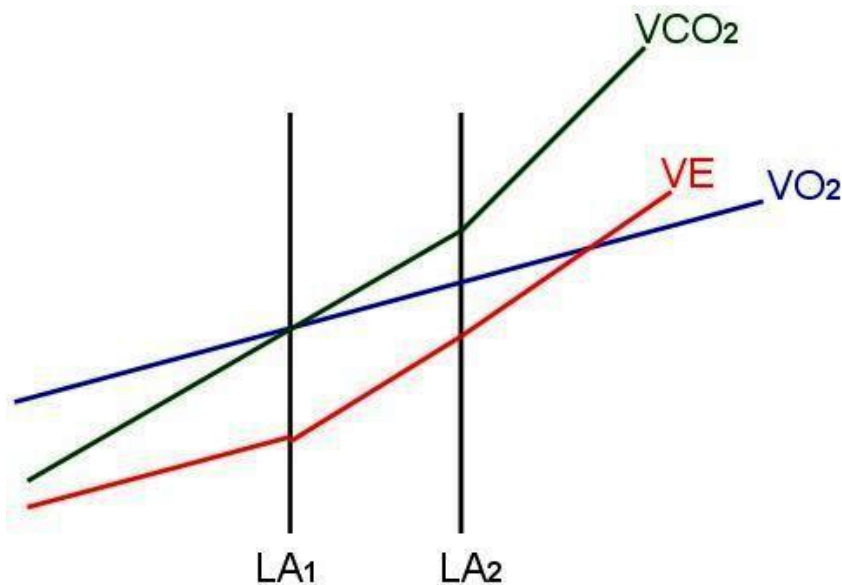


Figura 2: Gráfico das curvas de VCO_2 , VO_2 e VE , demonstrando o primeiro (LA1) e segundo (LA2) limiar ventilatórios do teste cardiopulmonar de esforço.

A primeira descrição da curva de VO_2 durante o exercício foi feita por Krogh e Lindhard, no início da década de 20 (KROGH; LINDHARD, 1920). O comportamento da recuperação do VO_2 consiste em duas fases. Na primeira fase, ocorre um declínio rápido, chamada fase rápida. Inicia-se imediatamente após a interrupção do exercício, compreendendo o intervalo de 2 a 3 minutos. Na etapa subsequente, existe um declínio lento, o qual persiste por mais de 30 minutos após o término da fase rápida (HILL; LONG; LUPTON, 1924).

A cinética de recuperação do consumo de oxigênio em condições patológicas foi descrito primeiramente por Meakins e Long em 1927 (MEAKINS; LONG, 1927). Eles observaram que os pacientes com insuficiência circulatória apresentavam um prolongamento

na recuperação do VO_2 , o que mais tarde constatou-se que, quanto pior a capacidade funcional, pior é a cinética de recuperação do VO_2 (COHEN-SOLAL et al., 1995). A lenta cinética do VO_2 em pacientes com IC pode ter relação causal tanto com a diminuição da disponibilidade de oxigênio aos segmentos musculares exercitados, como com a resposta inadequada do débito cardíaco (KOIKE et al., 1994).

Em pacientes com disfunção ventricular, a resposta do volume sistólico aumenta de forma inadequada durante o exercício, embora, em algumas circunstâncias, esse indivíduo possa apresentar débito cardíaco normal em repouso. Essa elevação inadequada, com consequente redução da oferta de oxigênio aos tecidos, prolonga o tempo de resposta do VO_2 no início do exercício. Dessa forma, o VO_2 de pico em pacientes mais graves é observado alguns segundos após o término do teste, com a diminuição da intensidade ao exercício. Dentro dessa perspectiva, a resposta inadequada durante o exercício leva a uma diminuição do VO_2 de pico em testes que preenchem critérios de esforço máximo (COHN et al., 1993; STELKEN et al., 1996). Isso não foi observado em indivíduos normais ou pacientes com IC leve a moderada, uma vez que, nesses pacientes, o VO_2 , após o término do exercício, retorna mais rapidamente aos valores basais. Assim, esse comportamento sugere um possível erro de 20% na avaliação prognóstica através do VO_2 de pico (SULLIVAN; HIGGINBOTHAM; COBB, 1988).

A cinética de recuperação do consumo de oxigênio após esforço máximo apresenta forte associação com tolerância ao exercício em pacientes com IC (COHEN-SOLAL et al., 1995; KOIKE et al., 1995). Estudos clássicos observaram que estes pacientes apresentam tempo de recuperação de 50% do consumo de oxigênio ($T_{1/2} \text{VO}_2$) prolongados (COHEN-SOLAL et al., 1995; DE GROOTE et al., 1996). Sabe-se, que quanto mais prolongada for a cinética de recuperação do consumo de oxigênio, pior será o prognóstico desses pacientes. Os pacientes que o $T_{1/2} \text{VO}_2$ for maior que 200 segundos ou a diferença for menor que 8,6mL/kg.min entre o VO_2 de pico e aos 150 segundos de recuperação, apresentam pior prognóstico (DE GROOTE et al., 1996; QUEIRÓS et al., 2002; SCRUTINIO et al., 1998). A Figura 3 demonstra a comparação da curva de recuperação de VO_2 após esforço físico de um paciente normal e um paciente com IC grave.

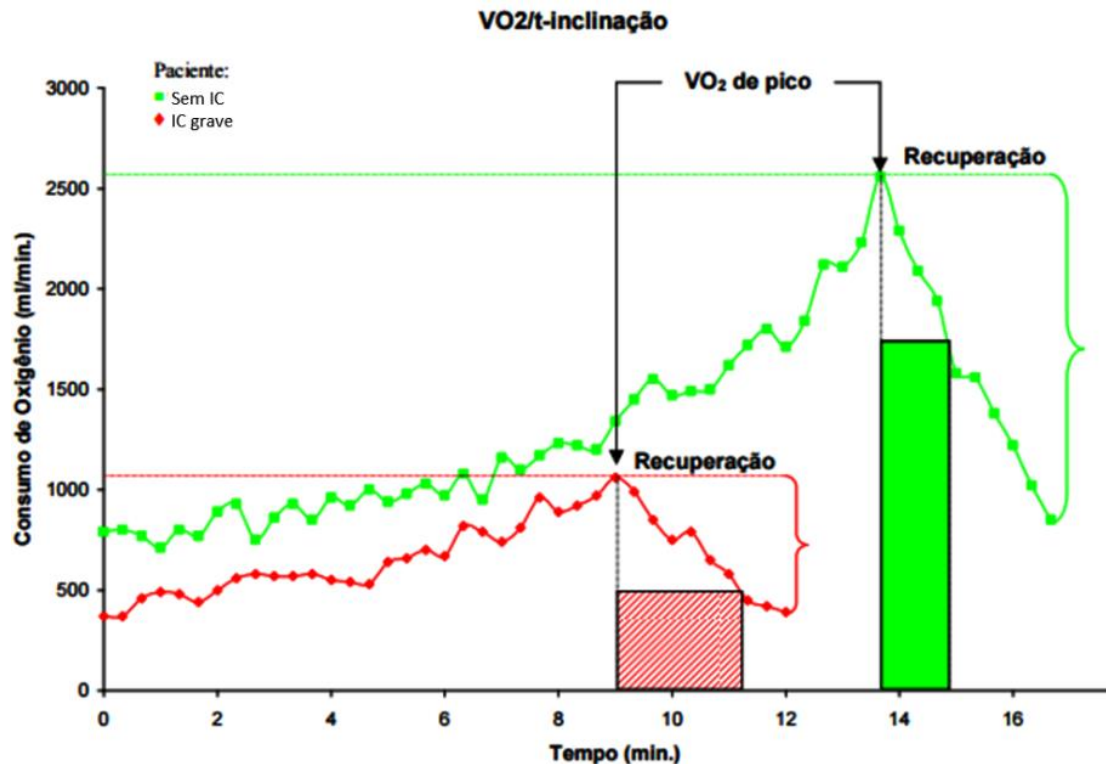


Figura 3: Gráfico demonstrando a cinética de recuperação de oxigênio pós esforço físico, em paciente normal (linha verde) e paciente com insuficiência cardíaca grave (linha vermelha). O tempo de recuperação foi maior no paciente com IC grave. Observar o diagrama de barras em cor verde (paciente sem IC) e em vermelho (paciente com IC).

Outro parâmetro que também pode ser avaliado pelo TCPE é a presença de disautonomia. A ativação dos sistemas neuro-humorais, especialmente o sistema nervoso simpático, está envolvida na progressão e aumento da mortalidade na IC. No início da lesão miocárdica, a ativação aguda do sistema nervoso simpático ocorre como resposta adaptativa e tem como finalidade a restauração ou manutenção dos níveis pressóricos e do débito cardíaco. (ANGELIS et al., 2004; MIDDLEKAUFF, 1997).

Em 1975, Ellestad et al. demonstraram que a resposta inapropriada da FC ao exercício máximo era um preditor de risco de eventos cardíacos adversos em cinco anos, com melhor valor prognóstico que as alterações do segmento ST. (ELLESTAD; WAN, 1975; MADDOX et al., 2008; MESSIAS, 2010).

Muitos estudos mostraram que a ativação crônica do sistema nervoso simpático (SNS) e a supressão do sistema nervoso parassimpático (SNP) aumentam o risco de eventos cardiovasculares. Os pacientes com baixa FC em repouso (tônus vagal alto) apresentam baixa mortalidade. (FREEMAN et al., 2006). Uma FC elevada em repouso está associada a aumento

da mortalidade geral, cardiovascular e, particularmente, aumento de morte súbita (LAHIRI; KANNANKERIL; GOLDBERGER, 2008).

A função autonômica cardíaca pode ser demonstrada no teste de esforço. Nos pacientes com IC com tratamento otimizado, alguns parâmetros não podem ser avaliados devido ao uso de medicamentos, como os betabloqueadores. Estes medicamentos alteram parâmetros como FC de repouso, variabilidade da FC e resposta da FC durante esforço físico (FREEMAN et al., 2006; MESSIAS, 2010).

O período de recuperação pós-esforço é caracterizado por um retorno aos padrões do repouso. A recuperação da FC no pós-esforço imediato é decorrente do retorno da atividade vagal com uma inibição progressiva do simpático no decorrer da recuperação até níveis semelhantes ao início do exercício. Pacientes com IC podem ter atenuação do sistema nervoso parassimpático levando a uma recuperação alterada da FC (ALMEIDA, 2007; COLE et al., 1999).

A recuperação lenta da FC no pós-esforço reflete um inadequado retorno da atividade vagal cardíaca e tem se mostrado um bom marcador de eventos cardiovasculares tanto em cardiopatas quanto em indivíduos saudáveis (ALMEIDA, 2007; FREEMAN et al., 2006)

A relação entre FC de recuperação, a mortalidade e o prognóstico cardiovascular parecem ser independentes dos sintomas, do tipo de protocolo de recuperação, da FEVE e da gravidade das lesões coronarianas à cineangiocoronariografia (COLE et al., 1999; VIVEKANANTHAN et al., 2003).

2.4 DEFORMAÇÃO CARDÍACA

A ecocardiografia transtorácica é uma técnica estabelecida, através da qual a estrutura e função do coração e grandes vasos podem ser visualizados de modo não invasivo. A formação de imagens baseia-se na captação de ondas de ultrassom refletidas pelo tecido cardíaco. A produção de imagens ecográficas de boa qualidade necessita de alta qualidade de imagem, taxa de quadros (número de ondas de ultrassom emitido, recebidos e analisados pelo sistema por unidade de tempo), profundidade e largura do setor anatômico avaliado (BELEM et al, 2011).

O cálculo de FEVE é a forma mais utilizada de avaliação da função cardíaca. Já se sabe, entretanto, que esta forma de avaliação é falha em determinar a real função cardíaca, bem como a tolerância ao exercício e o prognóstico cardiovascular (COHN et al., 1993; PONIKOWSKI et al., 2016). Pacientes com FEVE normal podem apresentar algum grau de disfunção cardíaca e, essa injúria miocárdica pode ser analisada pela técnica da deformação (*strain*) (HASSELBERG et al., 2015). A análise da deformação cardíaca é uma técnica mais recente e fornece informações mais fidedignas sobre a função cardíaca (CAMELI et al., 2016; HEIMDAL, 1998). Derivada da ecocardiografia com Doppler, representa uma forma de avaliação a qual fornece informações sobre o grau de deformação do tecido através da taxa de compressão e expansibilidade do miocárdio (BELOHLAVEK et al., 2001).

Outros estudos avaliaram pacientes com FEVE reduzida e indicação de transplante cardíaco, e, novamente, a análise da deformação foi capaz de determinar, dentre esses pacientes com função sistólica deprimida, quais que apresentariam desfecho desfavorável (CAMELI et al., 2016; RANGEL et al., 2014).

Segundo a diretriz europeia de ecocardiografia, a deformação é definida como a alteração do comprimento de um objeto numa determinada direção, em relação ao comprimento inicial. Pode ser representado pela fórmula: $\text{deformação}(\%) = \frac{L_t - L_0}{L_0}$. Onde L_t é o comprimento num determinado tempo e L_0 é o comprimento no final da sístole (LANG et al., 2015). Em geral, esta deformação miocárdica é expressa em percentagem de uma condição inicial pré-estabelecida. Durante a contração miocárdica, à medida que o músculo se encurta, ele também se espessa. Esse encurtamento e aumento da espessura do miocárdio é medido pelo *strain*, o qual mede de forma percentual a deformação do segmento miocárdico analisado. A deformação realiza-se em todos os planos ortogonais.

A deformação cardíaca, na ecocardiografia, pode ser analisada de duas formas distintas: através de uma técnica derivada do Doppler tecidual ou através da técnica do *speckle tracking*. (BELÉM et al, 2011)

O Doppler tecidual é uma técnica derivada do Doppler convencional, a qual traz informações quantitativas das velocidades de deslocamento de estruturas sólidas, como o miocárdio. Tem como grande vantagem o fato de conseguir diferenciar se determinado segmento do miocárdio doente, que se encontra próximo de músculo saudável, apresenta espessamento sistólico ou se é apenas arrastado pela contração do miocárdio saudável (*tethering*). Entretanto, por ser derivada do Doppler, sua análise é afetada por ruídos, componentes térmicos, reverberações (estruturas adjacentes ao miocárdio que geram reflexões

do ultrassom) e dependência de angulação (quanto maior a angulação entre o sinal do Doppler e as fibras do miocárdio, menor será a amplitude do sinal) (CASTILLO et al, 2013). O método é demorado e tem alta variabilidade intra e interobservador e requer protocolos de imagem específicos (ALMEIDA et al., 2013).

A técnica do *speckle tracking* avalia diretamente a deformação. Foi introduzida e validada utilizando a ressonância magnética como padrão de referência (ALMEIDA et al., 2013; BECKER et al., 2006). É realizada através da captura de um sinal do ecocardiograma em 2D e o segue ao longo de todo o ciclo cardíaco. Este sinal descreve um “*looping*” que começa e termina no mesmo lugar. À medida que se desloca, o ponto muda de velocidade e direção continuamente. O registro de um ciclo cardíaco, após ser armazenado, é analisado através de um sistema específico que permite mapear a movimentação de pequenos pontos brilhantes da imagem bidimensionais (*speckles*). O sistema de análise do *speckle tracking* pelo ecocardiograma bidimensionais identifica os pontos brilhantes com características únicas, rastreia os seus movimentos durante o ciclo cardíaco, sendo a deformação do miocárdio avaliada com base na comparação dos quadros padrões. A partir daí, constroem-se gráficos correspondentes a movimentação destes elementos. A deformação é calculada para cada segmento do ventrículo esquerdo como a média relativa da deformação entre dois pontos ao longo das direções pré-definidas do sistema de coordenadas do coração (ALMEIDA et al., 2013; BECKER et al., 2006; CHAN et al., 2006).

A análise da deformação cardíaca não utiliza o Doppler e, a partir da imagem bi ou tridimensional, calcula o deslocamento e a deformação de determinado segmento do miocárdio. Tem como grandes vantagens a não dependência do ângulo entre o feixe de ultrassom e as fibras do miocárdio, bem como a menor interferência de artefatos, além de sistema de análise mais automáticos, com menor influência do operador. Entretanto, necessita de imagens com boa qualidade técnica, bem como ciclos cardíacos regulares e taxa de quadros (*frame rate*) adequada (40 a 90 *frames* por segundo) (BELEM et al, 2011).

Diferentes tipos de deformação podem ser aferidos pelo método bidimensional: o longitudinal, o radial e o circunferencial. O que representa a deformação entre o anel mitral e a ponta do ventrículo esquerdo é chamado *strain* longitudinal. No ecocardiograma em 2D, o *strain* longitudinal global (SLG) descreve alterações do miocárdio do ventrículo esquerdo entre o final da diástole e o final da sístole.

Como o comprimento miocárdico na sístole é menor que o comprimento miocárdico na diástole, o valor do SLG será um número negativo. Assim, uma parede que encurta no

sentido apico-basal (deformação longitudinal) fornece porcentagens negativas e inscreve-se abaixo da linha de base. Entretanto, para simplificação de sua interpretação, a análise é realizada apenas com os valores absolutos, sem levar em consideração o valor negativo (LANG et al., 2015). A Figura 4 exemplifica a análise da deformação em gráfico e no mapa polar de 17 segmentos, com os valores negativos.

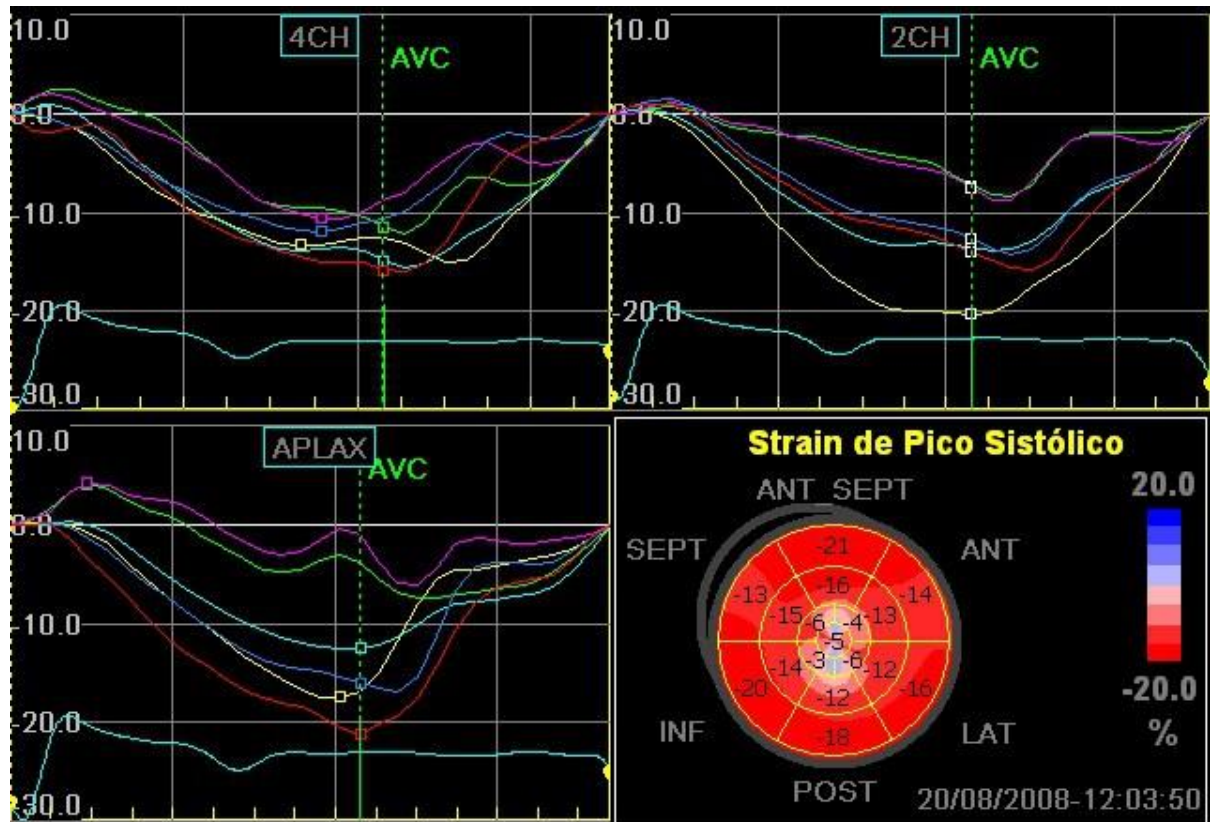


Figura 4: Imagem de gráfico de *strain* com porcentagens abaixo da linha de base e demonstração de MAPA polar com valores negativos (à direita e abaixo).

Os valores de referência deste método, variam de acordo com equipamento e sistema utilizado. O anexo B demonstra os valores de referência para indivíduos saudáveis de acordo com o equipamento e o sistema.

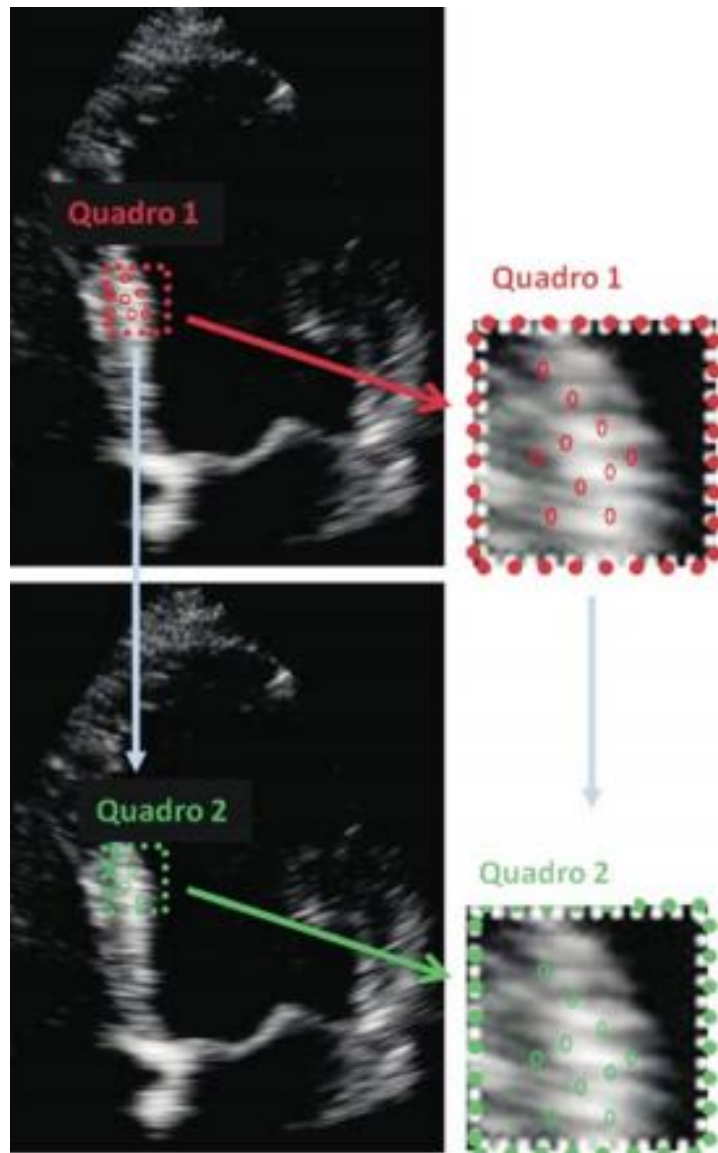


Figura 5: Análise dos *speckles* durante ciclo cardíaco. No quadro 1, imagem dos *speckles* na diástole; no Quadro 2, a disposição dos *speckles* durante a sístole (bolinhas verdes) (LANG et al., 2015).

Por convenção, um valor positivo da deformação miocárdica reflete o alongamento em relação ao seu tamanho original, enquanto que um valor negativo está relacionado ao encurtamento do tamanho do objeto. Portanto, para o SLG, os valores negativos descrevem a contração dos segmentos do miocárdio (ALMEIDA et al., 2013).

Durante a sístole ventricular, teremos a correspondência de cores, conforme visualizados nas Figuras 6 e 7:

- Vermelho escuro = contração normal
- Vermelho claro ou azul claro = hipocinesia ou acinesia
- Azul escuro = discinesia

A partir do valor mínimo dos traçados obtidos na sístole máxima de cada parede, pode ser construída uma imagem resultante com todos os segmentos do ventrículo esquerdo.



Figura 6: Imagem da análise do *strain*. Em vermelho escuro, contratilidade normal; em vermelho claro e azul claro, denota presença de hipocinesia ou acinesia.

O análise da deformação miocárdica também permite avaliação de contratilidade segmentar precisa, através do MAPA polar de 17 segmentos. Partindo da junção da parede anterior com o septo interventricular e parede livre do ventrículo direito e continuando no sentido anti-horário, os segmentos basal e médio podem ser denominados anterosseptal, inferosseptal, inferior, inferolateral, anterolateral e anterior. A região apical é dividida nos segmentos septal, inferior, lateral e anterior. Tem ainda o ápex (LANG et al., 2015). A Figura 7 demonstra uma imagem esquemática da divisão do coração nos 17 segmentos e a divisão do mapar polar em cores.

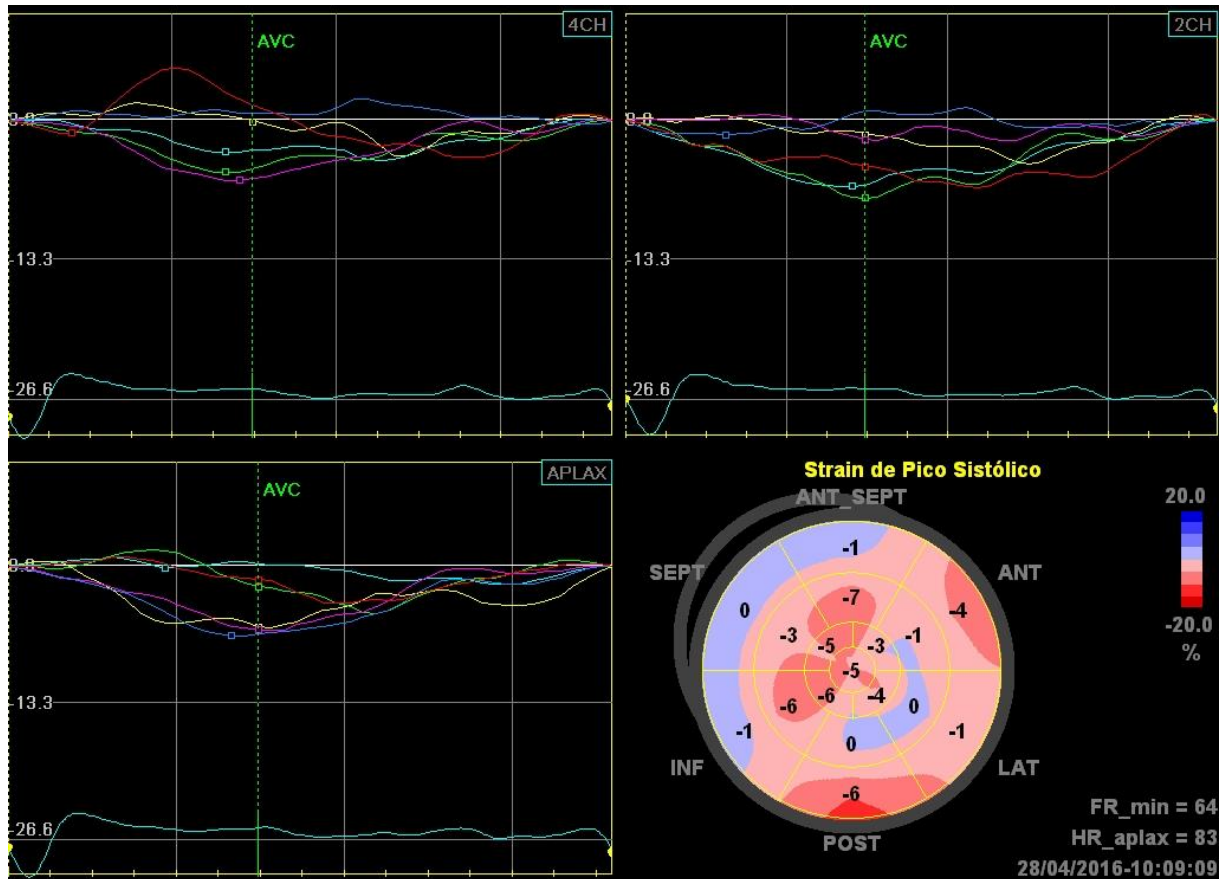


Figura 7: Imagem representativa de análise de *strain* de um paciente com insuficiência cardíaca importante. Nos gráficos, o componente negativo é pouco evidente, enquanto que na representação de cores, há predomínio de vermelho claro e azul claro, denotando hipocinesia importante ou acinesia.

A análise da deformação apresenta como principais vantagens, em relação ao ecocardiograma convencional, o fato de permitir uma avaliação objetiva da cinética contrátil do VE, permitindo precisão espacial e temporal. Suas principais desvantagens são o fato de exigirem um sistema de análise específico, necessitar de uma imagem bidimensional de boa qualidade, dificuldade em realizar em pacientes com ritmo cardíaco irregular (fibrilação atrial, por exemplo) e com FC muito elevada (acima de 120bpm).

3 JUSTIFICATIVA

A IC é a via final comum da maioria das cardiopatias e acarreta elevados custos diretos e indiretos, sendo considerada um grave problema de saúde pública. Portadores de IC se caracterizam por graus variáveis de limitação da capacidade física, com redução da qualidade e expectativa de vida.

Inúmeros marcadores prognósticos de mortalidade e hospitalização têm sido desenvolvidos para pacientes com insuficiência cardíaca. Entretanto, suas aplicabilidades clínicas são limitadas.

O TCPE é o método padrão ouro para avaliação da capacidade funcional, além de ser um valioso instrumento para estratificação do prognóstico dos pacientes com IC. Os valores de VO_2 durante e após esforço físico, VE/VCO_2 *slope*, cronotropismo durante esforço e recuperação da FC após esforço são parâmetros efetivos para definir a capacidade funcional, bem como determinar o prognóstico do paciente, além de orientar medidas de tratamento, como intensidade de exercício físico e indicar transplante cardíaco. Entretanto, este método não é muito acessível e necessita de avaliadores especializados.

O cálculo da FEVE, através de ecocardiograma convencional, em pacientes com disfunção sistólica, não é capaz de determinar a tolerância ao esforço. A análise da deformação miocárdica é uma tecnologia que evoluiu muito nos últimos anos e vem se mostrando uma ferramenta importante para avaliação de pacientes com IC. Alguns estudos afirmam que esta técnica é capaz de detectar injúria miocárdica, ainda em fase subclínica e com FEVE preservada, bem como identificar, nos pacientes com IC, quais apresentarão pior prognóstico. Entretanto, não há estudos que comparem a análise da deformação miocárdica com parâmetros funcionais e de valor prognóstico do TCPE, nos pacientes com IC com disfunção sistólica moderada a grave.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o grau de associação entre o *Strain* longitudinal global, analisado pela técnica do *speckle tracking*, e as variáveis de capacidade funcional do TCPE em pacientes com IC sistólica moderada a importante.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a tolerância ao exercício de pacientes com IC sistólica moderada a importante pelo TCPE;
- Avaliar alteração do desempenho miocárdico pelo *strain* através da técnica *speckle tracking* do ecocardiograma.;
- Correlacionar o valor do SLG com os parâmetros funcionais do TCPE;
- Correlacionar o valor do SLG com os parâmetros prognósticos do TCPE.

5 HIPÓTESE

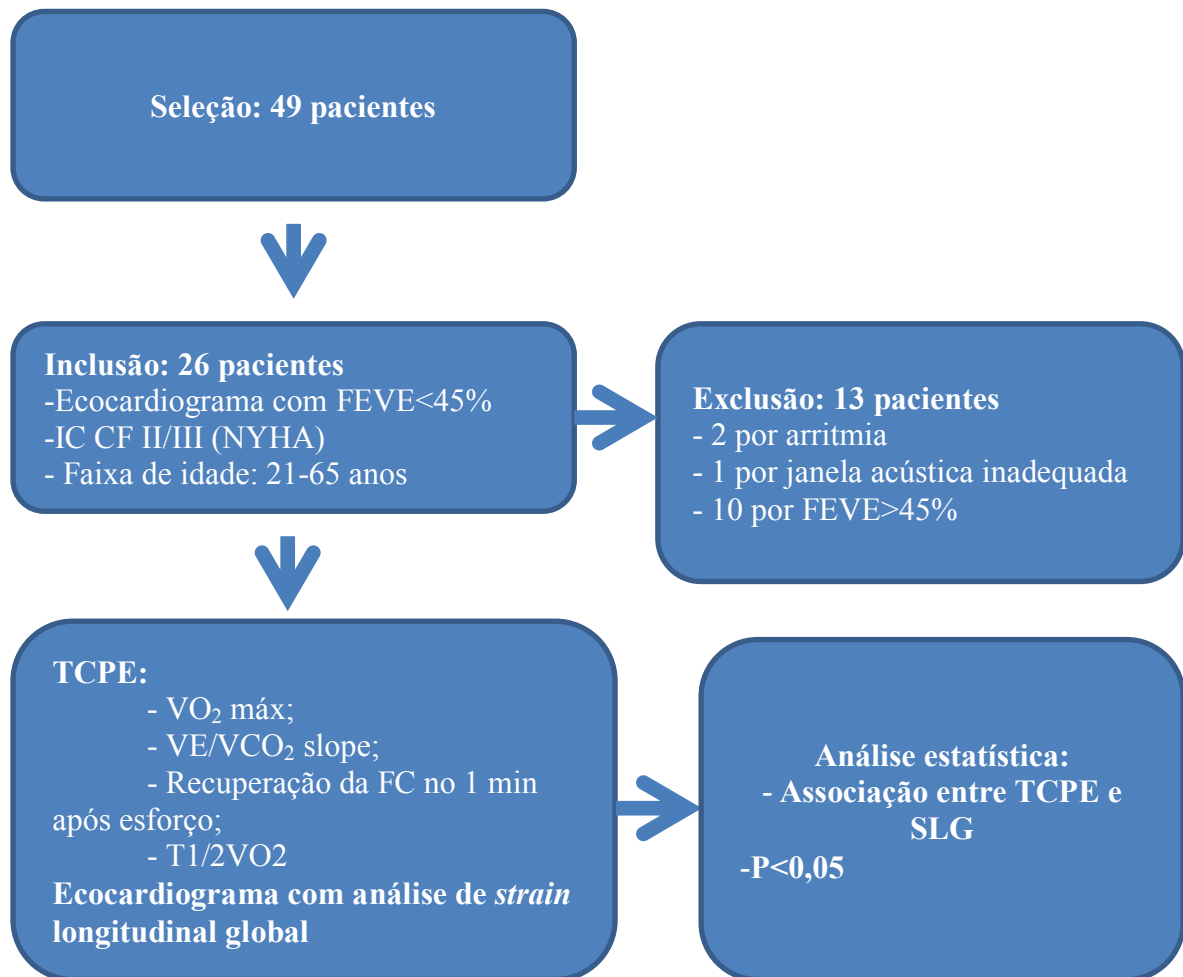
Em pacientes com IC sistólica moderada a grave, o desempenho miocárdico, avaliado pelo *strain* longitudinal global, está associado com as variáveis de análise de capacidade funcional do TCPE.

6 MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, do tipo transversal prospectivo, guiado pelas recomendações do STROBE Statement (VON ELM et al., 2007)

6.2 FLUXOGRAMA



FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; **IC**=insuficiência cardíaca; **CF**=classe funcional de NYHA; **TCPE**=teste cardiopulmonar de esforço; **T1/2 VO2** tempo necessário para que consumo de oxigênio diminua em 50% na fase de recuperação; **VE/VCO2 slope** = inclinação da curva de equivalente ventilatório de gás carbônico; **VO2 máx**=consumo máximo de oxigênio atingido no teste cardiopulmonar de esforço.

Figura 8: Fluxograma do Estudo

6.3 LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

Desenvolvido no Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), em parceria com o Hospital das Clínicas da UFPE e Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco (PROCAPE). A coleta de dados foi realizada de janeiro 2015 a março de 2016.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes adultos com diagnóstico de IC com disfunção sistólica moderada a importante (FEVE < 45% pelo ecocardiograma), em classe funcional II e III, pela classificação de NYHA, estável clinicamente nos últimos 3 meses, que tenham sido encaminhados para o programa de reabilitação cardiopulmonar da UFPE.

6.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

6.5.1 Critérios de inclusão:

A população do estudo foi composta por indivíduos adultos de 21 a 65 anos, de ambos os gêneros, com diagnóstico de IC de todas as etiologias, em classe funcional II e III pela NYHA, sedentários, com disfunção sistólica moderada a importante (FEVE < 45%) avaliada por ecocardiograma transtorácico convencional recente (do último mês antes da avaliação).

6.5.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos os pacientes que apresentavam: deformidade facial que dificultasse o acoplamento da máscara utilizada no TCPE, doenças ortopédicas e neurológicas que pudessem impossibilitar a realização dos testes, pacientes que apresentassem alterações psíquicas que lhes restringiam responder ao questionário, IC em CF IV e/ou com internamento nos últimos 3 meses, angina instável; infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca prévia até três meses antes do início da pesquisa; distúrbio respiratório obstrutivo, caracterizado por espirometria evidenciando VEF1/CVF < 70% do predito.

6.6 DEFINIÇÃO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo da amostra foi utilizado o software G*Power 3 (16), no qual optamos pela opção *post hoc* com $\alpha=0,05$ e hipótese bicaudal. Desta forma, escolhemos as duas variáveis ergoespirométricas mais importantes para a população de estudo: VO_2 máx e VE/VCO_2 slope. Encontramos um tamanho de efeito de 0.81($R^2=0,67$) para o VO_2 máx e 0,71 ($R^2=0,51$) para o VE/VCO_2 slope. Observamos para ambas as variáveis um poder de 99%.

6.7 DEFINIÇÃO E CATEGORIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS

Os pacientes receberam convite para participação da investigação. Os que aceitaram, foram submetidos à análise dos critérios de inclusão e exclusão e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após assinatura do TCLE (APÊNDICE A) por parte dos indivíduos incluídos no estudo, foram iniciadas as avaliações.

Todos os indivíduos incluídos foram avaliados pela coleta da história clínica, avaliação antropométrica: peso e altura através de balança digital com antropômetro – Welmy modelo W300 (Brasil) com capacidade para 300 quilogramas (Kg), precisão de 50 gramas (g) e antropômetro com limite de 2 metros (m), e o índice de massa corporal (IMC), que é calculado dividindo-se o peso corporal pela altura elevada ao quadrado (kg/m^2); foi anotada avaliação da saturação periférica de oxigênio (SpO_2) e frequência respiratória (FR) através de um monitor multiparamétrico DIXTAL 2023 (Manaus, Brasil).

A avaliação do ecocardiograma transtorácico foi realizada segundo a diretriz europeia de ecocardiografia (LANG et al., 2015). Os pacientes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico bidimensional, usando um sistema de ultrassom da Vivid I (GE Medical Systems, Horten, Noruega) e um transdutor banda larga de 2 a 5 MHz. Todos os ecocardiogramas foram realizados por um único examinador médico cardiologista e especialista em ecocardiografia. O paciente assumia a posição de decúbito lateral esquerdo com o braço esquerdo situado acima da altura do ombro. Esta posição permite que o coração aproxime-se da parede torácica (e assim do transdutor) e o distanciamento das costelas, o que

ajuda a maximizar as janelas acústicas ecocardiográficas. Foram analisadas 4 janelas acústicas: paraesternal, apical, subcostal e supraesternal.

Uma abordagem sistemática padronizada para a avaliação da estrutura e função do miocárdio foi adotada com captação de imagens nas janelas paraesternal (analisados os eixos longitudinal e eixo transversal, nos cortes basal, médio e apical), apical (tanto duas câmaras, 3 câmaras e quatro câmaras), subcostal e supraesternal.

Na janela paraesternal, foram analisados dois cortes: paraesternal longitudinal e transversal (eixo curto). No corte paraesternal longitudinal, foram realizadas as medidas das cavidades cardíacas (diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo, na diástole atrial máxima, paralelo ao eixo do anel mitral; e da raiz de aorta).

Foram medidos os diâmetros do ventrículo esquerdo pelo modo bidimensional e calculada a FEVE pelo método Simpson, quando havia déficit contrátil segmentar. Além disso, foram avaliados função diastólica (pela relação E/A e E/E'), função de ventrículo direito (pela elevação sistólica do anel tricúspide (TAPSE) e onda S') e presença de hipertensão pulmonar (calculada através de refluxo tricuspídeo). O examinador não teve acesso aos resultados dos exames os quais não foram responsáveis pela execução, garantindo desta forma o cegamento do estudo.

As medidas do ventrículo esquerdo e de suas paredes foram realizadas no eixo paraesternal longitudinal. Os valores foram obtidos imediatamente acima dos folhetos da valva mitral, perpendicular ao eixo do VE. O cálculo do volume, quando realizado as medidas lineares, baseia-se no fato de o coração ter forma geométrica de uma elipse. Em algumas situações clínicas, esse cálculo pode ser falho. Nesses casos, a medição dos volumes foi realizada através de tracejado pela interface endocárdica nas janelas apical 4 câmaras e duas câmaras, partindo do nível da valva mitral e fechado através de uma conexão com o lado oposto do anel da mitral (método de Simpson modificado). Valores de referência das cavidades e FEVE de acordo com gênero estão no Anexo 2.

A FEVE foi calculada através da estimativa dos volumes diastólico final (VDF) e volume sistólico final (VSF) utilizando a seguinte fórmula:

$$FEVE = (VDF - VSF) / VDF$$

Na janela paraesternal transversal, também foi analisada a presença de déficit contrátil segmentar, nos segmentos basal, médio e apical.

Na janela apical, foram analisados três cortes: 4 câmaras, 3 câmaras e 2 câmaras. No corte 4 câmaras, foram analisados os dois átrios e os 2 ventrículos, bem como as valvas mitral

e tricúspide. Neste corte, foram realizadas medidas de volume atrial esquerdo e volume e área de átrio direito, durante a diástole atrial. Além disso, foi analisado diâmetro de ventrículo direito, na porção basal do ventrículo, bem como sua contração através da elevação sistólica do anel da valva tricúspide (TAPSE). Nos três cortes acima citados, foram analisados presença de déficit contrátil segmentar. Na janela subcostal, foram analisados diâmetro e variação de veia cava inferior durante respiração.

Na janela supraesternal, foram analisados o arco aórtico bem como o fluxo sanguíneo.

Após realização do ecocardiograma, foram realizadas análise da técnica de *strain* utilizando um sistema de análise de ecocardiograma (*echoPAC*, GE Medical Systems, Horten, Noruega, versão 10.0). Foram analisadas as imagens nos cortes longitudinais (4 câmaras, 3 câmaras e 2 câmaras). Após otimização da qualidade da imagem, adequação da taxa de quadros ideal e minimização dos artefatos, o valor do SLG foi medido através dos três cortes padrões da janela apical. Essa mensuração era iniciada pelo corte apical 3 câmaras, a fim de visualizar a abertura e fechamento da valva aórtica. Uma região de interesse foi aplicada automaticamente pelo sistema de análise, e, se necessário, foi ajustada manualmente para assegurar a inclusão de toda a espessura do miocárdio, excluindo-se o pericárdio. O sistema de análise de ecocardiograma realizava as análises. Foram excluídos os pacientes nos quais mais do que dois segmentos foram considerados como tendo a qualidade do rastreamento insuficiente pelo sistema de análise. Dessa forma, eram obtidos os resultados do valor médio da deformação miocárdica de cada corte analisado, bem como analisado o mapa polar do coração com os 17 segmentos (LANG et al., 2015).

Em até uma semana após a realização do ecocardiograma, os pacientes foram submetidos ao TCPE pelo método Rampa em esteira (*Centurium 300*, Micromed, Brasil) através do software ErgoPC Elite[®] associado ao eletrocardiograma (Micromed, Brasil) com 12 canais. As variáveis respiratórias foram avaliadas por um analisador de gases (*Cortex – Metalyzer II*, Alemanha), sendo obtidas em condições padrão de temperatura, pressão e umidade (StPD), respiração-por-respiração, estando o paciente respirando em uma máscara facial sem vazamentos durante o exercício. Antes de cada teste foi realizada uma calibração do equipamento para pressão, gás e volume.

As seguintes variáveis do TCPE foram coletadas:

- **Consumo máximo de oxigênio (VO₂ máximo):**

Maior consumo que o indivíduo consegue durante uma prova ergométrica(variável contínua). Expresso em mL/kg/min;

- **Equivalente metabólico de dióxido de carbono (VE/VCO_2)**

O quanto de ar precisa ser ventilado para eliminar 1L de CO_2 . Variável contínua.

- **Produção de dióxido de carbono (VCO_2):**

Resultado do metabolismo oxidativo realizado pelos pulmões e pelo sistema tampão do lactato. Variável contínua. É expresso em L/min ou mL/Kg/min;

- **Razão de troca respiratória (R):**

Relação entre a quantidade de gás carbônico produzido e o consumo de oxigênio (VCO_2/VO_2). Variável contínua;

- **Cinética de recuperação do consumo de O_2 pós esforço ($T_{1/2} VO_2$):**

Tempo necessário para que o consumo de O_2 após esforço físico diminua em 50%. Expresso em segundos. Variável contínua.

Para assegurar que os pacientes atingiram o esforço máximo, foram considerados os exames que apresentaram uma razão de troca respiratória ($R \geq 1,1$). O teste foi realizado por um profissional médico cardiologista, especialista em ergometria e ergoespirometria em um ambiente equipado com todo equipamento de emergência e equipe treinada.

O teste de esforço foi precedido por três minutos de repouso com o indivíduo em ortostatismo sobre a esteira ergométrica. Em seguida, iniciou-se um aquecimento de três minutos, sucedido pelo período incremental com o protocolo proposto. A FC e saturação periférica de oxigênio foram registradas continuamente e a pressão arterial a cada dois minutos e ao fim do teste. O teste era finalizado caso o indivíduo solicitasse a interrupção por fadiga ou se apresentasse quaisquer dos critérios absolutos para interrupção do teste, conforme a diretriz brasileira (MENEGHELO et al., 2010).

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A verificação da normalidade dos dados foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk e a hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene. Os dados foram analisados descritivamente através de frequências absolutas e percentuais para as variáveis categóricas e para as variáveis quantitativas foram utilizadas média e desvio padrão

para as variáveis paramétricas; e mediana e intervalo interquartil para as variáveis não-paramétricas. Para comparação das variáveis paramétricas, foi utilizado o t-Student para amostras independentes e para as variáveis não-paramétricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a comparação entre as variáveis categóricas paramétricas, foi utilizado o teste Qui-quadrado e para as não-paramétricas, foi utilizado o teste Exato de Fisher.

No segundo momento da análise estatística, foi realizada a correlação entre os valores de *strain* com as variáveis do TCPE, sendo utilizado o coeficiente de Pearson para as variáveis paramétricas e de Spearman para as variáveis não-paramétricas. Foi realizado a curva ROC para avaliar a capacidade do GLS em predizer VO_2 máximo $<14 \text{ mL/Kg/min}$ e VE/VCO_2 slope >35 .

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa estatístico utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) na versão 23.

8 ARTIGO ORIGINAL

GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN PREDICTS FUNCTIONAL CAPACITY IN PATIENTS WITH SYSTOLIC HEART FAILURE

ABSTRACT

Background: Cardiopulmonary exercise testing (CPET) selects systolic heart failure (HF) patients to heart transplantation by means functional capacity variables. Global longitudinal strain (GLS) is a new echocardiographic tool that is able to assess more accurately regional and global myocardial damage than left ventricular ejection fraction (LVEF). This study correlated GLS with main CPET variables. **Methods and Results:** Systolic HF patients with LVEF<45%, NYHA functional class II and III, referred to cardiac rehabilitation program, underwent prospectively CPET and echocardiography with strain analysis. LVEF and GLS were correlated with the following CPET variables: maximal oxygen uptake (maxVO_2), VE/VCO_2 slope, heart rate reduction during the first minute of recovery (HRR) and time needed to reduce MaxVO_2 in 50% after physical exercise ($\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$). ROC curve analysis of GLS to predict $\text{VO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ and $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} > 35$ (heart transplantation's criteria) was performed. P value <0.05 was considered statistically significant. Of 49 patients referred for cardiopulmonary rehabilitation, 26 were selected for this study (age, 47 ± 12 years, 58% men, mean LVEF= $28 \pm 8\%$). LVEF correlated only with MaxVO_2 and $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$. In contrast, GLS correlated to all CPET variables (maxVO_2 : $r=0.671$, $p=0.001$; $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$: $r=-0.513$, $p=0.007$; HRR: $r=0.466$, $p=0.016$, and $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$: $r=-0.696$, $p=0.001$). GLS area under the ROC curve was 0.88 (sensitivity 75%, specificity 83%) for a cutoff value of -5.7%, $p=0.03$. **Conclusions:** GLS was associated with the main variables of CPET and was able to predict low functional capacity in systolic HF. Among patients with reduced LVEF, strain analysis may identify those with a worse prognosis and that need heart transplantation.

Key words: global longitudinal strain, cardiopulmonary exercise test, systolic heart failure.

INTRODUCTION

The cardiopulmonary exercise testing (CPET) is the gold standard method for assessing functional capacity in patients with heart failure (HF). It is able to measure during exercise, maximum myocardial oxygen consumption (maxVO_2), CO_2 production, ratio VE/VCO_2 slope relation, VO_2 recovery kinetics after physical exertion ($\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$), stratify cardiovascular risk and predict mortality and hospitalization by these parameters.⁽¹⁻⁴⁾ Furthermore, CPET evaluates the presence of dysautonomia, by measuring the reduction in heart rate within the first minute after exercise (HRR)^(5,6), which is directly related with cardiovascular outcome⁽⁷⁻⁹⁾.

However, in patients with systolic HF, the reduction of myocardial contractility, measured mainly by echocardiography through the left ventricular ejection fraction (LVEF), is the main parameter classifier of the degree of myocardial damage⁽¹⁰⁾, although its value is little associated with the clinical symptoms and functional capacity of these patients.^(1,10) The strain analysis is a newer echocardiography tool and has demonstrated more effective in assessing the regional and global derangement of the left ventricle (LV) than the LVEF measurement. Recent studies show that the global longitudinal strain index (GLS) can predict functional capacity in patients with HF and preserved LVEF⁽¹¹⁾, and to assess prognosis in HF with reduced LVEF when compared with life expectancy scores.⁽¹²⁾ Additionally, this technique evaluates the degree of myocardial deformation and it seems to predict the degree of regional and global LV fibrosis.⁽¹³⁾ However, there are no studies comparing the GLS with CPET parameters in patients with systolic HF. The aim of this study was to correlate GLS index with functional parameters of CPET and to assess if GLS index could predict poor functional capacity in moderate to severe systolic HF patients.

METHODS

This is an observational, prospective cross-sectional study, guided by the recommendations of the STROBE Statement.⁽¹⁴⁾ Data collection was conducted in August 2016. This study was approved by the Ethics and Research Committee of our Institution under number 1507992.

The study population consisted of adults 21-65 years diagnosed with HF of all etiologies, in functional class II and III by the New York Heart Association (NYHA), sedentary, of both sexes, with moderate to important systolic dysfunction (LVEF <45%) assessed by recent transthoracic echocardiography (last month before selection for the study). All these patients had been referred for cardiopulmonary rehabilitation.

Exclusion criteria were: deformity in the face to prevent the coupling of the mask to perform the CPET, orthopedic and neurological diseases that could preclude the execution of CPET, psychological problems restricting them to respond to the questionnaire, functional class IV HF or hospitalization due to cardiac decompensation in the last 3 months, unstable angina, myocardial infarction or heart surgery up to three months before the study; forced expiratory volume on the first one second/forced vital capacity <70% of predicted characterizing obstructive respiratory disorder. In addition, patients with arrhythmia that prevented synchronization of strain images to calculate the GLS were also excluded.

All patients in the study underwent CPET by the method ramp on a treadmill (*Centurium 300*, Micromed, Brazil) through ErgoPC Elite® software associated with the electrocardiogram (Micromed, Brazil) with 12 channels. Respiratory variables were evaluated by a gas analyzer (Cortex - Metalyzer II, Germany) and obtained in conditions of standard temperature, pressure and humidity (STPD), breath-by-breath, with the patient breathing in a face mask without leaks during exercise. During the test, functional capacity, maximal oxygen

uptake (maxVO_2) measured in METs, the maximum VE/VCO_2 , VE/VCO_2 slope, $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$ and HRR were evaluated. To ensure standardization, the tests were performed by a single examiner, cardiologist and specialist in exercise testing and cardiopulmonary exercise testing.

Patients also underwent the two-dimensional echocardiography, using an ultrasound system Vivid I (GE Medical Systems, Horten, Norway) with a multifrequency transducer from 2.5 to 5 MHz. All echocardiograms were performed by a single investigator and cardiologist expert in echocardiography. An echocardiogram was performed according to ASE ⁽¹⁴⁾. None of the examiners had access to the patients' other evaluations results. The researchers responsible for data collection were not responsible for carrying out the examinations, thus ensuring the blinding of the study.

After the echocardiogram was performed, a strain analysis technique was performed using an echocardiogram analysis software (EchoPAC, GE Medical Systems, Horten, Norway, version 10.0). The images in the longitudinal sections were analyzed (4 chambers, 3 chambers and 2 chambers). A region of interest was applied automatically by the software and, if necessary, was adjusted manually. The strain analysis software performed the analysis. Patients were excluded when more than two segments were considered to have insufficient quality for monitoring by the analysis system.

Patients were later divided into two groups according to values of maxVO_2 and VE / VCO_2 slope found to CPET: Group 1 - $\text{VO}_2 \text{ max} > 14\text{mL/kg/min}$ and/or $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} < 35$; and Group 2 - $\text{VO}_2 \text{ max} < 14\text{mL/kg/min}$ and $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} > 35$ (class IIa indication criteria for heart transplantation).⁽¹⁶⁾

To calculate the sample, G*Power 3 software was used⁽¹⁷⁾, in which we chose the post hoc option with $\alpha = 0.05$ and two-tailed hypothesis. Thus, the two most important ergospirometric variables were chosen for the study population: MaxVO_2 and

VE/VCO₂*slope*. We found an effect size of 0.81 ($R^2 = 0.67$) for the MaxVO₂ and 0.71 ($R^2 = 0.51$) for the VE/VCO₂*slope*. We observed for both variables a power of 99%.

The data was presented by absolute and percentage frequencies for categorical variables; by mean and standard deviation for parametric quantitative variables; and by median and interquartile range for non-parametric variables. For comparison of parametric variables, we used the Student t test for independent samples and for non-parametric variables the Mann-Whitney test. To compare parametric categorical variables, we used the chi-square test and for the non-parametric, we used Fisher's exact test.

In the second step, the correlation between the values of the GLS strain index with ergospirometric variables was performed, by using the Pearson coefficient for parametric and Spearman variables for non-parametric variables. The ROC curve was performed to evaluate the GLS's ability to predict VO₂ max <14 mL/kg/min and VE/VCO₂*slope* > 35.

The margin of error used in the statistical tests was 5%. Data was entered in an EXCEL spread sheet and statistical software used for statistical calculations was the SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 23.

RESULTS

During the study period, 49 patients with HF were referred to the cardiopulmonary rehabilitation service. Of these, 10 were excluded because of a LVEF higher than 45%, one patient for presenting inadequate acoustic window for subsequent analysis of the GLS and two due to the presence of arrhythmia. Therefore, 26 patients (mean age, 47±12 years, 58% men) participated in this study, Table 1.

Regarding the results of the CPET, the average maxVO₂ was 19.09±9.52mL/kg/min and the VE/VCO₂ *slope* was 39.43±9.91. The mean HRR and T_{1/2}VO₂ were respectively,

19.65 $\pm$ 17.42 bpm and 168.61 $\pm$ 43.90s. By echocardiography, the mean LVEF was 28.0 $\pm$ 8.6% and mean GLS index was -7.5 $\pm$ 3.92% for all studied patients, Table 1.

Correlation of CPET variables with LVEF and GLS measurements

When comparing the CPET with LVEF data (Table 2), a positive correlation was observed only with maxVO_2 ($r = 0.585$, $p = 0.02$) and negative with $T_{1/2}\text{VO}_2$ ($r = -0.530$; $p = 0.005$). For the other variables, LVEF showed no correlation, Table 2.

The GLS showed significant correlation with all analysed CPET variables. This index was positively correlated with MaxVO_2 and HRR and inversely with $\text{VE/VCO}_2\text{slope}$ and $T_{1/2}\text{VO}_2$, Table 2 and Figure 1.

Regarding VO_2 group $>14\text{mL/kg/min}$ and/or $\text{VE/VCO}_2\text{ slope}<35$ and VO_2 group $<14\text{mL/kg/min}$ and $\text{VE/VCO}_2\text{ slope} >35$, there were no differences in clinical variables, comorbidities and medications used. However, echocardiographic variables showed differences, as shown in Table 3.

The area under the ROC curve (Figure 2) for the GLS index value as a predictor of poor functional capacity and worse prognosis was 0.88 (95% CI = 0.75 to 1.00), with a sensitivity of 75%, specificity of 83%, positive predictive value of 67%, and negative predictive value of 88%, for a cutoff GLS value of -5.7%, $p = 0.03$.

DISCUSSION

The strain analysis by echocardiography is a new tool that has been widely studied in recent years and more reliably assesses the regional and global myocardial contractility through the heart deformation. In this study, in patients with moderate to severe systolic HF referred for cardiopulmonary rehabilitation program, the GLS index was significantly associated with all functional CPET parameters. It seems to be more accurate than LVEF in classifying patients with HF according to the functional capacity and thus may predict which

patients have a poor prognosis and therefore deserve more differentiated treatment, such as heart transplantation.

Previous studies have demonstrated that LVEF has no correlation with functional capacity.^(1,10) However, there is limited data on the association between exercise tolerance and the results of analysis by cardiac strain. This study showed that LVEF was associated with maxVO_2 and $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$, however, showed no correlation with the other CPET variables. Whereas peak VO_2 values and VE/VCO_2 slope are able to predict the prognosis of HF patients^(4,18) and that in this study, the GLS value was correlated with all these variables, we can suggest that the GLS has prognostic significance in this group of patients. In addition, GLS correlation with maxVO_2 and $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$ was better than LVEF, thus demonstrating that the GLS is a more accurate tool.

Hasselberg *et al*, in their study that evaluated patients diagnosed with HF, either with normal or reduced LVEF, was able to show the importance of GLS as a predictor of exercise capacity in patients with preserved LVEF HF and concluded that preserved LVEF does not mean normal ventricular function.⁽¹¹⁾ However, these authors have failed to demonstrate this relationship in patients with reduced LVEF. In the present study, we can observe this correlation between GLS and functional capacity. This may have occurred since our study used patients in more advanced stages of cardiac dysfunction. The average GLS in our study was $-7.5 \pm 3.53\%$; whereas in the Hasselbach study, the average GLS of patients with systolic dysfunction was $-11.9 \pm 6.6\%$.⁽¹¹⁾

The $\text{T}_{1/2}\text{VO}_2$ has also proven an important tool for predicting outcomes. The longer the VO_2 recovery time of patients with HF after physical exertion, the worse the cardiovascular outcome.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Our study demonstrated that the GLS was able to determine patients that have delayed recovery of VO_2 . The lower the value of GLS, the greater the time required for the

post physical effort VO_2 to be reduced to half, suggesting the hypothesis that the GLS can estimate the prognosis of the patient.

Another factor that supports the prognostic importance of GLS was dysautonomia analysis. It is known that there is a relationship between heart rate recovery in the first minute after physical exertion with mortality. The cardiovascular prognosis appears to be independent of symptoms, the type of recovery protocol, LVEF and severity of coronary lesions in coronary angiography.^(7-9,22,23) This study showed a direct correlation between the GLS value and heart rate recovery in the first minute after effort, with a less accentuated drop in heart rate in patients who had a lower GLS value.

Cameli *et al.*, evaluated patients with severe HF, with cardiac transplant indication, and, by histopathology of the heart after heart transplantation, found that no echocardiographic parameter, conducted before heart transplant, was able to correlate with the presence of fibrosis except the value of GLS. Therefore, a lower GLS value indicates that there is presence of more cardiac fibrosis, and consequently, there is less deformation and myocardium thickening, and relaxation and contractility is more defective. These changes entail low functional capacity and are responsible for worse prognosis.⁽¹³⁾ However, in that study, functional capacity was not assessed through an objective test, such as CPET.

Rangel *et al.* evaluated patients with LVEF less than 45% and demonstrated that the value of GLS correlates with more advanced stages of the disease and is an independent predictor of life expectancy.⁽¹²⁾ That is, in patients with severe HF and similar LVEF, GLS was able to show which patients would present an unfavourable outcome. Our study showed that in patients with reduced ejection fraction, the lowest value of GLS was correlated with the CPET parameters that assess exercise tolerance and disease prognosis.

When rating the GLS cutoff in predicting poor prognosis, Rangel *et al* used the Seattle HF model to assess the long-term survival, and it was shown that the best value of GLS cutoff

point was -9.5%. Our study correlated the value of GLS with CPET parameters that indicate cardiac transplantation and suggested a cutoff point of -5.7% for the value of GLS, with sensitivity of 75% and specificity of 83% in predicting prognosis and unfavourable possible indication transplant.

Study limitations:

Considering the small number of patients included in this study, our findings that the GLS showed a strong correlation with the CPET data and have been able to identify the patients who had ergospirometric criteria of worse prognosis, need to be proven through a study with a larger number of patients and of long-term monitoring, and thus determine the real power of GLS in the prognostic assessment and therapeutic setting in systolic HF.

CONCLUSION

In patients with moderate to severe systolic HF, echocardiograms GLS index strain analysis showed significant correlation with the main parameters of cardiopulmonary exercise testing and was able to predict patients with low functional capacity. Thus, the GLS index seems to be a more accurate marker than LVEF in classifying patients with systolic HF, and therefore could contribute to better patient selection for differentiated clinical treatment, such as heart transplantation.

REFERENCES

1. Meneghelo R, Araújo C, Stein R, Mastrocolla L, Albuquerque P, Serra S. Brazilian Society of Cardiology. III Guidelines of the Brazilian Society of Cardiology on Cardiac Stress Test. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(5 suppl. 1):1–26.
2. Carvalho EEV, Costa DC, Crescêncio JC, Santi GL De, Paoa V, Marques F, Schmidt A, Marin-Neto, JA, Simões MV, Gallo Junior L. Heart Failure: Comparison Between Six Minutes Walk Test and Cardiopulmonary Test. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):59–64.
3. Yazbek Jr P, Carvalho RT de, Sabbag LMa dos S, Battistella LiR. Ergospirometry. Cardiopulmonary Exercise Test, Methodology and Interpretation. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(nº 5):719–24.
4. Broek S van der, Veldhuisen D van, Graeff P de, Landsmann M, Hillege H, Lie KI. The Criteria Committee of the New York Heart Association - Revision to classification of functional class and objective assessment of patients with disease of the heart. *Circulation.* Am J Cardiol. 1992;70(3):359–63.
5. Messias LR. dysautonomia evaluation in patients with heart failure by stress test. *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(4):244–50.
6. Freeman J, Dewey F, Hadlay D, Myers J, Froelicher V. Autonomic nervous System interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;48(5):342–62.
7. Schwartz P, Rovete M La, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation.* 1992;85(1Suppl):I77–91.
8. Maddox T, Ross C, Ho P, Masoudi F, MAgid D, Daugherty S, Peterson, P, Rumsfeld, JS. The prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patients. *Am Hear J.* 2008;156(4):736–44.

9. Lahiri M, Kannankeril P, Goldberger J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implication. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725–33.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska E, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2016 May 20 [cited 2016 May 23];1–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206819>
11. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA, Edvardsen T. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Feb [cited 2016 May 27];16(2):217–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4307775&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Rangel I, Gonçalves A, Sousa C de, Almeida PB, Macedo F. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):403–9.
13. Cameli M, Mondillo S, Righini F, Lisi M, Dokollari A, Lindqvist P, Maccherini M, Henein M. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *J Card Fail*. 2016;(mar).
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT. 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*, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, jan. 2015.

15. Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vanderbroucke J. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 2007;18(6):800–4.
16. Bocchi E, Marcondes-Braga F, Bacal F, Ferraz A, Albuquerque D, Rodrigues D. Brazilian Society of Cardiology. Update Brazilian Guidelines on Chronic Heart Failure - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1 suppl. 1):1–33.
17. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G* Power 3: A flexible statistical power analyses program for the social, behavioral and biomedical sciences. *Res Methods*. 2007;39:175–91.
18. Yazbek Junior P, Santomauro AC, Wajngarten M, Gastão L. Physical Exercise Unsupervised for cardiac. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60(1):51–2.
19. de Groote P, Milleire A, Decoulx E, Nogue O, P Guimier. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):168–75.
20. Scrutinio D, Passantino A, Lagioia R, Napoli F, Ricci A, Rizzon P. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 1998;64(2):117–24.
21. Queirós MC, Mendes DE, Ribeiro MA, Mendes M, Rebocho MaJ, Seabra-Gomes R. Prognostic value of normalization of oxygen consumption in the recovery phase of cardiorespiratory stress test in patients with prognostic value of normalization of oxygen consumption in the recovery phase of proof of cardiorespiratory effort. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(4):383–98.
22. Vivekananthan D, Blackstone E, Pothier C, Lauer M. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(5):831–8.

23. Cole C, Blackstone E, Pashkow F, Snader C, Lauer M. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999;341:1351–7.

Table 1 - Characteristics of the study population.

Variable	(n = 26)
Age (years), mean $\pm$ DP	47.31 $\pm$ 12.71
Gender: n (%)	
Men	15 (57.7)
Women	11 (42.3)
BMI (Kg/m²): Mean $\pm$ DP	29.31 $\pm$ 5.38
Comorbidities: n (%)	
SAH	20 (77)
DM	15 (61)
HF Etiology: n(%)	
Ischemic	6 (23)
Hypertensive	10 (39)
Myocarditis	4 (15)
Chagas Disease	1 (4)
Idiopathic	5 (19)
Medication: n(%)	
ACEI/ARB	23 (88)
Beta blocker	26 (100)
Diuretics K-sparing	22 (84)
LVEF (%) (mean $\pm$ DP)	28,0 $\pm$ 8.62
Strain (%) (mean $\pm$ DP)	-7.5 $\pm$ 3.92
Maximum VO₂ (mean $\pm$ DP)	19.09 $\pm$ 9.52
VE/VCO₂slope (mean $\pm$ DP)	39.43 $\pm$ 9.91
HRR (bpm) (mean $\pm$ DP)	19.65 $\pm$ 17.42
T_{1/2}VO₂ (s) (mean $\pm$ DP)	168.61 $\pm$ 43.90

BMI = body mass index; SAH = hypertension; DM = diabetes mellitus; ACEI / ARB = converting the angiotensin-converting *enzyme inhibitor*/angiotensin receptor blocker; LVEF = left ventricular ejection fraction; VO₂ max = maximal oxygen consumption; VE/VCO₂slope = slope of the VE/VCO₂curve; HRR = heart rate recovery; T_{1/2}VO₂ = time to VO₂ halving recovery.

Table 2 - Correlation of numerical variables of ergospirometry with left ventricular ejection fraction (LVEF) and global longitudinal strain (GLS) index.

Variables	LVEF (p value)	GLS (p value)
HRR-bpm	0.288 (0.154) ⁽¹⁾	0.466 (0.016)
maxVO₂	0.585 (0.002)* ⁽²⁾	0.671 (< 0.001)
VE/VCO₂ slope	-0.330 (0.100) ⁽¹⁾	-0.513 (0.007)
T_{1/2} VO₂	-0.530 (0.005)* ⁽¹⁾	-0.696 (< 0.001)

HRR = heart rate recovery; T_{1/2}VO₂ = time to VO₂ halving recovery. VE/VCO₂*slope* = slope of the VE/VCO₂ curve; max VO₂ = maximal oxygen consumption.

Table 3: Comparison between Group 1 - $\text{VO}_2 \text{ max} > 14 \text{ mL/kg/min}$ and/or $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} < 35$ and Group 2 - $\text{VO}_2 \text{ max} < 14 \text{ mL/kg/min}$ and $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} > 35$

Variable	$\text{VO}_2 > 14 \text{ mL/kg/min}$ and/or $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} < 35$ (n = 18)	$\text{VO}_2 < 14 \text{ mL/kg/min}$ and $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope} > 35$ (n=8)	P value
Age (years): Mean $\pm$ DP	45.7 $\pm$ 13.7	51.0 $\pm$ 10.0	0.334
Gender: n (%)			
Men	11 (61.1)	4 (50.0)	0.683
Women	7 (38.9)	4 (50.0)	
BMI (Kg/m^2): Mean $\pm$ DP	29.4 $\pm$ 6.1	29.0 $\pm$ 3.7	0.849
Comorbidities: n (%)			
SAH	13 (72.2)	7 (87.5)	0.628
DM	10 (55.6)	6 (75.0)	0.420
HF Etiology: n(%)			
Ischemic	5 (27.8)	1 (12.5)	0.628
Hypertensive	7 (38.9)	3 (37.5)	1.000
Myocarditis	3 (16.7)	1 (12.5)	1.000
Chagas disease	1 (5.6)	0 (0.0)	1.000
Idiopathic	2 (11.1)	3 (37.5)	0.281
Medication: n(%)			
ACEI/ARB	16 (88.9)	7 (87.5)	1.000
Beta blocker	18 (100.0)	8 (100.0)	1.000
Diuretics K-sparing	15 (83.3)	7 (87.5)	1.000
LVEF (%) (mean $\pm$ DP)	30.6 $\pm$ 8.5	22.4 $\pm$ 6.0	0.021
Strain (%) (mean $\pm$ DP)	8.6 $\pm$ 3.8	5.2 $\pm$ 3.3	0.037
Maximum VO_2 (mean $\pm$ DP)	22.1 $\pm$ 10.0	12.4 $\pm$ 3.3	0.014
$\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$ (mean $\pm$ DP)	35.8 $\pm$ 9.3	47.5 $\pm$ 5.8	0.003
HRR (bpm) (mean $\pm$ DP)	20.2 $\pm$ 17.2	18.4 $\pm$ 19.0	0.004
$\text{T}_{1/2} \text{VO}_2$ (s) (mean $\pm$ DP)	147.5 $\pm$ 32.1	216.1 $\pm$ 25.7	<0.001

BMI = body mass index; SAH = hypertension; DM = diabetes mellitus; ACEI / ARB = converting the angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker; LVEF = left ventricular ejection fraction; $\text{VO}_2 \text{ max}$ = maximal oxygen consumption; $\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$ = slope of the VE/VCO_2 curve; HRR = heart rate recovery; $\text{T}_{1/2} \text{VO}_2$ = time to VO_2 halving recovery.

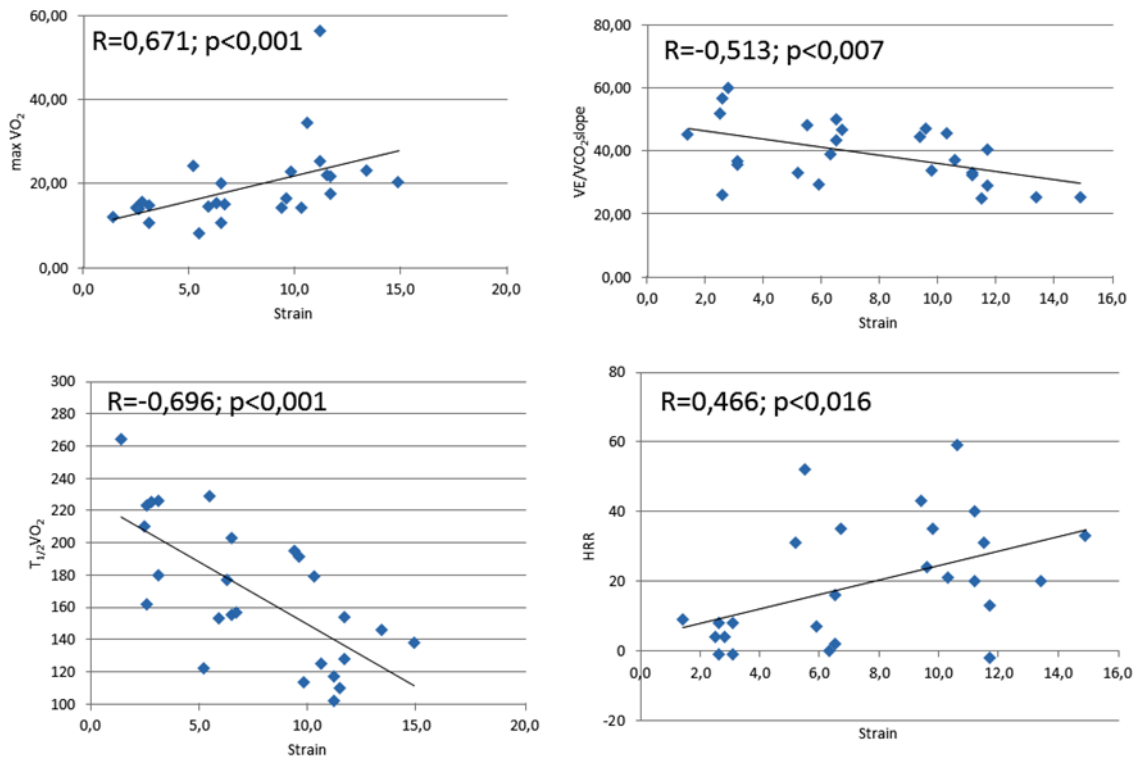


Figure 1: Global longitudinal strain (GLS) index scatter plots compared to max VO_2 , $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$, HRR, and $T_{1/2}\text{VO}_2$. Max VO_2 = maximal oxygen consumption; $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope}$ = slope of the VE/VCO_2 curve; HRR = heart rate recovery; $T_{1/2}\text{VO}_2$ = time to VO_2 halving recovery.

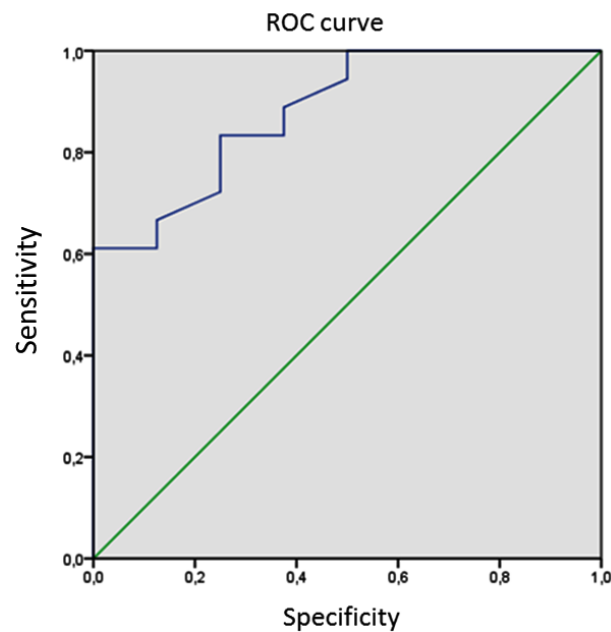


Figure 2 - ROC curve for evaluating the ability of the global longitudinal strain (GLS) index in predicting $\text{VO}_2 <14 \text{ mL/kg/min}$ and $\text{VE}/\text{VCO}_2 \text{ slope} > 35$. Sensitivity of 75% and specificity of 83% for a GLS cutoff of -5.7%, $p= 0.03$.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo correlacionou o valor do *strain* com as variáveis de capacidade funcional do TCPE e conseguiu demonstrar que a análise da deformação cardíaca possui associação com o grau de tolerância ao esforço físico, em pacientes com IC sistólica de grau moderado a importante. Além disso, foi capaz de prever, dentre os pacientes com FEVE semelhante, quais dos pacientes são de pior desfecho, quando comparado com os parâmetros do TCPE que indicam pior prognóstico,

Este estudo conseguiu demonstrar uma nova forma de estimar a capacidade funcional ao esforço físico, além de ter sido capaz de identificar os pacientes que preenchem critérios de mal prognóstico, nos pacientes portadores de IC com disfunção sistólica moderada a importante. Nos pacientes com FE semelhante, o *strain* foi capaz de determinar quais desses pacientes possuirão desfecho clínico desfavorável. Foi o primeiro estudo descrito que comparou o valor de *strain* com parâmetros do TCPE nos pacientes com IC sistólica moderada a grave.

Talvez estudos maiores e multicêntricos consigam definir o ponto de corte do valor do GLS capaz de determinar quais os pacientes que apresentam prognóstico reservado. Assim, o GLS passará a ser mais uma ferramenta capaz de auxiliar no tratamento da IC, inclusive para indicação de transplante. Dessa forma, os pacientes que apresentarem alguma contraindicação para realizar o TCPE também poderiam ser bem avaliados através do método de *strain*.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A. L. C. DE et al. Speckle-Tracking pela Ecocardiografia Bidimensional – Aplica- Introdução Conceitos. **Rev Bras Ecocardiog Imagem Cardiovasc**, v. 26, n. 1, p. 38–49, 2013.
- ALMEIDA, M. B. DE. Frequência cardíaca e exercício: uma interpretação baseada em evidências. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 9, n. July, p. 195–202, 2007.
- ANGELIS, K. DE et al. Sistemanervoso autônomo e doença cardiovascular. **Revista da Sociedade de Cargiologia do Rio Grande do Sul**, n. 3, p. 1–7, 2004.
- BARBOSA E SILVA, O. Velocidade e inclinação da esteira ergométrica no protocolo em Rampa. **Rev DERC**, v. 20, n. 1, p. 10–11, 2014.
- BARBOSA E SILVA, O.; SOBRAL FILHO, D. C. Uma nova Proposta para Orientar a Velocidade e Inclinação no Protocolo em Rampa na Esteira Ergométrica. **Arq Bras Cardiol**, v. 81, n. n^o 1, p. 42–47, 2003.
- BARRETTO, A. C. P. et al. Re-hospitalizações e morte por insuficiência cardíaca: índices ainda alarmantes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, n. 5, p. 335–341, nov. 2008.
- BECKER, M. et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmuralty in chronic myocardial infarction. **Eur Heart J**, v. 27, n. 21, p. 2560–6, 2006.
- BELOHLAVEK, M. et al. Real-time strain rate echocardiographic imaging: temporal and spatial analysis of postsystolic compression in acutely ischemic myocardium. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 14, n. 5, p. 360–369, 2001.
- BOCCHI, E. A. et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 1, p. 1–71, 2009.
- BROEK, S. VAN DER et al. The Criteria Committee of the New York Heart Association - Revision to classification of functional class and objective assessment of patients with disease of the heart. *Circulation*. **Am J Cardiol**, v. 70, n. 3, p. 359–363, 1992.

CAMELI, M. et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. **J Card Fail**, n. mar, 2016.

CARVALHO, E. E. V. DE et al. Insuficiência Cardíaca : Comparação Entre o Teste de Caminhada de Seis Minutos e o Teste Cardiopulmonar. **Arq Bras Cardiol**, v. 97, n. 1, p. 59–64, 2011.

CHAN, J. et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. **J Am Coll Cardiol**, v. 48, n. 10, p. 2026–33, 21 nov. 2006.

CHEN, J. et al. National and Regional Trends in Heart Failure Hospitalization and Mortality Rates for Medicare Beneficiaries, 1998-2008. **JAMA**, v. 306, n. 15, p. 1669–1675, 2011.

COELHO, F. A. C. et al. Associação da síndrome metabólica e seus componentes na insuficiência cardíaca encaminhada da atenção primária. **Arq Bras Cardiol**, v. 89, n. 1, p. 42–51, 2007.

COHEN-SOLAL, A. et al. Prolonged Kinetics of Recovery of Oxygen Consumption After Maximal Graded Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. **Circulation**, v. 91, p. 2924–2932, 1995.

COHN, J. et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. **Circulation**, v. 87, n. 6, p. V15–16, 1993.

COLE, C. et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. **N Engl J Med**, v. 341, p. 1351–1357, 1999.

CORTEZ, A. A. et al. Diretriz de reabilitação cardiopulmonar e metabólica: aspectos práticos e responsabilidades. **Arq Bras Cardiol**, v. 86, n. 1, p. 74–82, 2006.

DE GROOTE, P. et al. Kinetics of oxygen consumption during and after exercise in patients with dilated cardiomyopathy. New markers of exercise intolerance with clinical implications. **J Am Coll Cardiol**, v. 28, n. 1, p. 168–175, 1996.

DREXLER, H. et al. Alterations of Skeletal Muscle in Chronic Heart Failure. **Circulation**, v. 85, n. 5, p. 1751–1759, 1992.

ELLESTAD, M. H.; WAN, M. K. Predictive Implications of Stress Testing. **Circulation**, v. 51, n. February, p. 363–370, 1975.

FRANCIOSA, J. et al. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 51, p. 831–6, 1983.

FREEMAN, J. et al. Autonomic nervous System interaction with the cardiovascular system during exercise. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 48, n. 5, p. 342–362, 2006.

FUSTER, V. Epidemic of Cardiovascular Disease and Stroke : The Three Main Challenges. **Circulation**, v. 99, p. 1132–1137, 1999.

GOMES, M. C.; FERREIRA, A.; BETTENCOURT, P. Fisiopatologia da insuficiência cardíaca. **Rev Port Cardiol**, v. 23, p. II.7–II.23, 2004.

GOTTLIEB, S.; KUKIN, M.; AHERN, D. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 13, p. 1534–8, 1989.

HASSELBERG, N. E. et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. **European heart journal - cardiovascular Imaging**, v. 16, n. 2, p. 217–24, fev. 2015.

HEIMDAL, A. ET AL. Real-Time Strain Rate Imaging of the Left Ventricle by Ultrasound. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 11, n. 11, p. 1013–1019, 1998.

HILL, A.; LONG, C.; LUPTON, H. Muscular Exercise, Lactic Acid, and the Supply and Utilization of Oxygen. **Proc Roy Soc Long Ser B**, v. 97, p. 155–176, 1924.

HOFFMANN, R. et al. Strain Rate Measurement by Doppler Echocardiography Allows Improved Assessment of Myocardial Viability in Patients With Depressed Left Ventricular Function. **JACC**, v. 39, n. 3, p. 443–449, 2002.

HUNT, S. A. et al. ACC / AHA PRACTICE GUIDELINES ACC / AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : Executive Summary A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (. **JACC**, v. 38, n. 7, p. 2101–13, 2001.

KOIKE, A. et al. Oxygen Uptake Kinetics Are Determined by Cardiac Function at Onset of Exercise Rather Than Peak Exercise in Patients With Prior Myocardial Infarction. **Circulation**, v. 90, p. 2324–2333, 1994.

KOIKE, A. et al. Evaluation of Exercise Capacity Using Submaximal Exercise at a Constant Work Rate in Patients With Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 91, p. 1719–1724, 1995.

KROGH, A.; LINDHARD, J. The Changes in respiration at the transition from work to rest. **Physiol Lond**, v. 53, p. 431–7, 1920.

LAHIRI, M.; KANNANKERIL, P.; GOLDBERGER, J. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implication. **J Am Coll Cardiol**, v. 51, n. 18, p. 1725–1733, 2008.

LANG, R.; GANTEN, D. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. **Nature**, v. 314, p. 264–269, 1985.

LANG, R. M. 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**, v. 28, n. 1, p. 1–39.e14, jan. 2015.

LAUER, M. Autonomic function and prognosis. **Cleve CLin J Med**, v. 76, n. 2, p. 18–22, 2009.

MADDOX, T. et al. The Prognostic importance of abnormal heart rate recovery and chronotropic response among exercise treadmill test patientes. **Am Heart J**, v. 156, n. 4, p. 736–744, 2008.

MCMURRAY, J.; STEWART, S. The burden of heart failure. **Eur Heart J**, v. 4, n. Suppl D, p. 50–58, 2002.

MEAKINS, J.; LONG, C. Oxygen consumption, oxygen debt and lactic acid in circulatory failure. **J Clin Invest**, v. 4, p. 273–293, 1927.

MENEGHELO, R. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 5 suppl. 1, p. 1–26, 2010.

MESSIAS, L. R. Avaliação de disautonomia nos pacientes com insuficiência cardíaca através de teste de esforço. **Rev Bras Cardiol**, v. 23, n. 4, p. 244–250, 2010.

MIDDLEKAUFF, H. Mechanisms and implications of autonomic nervous system dysfunction in heart failure. **Curr Opin Cardiol**, v. 12, n. 3, p. 265–175, 1997.

MOSTERD, A.; HOES, A. W. Clinical epidemiology of heart failure. **HEART**, v. 93, n. 9, p. 1137–1147, 2007.

NICKLAS, J.; BENEDICT, C.; DE JOHNSTONE. Relationship between neurohumoral profile and one year mortality in patients with congestive heart failure and/or left ventricular dysfunction. **Circulation**, v. 84, n. suppl II, p. II–468, 1991.

OLSON, T. P.; KENNETH, C. B.; JOHNSON, B. D. Pulmonary Function Changes Associated With Cardiomegaly in Chronic Heart Failure. **J Card Fail**, v. 13, n. 2, p. 100–107, 2007.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). **European heart journal**, p. 1–85, 20 maio 2016.

QUEIRÓS, MA. C. et al. Valor prognóstico da normalização do consumo de oxigênio na fase de recuperação da prova de esforço cárdio-respiratória em doentes com valor prognóstico da normalização do consumo de oxigênio na fase de recuperação da prova de esforço cárdio-respiratória. **Rev Port Cardiol**, v. 21, n. 4, p. 383–398, 2002.

RANGEL, I. et al. Global longitudinal strain as a potential prognostic marker in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. **Rev Port Cardiol**, v. 33, n. 7-8, p. 403–409, 2014.

SCRUTINIO, D. et al. Percent achieved of predicted peak exercise oxygen uptake and kinetics of recovery of oxygen uptake after exercise for risk stratification in chronic heart failure. **Int J Cardiol**, v. 64, n. 2, p. 117–124, 1998.

STELKEN, A. et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, v. 27, n. 2, p. 345–52, 1996.

SULLIVAN, M. J.; HIGGINBOTHAM, M. B.; COBB, F. R. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. **Circulation**, v. 77, n. 3, p. 552–559, 1988.

THE SOLVD INVESTIGATORS*, -. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. **N Engl J Med**, v. 325, p. 315–32294–3022, 1991.

VIVEKANANTHAN, D. et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. **J Am Coll Cardiol**, v. 42, n. 5, p. 831–838, 2003.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)statement: guidelines for reporting observational studies. **Epidemiology**, v. 18, n. 6, p. 800–4, 2007.

YAZBEK JR, P. et al. Ergoespirometria . Teste de Esforço Cardiopulmonar , Metodologia e Interpretação. **Arq Bras Cardiol**, v. 71, n. n° 5, p. 719–724, 1998.

APÊNDICES

APÊNDICE A

FICHA DE AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Centro de ciências da saúde

Hospital das Clínicas de Pernambuco

Programa de reabilitação cardiometabólica

FICHA DE AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO

NOME: _____

IDADE: _____ DATA _____ DE _____ NASCIMENTO _____

GÊNERO: _____

PESO: _____ ALTURA _____ IMC: _____

COMORBIDADES:

HAS () DM () DAC () DLP ()

TABAGISMO ATIVO () EXTABAGISTA () ASMA ()

OUTROS: _____

MÉDICO ASSITENTE: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

MEDICAÇÕES EM USO:

	MEDICAMENTO	DOSE
IECA/BRA		
BETA BLOQ		
DIURÉTICO		
ESPIRONALACTONA		
AAS		
INSULINA		
ANTIDIABÉTICO ORAL		
OUTROS		

TESTE CARDIOPULMONAR DE ESFORÇO MÁXIMO

MÉDICO: _____

DATA: _____

FCmáx: _____ VO2pico _____ VO2 LV1 _____ VO2 LV2 _____

VEVCO2 _____ VEVCO2 SLOPE _____ T1/2 VO2 _____

REC. FC NO 1MIN: _____ REC. FC NO 2 MIN _____

VO2 LV1 _____ VO2 LV2 _____

OUTRAS _____

ECOCARDIOGRAMA:

MÉDICO: _____

DATA: _____

DDFVE: _____ DSFVE: _____ FEVE: _____

AO _____ AE _____ SIV _____ PP _____

VOL AE: _____ FUNÇÃO DIASTÓLICA _____ TAPSE _____

OUTRAS INFORMAÇÕES _____

ANÁLISE DE STRAIN:

STRAIN 3C: _____ STRAIN 4C: _____ STRAIN 2C: _____

GLS: _____

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“EFICÁCIA DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO ASSOCIADO A UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA NA ATIVIDADE SIMPÁTICA E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.”

O senhor(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa que tem como título “EFICÁCIA DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO ASSOCIADO A UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA NA ATIVIDADE SIMPÁTICA E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.” Essa pesquisa tem o objetivo de investigar a resposta do coração de pacientes com Insuficiência cardíaca a um programa de 12 semanas de reabilitação cardíaca, para melhorar o seu tratamento e de futuros pacientes. Por isso, é tão importante a participação do(a) senhor(a).

Esse estudo será dividido em várias etapas. Na primeira, os participantes serão medidos e pesados em uma balança e terão seus dados pessoais anotados em uma ficha de avaliação, e também serão avaliados quanto a capacidade de seus músculos respiratórios, tanto em atividades paradas através de aparelhos quanto através de um teste em que o senhor(a) deverá caminhar e executar algumas atividades que serão ensinadas.

Uma segunda fase será marcada posteriormente, nela o(a) senhor(a) passará por dois testes, no primeiro utilizaremos um aparelho de ultrassom para verificar através de imagens como se comporta o músculo diafragma durante sua respiração, esse músculo está localizado um pouco abaixo do seu pulmão e é o principal da respiração. No segundo teste chamado de “Ergoespirometria”, iremos avaliar a capacidade e funcionamento de seus pulmões e coração durante a execução de um exercício de esforço máximo na esteira, onde o senhor será exigido até onde consiga aguentar o cansaço, sempre acompanhado por um médico cardiologista. Também será realizado outro exame que é chamado de “Cintilografia do Miocárdio”, que tem como finalidade avaliar se existem alterações na atividade nervosa do seu coração, para esse semana será necessário que o senhor(a) receba um injeção de uma substância que se fixa no

seu coração, para que possamos avalia-lo através de imagens. Este exame contém uma quantidade de radiação mínima, e que não lhe trará nenhum risco.

Após a avaliação o senhor(a) será sorteado para um grupo específico de acordo com suas características e dará início as atividades da Reabilitação cardíaca no ambulatório de cardiologia do Hospital das Clínicas - UFPE. Durante a reabilitação serão feitos exercícios para os braços e pernas, caminhadas e exercícios respiratórios, durante 12 semanas, com três sessões por semana e duração de 15 a 35 minutos por dia. O senhor(a) também receberá um aparelho chamado “Power Breathe[®]” e juntamente com ele todas as instruções de como utilizar. Esse aparelho deverá ser utilizado todos os dias durante 30 minutos, a função dele é fortalecer os seus músculos da respiração, para que o senhor(a) se sinta menos cansado durante exercícios e atividades do cotidiano. Os riscos para a execução de qualquer atividade mencionada é mínima a sua condição de saúde.

Após tais procedimentos, o senhor será informado dos dados obtidos assim que estejam processados e analisados. Seus dados são pessoais, intransferíveis, estando o pesquisador responsável na obrigação de protegê-los e mantê-los em sigilo. O senhor (a) pode se retirar da pesquisa em qualquer momento da realização desta, não havendo qualquer tipo custo para o seu tratamento ambulatorial ou hospitalar em que o senhor(a) esteja enquadrado.

Riscos e Desconfortos: Os riscos deste estudo serão mínimos, tendo em vista que o Sr(a) estará todo o tempo sendo acompanhado por um profissional de saúde devidamente preparado, exceto nas atividades realizadas em casa. Durante a realização do teste de esteira com a máscara o(a) senhor(a) poderá sentir um pouco de sensação de que a máscara está “prendendo” seu ar, mas o exame só será realizado caso o senhor informe que a máscara está mais confortável. Como toda prática de exercício físico realizado por pacientes com problemas no coração contém suas diferenças em termos de respostas do seu corpo em relação a pressão sanguínea, frequência cardíaca, respiratória e sensação de cansaço ou falta de ar, o senhor será avaliado cuidadosamente antes, durante e após a execução de quaisquer atividades físicas a fim de estar apto e em ótimas condições para a sua realização.

Durante o teste em que o senhor(a) deverá caminhar e realizar atividades poderá se sentir cansado e com falta de ar, caso isso acontece o teste será pausado e só recomeçará quando o participante da pesquisa estiver se sentindo bem e confortável.

Por fim, durante o exame chamado Cintilografia do coração, uma pequena quantidade de substância radioativa será injetada na sua veia. Esta substância se fixa no coração para que se possa avaliar o quanto seu coração está doente e dessa forma após cerca de 3 meses do

tratamento com exercício nós repetiremos esse exame e assim poderemos avaliar o quanto seu coração respondeu aos exercício.

A quantidade de radiação que essa substância emite é mínima e ela é bastante segura, ela não apresenta efeito que irá prejudicar a sua saúde. O desconforto será apenas da injeção e depois o(a) senhor(a) deverá ficar embaixo de um equipamento para adquirir as imagens do seu coração por duas vezes (10 minutos e 4 horas após a injeção).

O local do estudo é localizado dentro do campus universitário, onde no mesmo está localizado o Hospital das Clínicas de Pernambuco, caso o(a) Sr(a). sinta algum desconforto. O suporte oferecido será adequado para as necessidades do senhor, de acordo com a avaliação do médico cardiologista, o qual lhe encaminhará para a assistência hospitalar, caso seja necessário.

Benefícios: Os principais benefícios diretos desse estudo estão em fornecer para o(a) senhor(a) bem como ao serviço hospitalar onde o(a) senhor(a) é atendido informações da sua saúde adquirida através de equipamentos digitais modernos, o que pode facilitar o acompanhamento da sua doença. Além disto, outros benefícios estão ligados diretamente a melhor compreensão por parte da comunidade científica de como os músculos da respiração, o sistema pulmonar e o coração respondem ao exercício físico, no intuito de fortalecer o exercício aeróbico como tratamento de rotina em pacientes portadores de Insuficiência Cardíaca com fraqueza muscular respiratória.

Dúvidas: Este termo de consentimento pode conter palavras que o(a) Senhor(a) não entenda. Por favor, pergunte à equipe que o(a) acompanha no estudo a respeito de quaisquer palavras ou informações que não sejam claras. O(a) senhor(a) receberá uma cópia deste termo de consentimento para seu registro e para obtenção de informações adicionais a respeito do projeto, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde: (81) 2126.8588 / Av. da Engenharia, s/n, 1º andar – Cidade Universitária, para adquirir esclarecimento ou reclamações em relação à pesquisa, o qual tomará todas as medidas cabíveis.

Em caso de dúvida, o(a) senhor (a) também poderá procurar o departamento de Fisioterapia da UFPE, Av dos Reitores s/n Cidade Universitária, Recife-PE. Pessoa a ser procurada, Jéssica Costa Leite, cujo número de telefone disponível é (83) 8866-7323 ou (83) 96295248 (residente na Avenida Professor Artur de Sá, número 1190, Cidade Universitária, Recife-PE, e-mail: jesewev@gmail.com). Além do Comitê de Ética localizado na

Av. Professor Moraes Rego s/n, Cidade Universitária, Recife-PE, CEP:50670-901, Telefone 2126 8588.

Eu,.....
(sujeito ou responsável), abaixo assinado, tendo recebido todos os esclarecimentos acima citados, e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo toda documentação necessária, a divulgação e a publicação em periódicos, revistas bem como apresentação em congressos, workshop e quaisquer eventos de caráter científico.

Local:

Data: ____/____/____

Assinatura do Sujeito (ou responsável)

RG:

Assinatura do Pesquisador

RG:

Testemunha 1 RG:

Testemunha 2 RG

ANEXOS

ANEXO A

VALORES DE REFERÊNCIA DAS CAVIDADES E FUNÇÃO CARDÍACA POR SEXO E IDADE, SEGUNDO O GUIDELINE EUROPEU DE ECOCARDIOGRAFIA.

Parameter	Male		Female	
	Mean $\pm$ SD	2-SD range	Mean $\pm$ SD	2-SD range
LV internal dimension				
Diastolic dimension (mm)	50.2 $\pm$ 4.1	42.0–58.4	45.0 $\pm$ 3.6	37.8–52.2
Systolic dimension (mm)	32.4 $\pm$ 3.7	25.0–39.8	28.2 $\pm$ 3.3	21.6–34.8
LV volumes (biplane)				
LV EDV (mL)	106 $\pm$ 22	62–150	76 $\pm$ 15	46–106
LV ESV (mL)	41 $\pm$ 10	21–61	28 $\pm$ 7	14–42
LV volumes normalized by BSA				
LV EDV (mL/m ²)	54 $\pm$ 10	34–74	45 $\pm$ 8	29–61
LV ESV (mL/m ²)	21 $\pm$ 5	11–31	16 $\pm$ 4	8–24
LV EF (biplane)	62 $\pm$ 5	52–72	64 $\pm$ 5	54–74

BSA, body surface area; EDV, end-diastolic volume; EF, ejection fraction; ESV, end-systolic volume; LV, left ventricular; SD, standard deviation.

ANEXO B

VALORES DE REFERÊNCIA PARA *STRAIN* DE ACORDO COM EQUIPAMENTO E SOFTWARE UTILIZADO, SEGUNDO O GUIDELINE EUROPEU DE ECOCARDIOGRAFIA.

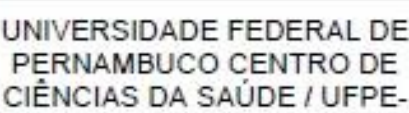
vendor	Software	n	Mean	SD	LLN	Reference from list below
Varying	Meta-analysis	2597	-19.7%		NA	1
GE	EchoPAC BT 12	247	-21.5%	2.0%	-18%	2
	EchoPAC BT 12	207	-21.2%	1.6%	-18%	3
	EchoPAC BT 12	131	-21.2%	2.4%	-17%	4
	EchoPAC 110.1.3	333	-21.3%	2.1%	-17%	5
Philips	QLAB 7.1	330	-18.9%	2.5%	-14%	5
Toshiba	Ultra Extend	337	-19.9%	2.4%	-15%	5
Siemens	VVI 1.0	116	-19.8%	4.6%	-11%	6
	VVI 1.0	82	-17.3%	2.3%	-13%	7
Esaote	Mylab 50	30	-19.5%	3.1%	-13%	8

-

ANEXO C

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Este estudo faz parte de um estudo maior, o qual avalia a eficácia do treinamento muscular inspiratório associado a um programa de reabilitação cardíaca na atividade simpática e na capacidade funcional em pacientes com insuficiência cardíaca.

		
---	---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: EFICÁCIA DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO ASSOCIADO A UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA NA ATIVIDADE SIMPÁTICA E NA CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Jéssica Costa Leite

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 38572614.1.0000.5208

Instituição Proponente: Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.507.992

Apresentação do Projeto:

Trata-se de ementa para inclusão dos pesquisadores Rafael José Coelho Mala (Aluno de Mestrado) e Beatriz de Souza Monteiro (Aluna de Graduação).

Objetivo da Pesquisa:

Conforme parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme parecer anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme parecer anterior.

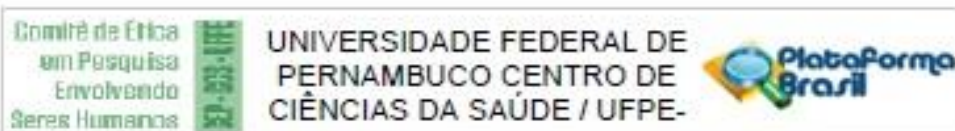
Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepcoe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.507.992

Considerações Finais a critério do CEP:

A emenda foi avaliada e APROVADA pelo colegiado do CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_502050 ET.pdf	09/04/2016 23:11:30		Aceito
Outros	Beatriz_Souza_Monteiro_Lattes.pdf	09/04/2016 23:10:42	Jessica Costa Leite	Aceito
Outros	Rafael_Jose_Coelho_mala_Lattes.pdf	09/04/2016 23:06:43	Jessica Costa Leite	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_DE_EMENDA.docx	09/04/2016 23:04:11	Jessica Costa Leite	Aceito
Outros	Carta de Resposta às Pendências.docx	27/01/2015 23:18:08		Aceito
Folha de Rosto	Aprovação da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC.pdf	23/01/2015 16:28:31		Aceito
Outros	Autorização de uso de dados no IMIP.pdf	23/01/2015 16:27:58		Aceito
Outros	Declaração da aprovação do financiamento pela DPQ.pdf	23/01/2015 16:26:56		Aceito
Outros	Carta de Compromisso do médico que irá avaliar os pacientes.pdf	23/01/2015 16:26:23		Aceito
Outros	Carta de Compromisso do médico em realizar a ergoespirometria.pdf	23/01/2015 16:26:02		Aceito
Outros	Carta de Anuência do setor de pronto atendimento do HC.pdf	23/01/2015 16:25:39		Aceito
Outros	Carta de anuência do setor de medicina nuclear do HC.pdf	23/01/2015 16:25:01		Aceito
Outros	Carta de Anuência do departamento de fisioterapia.pdf	23/01/2015 16:24:35		Aceito
Outros	Carta de Anuência do ambulatório de Fisioterapia do HC.pdf	23/01/2015 16:23:47		Aceito
Outros	Carta de anuência do ambulatório de cardiologia do HC.pdf	23/01/2015 16:23:07		Aceito
Outros	Autorização do uso de Dados no HC.pdf	23/01/2015 16:22:26		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	23/01/2015 16:21:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projeto versão final.docx	23/01/2015 16:21:17		Aceito

Endereço: Av. de Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2128-8588 E-mail: cepcoa@ufpe.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PERNAMBUCO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-



Continuação do Parecer: 1.507.262

Investigador	Projeto versão final.docx	23/01/2015 16:21:17		Aceito
Outros	Autorização de uso de dados no IMIP.pdf	23/01/2015 16:20:08		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculum Lattes (Jéssica Costa Leite).pdf	11/11/2014 19:21:03		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculum Lattes (Vanessa Regiane Resqueti).pdf	11/11/2014 19:20:21		Aceito
Outros	Curriculo do Sistema de Curriculum Lattes (Daniella Cunha Brandão).pdf	11/11/2014 19:19:42		Aceito
Outros	Autorização para pesquisa PROCAPE.pdf	11/11/2014 19:17:34		Aceito
Outros	Autorização para pesquisa IMIP.pdf	11/11/2014 19:16:57		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 20 de Abril de 2016

Assinado por:
LUCIANO TAVARES MONTENEGRO
(Coordenador)

Endereço: Av. de Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepcca@ufpe.br

ANEXO D

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

NORMAS DA REVISTA *CIRCULATION*

Circulation: Cardiovascular Imaging will publish research in and the practice of non-invasive and invasive cardiovascular imaging, including observational studies, clinical trials, and advances in applied (translational) research in echocardiography, cardiac computed tomography, cardiac magnetic resonance imaging and spectroscopy, magnetic resonance angiography, cardiac positron emission tomography, noninvasive vascular imaging, noninvasive assessment of vascular and endothelial function, radionuclide imaging, molecular imaging, intravascular ultrasound, optical coherence tomography, and others.

Manuscripts are examined by the editorial staff and usually evaluated by expert reviewers assigned by the editors. Both clinical and basic articles will also be subject to statistical review, when appropriate. Provisional or final acceptance is based on originality, scientific content, and topical balance of the journal. Decisions are communicated by email, generally within six weeks. The editors will not discuss a decision about a manuscript over the phone. All rebuttals must be submitted in writing to the editorial office.

- [How to Contact the Journal](#)
- [How to Prepare a Manuscript](#)
- [How to Submit a Manuscript](#)
- [Revised Manuscripts](#)
- [Accepted Manuscripts](#)
- [Permissions and Rights](#)
- [Subject Codes](#)
- [Journal Policies](#)

How to Contact the Journal:

Marcelo F. Di Carli, MD

*Editor, **Circulation: Cardiovascular Imaging***

560 Harrison Avenue

Suite 502

Boston MA 02118

Phone: 617-542-5100

Fax: 617-542-6539

E-mail: circ@circulationjournal.org

[\[Top\]](#)

How to Prepare a Manuscript:

Circulation: Cardiovascular Imaging publishes several types of manuscripts under the umbrella of full-length articles. A brief description of each type follows:

Original Research Articles

Circulation: Cardiovascular Imaging considers all types of original research articles, including experiments conducted in human subjects, laboratory animals, and in vitro.

Review Series

Please note that the editors invite most review articles. However, unsolicited material will be considered for publication.

- **Advances in Cardiovascular Imaging:** Reviews will include a wide range of topics that are relevant to research in and practice of noninvasive cardiovascular imaging. This series will

include clinically relevant, disease-based perspectives on current applications of imaging. The series will also feature novel imaging technologies and their potential clinical role, reviews on methodological and analytical issues affecting imaging-based research, and others.

- **Clinical Implications of Molecular Imaging Research:** This will emphasize translational aspects of molecularly-targeted approaches to imaging.
- **Controversies in Imaging:** These articles will feature scientifically-grounded expressions of critical opinions and discussions on controversial topics affecting the practice of noninvasive imaging, including technical aspects of clinical importance and patient-centered approaches to diagnosis and management of cardiovascular disease. Opposite viewpoints will be presented in tandem, with rebuttal responses by both authors included.
- **How to Use Imaging:** This series will consist of brief, focused, and practical reviews that feature state-of-the-art use of imaging in the work-up of patients with challenging diagnostic dilemmas or clinical presentations. These reviews will feature a clinical vignette, followed by a focused and practical discussion also highlighting areas of uncertainty; they should also be image-rich to help illustrate diagnostic pearls and/or pitfalls. Reviews should not exceed 3,500 words in length, including no more than 30 references.
- **Translating Novel Imaging Technologies into Clinical Applications:** This series will consist of focused reviews on individual technical advances emphasizing how they may enhance diagnosis, risk prediction, help guide management, and/or use in monitoring therapeutic benefit. Reviews should not exceed 3,500 words in length, including no more than 30 references.

Special Sections

- **E-Letters:** After reading an article, readers will be able to "submit a comment" from a link in the content box. When submitting a comment, all readers will be asked for his/her name, affiliation, email address, and comments. E-Letters will be reviewed by the editors, who will decide whether or not the comment should be published. If accepted, published e-letters will appear at the end of the articles to which they relate. This feature will be online-only and will always relate to papers published in the journal. Unpublished observations are not considered legitimate references and e-letters citing unpublished data will not be accepted.
- **Cardiovascular Images:** Clinical or basic science images (including motion studies) that illustrate either important "classic" or novel findings, provide insight into basic mechanisms responsible for cardiovascular disease, emphasize an abnormality, or highlight a potential new role for noninvasive imaging will be considered for publication in online format. The written portion of the submission should include a title page, descriptive text of no more than two pages with up to 4 references (if appropriate) and a figure legend. Movie clips are encouraged and may be submitted in any of the standard formats (e.g. avi, mov, etc) and codecs.
- ***Please note that all manuscripts must conform to one of the above article types.***

General Preparation Instructions:

- Maximum Word Length: 6000 words
- Word Count includes title page, abstract, text, references, tables, and figure legends
- Maximum Number of References: 50
- Maximum Number of Figures and Figure Legends: 8
- Manuscript should be typed double-spaced, including title page, abstract, text, references, figure legends, and tables. Text should only appear on one side of the page. Acceptable formats are Word or WordPerfect.
- Leave a 1-inch margin on all sides. Do not use justified margins.
- Cite references, figures, and tables in numeric order. For review, acceptable figure formats are GIF, TIFF, EPS, JPEG, and single slides of Power Point.

- Formats NOT supported are as follows: Object Linking and Embedding (OLE), Bitmap (.bmp), PICT (.pict), Excel (.xls), Photoshop (.psd), Canvas (.cnv), CorelDRAW (.cdr), and locked or encrypted PDFs. For publication, see acceptable figure requirements under "Accepted Manuscripts " below.
- Use SI units of measure. A more conventionally used measurement may follow in parentheses. Make all conversions before manuscript submission.
- Please provide sex-specific and/or racial/ethnic-specific data when appropriate, in describing the outcomes of epidemiologic analyses or clinical trials; or specifically state that no sex-based or racial/ethnic-based differences were present.
- Consult the American Medical Association Manual of Style, 9th ed, Baltimore, Md, Williams & Wilkins, 1998, for style.
- Manuscripts must conform to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"<http://www.icmje.org/>.
- Assemble the manuscript in this order: Title Page, Abstract, Text, Acknowledgments, Funding Sources, Disclosures, References, Figure Legends, Tables, and Figures.

Title Page

- The title page (page 1, do not number) should contain these elements:
 1. Full title
 2. First author's surname and short title (not to exceed 50 characters, including spaces)
 3. Authors' names, academic degrees, and affiliations
 4. Name and complete address for correspondence (include street name and address as well as post office box, and address for reprints if different from correspondence)
 5. Fax number, telephone number and email address
 6. The total word count of the manuscript, including the title page, abstract, text, references, tables and figures legends
 7. The Journal Subject Codes pertaining to the article. Please refer to the subject code list.

Abstract and Key Words

- Do not cite references in the abstract
- Limit use of acronyms and abbreviations. Define at first use acronym or abbreviation in parenthesis.
- Be concise (250 words maximum)
- Use the following headings:
 1. Background - rationale for study
 2. Methods and Results - brief presentation of methods and presentation of significant results; please include sample size
 3. Conclusions - succinct statement of data interpretation
 4. When applicable, include a fourth heading: "Clinical Trial Registration". Please list the URL, as well as the Unique Identifier, for the publicly accessible website on which the trial is registered.
- Insert three to five Key Words after abstract. Please refer to the key word list.

Text - Typical main headings include Methods, Results, and Discussion

- Number pages
- Abbreviations must be defined at first mention

Methods

- **Please note that the manuscript version of the Methods and Results should be able to stand alone and should provide sufficient information for the reader to understand the basic methods of the study and to review the fundamental findings in a mechanistic way.**
- Experimental animals: State the species, strain, number used, and pertinent descriptive characteristics. When describing surgical procedures, identify the preanesthetic and

anesthetic agents used and the amounts, concentrations, routes, and frequency of administration of each. Paralytic agents are not considered acceptable substitutes for anesthetics. For other invasive procedures on animals, report the analgesic or tranquilizing drug used. If none were used, provide justification for exclusion.

- Human studies: Indicate that the study was approved by an institutional review committee and that the subjects gave informed consent.
- Drugs and Devices: In the Methods, the complete name and location of the manufacturer must be supplied for all reagents, equipment, and devices used. In all other instances, the generic rather than trademark names of all drugs and devices.
- Independent Data Access and Analysis: The Editors consider it preferable for investigators to have direct access to the primary data in a clinical trial (raw and derived datasets) when reporting results of the trial. Alternatively, an independent party with an academic affiliation who has access to the primary data may serve as the analyst for the investigators. It is recognized that for logistical reasons these options may not be possible in all instances. At a minimum, the authors should have the ability to query any aspect of the data either directly or through an independent analysis. However, the Editors reserve the right to ask for additional information from the corresponding author regarding measures that were taken to minimize bias and verify the integrity of the primary data and any analyses performed.

Guidelines for Clinical Trials

- In accordance with the Clinical Trial Registration Statement from the International Committee of Medical Journal Editors (*Circulation*. 2005;111:1337) and (<http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMe078110>), all clinical trials in ***Circulation: Cardiovascular Imaging*** must be registered in a public trials registry at or before the onset of participant enrollment. This requirement applies to all clinical trials that began enrollment after July 1, 2005.
- Research is considered to be a clinical trial if it involves prospective assignment of human subjects to an intervention or comparison group to study the relation between a health-related intervention and a health outcome. Health-related interventions include any intervention used to modify a biomedical or health-related outcome (for example, drugs, surgical procedures, devices, behavioral treatments, dietary interventions, and process-of-care changes). Health outcomes include any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. As previously, purely observational studies (those in which the assignment of the medical intervention is not at the discretion of the investigator) will not require registration. ***We will start to implement the expanded definition of clinically directive trials for all trials that began enrollment on or after July 1, 2008. Those who are uncertain whether their trial meets the expanded ICMJE definition should err on the side of registration if they wish to seek publication.***
- The registry must be accessible to the public at no charge, searchable, open to all prospective registrants, and managed by a not-for-profit organization. The registry must include the following information: a unique identifying number, a statement of the intervention(s), study hypothesis, definition of primary and secondary outcome measurements, eligibility criteria, target number of subjects, funding source, contact information for the principal investigator, and key dates (registration date, start date, and completion date). **The registry sponsored by the United States National Library of Medicine (<http://www.clinicaltrials.gov>) meets these requirements and is recommended by the editors.**
- Other registries are acceptable if they meet these requirements. In addition to ***www.clinicaltrials.gov***, the following registries are recommended by the ICMJE:
 1. <http://isrctn.org>

2. <http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm/>

3. <http://www.anzctr.org.au/Default.aspx>

4. <http://www.trialregister.nl/trialreg/index.asp>

- In accordance with the ICMJE's recommendation, we will also accept registration of clinical trials in any of the primary registers that participate in the World Health Organization's International Clinical Trial Registry Platform. Primary registers are WHO selected registers managed by not-for-profit entities that will accept registrations for any interventional trials, delete duplicate entries from their own register, and provide data directly to the WHO. Please note that registration in any WHO partner registers is insufficient.
- The authors will be requested to provide the exact URL and unique identification number for the trial registration at the time of submission. Since this information will be published, we ask that you include a fourth heading in your abstract: "Clinical Trial Registration Information". Please list the URL, as well as the unique identifier, for the publicly accessible website on which the trial is registered in this section.
- Clinical trial reports should also comply with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and include a flow diagram presenting the enrollment, intervention allocation, follow-up, and data analysis with number of subjects for each (<http://www.consort-statement.org/?o=1011>). Please also refer specifically to the CONSORT Checklist of items to include when reporting a randomized clinical trial.
- Results posted in the same clinical trials registry in which the primary registration resides will not be considered prior publication if they are presented in the form of a brief abstract (500 words or less) or a table.

Guidelines for Meta-Analyses

- See "Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting," *JAMA*. 2000; 283: 2008-2012.

Guidelines for Studies on Diagnostic Tests

- See "The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration," *Ann Intern Med*. 2003; 138: 40-44.

Guidelines for Human Phenotype-Genotype Association or Linkage Studies

- Reporting issues:
 1. Report process for selecting genes and SNPs.
 2. Report Hardy-Weinberg statistics or p-values and method of calculating same.
 3. Refer to existing public domain websites for the Human Gene Ontology name and the rs number for SNPs: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/> and <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Snp>
- 4. Describe genotyping methods. If numerous primers have been used, please include them in an online supplement.
- False positive and false negative concerns. Given well-described problems with both false positive and false negative associations, phenotype-genotype association studies should meet some or all of the criteria below:
 1. Phenotype is clearly defined, is heritable, and if a quantitative phenotype is reported, reproducibility data are provided.
 2. The sample size is adequate to detect a SNP or haplotype with a modest effect. For genotype-trait associations, provide an estimate of the effect size that could be detected with power 0.80 or higher with the allele frequency and sample size reported.
 3. Since multiple statistical testing methods are frequently used in genotyping-phenotyping studies, please include specifics of the primary model(s) tested. Nonessential secondary models may be published as electronic data supplements. Clinically relevant confounders should be included in multivariable models or residuals.

- Review criteria for human linkage studies. Manuscripts should include the following:
 1. Identifying plausible candidate genes under the linkage peak.
 2. Follow-up fine mapping to narrow the region of linkage, and/or genotyping some of the candidate genes under the linkage peak.
 3. Replication data from another sample.

Guidelines for Genomic and Proteomic Studies

- Preparation of Data Submitted: Data should follow the MIAME checklist (for more information see http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame_checklist.html).
- Accessibility of Data: Authors of papers that include genomic, proteomic, or other high-throughput data are required to make their data easily accessible for the reviewers and the editors during the review process.
- You may submit your data to the NCBI gene expression and hybridization array data repository (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) and provide the GEO accession number; or,
- You may provide a link to a secure or publicly accessible website which hosts the data. Prior to publication, the data must be submitted and an accession number obtained. Access to the information in the database must be available at the time of publication. GEO has a web-based submission route, suitable for a small number of samples, or a batch submission tool (called SOFT). GEO is accessible from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>. The submission FAQ is available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/geo/info/faq.html>.

Guidelines for Proteins and Nucleic Acid Sequences

- Newly reported nucleotide or protein sequences must be deposited in GenBank or EMBL databases, and an accession number must be obtained. Access to the information in the database must be available at the time of publication. Authors are responsible for arranging release of data at the time of publication. The authors must also provide a statement in the manuscript that this sequence has been scanned against the database and all sequences with significant relatedness to the new sequence identified (and their accession numbers included in the text of the manuscript).
- **GenBank**
GenBank Submissions
National Center for Biotechnology Information
8600 Rockville Pike, Building 38A
Room 8N-805
Bethesda, MD 20894
Tel: (301) 496-2475
On the web at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/index.html>
- **EMBL Nucleotide Sequence Submissions**
European Bioinformatics Institute
Hinxton Hall
Hinxton, Cambridge CB10 1SD, UK
Tel.: 44-1223-494401; Fax: 44-1223-494472
e-mail: support@ebi.ac.uk
On the web at: <http://www.ebi.ac.uk>
- **DNA Data Bank of Japan**
Center for Information Biology
National Institute of Genetics
Mishima, Shizuoka, 411, Japan
Tel.: 81-559-81-6853; Fax: 81-559-81-6849
On the web at: <http://www.ddbj.nig.ac.jp>
- **Submission to any data bank is sufficient to ensure entry in all.**

Acknowledgments

- Authors should obtain written permission from all individuals who are listed in the "Acknowledgments" section of the manuscript, because readers may infer their endorsement of data and conclusions. The corresponding author must certify that (1) all persons who have made substantial contributions in the manuscript (eg, data collection, analysis, or writing or editing assistance), but who do not fulfill authorship criteria, are named with their specific contributions in the Acknowledgments section of the manuscript; (2) all persons named in the acknowledgments section have provided the corresponding author with written permission to be named in the manuscript; and (3) if an Acknowledgments section is not included, no other persons have made substantial contributions to this manuscript.

Funding Sources

- All sources of support for the research should be listed under this heading.
- All grant funding agency abbreviations should be completely spelled out, with the exception of the NIH.

Disclosures

- All potential conflicts of interest must be stated within the text of the manuscript, under this heading. This pertains to relationships with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other corporations whose products or services are related to the subject matter of the article. Such relationships include, but are not limited to, employment by an industrial concern, ownership of stock, membership on a standing advisory council or committee, being on the board of directors, or being publicly associated with the company or its products. Other areas of real or perceived conflict of interest could include receiving honoraria or consulting fees or receiving grants or funds from such corporations or individuals representing such corporations. ***Please state "None" if no conflicts exist.***

References

- Accuracy of reference data is the responsibility of the author
- Verify all references against original sources
- List all authors for each reference; do not use "et al. "
- Example reference: 1. Smith HJ, Allen S, Yu W, Fard S. This is the title. Circulation. 2004; 104:276-308.
- *Please note that if you use reference software tools (e.g. EndNote or Reference Manager), they do not always match our style and you may need to manually correct your references..*
- Cite references in numeric order according to first mention in the text. In the text, ensure accuracy of spelling and details of publication, i.e., the text citation should match the reference information.
- Personal communications, unpublished observations, and submitted manuscripts are not legitimate references. They must be cited in the text only (not in the reference list) as follows: author name, degree(s) held, unpublished data, year.
- Abstracts may be cited only if they are the sole source and must be identified in the reference as "Abstract."
- References must be from a full length publication in a peer reviewed journal.
- "In press" citations must have been accepted for publication and the name of the journal or book publisher must be included.

Figures

- Figure parts should be clearly labeled. Letters and locants must be uniform in size and style within each figure, and when possible, between figures. (The font size must be 10 point or higher.)
- Avoid headings on the figure. Heading information should appear in the figure legend.
- Line art should not contain hair lines, which are hard to reproduce
- Supply a scale bar with photomicrographs

- Provide double-spaced copy for figure legends on a separate page
- Symbols and abbreviations must be defined in the figure or its legend
- Limit white space between the panel and panel label
- Figures should be sized as close as possible to their final publication size. Please note that very few figures qualify for a 2-column format.

Tables

- Begin each table on a separate page, double-spaced. Please remember that tables prepared with Excel are not accepted unless embedded within your text document.
- The table number should be Arabic, followed by a period and brief title
- Use same size type as in text
- Supply a brief heading for each column
- Indicate footnotes in this order: *, †, ‡, §, ||, #, * *
- Do not use vertical lines between columns. Use horizontal lines above and below the column headings and at the bottom of the table only. Use extra space to delineate sections within the table.
- Abbreviations used in the table must be defined in a footnote to the table.

Online Data Supplements

- Online Data Supplements are encouraged as an enhancement to the manuscript Methods section. This optional section provides an opportunity to present supporting materials to the manuscript. Please note that all supplements undergo peer review and must be submitted with the original submission of the manuscript.
- Online Data Supplements can consist of the following:
 1. Expanded Methods and Results - Additional Figures - Additional Tables
 2. Video Files
- If citations are made in an Online Data Supplement, the supplement must contain its own Reference Section, with references numbered sequentially beginning with the number 1. Please try to keep the individual file size to 10 MB or less to facilitate easier downloading for readers.
- Online Supplemental Data: A combined PDF of your supplemental data must be provided. The first page of this PDF should include the heading, "SUPPLEMENTAL MATERIAL." Please note that this single PDF would include all of the supplemental material related to your manuscript, except for the Video or Movie files. The supplemental material to be included in this PDF is as follows: Supplemental Methods, Supplemental Tables, Supplemental Figures and Figure Legends, and Supplemental References. Lastly, the legends for the Video files should also be included in this PDF. Please upload this PDF to your author area.

Supplemental Materials Required for Review

- A copy of all submitted manuscripts mentioned in the article must be submitted as part of the review process
- A copy of all manuscripts, either in preparation or submitted, that potentially overlap with your ***Circulation: Cardiovascular Imaging*** submission. Please note that failure to include such material is a violation of the journal's Ethical Policy, below.
- A copy of all in press articles cited in the Reference section must be supplied for review by the editors and the reviewers

How to Submit a Manuscript:

General Online Submission Information

All manuscripts must be submitted electronically. Before proceeding to the online submission site, please prepare your manuscript according to the instructions listed above under the heading, "How to Prepare a Manuscript." When your manuscript is ready for

submission, please go to <http://circimaging-submit.aha-journals.org>. The instructions below are meant to help guide you through the submission process.

- Submission Files: - Manuscript text file
- Tables – either embedded within the manuscript or submitted separately. Please note that, for publication purposes, all tables must be provided in an editable text format. Excel or PDF files will not be accepted.
- Figures – either embedded or submitted separately. Please note that only EPS and TIFF files will be allowed for publication. If a figure is created using PowerPoint, we prefer that you create a PDF using the save as PDF menu option, and submit that PDF file.
- Supplemental Files: When submitting supplemental files, please note whether or not they are intended for review purposes only or if they are intended for publication as an online data supplement.
- For all revisions, invited de novo submissions, and uninvited resubmissions, please note that three additional files are required:
 - Response to Reviewers - Tracked Changes version of the manuscript
 - Clinical Perspective Summary - All Author Information, including
 - First and Last Names – Affiliations - E-mail Addresses

Submission Process

The four steps of the submission process are: Files, Manuscript Information, Validate, and Submit. The four steps each contain sub-steps that can be accessed by clicking on their respective tabs. Navigating through this "Tab View" will save any entered information each time a new tab is clicked (or the boxes "Save and Continue" and "Next" are clicked). Each step and sub-step is listed below:

- Title and Running Title (you can cut and paste this from your manuscript). Please note that you will not be allowed to exceed a 50 character limit for the short title.
- Abstract (you can cut and paste this from your manuscript) – For Original Research articles only.
- Subject Codes, Key Words, and Categories (Original Articles only) – A minimum of 1 subject code and key word is required. Only 1 category may be selected; please note that, if accepted, your manuscript will be published under the category selected here.
- Clinical Trial Registration – All clinical trials should have been registered prior to patient enrollment. If your manuscript is considered a clinical trial but has not been registered, it will not be considered for publication in the journal. You will be asked to provide the URL and identification number for the trial registration.
- **Files** - Upload Files: A screen asking for the actual file locations (via an open file dialog) will appear. After completing this screen, your files will be sent to be converted to PDF for the peer review process.
- Remove Files: Allows the user to remove previously uploaded files.
- Replace Files: Allows the user to replace any previously submitted files with another file.
- File Type: This tab prompts the user to choose the "file type" that corresponds to the upload document. The five basic types of files are Author Cover Letter, Manuscript File, Figure, Table, Supplemental Material.
- File Description: When uploading a file type labeled "Figure," "Table," or "Supplemental Material," it is required to give a brief description of the content that is included in the file.
- File Order: This tab allows the user to rearrange files to be displayed at the author's discretion. This tab also gives the option to merge PDF files into a single PDF file to display to the Editor and Reviewers. Upon completion, the user must check the checkbox indicating completion of the ordering and selection process.
- **Manuscript Information**

- Title, Cover Title, Abstract: It is required for the user to provide a Title for the manuscript as well as a ShortTitle and an Abstract. The Short Title and Abstract have word or character limits. Invited content does not have Abstracts.
- Authors: This tab prompts the user to submit General Information about the author. The fields marked with an asterisk (*) are required, and need to be completed to continue the submission process.
- Keywords & Subject Areas: A screen where the author provides the subject areas and key words for the manuscript.
- Detailed Information: This screen asks for more detailed information regarding the manuscript, including "Clinical Trial Registration."
- Additional Information: This screen asks the author to verify that the study complies with the AHA's ethical policies.
- Author Reviewer Suggestions: This screen allows the user to provide "suggested reviewers" to include for the review process. The author can also provide reviewers to exclude from the review process.
- Review - Approve Files: This screen allows the user to verify that the manuscript has been uploaded and converted to the PDF format correctly.
- Approve Manuscript: This screen asks the author to correct, review and approve the information entered as part of the submission process.
- Submit - This screen is the final step of the submission process. The system will check to make sure everything is completed before the manuscript is submitted. If the manuscript is ready for submission, then there will be text that reads: "Your manuscript is ready to be submitted. Click the link below to finalize your submission." Otherwise, it will ask that you modify your submission to fulfill all of the submission requirements.
- Author Service: The journal's publisher, Wolters Kluwer, in partnership with Editage, offers a unique range of editorial services to help you prepare a submission-ready manuscript. For more information, please visit wkauthorservices.editage.com.

Revised Manuscripts:

- Please remember that your manuscript text, including title page, abstract, references, figure legends, and tables, should not exceed 6,000 words. Manuscripts exceeding this limit will be returned to authors for further revision, prior to review. Word count is calculated by the Editorial Office using the Microsoft Word tool.
- Please label each page of your revision using your manuscript number followed by /R1, /R2, /R3, etc.
- In your written response to the reviewers' comments, give the exact page number(s), paragraphs(s) and line number(s) where each revision was made.
- Electronic Copyright Transfer Agreement and Conflict of Interest Disclosure Forms. Each author will be required to log onto our website to complete the electronic copyright and disclosure forms. An automated request to each author will be sent once the revision submission is initiated by the corresponding author.
- Original manuscript files should be submitted electronically to the Editorial Office, so as not to delay publication if and when the paper is accepted.

Compliance With NIH and Other Research Funding Agency Accessibility Requirements

- Several research funding agencies now require or request authors to submit the post-print (the article after peer review and acceptance but not the final published article) to a repository that is accessible online by all without charge. Within medical research, 3 funding agencies in particular have announced such policies:
1. The US National Institutes of Health (NIH) requires authors to deposit post-prints of articles, which have received NIH funding, in its repository PubMed Central (PMC). This

deposit should be done within the 12 months after publication of the final article in the journal.

2. The Howard Hughes Medical Institute (HHMI) requires, as a condition of research grants, deposit in PMC, but within 6 months after publication of the final article.
3. The Wellcome Trust requires, as a condition of research grants, deposit in UK PMC within 6 months after publication of the final article.
- As a service to authors, the Publisher (Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins) of the AHA journals will identify to PMC articles that require depositing. The Copyright Transfer Agreement provides the primary mechanism for identifying such articles. The AHA also requests that, during the submission process in Bench>Press, funding is indicated in the first page of the submission process.
- WKH/LWW will transmit the post-print of an article, which is based on research funded in whole or in part by 1 or more of these 3 agencies, to PMC.
- On NIH request, it remains the legal responsibility of the author(s) to confirm with the NIH the provenance of their manuscript for purposes of deposit.
 1. Author(s) will not deposit their articles themselves.
 2. Author(s) will not alter the post-print already transmitted to NIH.
 3. Author(s) will not authorize the display of the post-print prior to **12 months after publication of the final article, in the case of NIH, or 6 months after publication of the final article, in the case of HHMI and the Wellcome Trust.**
- For more information on PMC, please visit <http://nihms.nih.gov>.
- A Permissions and Rights Question and Answer is also available; please visit <http://www.ahajournals.org/site/rights/>.

Accepted Manuscripts:

- The following are required for publication:
 1. Original source files for the manuscript text, tables and figures.
 2. Only TIFF (tagged image file format) and EPS (encapsulated postscript) files are acceptable for publication. If a figure is created using PowerPoint, we prefer that you create a PDF using the save as PDF menu option, and submit that PDF file.
 3. Color files must be saved as RGB (Red-Green-Blue not CMYK (Cyan-Magenta-Yellow-Black)).
 4. Line art must be saved at resolution of at least 1200 dpi; photographs, CT scans, radiographs, etc, should be saved at a resolution of at least 300 dpi.
 5. Each panel of the figure should be saved in a separate file.
 6. Online Supplemental Data: A combined PDF of your supplemental data must be provided. The first page of this PDF should include the heading, "SUPPLEMENTAL MATERIAL." Please note that this single PDF would include all of the supplemental material related to your manuscript, except for the Video or Movie files. The supplemental material to be included in this PDF is as follows: Supplemental Methods, Supplemental Tables, Supplemental Figures and Figure Legends, and Supplemental References. Lastly, the legends for the Video files should also be included in this PDF. Please upload this PDF to your author area.

Timely publication of a manuscript will depend upon all of the above.

Accepted Cardiovascular Images:

- Submit the image as TIFF, at one of the following resolutions:
 1. Color: 300 dpi - Grayscale: 600 dpi - Line art: 1200 dpi - Text-based graphics should be provided as 300 dpi.
 - To maximize the size of the figures on the PDF/reprint, figures should be submitted at the width of 2 columns (about 6.75 inches, 40 picas wide).

- Lastly, as a reminder, all Patient Identification information, e.g., the patient's name, must be removed from all figure and movie files. If a patient can be recognized from the image, we must receive a waiver signed by the patient, stating that he/she agrees to have his/her identity revealed.

Open Access Information

Circulation: Cardiovascular Imaging now offers an open access option for full-length, Original Contributions. The corresponding author may select an open access option during the first submission of the manuscript. Please review the options here: <http://www.ahajournals.org/site/openaccess>. All authors will be required to complete the same agreement if the manuscript is accepted. All agreements are completed at the revision stage.

Cost to Authors

- Fee per page: \$70; - Supplemental fee for exceeding the word limit:
- **Authors of papers exceeding our 6,000 word limit will be charged for the overage. Minimum fee for papers exceeding this maximum will be \$425. In addition, authors will be charged an additional \$425 for each additional 1,000 words over 6,000. The usual \$70 page charge will also apply. Word count will be calculated by the editorial office, using the Microsoft Word tool. Title page, abstract, references, tables and figures legends are included in the total word count.**
- Reprint expenses: Price lists are sent with author's proofs.
- Excessive author alterations to typeset page: \$50 per page.
- Correction (erratum): \$100 per page if error results from an author's oversight.

Wolters Kluwer Author Services

If you need help preparing a manuscript for submission, our publisher, Wolters Kluwer, in partnership with Editage, offers a unique range of editorial services for a fee, including:

- Premium Editing: Intensive language and structural editing of academic papers to improve the clarity and impact of your manuscript.
- Advanced Editing: A complete language, grammar, and terminology check to give you a publication-ready manuscript.
- Translation with Editing: Write your paper in your native language and Wolters Kluwer Author Services will translate it into English, as well as edit it to ensure that it meets international publication standards.
- Plagiarism Check: Helps ensure that your manuscript contains no instances of unintentional plagiarism.
- Artwork Preparation: Save precious time and effort by ensuring that your artwork is viewed favorably by the journal without you having to incur the additional cost of purchasing special graphics software.

For more information regarding Wolters Kluwer Author Services and to receive a quote for your manuscript, please visit wkauthorservices.editage.com. Please note that use of Wolters Kluwer Author Services does not in any way imply a guarantee, or even a likelihood, of acceptance of your manuscript in *Circulation: Cardiovascular Imaging*.

Permissions - Requests for permission to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation: Cardiovascular Imaging* can be obtained via Rightslink (a service of the Copyright Clearance Center), not the Editorial Office. **All permission requests are now processed via the Rightslink online system.** Steps for obtaining permission include:

1. On the *Circulation: Cardiovascular Imaging* home page, either search for the article using the Search feature or locate a copy of the article in the [online archives](#) for which you are requesting permission.
2. Next, select the Full Text or PDF version of the article.

3. Then, locate the "Request Permissions" link in the menu on the right side of the Web page (under "Services"). A new Web browser will open, which is Rightslink.
4. Follow the step-by-step instructions in Rightslink for requesting permission by:
 - a. selecting the way the content will be used. (b). creating an account, if one does not exist already. (c). accepting the terms and conditions for reuse. (d) determining method of payment.
- Further information can be found in the Permissions and Rights Instructions.
- **Note:** For AHA Scientific Statements and Guidelines, permission to reprint, modify, alter, enhance, copy, or distribute this content must be obtained from the American Heart Association. Instructions are located
- at http://www.heart.org/HEARTORG/General/Copyright-Permission-Guidelines_UCM_300404_Article.jsp. A link to the "Permission Request Form" appears on the right side of the Web page, in the box.

Journal Policies

Duplicate Submission / Publication

Manuscripts are considered on the understanding that they contain original material, that the manuscript and material within the manuscript have not been published and are not being considered for publication elsewhere in whole or in part in any language, including publicly accessible web sites or e-print servers, except as an abstract. The authors also certify that any and all other work in preparation, submitted, in press, or published that is potentially overlapping either in the actual data presented or in the conceptual approach is enclosed along with the original submission. Any material within the manuscript that has appeared elsewhere must be cross-referenced and permission to use or adapt the material must be received, in writing from the copyright holder.

Abstracts and Webcasts - If some or all of the work in the manuscript has been published or submitted in abstract form, and/or overlapping data exists, the following rules apply:

- The published or submitted abstract must accompany the submitted manuscript.
- The abstract cannot itself have been referenced in MEDLINE or PubMed.
- The potentially overlapping work and a separate explanation of the nature of any possible overlap with the submitted manuscript must accompany the submitted manuscript.

These restrictions generally do not apply to presentations or press reports published in connection with scientific meetings, or to poster presentations at scientific meetings that are videotaped, provided that the material has not been widely circulated, copyrighted or sold. Posting an audio recording, video recording, or short summary of a presentation made at a professional meeting on the Internet would be considered as a meeting presentation by the American Heart Association and would not compromise consideration of a submission. Direct release of information through press releases or media briefings may preclude publication.

Embargo Policy - Please review our complete, revised embargo policy at

<http://newsroom.heart.org/newsmedia/embargo-policy>. The statements below include only part of our policy. Companies/corporate sponsors of studies, news media, and AHA/ASA Scientific Statements and Guidelines Writing Committee members should refer to the complete policy. Those with questions about Sessions embargoes should also refer to the complete policy.

Embargo Policies for Researchers/Scientists/Spokespersons:

- Abstracts or manuscripts accepted for presentation at AHA/ASA scientific meetings or to be published in an AHA journal may not be presented at other meetings or published in other journals prior to the embargo time set by the AHA/ASA.
- Any researcher associated with an abstract being presented at an AHA/ASA scientific meeting or with a manuscript being published in an AHA journal must comply with the

embargo policies of the AHA/ASA. Researchers may not distribute embargoed written or visual information (slides, manuscript, etc.) to the news media prior to expiration of the embargo period; however, they are allowed to conduct embargoed media interviews as long as the embargo date and time are emphasized to the news media. The researcher's institution may issue an embargoed release on non-late-breaking studies but they are not allowed to issue any embargoed information on late-breaking trials being presented at AHA/ASA scientific meetings (see Embargo Policies for Medical Institutions/Universities).

- If the news media breaks an embargo as a result of a researcher conducting an embargoed interview or as the result of their public relations department /agency or institution providing them with written or visual information, the researcher risks having his study pulled from being published or presented at an AHA/ASA scientific meeting. No individual, institution, agency or organization, other than the AHA/ASA, may distribute written or visual media materials relating to the scientific information prior to the AHA/ASA embargo time.
- Failure to honor embargoes may also jeopardize future acceptance of studies and/or exhibition at AHA/ASA scientific meetings or acceptance of manuscripts for publication in AHA scientific journals.
- Researchers who are co-authors of a study to be presented at an AHA/ASA news conference may attend a news conference as guests as long as their name appears on the abstract being presented at the news conference.

Embargo Policies for Medical Institutions/Universities/Health Organizations:

- **Studies published in AHA/ASA journals:** Universities, medical institutions and health organizations who are involved in a study may distribute their own embargoed news releases 2 business days prior to the embargo and authors of studies and representatives from the institution may conduct embargoed media interviews during the embargo period. **However, no one other than AHA is allowed to issue embargoed media materials pertaining to scientific statements, guidelines or late-breaking clinical trials.**
- **Scientific statements and guidelines:** Universities, medical institutions or health organizations are **not** allowed to issue/distribute embargoed news releases or other information about AHA/ASA scientific statements or guidelines prior to embargo.
- **Late-breaking clinical trials presented at AHA/ASA scientific meetings:** Universities, medical institutions or health organizations may **not** issue any embargoed news releases or other information prior to the embargo. The embargo time for late-breaking trials is at the beginning of the plenary session at an AHA/ASA scientific meeting. However, since AHA provides the news media with embargoed information on late-breaking clinical trials, representatives from universities, medical institutions or health organizations may conduct embargoed interview upon receiving media requests.
- No individual, institution, agency or organization, other than the AHA/ASA, may distribute the study's manuscript, abstract or presentation materials, such as slides, that include specific information about the study prior to the AHA/ASA embargo time. Media must contact the AHA/ASA News Media relations office at 214-706-1173 or ahamediarelations@heart.org to request manuscripts or presentation materials.
- Universities and medical institutions must alert the AHA/ASA News Media Relations Dept about their release by providing the name of the study, the lead/first author's name and the journal or meeting where the study is being published or presented. AHA asks that the universities/medical institutions include the name of the AHA journal where the study is being published or the name of the AHA's scientific meeting where the study is being presented in their news release. The news release along with the author information should be sent to AHA/ASA News Media Relations Dept. at newsreleasenotifications@heart.org or call (214) 706-1173.

- Upon request, AHA/ASA may make the institution/university/organization's embargoed news release available in the news conference/media briefing room as well as the working newsroom for studies presented at an AHA/ASA scientific meeting news conference or embargoed media briefing. For AHA/ASA scientific meetings, the embargo time for a **late-breaking study** is the beginning of the late-breaking plenary session. For a **non-late-breaking** studies, the embargo time is time of presentation or news conference, whichever comes first.
- Universities, medical institutions and health organizations who need to confirm embargo dates and times should contact AHA/ASA News Media Relations Dept (214) 706-1173 or (SMR EMAIL).
- Universities, medical institutions and health organizations must obtain specific study information from the researcher. AHA/ASA will only provide the embargo date and time and will not provide anyone with study information unless the researcher contacts the AHA/ASA asking them to provide the information.
- Universities, medical institutions and health organizations whose information is being presented at an AHA/ASA scientific meeting may **not** conduct any embargoed promotional media activities other than sending out an embargoed news release and conducting individual embargoed media interviews. Promotional media activities refer to any activity that may involve multiple news media outlets, including media briefings/news conferences, satellite media tours, corporate receptions, investigator meetings, etc.
- At AHA Scientific Sessions, universities and medical institutions may register to have their media materials displayed in the Industry Newsroom for a fee (see **Industry Newsroom** section for more information).
- If media break an embargo as a result of a university, medical institution or health organization issuing information or conducting an interview, the AHA/ASA may enforce sanctions against the reporter/media outlet, the researcher/scientist and university/institution/company as appropriate.
- Questions about media embargoes should be directed to Bridgette McNeill, Senior Communications Manager, Corporate & Media Communications, AHA National Center, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231-4596; Tel: 214-706-1135; Email: bridgette.mcneill@heart.org.
- Although the Editorial Office will endeavor to notify authors of the anticipated publication date/time, neither the Editorial Office nor the AHA/ASA will be responsible for any consequences of early online posting with regard to the intellectual property rights. To safeguard their intellectual property, authors should ensure that appropriate reports of invention and patent applications have been filed before the manuscript is accepted.

Conflict of Interest Policy for Editors

Original manuscripts authored or coauthored by the Editor-in-Chief and/or any of the Associate Editors are handled by a Guest Editor, who makes all decisions about the manuscript (including choice of referees and ultimate acceptance or rejection). The entire process is handled confidentially. All manuscripts submitted from the Editor-in-Chief's home institution are also handled entirely by a Guest Editor. Manuscripts from an Associate Editor's institution can be handled by the Editor or another Associate Editor as long as those individuals are not from the same institution. Additionally, the Editor-in-Chief and/or Associate Editors may, from time to time, refer a manuscript to a Guest Editor to avoid a real or reasonably perceived conflict of interest.

The [AHA Conflict of Interest Policy](#) contains the full conflict of interest policy.

Ethical Conduct Policy

All American Heart Association journals adhere to the American Heart Association ethical conduct policy as outlined in Miano J. What is Truth? Standards of Scientific Integrity in

American Heart Association Journals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 30:1-4 (<http://atvb.ahajournals.org/cgi/content/full/30/1/1>). By submitting a manuscript for review by [the journal,] authors certify that they abide by the ethical policies and standard of scientific integrity required by the American Heart Association.

The AHA Scientific Publishing Ethical Conduct Policy contains the full ethical conduct policy.

Disclaimer

Statements, opinions, and results of studies published in ***Circulation: Cardiovascular Imaging*** are those of the authors and do not reflect the policy or position of the American Heart Association, and the American Heart Association provides no warranty as to their accuracy or reliability.

Circulation Portfolio Submission and Peer Review Sites

View more information or **submit a manuscript** to one of the other *Circulation* journals