

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas da massa
ventricular esquerda no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto,
ELSA Brasil**

Alexandre Pereira Tognon

Orientador: Prof. Dr. Bruce Duncan

Porto Alegre, novembro de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas da massa
ventricular esquerda no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto,
ELSA Brasil**

ALEXANDRE PEREIRA TOGNON

Orientador: Prof. Dr. Bruce Duncan

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2011

CIP - Catalogação na Publicação

Pereira Tognon, Alexandre

Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas da massa ventricular esquerda no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto, ELSA Brasil / Alexandre Pereira Tognon. -- 2011.

76 f.

Orientador: Bruce Bartholow Duncan.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Ecocardiografia. 2. Controle de qualidade. 3. Reprodutibilidade dos testes. I. Duncan, Bruce Bartholow, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Álvaro Vigo, Programa de Pós-graduação em Epidemiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profª. Dra. Carisi Anne Polanczyk, Programa de Pós-graduação em
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares e Programa de Pós graduação
Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Prof. Dr. Valter Correia de Lima, Programa de Pós-graduação em
Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS	6
RESUMO	7
ABSTRACT	9
APRESENTAÇÃO.....	11
INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DA LITERATURA.....	14
Controle de qualidade.....	14
Conceitos gerais.....	14
Medidas de reprodutibilidade	16
Coeficiente de concordância e Kappa.....	16
Gráfico de dispersão	19
Correlação linear, ordinal e regressão linear	20
Coeficiente de confiabilidade ou coeficiente de correlação intraclassa (CCI).22	
Diferença entre variáveis pareadas	23
Coeficiente de variação.....	24
Gráfico de Bland-Altman	24
Ecocardiografia	25
Relevância clínica da aferição da massa ventricular esquerda	25
Cálculo da massa ventricular esquerda	27
Problemas de qualidade da imagem ecocardiográfica	28
Reprodutibilidade da medida da massa ventricular esquerda.....	30
Aferição de medidas complexas em estudos multicêntricos	33
Medidas locais versus centralizadas	33
Transmissão de imagens	35
OBJETIVOS	38
Geral	38
Específicos.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ARTIGO	45

Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas da massa ventricular esquerda no	
Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto, ELSA Brasil	45
CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
ANEXO – Projeto de Pesquisa	66

ABREVIATURAS E SIGLAS

ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
CCI	Coefficiente de correlação intraclasse
CL	Centro de leitura
DAC	Doença arterial coronariana
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DVID	Diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole
EPPD	Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole
ESIVD	Espessura do septo interventricular na diástole
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
M	Modo monodimensional
MVE	Massa ventricular esquerda
VE	Ventrículo esquerdo

RESUMO

Introdução: A hipertrofia ventricular esquerda é importante preditor de eventos cardiovasculares. A ecocardiografia é o procedimento não-invasivo de menor custo para realização das medidas necessárias para a estimativa da massa ventricular esquerda (MVE).

Objetivo: Avaliar a reprodutibilidade da MVE avaliada localmente (em centros de aquisição – *online*) com aquela obtida em Centro de Leitura (*offline*) e, também, entre medidas realizadas por diferentes avaliadores no Centro de Leitura, no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto.

Método: Exames contendo 3 ciclos cardíacos, realizados em 124 indivíduos, nos 6 centros de aquisição, foram transmitidos ao Centro de Leitura (CL) via sistema DICOM. Medidas foram realizadas no modo bidimensional localmente e no CL. Uma amostra desses exames (n=68) foi também lida por um segundo leitor no CL.

Resultados: Dos 124 exames, 5 foram considerados não mensuráveis (4%). Dos 119 restantes, 72 (61%) eram mulheres, a idade média de $50,2 \pm 7,0$ anos, sendo apenas 2 com diagnóstico de miocardiopatia. As imagens foram consideradas ótimas/boas pelos centros de aquisição em 115 (96,6%) dos exames e pelo CL em 110 (92,4%). Não foram observadas diferenças significativas entre as médias da MVE obtidas *online* e *offline* (1,29g, IC 95% -3,60 – 6,19), sendo o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) de 0,79 (IC 95% 0,72 – 0,85). Em relação à reprodutibilidade de medidas realizadas no CL por diferentes avaliadores, a diferença média da MVE foi de -10,50g (IC 95% -16,40 – -4,60) e o CCI foi de 0,86 (IC 95% 0,78 – 0,91).

Conclusão: Não havendo diferença significativa entre as avaliações *online* e *offline* da MVE, e sendo o coeficiente de correlação intraclassa bastante bom e próximo ao observado na avaliação da variabilidade interobservador estimado no CL, é possível considerar como confiáveis as leituras *offline*.

ABSTRACT

Background: left ventricular hypertrophy is an important predictor of cardiovascular events. Echocardiography is the least expensive non-invasive procedure that allows for left ventricular mass (LVM) assessment.

Objectives: to evaluate LVM reproducibility assessed locally (acquisition centers – online) compared to that assessed at a reading center (offline) and also between evaluations performed by different readers at the reading center, among participants on the Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto.

Method: an image loop corresponding to three cardiac cycles, performed on 124 subjects, at the six acquisition centers were recorded in the DICOM format and transmitted to the reading center. Measurements were performed over bidimensional mode images locally and at the reading center. A subsample (n=68) was also measured by a second reader at the reading center.

Results: Among 124 echocardiograms, 5 (4%) were considered not measurable. Among the 119 remaining, 72 (61%) were women, mean age was 50.2 ± 7.0 years and 2 were diagnosed with myocardiopathy. Images were considered to be optimal/good quality by the acquisition center on 115 (96.6%) and by the reading center on 110 (92.4%). There was no significant difference between online and offline measurements (1.29g, CI 95% -3.60 – 6.19) and intraclass correlation coefficient (ICC) between them was 0.79 (CI 95% 0.72 – 0.85). Regarding images read by two readers at the reading center, mean LVM difference was -10.50g (CI 95% -16.40 – -4.60) and the ICC was 0.86 (CI 95% 0.78 – 0.91).

Conclusion: Since there was no significant difference between online and offline LVM measurements and the ICC between them were close to that observed between

different measurements performed at the reading center, offline measurements were considered reliable.

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto, ELSA”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em novembro de 2011. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.

INTRODUÇÃO

A hipertrofia ventricular esquerda foi demonstrada em estudos epidemiológicos como importante preditor de risco para eventos cardiovasculares futuros e a avaliação da massa ventricular esquerda (MVE) tem sido crescentemente incorporada à prática clínica.

A ecocardiografia é o procedimento não-invasivo de menor custo para realização dessas medidas. Estudos prévios que utilizaram o ecocardiograma, no entanto, relatam dificuldades de se obter imagens de boa qualidade para a totalidade dos indivíduos. Espera-se que os avanços nas tecnologias de aquisição, armazenamento, transmissão e leitura das imagens ecocardiográficas contribuam para maior reprodutibilidade de suas medidas. Na eminência de grandes estudos multicêntricos, o controle de qualidade se faz ainda mais complexo e importante, sendo a padronização das medidas fundamental para a validade de seus resultados.

Por ser caracterizada por aquisição e leitura de imagens operador-dependentes, a aplicação do ecocardiograma demanda um controle de qualidade rigoroso, tanto em termos de padronização da técnica de aquisição como também da leitura e interpretação das imagens. Isso se faz necessário tanto no contexto clínico como no da pesquisa epidemiológica. Enquanto a tendência atual é utilizar o ecocardiograma apenas para estratificação de risco na avaliação inicial de indivíduos hipertensos, a utilidade clínica da avaliação seriada permanece incerta. Se, por um lado, o ecocardiograma tem se tornado cada vez mais disponível, por outro, falta uma estimativa segura da probabilidade de que uma determinada diferença entre dois exames corresponda, de fato, a uma variação biológica e não apenas à variabilidade

inter e/ou intra-observador. Dessa forma, é relevante determinar a variabilidade da medida da massa ventricular esquerda, especialmente na população brasileira e no contexto das tecnologias vigentes, para que se possa melhor estimar a probabilidade de real variação biológica entre duas aferições.

Não somente em exames mais especializados como o ecocardiograma, mas em todo procedimento de medida é esperada a ocorrência de erros. De tal forma, é preciso assegurar que as observações em um estudo são confiáveis e acuradas. Nas últimas décadas, a pesquisa epidemiológica tem crescido em tamanho e complexidade de seus questionários e procedimentos. O desafio logístico para a coleta e processamento de dados com qualidade nesses estudos reflete tal complexidade. O que é notável, nesse sentido, é o crescimento de estudos multicêntricos. O Brasil é um país de dimensões continentais e, para maior generalização e aplicabilidade de seus resultados, a epidemiologia busca representatividade e poder estatístico em seus planos amostrais, sendo a coleta de dados em diferentes regiões uma estratégia relativamente recente no país. Este é um grande desafio, uma vez que problemas de qualidade em um dos centros podem prejudicar o estudo como um todo. Como forma de padronização, estudos multicêntricos têm optado pela leitura centralizada de imagens de exames especializados como o ecocardiograma.

REVISÃO DA LITERATURA

Controle de qualidade

Conceitos gerais

Estudos epidemiológicos buscam descrever prevalências e incidências, e caracterizar associações. Para representarem a verdade, tentam minimizar erros de dois tipos – sistemáticos e aleatórios.

Erros sistemáticos, ou vieses, são aqueles capazes de distorcer um resultado ou uma conclusão de um estudo, causados por erros metodológicos no planejamento ou condução da pesquisa. Erro aleatório, por sua vez, ocorre por imprecisão das medidas ou estimativas, num processo de generalização dos achados de um estudo (chamado de inferência estatística) (Schmidt et al, 2009). O erro aleatório pode ser expresso como probabilidade de que os achados encontrados na amostra em estudo tenham ocorrido tão somente pelo acaso. Em suma, a coleta de dados enviesados pode levar um estudo a indicar a presença de uma associação ou diferença quando de fato ela não existe (chamado erro alfa, ou tipo I), enquanto que medidas imprecisas diminuem o poder de um estudo, podendo indicar que não há associação ou diferença quando de fato ela existe (erro beta, ou tipo II) (Schmidt et al, 2009).

Assim, na medida do possível, é importante caracterizar a qualidade das medidas utilizadas em um estudo. Dentro do campo de garantia e controle de qualidade, foram desenvolvidas várias abordagens para assegurar que as medidas obtidas sejam válidas e precisas.

O controle de qualidade engloba práticas tomadas antes da coleta de dados, para garantir que os dados possuam a melhor qualidade no momento em que forem coletados, e durante e depois da mesma, para identificar e corrigir erros ou discrepâncias (Szklo & Nieto, 2007).

Na fase de planejamento, antes do início da coleta de dados, o principal componente do controle de qualidade é o desenvolvimento do protocolo do estudo e dos seus manuais operacionais. Estudos de coorte tipicamente envolvem diversos locais de coleta de dados, criando o potencial para diferenças entre equipamentos, observadores, entre os centros ou ao longo do tempo. No entanto, a utilização de equipamentos idênticos nos diferentes centros, a padronização dos processos de manutenção, calibração e substituição de equipamentos são procedimentos que podem minimizar a variabilidade dos dados coletados, assim como o treinamento, a certificação e a re-certificação do pessoal do estudo. Os procedimentos de comunicação, entrada, transcrição e edição de dados assim como quaisquer outros possíveis aspectos operacionais do estudo devem ser cobertos pelo protocolo do estudo, a fim de se manter a mais alta qualidade dos dados no momento da sua coleta (Hulley et al, 2008).

Uma vez iniciada a coleta de dados, procedimentos de controle de qualidade para identificar e corrigir fontes de viés ou erro aleatório excessivo durante e após a coleta de dados devem ser implementados. Aferições múltiplas realizadas em um único momento podem ser utilizadas tanto para identificar possíveis erros quanto para se obter medidas mais acuradas (exemplo: média das medidas em 3 ciclos cardíacos). Em situações nas quais os custos, riscos ou desconfortos proibem aferições múltiplas em todos os indivíduos, elas são realizadas em um subgrupo,

preferencialmente selecionado de forma aleatorizada, para estimar a confiabilidade ou reprodutibilidade da coleta (Szklo & Nieto, 2007).

Como parte do controle de qualidade dos métodos de coleta e processamento dos dados, análises de reprodutibilidade buscam descrever a concordância ou variabilidade entre medidas realizadas por diferentes avaliadores ou repetidamente pelo mesmo avaliador.

Medidas de reprodutibilidade

As principais medidas de reprodutibilidade baseiam-se na correlação ou na diferença de duas medidas sendo comparadas, obtidas pelo mesmo aferidor ou por aferidores diferentes. Para avaliar a concordância de variáveis categóricas, são mais utilizados o coeficiente de concordância e o Kappa. Para variáveis contínuas, utiliza-se mais freqüentemente análise gráfica de dispersão, o cálculo dos coeficientes de correlação linear, ordinal ou de regressão linear, coeficiente de correlação intra-classe, coeficiente de variação, ou ainda a análise das diferenças pareadas e do gráfico de Bland-Altman.

Coeficiente de concordância e Kappa

A concordância para variáveis categóricas pode ser resumida em uma tabela “ $c \times c$ ”, onde c é o número de categorias da avaliação. Por exemplo, a avaliação de dois observadores quanto a presença de um anormalidade pode ser resumida em uma tabela “ 2×2 ” (Tabela 1).

Tabela 1 – Avaliação de dois observadores quanto a presença de uma anormalidade.

		Avaliador 2		Total
		Presente	Ausente	
Avaliador 1	Presente	0 (<i>a</i>)	5 (<i>b</i>)	5
	Ausente	5 (<i>c</i>)	90 (<i>d</i>)	95
	Total	5	95	100 (<i>n</i>)

Neste caso, a medida mais simples de concordância interobservador é o coeficiente de concordância – isto é, a proporção de observações em que os dois observadores concordam. O coeficiente de concordância pode ser obtido somando-se os números da diagonal entre o quadrante superior esquerdo e o quadrante inferior direito e dividindo-se esse valor pelo total de observações realizadas (Hulley et al, 2008). No exemplo, entre 100 indivíduos avaliados, nenhum foi diagnosticado por ambos observadores como tendo presente a anormalidade, e 90 foram indicados por ambos observadores como anormalidade ausente, equivalendo a um coeficiente de concordância $(0+90)/100 = 90\%$.

$$\text{Concordância observada} = \frac{(a + d)}{n}$$

Outra medida de concordância interobservador bastante utilizada é denominada kappa. Kappa mede o grau de concordância além do que seria esperado pelo mero conhecimento dos “valores marginais” da tabela (ou seja, os totais para linhas e colunas). Os valores kappa variam de -1 (discordância completa) a 1 (concordância completa). Um kappa de 0 indica que o grau de concordância é exatamente igual aquele esperado tão-somente pelo acaso (Hulley et al, 2008).

O Kappa é estimado da seguinte forma:

$$\text{Kappa} = \frac{\text{Concordância observada (\%)} - \text{Concordância esperada (\%)}}{100\% - \text{Concordância esperada (\%)}}$$

A concordância esperada é obtida somando as proporções esperadas nas caselas da diagonal correspondente à concordância dos observadores, onde a proporção esperada para cada casela é simplesmente a proporção observada naquela linha (ou seja, o total da linha dividido pelo tamanho da amostra) multiplicada pela proporção observada naquela coluna (ou seja, o total da coluna dividido pelo tamanho da amostra) (Hulley et al, 2008).

$$\text{Concordância esperada} = [(a + b)/n \times (a + c)/n] + [(c + d)/n \times (b + d)/n]$$

Assim, no exemplo, embora a concordância observada fosse de 90%, a concordância esperada era de $(5\% \times 5\%) + (95\% \times 95\%) = 90,5\%$, resultando em um kappa de $(90 - 90,5\%) / (100\% - 90,5\%) = -0,05\%$, levemente pior que o esperado tão-somente pelo acaso.

Como se pode observar no exemplo, mesmo com grande concordância geral observada, o coeficiente kappa não é bom em situações em que a prevalência da condição avaliada é muito baixa ou muito alta, pois a concordância esperada meramente pelo acaso será muito grande. Essa relação do coeficiente kappa com a prevalência da condição avaliada está representada na Figura 1 (Gjørup, 1988).

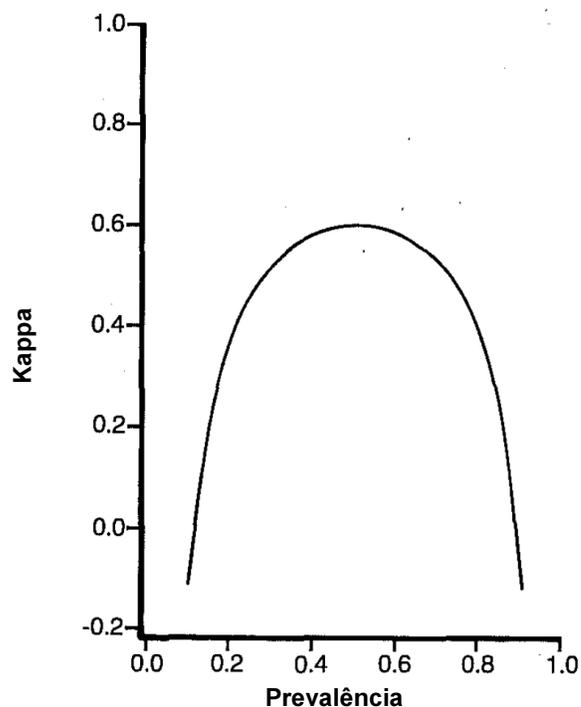


Figura 1 – Dependência do coeficiente Kappa na prevalência da condição avaliada. A curva representa valores de Kappa entre diferentes avaliadores em função de diferentes níveis de prevalência, considerando uma concordância observada fixa em 80% (adaptado de Gjørup, 1988)

Gráfico de dispersão

O gráfico de dispersão (do inglês, *scatter plot*), no contexto da avaliação de reprodutibilidade, pode ser chamado de “gráfico de correlação”, uma vez que representa de fato a correlação de duas variáveis. Ele permite a identificação de padrões simples nos dados, como indicativo de concordância, através da descrição de uma variável (y) em função de uma variável (x) (Szklo & Nieto, 2007).

Correlação linear, ordinal e regressão linear

O coeficiente de correlação de Pearson (r) é uma medida do grau ao qual um conjunto de observações pareadas em um diagrama de dispersão se aproxima da situação em que os pontos constituem uma linha reta (Altman, 1991; Szklo & Nieto, 2007). Os valores possíveis deste coeficiente variam entre -1 (quando há correlação negativa perfeita entre as duas variáveis) e 1 (quando há correlação positiva perfeita). A proximidade de 0 denota correlação linear fraca entre as duas variáveis (duas aferições independentes, no caso da avaliação de reprodutibilidade).

Apesar do coeficiente de correlação de Pearson ser uma das medidas de concordância mais utilizadas na literatura biomédica (tanto em estudos de validade quanto de reprodutibilidade), é uma das menos apropriadas (Bland & Altman, 1986; Szklo & Nieto, 2007).

O r de Pearson é um índice de associação linear, e não, necessariamente, uma boa medida de concordância, por não ser sensível a diferenças sistemáticas entre dois observadores ou leituras. Valores de $r=1$, indicando correlação linear perfeita entre duas medidas, podem ocorrer quando há, de fato, concordância perfeita entre elas (situação em que os pontos no gráfico de dispersão corresponderiam à linha de identidade, equivalente a uma reta de regressão com intercepto=0 e coeficiente de regressão =1) como também quando há diferença sistemática entre as medidas [situação em que os pontos corresponderiam a retas de regressão com intercepto \neq 0 (exemplo hipotético de 2 observadores realizando medidas em 3 indivíduos: 100 vs. 150, 200 vs. 250, 300 vs. 350) ou coeficiente de regressão \neq 1 (100 vs. 200, 200 vs. 400, 300 vs. 600)]. Em outras palavras, correlação linear perfeita ($r=1$) entre duas medidas pode ocorrer mesmo quando um observador “B” tende a obter valores

maiores que um observador “A” ao longo de toda a escala de medida e quando a diferença entre os observadores é sistematicamente maior ou menor em função dos valores na escala.

Ainda, o valor de r é bastante sensível a valores extremos e à gama de valores na escala de medida, sendo que, o simples aumento da amplitude da distribuição dos valores produz coeficientes de correlação numericamente maiores. Por exemplo, tomando-se um conjunto de medidas e dividindo-o em dois grupos com base na mediana, os coeficientes obtidos nos dois subgrupos serão menores que o coeficiente obtido no conjunto total inicial (Szklo & Nieto, 2007).

O coeficiente de correlação de Spearman (r_s), apesar de apresentar as mesmas limitações descritas acerca do coeficiente de correlação de Pearson, é menos sujeito à influência de valores extremos. Assume valor 1 quando os ranques pareados de duas medidas encontram-se exatamente na mesma ordem, e -1 quando em ordem exatamente inversa, enquanto que valor 0 indica que não há correlação entre o ordenamento dos dois grupos de medidas pareadas. Dessa forma, além de permitir avaliar escalas com distribuições não-normais, é intuitivamente mais adequado para avaliar a consistência de escalas de forma ordinal, ou seja, valores “altos”, “baixos”, “intermediários” (Szklo & Nieto, 2007).

O cálculo de um valor de p para um coeficiente de correlação ($H_0: r=0$) não é útil do ponto de vista teórico nem prático. A hipótese nula de não-relação entre dois testes ou dois observadores medindo supostamente a mesma variável é ilógica; logo, demonstrar que pode ser rejeitada não acrescenta informação. Além disso, mesmo que a correlação seja fraca ($r \leq 0,4$), um valor de p “significativo” pode conduzir à falsa interpretação de “reprodutível”, quando, na verdade, apenas significa que é

estatisticamente plausível rejeitar a hipótese de não-correlação. Neste sentido, tem-se proposto alternativas de testar a hipótese de correlação quase-perfeita ($H_0 = 0,95$) ou de se derivar intervalos de confiança para o coeficiente de correlação, embora não estejam ainda estabelecidas ao ponto de serem amplamente utilizadas (Hebert & Miller, 1991).

O uso de regressão linear, por sua vez, pode permitir a avaliação de erro sistemático (intercepto $\neq 0$ e/ou coeficiente de regressão $\neq 1$). No entanto, não considera a possibilidade de o erro de medida ocorrer tanto na variável dependente quanto na independente (Altman & Bland, 1983). Dessa forma, a regressão linear tem sua utilidade mais relacionada à predição e à “correção” de valores (calibração), uma vez que diferenças sistemáticas tenham sido identificadas em um estudo de validade, que na avaliação da reprodutibilidade.

Coeficiente de confiabilidade ou coeficiente de correlação intraclasse (CCI)

O coeficiente de confiabilidade (do inglês, *reliability coefficient*) é uma estimativa da fração da variabilidade total da medida causada por uma variação entre indivíduos (Deyo et al, 1991). O CCI pode ser calculado a partir de uma tabela de análise de variância (ANOVA), sendo a fórmula geral para cálculo:

$$\text{Coeficiente de Confiabilidade} = \frac{V_b}{V_T} = \frac{V_b}{V_b + V_e}$$

na qual V_b = variância entre indivíduos e V_T = variância total, que inclui tanto V_b e V_e , onde V_e = variância indesejada (erro), a qual inclui diferentes componentes, dependendo do desenho do estudo. Um coeficiente de confiabilidade de 1 equivale à

concordância perfeita e 0 a nenhuma concordância. A vantagem sobre os outros coeficientes de correlação se dá pelo fato de o CCI ser uma medida verdadeira de concordância, combinando informação tanto sobre a correlação quanto sobre diferenças sistemáticas entre as leituras (Deyo et al, 1991). No entanto, assim como o coeficiente de correlação de Pearson, o CCI é afetado pela amplitude da distribuição dos valores na população de estudo. Isso ocorre porque, como observado por sua fórmula, o CCI é uma função da variabilidade do erro (sendo CCI maior quanto menor o erro) e da variabilidade entre os indivíduos (sendo CCI reduzido se a variabilidade entre indivíduos é reduzida) (Szklo & Nieto, 2007). De forma prática, ao avaliar um grupo de indivíduos muito semelhantes entre si, com uma pequena amplitude de valores da massa ventricular esquerda, por exemplo, espera-se um CCI menor que quando avaliando uma população mais heterogênea, com maior amplitude de valores da massa ventricular esquerda. Se a amostra estudada é representativa dos participantes no estudo, então o CCI mostra a relativa importância do erro e assim a confiabilidade da medida naquele estudo.

Diferença entre variáveis pareadas

A média das diferenças entre os dois valores de pares de observações (obtidas por dois avaliadores) indica o grau de diferenças sistemáticas entre as duas variáveis, cuja significância por ser calculada através do teste t para variáveis pareadas. Para variáveis que não possuem distribuição normal, testes não-paramétricos equivalentes podem ser utilizados.

Uma vez que proporciona uma estimativa direta do grau de viés de uma medida (quando justificável tomar a outra como padrão-ouro), a diferença média também pode ser utilizada em estudos de validade.

Coefficiente de variação

O coeficiente de variação é interpretado como a variabilidade dos dados em relação à média, o que permite expressar a variabilidade sem a influência da ordem de grandeza (ou unidades de medida) das variáveis. É calculado pela fórmula

$$c_v = \frac{\sigma}{\mu}.$$

na qual σ representa o desvio padrão e μ a média. Quanto menor o coeficiente de variação, menor a variabilidade entre as medidas replicadas (Szkłó & Nieto, 2007).

Gráfico de Bland-Altman

Consiste em um gráfico de dispersão no qual a diferença entre as medidas pareadas é apresentada em função de seu valor médio. Permite avaliar a magnitude da divergência entre as medidas (incluindo diferenças sistemáticas), identificar valores extremos e identificar tendências na distribuição (Altman & Bland, 1983; Bland & Altman, 1986).

Ecocardiografia

Relevância clínica da aferição da massa ventricular esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) é genericamente considerada uma resposta adaptativa para permitir uma fração de ejeção normal na presença de uma carga de volume ou pressão aumentada (Chinali & Aurigemma, 2010). Essa adaptação, no entanto, está associada a uma maior morbi-mortalidade cardiovascular (Vakili et al, 2001). O conhecimento da prevalência e conseqüências da HVE só foi possível pelo advento da ecocardiografia, que tem sido utilizada para medir a massa ventricular esquerda (MVE) nas últimas três décadas em estudos transversais, epidemiológicos e em ensaios clínicos, bem como tem sido incorporada à prática clínica como um marcador de doença (Chinali & Aurigemma, 2010). Novas técnicas diagnósticas têm surgido com o propósito de serem mais precisas na avaliação cardiológica, mas maiores custos e riscos aos indivíduos têm limitado seu uso em larga escala (Gibbons et al, 2010).

O acréscimo na mortalidade geral, a cada aumento de 50 gramas na massa ventricular esquerda, definida por ecocardiografia, por metro de altura corporal (g/m), foi estimado como sendo de 50% (RR=1,5; IC 95%: 1,2 – 1,8) em homens e 100% (RR=2,0; IC 95%: 1,4 – 2,8) em mulheres, dentre 3220 indivíduos livres de doença cardiovascular aparente, seguidos por 4 anos na coorte de Framingham (Levy et al, 1990).

O risco associado à presença de hipertrofia ventricular esquerda foi demonstrado como sendo maior dentre indivíduos sem doença arterial coronariana estabelecida. Em um estudo que avaliou 758 indivíduos submetidos ao cateterismo

cardíaco e seguidos por 4 anos, a maioria negros e hipertensos, o risco relativo para mortalidade por qualquer causa em pacientes com HVE, determinada por ecocardiograma, comparados com aqueles sem HVE, foi de 2,1 (IC 95%: 1,2 – 3,7) dentre portadores de coronariopatia e de 4,1 (IC 95%: 1,8 – 9,7) dentre aqueles sem doença arterial coronariana (DAC) (Ghali et al, 1992).

Em uma revisão sistemática de 20 estudos, incluindo 48.545 indivíduos, o risco relativo para mortalidade por todas as causas associado à HVE esteve entre 1,5 e 8,0, e o risco relativo para morbidade cardiovascular entre 1,5 e 3,5, sendo o prognóstico mais adverso dentre mulheres (Vakili et al, 2001).

Assim como a morbi-mortalidade, a prevalência de HVE varia conforme a população estudada e suas características clínicas. Na coorte de Framingham, sendo os indivíduos majoritariamente livres de doença cardiovascular (84%) e com idade média de 55 ± 10 anos, a prevalência de HVE foi estimada em 16% e 21%, em homens e mulheres, respectivamente (Levy et al, 1990). Já entre hipertensos sem outras complicações, a prevalência de HVE foi estimada em 44% (Muiesan et al, 1995) e, dentre indivíduos com doença renal em hemodiálise, em 74% (Foley et al, 1995). Em um contexto mais clínico, de 2249 indivíduos hipertensos (com média de idade de 62 anos, 52% homens, 84% tratados) referenciados por seus médicos para 17 centros ecocardiográficos na Itália para detecção de dano cardíaco hipertensivo precoce, 58% apresentavam HVE, sendo em aproximadamente 1/3 destes considerada leve, 1/3 moderada, e 1/3 grave (Cuspidi et al, 2011).

Cálculo da massa ventricular esquerda

Várias metodologias têm sido empregadas para estimar a massa ventricular esquerda (MVE), mas, de forma geral, é calculada como a diferença entre o volume delimitado pelo epicárdio e o volume da câmara ventricular esquerda multiplicado por uma estimativa da densidade miocárdica (Foppa et al, 2005).

A *American Society of Echocardiography* (ASE) recomenda, para avaliar indivíduos sem grande dilatação ou distorções da geometria ventricular esquerda, que a MVE seja medida utilizando um modelo de elipse alongada em revolução, a partir de dimensões lineares do septo interventricular, da cavidade ventricular esquerda e da parede posterior do ventrículo esquerdo no seu eixo menor, identificado como o maior diâmetro perpendicular ao septo e à parede posterior (Gottdiener et al, 2004). Essas medidas podem ser obtidas tanto através do modo monodimensional (M) quanto do modo bidimensional. O modo M proporciona uma boa definição da borda endocárdica, mas depende muito do adequado posicionamento do transdutor. O modo bidimensional, por sua vez, demonstra mais claramente a forma do ventrículo e permite a identificação de anomalias regionais da contração ventricular. A fórmula proposta pela ASE para o cálculo da massa ventricular esquerda, $MVE = 0,8 \times [1,04 (DVID + EPPD + ESIVD)^3 - (DVID)^3] + 0,6g$ (onde: DVID: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole, EPPD: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole e ESIVD: espessura do septo interventricular na diástole), foi bem validada por necropsia ($r=0,90$, $p<0,001$) (Gottdiener et al, 2004). Como indicado na fórmula, cabe salientar a importância da garantia e controle de qualidade na realização das medidas ecocardiográficas, uma vez que potenciais erros são elevados ao cubo no cálculo da MVE.

Problemas de qualidade da imagem ecocardiográfica

A principal limitação da medida da MVE reside na inexistência de janela acústica adequada para sua estimativa em boa parcela dos exames realizados. Maior parte dos estudos que utilizaram o ecocardiograma em larga escala não reportou informações detalhadas sobre a habilidade de adquirir imagens tecnicamente adequadas (Skelton et al, 2003). Uma exceção foi o estudo Framingham, cujos autores relatam que apenas 28% dos ecocardiogramas realizados no modo M durante os primeiros 5 meses de estudo foram considerados aceitáveis, evoluindo para um percentual de aceitabilidade de 74 a 81% em 2 anos (Savage et al, 1987). Neste estudo, as medidas necessárias para calcular a MVE puderam ser realizadas em 67% dos homens e 72% das mulheres com idade entre 60 e 69 anos e em somente 37% dos homens e 48% das mulheres com idade superior a 80 anos. Obesidade, baixa capacidade funcional e doença cardiovascular existente estiveram associadas à não aceitação dos ecocardiogramas, independentemente da idade (Savage et al, 1987).

No *Cardiovascular Health Study* (CHS), uma coorte que incluiu 5201 homens e mulheres (sendo 4850 brancos) com 65 ou mais anos de idade, a MVE não pode ser aferida no modo M em 34% dos ecocardiogramas realizados. A incapacidade de aferir a MVE esteve associada à idade (29% dos participantes na faixa de 65 a 69 anos e em 50% daqueles com mais de 85anos, $p<0,001$), etnia (35% dos brancos e 27% dos negros, $p<0,01$), sexo (40% dos homens e 31% das mulheres, $p<0,01$) e história de doença cardiovascular (37% vs. 34%, $p<0,04$), hipertensão (37% vs. 33%, $p<0,01$) e diabetes (40% vs. 34%, $p<0,01$) (Gardin et al, 1995).

No *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), coorte que incluiu, entre 1987 e 1989, 15.792 adultos de meia idade (45 a 64 anos), o ecocardiograma

foi realizado entre a terceira e quarta visita de seguimento (entre 1993 e 1996) em um dos centros do estudo (Jackson, EUA). O ecocardiograma foi realizado em 2.445 indivíduos, sendo que somente 1.730 (70%) foram considerados adequados para leitura, de modo a permitir estimar de forma válida a MVE (Skelton et al, 2003; Burchfiel et al, 2005). Neste estudo não foi possível estimar a MVE mais freqüentemente em indivíduos com maior idade, maiores índices de obesidade (cintura, cintura/quadril e índice de massa corporal), níveis de glicose de jejum, triglicérides, pressão arterial sistólica e diastólica, naqueles com história de diabetes e hipertensão e em tabagistas ($p < 0,001$ para todas variáveis na comparação de válidos vs. inválidos). Os autores discutem, no entanto, que maior parte dessas variáveis podem ser reflexo da obesidade, de modo que indivíduos obesos seriam os mais propensos a terem ecocardiogramas inválidos (Skelton et al, 2003).

Em um estudo que incluiu, em 11 centros clínicos, 96 indivíduos com hipertensão leve (definida por pressão arterial diastólica entre 95 a 110 mmHg), sendo a maioria homens (74%) e a idade média de 55 ± 8 anos, 23% dos ecocardiogramas foram considerados inválidos para a medida da massa ventricular esquerda. A qualidade das imagens esteve associada à idade dos indivíduos (sendo pior conforme mais avançada a idade) (Gottdiener et al, 1995).

Em outro estudo, que incluiu 261 indivíduos (50% hipertensos) em 16 centros italianos, 21% dos ecocardiogramas foram considerados como de pobre qualidade, 50% como de qualidade suficiente e 29% como de ótima qualidade. Entretanto, cabe salientar que neste estudo foi critério de inclusão ter uma janela ecocardiográfica suficientemente boa para as aferições das medidas ventriculares, o que indica que os índices de qualidade das imagens poderiam ser ainda piores se todos os exames

realizados tivessem sido considerados. Os mesmos autores buscaram investigar quais variáveis estariam associadas à variabilidade inter-observadores, por análise de regressão linear, tendo a diferença entre medidas dos avaliadores como variável resposta, e verificaram que esta esteve associada a centro de pesquisa ($p < 0,03$) e índice de massa corporal ($p < 0,01$), não sendo encontrada associação significativa com qualidade da imagem (de Simone et al, 1999).

Reprodutibilidade da medida da massa ventricular esquerda

Não são muitos os estudos encontrados na literatura descrevendo a reprodutibilidade das medidas ecocardiográficas relacionadas à massa ventricular esquerda.

No estudo ARIC, um único cardiologista realizou todas as leituras ecocardiográficas no modo M. A variabilidade intra e inter-sonografistas e intra-leitor foi avaliada em uma amostra aleatória de 2% destes. A correlação de Pearson (r) intra e inter-sonografista para a MVE entre a primeira e a segunda aquisição da imagem foi de 0,94 e 0,82, respectivamente. O coeficiente de correlação intraclassa (CCI) intra-leitor para a MVE foi de 0,98 (Burchfiel et al, 2005).

No estudo que envolveu indivíduos com hipertensão leve citado anteriormente (Gottdiener et al, 1995), para cada participante foram realizados dois exames no modo M, por um mesmo técnico em um mesmo equipamento, com um intervalo de 6 ± 8 dias. Apesar da boa reprodutibilidade indicada pelo coeficiente de correlação intraclassa de 0,86, a amplitude do intervalo de confiança das diferenças na aferições da MVE foi de 59g, o que é considerada acima da diferença esperada em

decorrência de tratamento anti-hipertensivo, por exemplo (Gottdiener et al, 1995). A diferença média entre as duas medidas da MVE foi de $27,1 \pm 27,1$ g e sua magnitude pareceu estar associada à qualidade das imagens. A diferença entre as duas medidas, expressa em percentual da média da MVE das duas observações, foi de $18 \pm 11\%$ dentre ecocardiogramas classificados como de pior qualidade (2 categorias de mais baixa qualidade, de 4 categorias de qualidade), comparados a $12 \pm 9\%$ ($p=0,04$) nos ecocardiogramas classificados como de melhor qualidade (as 2 melhores das 4 categorias possíveis). Em análise de regressão, o efeito da qualidade dos exames na predição da diferença entre as medidas da massa ajustada para a altura, não alcançou significância estatística ($p=0,10$) (Gottdiener et al, 1995).

No estudo multicêntrico italiano também mencionado anteriormente (de Simone et al, 1999), a reprodutibilidade da massa ventricular foi avaliada para ecocardiogramas obtidos no mesmo dia e após 3 a 10 dias e interpretados por dois observadores em cada centro, no modo M. Em relação à diferença intra-observador, os percentis 5 e 95 (abrangendo 90% dos ecocardiogramas) foram de -28 a +22g, considerando duas medidas da MVE obtidas no mesmo dia, e entre -30 e +35g em medidas obtidas em dias diferentes. Em relação à reprodutibilidade inter-observador, os percentis 5 e 95 das diferenças foram de -26 e +30g em medidas obtidas em dias diferentes, sendo o coeficiente de correlação intraclassa de 0,97 (IC 95% 0,96 – 0,98). Valor tão alto para confiabilidade das medidas pode ter sido ocasionado pelo critério de inclusão do estudo, de apenas considerar imagens de janela acústica adequada, e pela exclusão adicional de cerca de 25% dos exames por terem a validade da estimativa da MVE questionada. A concordância na detecção de HVE

em indivíduos hipertensos, com base em medidas realizadas pelo mesmo observador em dias diferentes, foi de 87% (Kappa = 0,87) (de Simone et al, 1999).

Em um hospital nigeriano, 20 pacientes foram aleatoriamente selecionados entre aqueles submetidos ao ecocardiograma (sendo que 80% tinham cardiopatia hipertensiva como motivo para indicação do exame) e tiveram seus exames repetidos após 7 dias. As medidas foram obtidas e analisadas por um único ecocardiografista no modo M. O coeficiente de correlação de Pearson entre a primeira e a segunda aferição da MVE foi de 0,89 (IC 95% 0,75 – 0,96) e a diferença média de $5,68 \pm 36,3$ g ($p=0,49$) (Ogah et al, 2006).

A variabilidade das medidas a partir das quais a MVE é calculada apresenta variabilidade bastante similar a ela. No estudo que comparou dois exames realizados no modo M por um mesmo técnico em 74 indivíduos com hipertensão leve, citado anteriormente (Gottdiener et al, 1995), a diferença média entre as medidas foi de $2,0 \pm 1,8$ mm para o diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole, $0,8 \pm 0,9$ mm para a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole e $0,7 \pm 0,8$ mm para a espessura do septo interventricular na diástole, correspondendo a coeficientes de correlação intraclasse de 0,87, 0,79 e 0,90, respectivamente, e lembrando que estas acarretaram em uma diferença de $27,1 \pm 27,1$ g e um CCI de 0,86 na estimativa da MVE entre as duas avaliações (Gottdiener et al, 1995). No estudo que incluiu 261 indivíduos em 16 centros italianos (de Simone et al, 1999), o CCI entre medidas realizadas por dois observadores distintos foi de 0,88 para o diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole, 0,83 para espessura da parede posterior e de 0,91 para a espessura do septo interventricular (de Simone et al, 1999). A espessura da parede

posterior do ventrículo esquerdo parece ser, portanto, a medida com maior variabilidade intra e interobservador.

Aferição de medidas complexas em estudos multicêntricos

Medidas locais versus centralizadas

Em um estudo que avaliou a reprodutibilidade da MVE medida localmente por investigadores de campo comparada à medida em um comitê central, em 274 indivíduos hipertensos, a correlação de Pearson foi de $0,76 \pm 0,008$ ($p < 0,001$) (Gosse et al, 1998). Os investigadores locais obtiveram valores mais elevados que o comitê central (diferença média $8 \pm 20g$, $p < 0,001$), não havendo correlação entre a magnitude da diferença e o valor da MVE ($r = 0,08 \pm 0,007$, $p = 0,28$). A concordância intra e inter-observador dentre os membros do comitê central, estimada através do coeficiente de correlação intraclassa, calculado a partir de 10 ecocardiogramas de alta qualidade avaliados repetidamente, foi considerada muito boa (de 0,96 a 0,99, dependendo dos avaliadores) (Gosse et al, 1998).

Hole e cols. (2002) examinaram diferenças entre investigadores locais e um laboratório central não somente em relação a dimensões ecocardiográficas, mas também quanto ao seu valor prognóstico para eventos clínicos (óbito por causa cardíaca, recorrência de infarto não-fatal, insuficiência cardíaca necessitando hospitalização ou tratamento com um inibidor da ECA ou diurético). Este foi um estudo multicêntrico envolvendo 756 indivíduos com infarto agudo do miocárdio e

função ventricular esquerda preservada (fração de ejeção $\geq 40\%$), seguidos por 2 anos. O coeficiente de variação da diferença de medidas do volume ventricular esquerdo ao fim da diástole, na comparação de aferições locais vs. centralizadas, foi de 18,6%, enquanto que, na comparação de medidas intra e interobservadores do centro de leitura, foi de 2,8% e 4,9%, respectivamente. Foi observado que os investigadores locais aferiram volumes sistematicamente menores, sendo a diferença média do volume diastólico final do ventrículo esquerdo de $8 \pm 1,1$ mL ($p < 0,001$) e $6 \pm 0,9$ ($p < 0,001$) nas medidas realizadas imediatamente após o infarto (basal) e em 3 meses, respectivamente. Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre as diferenças das medidas e o nível do valor medido para todos os parâmetros basais ($p < 0,001$) e para volume diastólico final e fração de ejeção ventricular esquerda em 3 meses ($p < 0,05$). Ou seja, as diferenças entre medidas locais e centrais foram maiores conforme mais elevados eram os valores medidos. A mesma relação foi observada para as variações temporais (do basal a 3 meses) ($p < 0,001$). Quanto ao valor prognóstico, as variações temporais dos volumes sistólico e diastólico finais e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo se associaram significativamente com a ocorrência de desfechos clínicos quando aferidas pelo laboratório central ($p < 0,001$ para as 3 medidas ecocardiográficas) mas não quando pelos investigadores locais ($p = 0,27, 0,10$ e $0,10$, respectivamente). Embora não tenham descrito a variabilidade das medidas dentre investigadores locais, os autores acreditam que a melhor capacidade prognóstica das medidas realizadas pelo laboratório central se deva à menor variabilidade das medidas por ele realizadas (maior precisão) (Hole et al, 2002). Como diferenças sistemáticas foram detectadas na comparação de aferições locais vs. centralizadas, é possível que as medidas do centro de leitura tenham sido

também mais acuradas, o que ajudaria a explicar a maior capacidade prognóstica das medidas centralizadas.

Dessa forma, sugere-se que a utilização de um laboratório central seja fundamental em estudos multicêntricos envolvendo medidas ecocardiográficas, minimizando erros sistemáticos e erros aleatórios devido à variabilidade intra e inter-observador e, conseqüentemente, aumentando o poder do estudo para predizer eventos em uma população reduzida e em menor espaço de tempo (Hole et al, 2002; Oh, 2002). Por essa razão, a Sociedade Americana de Ecocardiografia publicou mais recentemente um documento que ilustra os benefícios da padronização de procedimentos em um laboratório central, justificando sua existência em estudos multicêntricos (Douglas et al, 2009).

Transmissão de imagens

Por muitos anos os ecocardiogramas foram gravados de forma analógica, em fitas de vídeo. Ao final da década de 1980 surgiram as primeiras tentativas de padronizar um sistema de comunicação de imagens médicas digitais, chamado DICOM (do inglês *Digital Imaging and Communications in Medicine*), que só passou a ser mais amplamente utilizado nos últimos 10 a 15 anos (Thomas et al, 2005). DICOM, em uma definição simples, nada mais é do que um conjunto de regras que especificam como imagens digitais e outros dados relacionados deveriam ser trocados entre equipamentos compatíveis (Thomas et al, 2005). No caso do ecocardiograma, os equipamentos podem ser configurados para armazenar *loops*

contendo um ou múltiplos ciclos cardíacos, ou uma duração fixa (comumente de 1 a 3 segundos), para cada indivíduo avaliado.

Em 2001, Haluska e cols. compararam ecocardiogramas analógicos e digitais de 101 indivíduos com doença valvar e verificaram alta concordância de seus resultados. A leitura digital, entretanto, levou 38% menos tempo que a leitura em fitas de vídeo e foi menos custosa em relação ao armazenamento. Na época, o custo de armazenamento do ecocardiograma analógico por participante foi de \$0,62 dólares australianos (sendo 18 exames por fita a um custo de \$ 11,20), comparado a um custo por participante de \$0,31 com o método digital (sendo 8 exames por CD-ROM a um custo de \$2,50) (Haluska, 2001). Com as alternativas atuais de armazenamento e com a queda dos preços de materiais deste tipo, os custos atuais das duas tecnologias em relação ao armazenamento tornam ainda mais indicado o método digital.

Há muitas outras vantagens em se utilizar o sistema digital. Dentre elas, a) elimina a degradação temporal da qualidade da imagem observado nas fitas de vídeo, b) o ecocardiografista pode direcionar sua atenção para uma parte específica do exame e facilmente revisá-la, c) a leitura pode ser facilitada pela rápida transmissão e disponibilização de imagens a um servidor central, acessível em rede local ou pela internet em qualquer outro ponto no mundo, d) fácil localização de um exame (o que costumava ser mais trabalhoso com fita de vídeo), e) medidas facilitadas por novos recursos desenvolvidos para imagens digitais, f) maior qualidade da imagem em si, e g) maior facilidade para uso das imagens em educação médica, uma vez que sua inserção em apresentações é um procedimento bastante simples (Thomas et al, 2005; Douglas et al, 2009).

No entanto, com o advento do sistema digital, o ecocardiografista passou a ter de se preocupar com a escolha de uma parte mais curta do exame para ser armazenada para leitura, sendo que antes eram comumente gravados mais ciclos cardíacos nas fitas de vídeo (Thomas et al, 2005). Este é um dos aspectos a ser considerados na avaliação de controle de qualidade em estudos atuais.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar em uma população adulta, majoritariamente sadia, a reprodutibilidade da medida da massa ventricular esquerda aferida por centros locais de aquisição de imagens e por um centro de leitura de ecocardiografia.

Específicos

- Avaliar a reprodutibilidade da estimativa da MVE e das medidas ecocardiográficas a partir das quais a MVE é calculada: (1) diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; (2) espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole; e (3) espessura do septo interventricular na diástole;

- Descrever a qualidade das imagens e a variabilidade da qualidade quando avaliada localmente pelos centros de aquisição e pelo centro de leitura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: The analysis of method comparison studies. *The Statistician* 1983; 32: 307-17.
- Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman and Hall; 1991.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307-10.
- Burchfiel CM, Skelton TN, Andrew ME, Garrison RJ, Arnett DK, Jones DW, et al. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2005; 112:819-27.
- Chinali M, Aurigemma GP. Refining Patterns of Left Ventricular Hypertrophy Using Cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:129-31.
- Cuspidi C, Negri F, Muiesan ML, Capra A, Lonati L, Milan A, Sala C, Longo M, Morganti A; Working Group on Heart and Hypertension, Italian Society of Hypertension. Prevalence and severity of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in clinical practice. *Blood Press* 2011;20(1):3-9.
- Dart AM, Otterstad JE, Kirwan BA, Parker JD, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, et al. Predictive value of local and core laboratory echocardiographic assessment of cardiac function in patients with chronic stable angina: The ACTION study. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8(4):275-83.

- de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-mode Echocardiographic Studies. *J Hypertens* 1999; 17(12 Pt 2):1955-63.
- Deyo RA, Diehr P, Patrick DL. Reproducibility and responsiveness of health status measures. Statistics and strategies for evaluation. *Control Clin Trials* 1991; 12(4 Suppl): 142S-58S.
- Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, Duckworth S, Gardin JM, Jaber WA, Morehead AJ, Oh JK, Picard MH, Solomon SD, Wei K, Weissman NJ; American Society of Echocardiography Standards; American College of Cardiology Foundation. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(7):755-65.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47(1):186-92.
- Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005; 3:17.

- Gardin JM, Siscovick D, Anton-Culver H, Lynch JC, Smith VE, Klopfenstein HS, Bommer WJ, Fried L, O'Leary D, Manolio TA. Sex, age, and disease affect echocardiographic left ventricular mass and systolic function in the free-living elderly. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1995; 91(6):1739-48.
- Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117(10):831-6.
- Gibbons RJ, Araoz PA, Williamson EE. Year in Cardiac Imaging *JACC* 2010; 55(5):483-95.
- Gjørup T. The kappa coefficient and the prevalence of a diagnosis. *Methods Inf Med* 1988, 27(4):184-6.
- Gosse P, Guez D, Gueret P, Dubourg O, Beauchet A, de Cordoue A, et al. Centralized echocardiogram quality control in a multicenter study of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(4):531-5.
- Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(10):1086-119.
- Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, Chase GA. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):424-30.

- Guimarães R, Lourenço R, Cosac S. A pesquisa em epidemiologia no Brasil. Rev Saúde Pública 2001; 35(4):321-40.
- Haluska B, Wahi S, Mayer-Sabik E, Roach-Isada L, Baglin T, Marwick TH. Accuracy and cost- and time-effectiveness of digital clip versus videotape interpretation of echocardiograms in patients with valvular disease. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:292-8.
- Hole T, Otterstad JE, St John Sutton M, Froland G, Holme I, Skjaerpe T. Differences between echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function by local investigators and a core laboratory in a 2-year follow-up study of patients with an acute myocardial infarction. Eur J Echocardiogr 2002; 3(4):263-70.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.
- IV Plano Diretor para o Desenvolvimento da Epidemiologia no Brasil (2005-2010). A Pesquisa em Epidemiologia. Rev Bras Epidemiol 2005; 8(supl 1): 1-43
- JR Hebert and DR Miller. The inappropriateness of conventional use of the correlation coefficient in assessing validity and reliability of dietary assessment methods. Eur J Epidemiol 1991; 7(4): 339-43.
- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114(5):345-52.

- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322(22):1561-6.
- Muiesan ML, de Simone G, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Mancia G, et al. Inappropriate left ventricular mass: Reliability and limitations of echocardiographic measurement for risk stratification and follow-up in single patients. *J Hypertens* 2006; 24(11):2293-8.
- Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13(10):1091-5.
- Ogah OS, Adebajo AT, Otukoya AS, Jagusa TJ. Echocardiography in Nigeria: use, problems, reproducibility and potentials. *Cardiovasc Ultrasound* 2006; 4:13.
- Oh JK. Is core laboratory essential for using echocardiography in clinical trials? Controlled vs random error. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3(4):245-7.
- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Anderson SJ, Feinleib M, Castelli WP. Considerations in the use of echocardiography in epidemiology. The Framingham Study. *Hypertension* 1987; 9(2 Pt 2):II40-4.
- Schmidt MI, Duncan BB, Lopes AA. Epidemiologia clínica: como empregar evidências epidemiológicas na prática clínica. In: Almeida Filho N, Barreto ML. *Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

- Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, et al. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography* 2003; 20(2):111-20.
- Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: beyond the basics*. 2nd ed. Sudbury: Jones and Bartlett Publishers, 2007.
- Thomas JD, Adams DB, Devries S, Ehler D, Greenberg N, Garcia M, Ginzton L, Gorcsan J, Katz AS, Keller A, Khandheria B, Powers KB, Roszel C, Rubenson DS, Soble J; Digital Echocardiography Committee of the American Society of Echocardiography. Guidelines and recommendations for digital echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(3):287-97.
- Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3):334-41.

ARTIGO

**Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas da massa
ventricular esquerda no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto,
ELSA Brasil**

*Reproducibility of left ventricular mass by echocardiogram on the Estudo
Longitudinal de Saúde do Adulto, ELSA Brasil*

Alexandre Pereira Tognon, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS)

A ser enviado para revista a definir

Resumo

Objetivo: Avaliar a reprodutibilidade da estimativa da massa ventricular esquerda (MVE) obtida localmente (em centros de aquisição – *online*) com aquela obtida em Centro de Leitura (*offline*) e, também, entre medidas realizadas por diferentes avaliadores no Centro de Leitura, no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto.

Método: Exames contendo 3 ciclos cardíacos, realizados em 124 indivíduos, nos 6 centros de aquisição, foram transmitidos ao Centro de Leitura (CL) via sistema DICOM. Medidas foram realizadas no modo bidimensional localmente e no CL. Uma amostra desses exames (n=68) foi também lida por um segundo leitor no CL.

Resultados: Dos 124 exames, 5 foram considerados não mensuráveis (4%). Dos 119 restantes, 72 (61%) eram mulheres, a idade média de $50,2 \pm 7,0$ anos, sendo apenas 2 com diagnóstico de miocardiopatia. As imagens foram consideradas ótimas/boas pelos centros de aquisição em 115 (96,6%) dos exames e pelo CL em 110 (92,4%). Não foram observadas diferenças significativas entre as médias da MVE obtidas *online* e *offline* (1,29g, IC 95% -3,60 – 6,19), sendo o coeficiente de correlação intraclasse (CCI) de 0,79 (IC 95% 0,72 – 0,85). Em relação à reprodutibilidade de medidas realizadas no CL por diferentes avaliadores, a diferença média da MVE foi de -10,50g (IC 95% -16,40 – -4,60) e o CCI foi de 0,86 (IC 95% 0,78 – 0,91).

Conclusão: Não havendo diferença significativa entre as avaliações *online* e *offline* da MVE, e sendo o coeficiente de correlação intraclasse bastante bom e próximo ao observado na avaliação da variabilidade interobservador estimado no CL, é possível considerar como válidas as leituras *offline*.

Abstract

Objectives: to evaluate LVM reproducibility assessed locally (acquisition centers – online) compared to that assessed at a reading center (offline) and also between evaluations performed by different readers at the reading center, among participants on the Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto.

Method: an image loop corresponding to three cardiac cycles, performed on 124 subjects, at the six acquisition centers were recorded in the DICOM format and transmitted to the reading center. Measurements were performed over bidimensional mode images locally and at the reading center. A subsample (n=68) was also measured by a second reader at the reading center.

Results: Among 124 echocardiograms, 5 (4%) were considered not measurable. Among the 119 remaining, 72 (61%) were women, mean age was 50.2 ± 7.0 years and 2 were diagnosed with myocardopathy. Images were considered to be optimal/good quality by the acquisition center on 115 (96.6%) and by the reading center on 110 (92.4%). There was no significant difference between online and offline measurements (1.29g, CI 95% -3.60 – 6.19) and intraclass correlation coefficient (ICC) between them was 0.79 (CI 95% 0.71 – 0.85). Regarding images read by two readers at the reading center, mean LVM difference was -10.50g (CI 95% -16.40 – -4.60) and the ICC was 0.86 (CI 95% 0.78 – 0.91).

Conclusion: Since there was no significant difference between online and offline LVM measurements and the ICC between them were close to that observed between different measurements performed at the reading center, offline measurements were considered reliable.

Introdução

A hipertrofia ventricular esquerda tem sido incorporada à prática clínica como um marcador de doença, uma vez que constitui fator de risco independente para morbi-mortalidade cardiovascular. Isso foi demonstrado na coorte de Framingham, onde a mortalidade geral foi estimada como sendo 50% maior (RR=1,5; IC 95% 1,2 – 1,8) a cada aumento de 50g/m da massa ventricular esquerda (MVE) dividida pela altura, em homens, e 100% maior (RR=2,0; IC 95% 1,4 – 2,8) em mulheres (Levy et al, 1990).

A fórmula proposta pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (Gottdiener et al, 2004) para estimar a MVE foi validada por necropsia ($r=0,90$, $p<0,001$) e tem sido utilizada mundialmente: “ $MVE = 0,8 \times [1,04 (DVID + EPPD + ESIVD)^3 - (DVID)^3] + 0,6g$ ” (onde MVE: massa ventricular esquerda; DVID: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; EPPD: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole; ESIVD: espessura do septo interventricular na diástole). Como pode ser observado pelo cálculo, cabe salientar a importância da garantia e controle de qualidade na realização dessas medidas ecocardiográficas, uma vez que potenciais erros são elevados ao cubo na estimativa da MVE.

Ainda que seja o procedimento não-invasivo de menor custo, dentre novas tecnologias ainda pouco acessíveis, o ecocardiograma tem sido menos usado em estudos epidemiológicos internacionais. Dificuldades de se obter imagens de boa qualidade para a totalidade dos indivíduos e importante variabilidade entre medidas repetidas foram relatadas em estudos anteriores (Gottdiener et al, 1995; de Simone et al, 1999; Skelton et al, 2003) e podem ter contribuído para a restrição de seu uso.

Para viabilizar medidas mais precisas e acuradas, a Sociedade Americana de Ecocardiografia defende a leitura centralizada em estudos multicêntricos (Douglas et al, 2009), uma vez que foi demonstrado que medidas ecocardiográficas realizadas localmente tem um impacto prognóstico menor que aquelas realizadas em um laboratório central (Hole et al, 2002).

Os avanços tecnológicos na transmissão de imagens contribuem para um maior potencial à leitura centralizada de ecocardiogramas. Em estudos anteriores, os exames foram realizados no modo M, gravados em VHS e transmitidos por correio. No Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA), seguindo recomendações internacionais vigentes (Douglas et al, 2009), 3 ciclos cardíacos foram gravados digitalmente e transmitidos ao Centro de Leitura para realização de medidas no modo bidimensional. Desconhecemos estudos avaliando a variabilidade na leitura com imagens transmitidas dessa maneira.

Assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar a reprodutibilidade da estimativa da MVE e das medidas ecocardiográficas a partir das quais a MVE é calculada, comparando valores obtidos localmente (nos centros de aquisição – *online*) com aqueles obtidos no Centro de Leitura (*offline*) do ELSA, e também entre medidas realizadas em duplicata, por diferentes leitores, no Centro de Leitura.

Método

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) é uma investigação prospectiva multicêntrica de aproximadamente 15 mil participantes voluntários, funcionários de instituições públicas de ensino superior e pesquisa, com idades entre 35 e 75 anos, que tem por objetivo investigar aspectos epidemiológicos, clínicos e

moleculares de doenças crônicas não-transmissíveis, principalmente as cardiovasculares e o diabetes tipo 2. O período da coleta de dados da linha de base ocorreu de agosto de 2008 a dezembro de 2010. Aproximadamente 10 mil participantes foram submetidos a um exame de ecocardiografia como parte da linha de base. Prioridade foi dada àqueles pertencentes à amostra aleatória da coorte (cerca de 1.500) e indivíduos com idade superior a 55 anos. Demais participantes realizaram o exame conforme a disponibilidade de ecocardiografistas. O protocolo do ELSA foi aprovado por comitês de ética das instituições envolvidas e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram selecionados 124 indivíduos, sendo aproximadamente 20 indivíduos em cada um dos 6 centros de investigação do estudo ELSA. Cada centro incluiu consecutivamente seus participantes, seguindo o agendamento local, dentro do período de julho e novembro de 2009.

Os exames foram realizados no modo bidimensional por ecocardiografistas nos centros de investigação, seguindo protocolo padronizado do ELSA, de acordo com os métodos recomendados pelas sociedades européia e norte-americana de ecocardiografia (Lang RM et al, 2006; Douglas et al, 2009). Seqüências de 3 batimentos cardíacos consecutivos, em cada janela ecocardiográfica, que melhor representassem os achados existentes, foram selecionadas e salvas em arquivos digitais (DICOM). Posteriormente, os arquivos foram enviados para o centro de leitura, juntamente com um formulário preenchido com as impressões subjetivas globais e medidas realizadas no momento da aquisição. No centro de leitura, as seqüências de imagens foram revisadas em uma estação de trabalho DICOM e mensurações foram realizadas por outro ecocardiografista (leitor) cego para a leitura

anterior, assim como foi realizada uma segunda avaliação subjetiva (qualitativa), similar à realizada no centro de investigação. Uma amostra desses exames (n=68) foi também lida novamente por um segundo leitor, também cego para a avaliação inicial.

As diferenças entre as medidas ecocardiográficas foram descritas em gráficos de Bland-Altman e testadas em análise de variância. A variabilidade das medidas foi descrita utilizando o coeficiente de correlação intraclassa, também conhecido como coeficiente de confiabilidade (*reliability coefficient*), calculado a partir dos componentes de variância estimados em modelo que considerava como fixo o efeito de centro de leitura vs. centros de aquisição e como aleatório o efeito dos indivíduos sobre os quais as medidas foram realizadas.

Resultados

Dos 124 exames selecionados, 5 foram considerados não mensuráveis (4%). Dos 119 indivíduos incluídos, 72 (61%) eram do sexo feminino, a idade média era $50,2 \pm 7,0$ anos (mínimo e máximo: 35 e 68 anos, respectivamente), a altura média $1,64 \pm 0,09$ m (mínimo e máximo: 1,44m e 1,83m, respectivamente) e o índice de massa corporal médio era $26,6 \pm 4,0$ Kg/m² (mínimo e máximo: 19,2 e 36,9Kg/m², respectivamente). Ainda, 54 (45,3%) indivíduos foram classificados como brancos, 32 (26,9%) como pardos, 31 (26,1%) pretos e 2 (1,7%) amarelos. Apenas 2 indivíduos tinham diagnóstico de miocardiopatia.

As subseções a seguir apresentam os achados para a MVE e medidas das quais é derivada. Outras medidas ecocardiográficas também aferidas estão apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

Qualidade das Imagens

As imagens paraesternais longitudinais foram consideradas ótimas/boas pelos centros de aquisição em 115 (96,6%) dos exames e pelo centro de leitura em 110 (92,4%). Observou-se concordância em 106 (89,1%) das avaliações de qualidade.

Diferenças de Medidas Ecocardiográficas da MVE entre Centros de Aquisição e Centro de Leitura

As medidas realizadas no centro de aquisição e no centro de leitura, em relação ao diâmetro ventricular esquerdo, a espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo interventricular, encontram-se descritas na Tabela 2. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias das medidas obtidas *online* e *offline* ($p > 0,05$).

A Figura 1 descreve, através de gráficos de Bland-Altman, a diferença entre os valores obtidos nos centros de aquisição e no centro de leitura em função do valor médio das duas aferições. Discrepâncias de até 1,1cm foram observadas nas medidas do diâmetro do ventrículo esquerdo, sendo que em 95% da amostra foram menores que 0,7cm. As medidas da parede posterior do ventrículo esquerdo apresentaram diferenças de até 0,4cm e, em 95% da amostra, as diferenças não foram maiores que 0,3cm. As medidas do septo interventricular apresentaram diferenças de até 0,4cm e, em 95% da amostra, as diferenças não foram maiores que 0,3cm. A MVE, calculada a partir dessas 3 variáveis, apresentou discrepâncias de até 115g entre as duas medidas, mas, em 95% da amostra, a diferença não ultrapassou 54g. Não observamos

tendências de associação entre a magnitude da diferença e a amplitude dos valores destas variáveis (Figura 1).

Excluindo imagens que o centro de leitura julgou como de qualidade regular (n=9), os resultados permaneceram bastante similares em relação às diferenças médias das medidas *online* e *offline* do diâmetro ventricular esquerdo (0,07cm, IC 95% 0,01 – 0,13), da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (-0,02cm, IC 95% -0,05 – 0,01), do septo interventricular (0 cm, IC 95% -0,03 – 0,04) e da estimativa da MVE (2,27g, IC 95% -2,77 – 7,31). Os resultados também permaneceram bastante similares, após a exclusão, em relação ao CCI (0,80 para diâmetro VE, 0,48 para espessura da parede posterior do VE, 0,52 para septo interventricular e 0,80 para MVE).

Diferenças de Medidas Ecocardiográficas da MVE entre Dois Avaliadores do Centro de Leitura

As medidas realizadas por diferentes avaliadores no centro de leitura encontram-se descritas na Tabela 2. Embora diferenças estatisticamente significativas tenham sido encontradas em relação à espessura da parede posterior do VE, do septo interventricular e, conseqüentemente, da massa VE, a magnitude dessas diferenças foi relativamente pequena do ponto de vista clínico. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao diâmetro VE.

A Figura 2 descreve, através de gráficos de Bland-Altman, a diferença entre os valores obtidos nas duas leituras em função de seu valor médio. Discrepâncias de até 0,8cm foram observadas nas medidas do diâmetro do ventrículo esquerdo, sendo que em 95% da amostra foram menores que 0,5cm. As medidas da parede posterior

do ventrículo esquerdo apresentaram diferenças de até 0,6cm e em 95% da amostra não foram maiores que 0,4cm. As medidas do septo interventricular apresentaram diferenças de até 0,3cm e em 95% da amostra não foram maiores que 0,3cm. A MVE, calculada a partir dessas 3 variáveis, apresentou discrepâncias de até 90g entre as duas medidas, mas, em 95% da amostra, a diferença não ultrapassou 58g. Não observamos tendências de associação entre a magnitude da diferença e a amplitude dos valores destas variáveis (Figura 2).

Excluindo imagens que o centro de leitura julgou como de qualidade regular (n=8), os resultados permaneceram bastante similares em relação às diferenças médias entre as duas leituras *offline* do diâmetro ventricular esquerdo (0,04cm, IC 95% -0,02 – 0,10), da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (-0,08cm, IC 95% -0,11 – -0,04), do septo interventricular (-0,07 cm, IC 95% -0,10 – -0,04) e da estimativa da MVE (-13,2g, IC 95% -18,5 – -7,96). Os resultados também permaneceram bastante similares, após a exclusão, em relação ao CCI (0,89 para diâmetro VE, 0,57 para espessura da parede posterior do VE, 0,79 para septo interventricular e 0,90 para MVE).

Discussão

No presente estudo, que incluiu indivíduos de meia idade majoritariamente saudáveis e no qual imagens ecocardiográficas foram geradas e transmitidas digitalmente para leitura no modo bidimensional, menos de 5% dos exames foram considerados não-mensuráveis. Em estudos prévios, cujos ecocardiogramas foram gravados em VHS e mensurados no modo monodimensional, em indivíduos com faixa etária bastante similar a aqui estudada e também majoritariamente sadia, as

imagens foram consideradas não-mensuráveis para uma parcela maior da população estudada. No estudo de Framingham, apenas 28% dos ecocardiogramas realizados durante os primeiros 5 meses de estudo foram considerados aceitáveis, evoluindo para um percentual de aceitabilidade de 74 a 81% em 2 anos (Savage et al, 1987). No *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC), mesmo que o ecocardiograma tenha sido adquirido em somente um dos centros do estudo, somente 70% dos exames foram considerados adequados para estimar de forma válida a MVE (Skelton et al, 2003; Burchfiel et al, 2005).

Ainda que o centro de leitura tenha sido aparentemente mais exigente na avaliação da qualidade das imagens (sendo 92% consideradas ótimas/boas vs. 97% nos centros de aquisição), as médias das medidas obtidas *online* e *offline* foram semelhantes entre si, sendo a diferença entre elas praticamente nula. O coeficiente de correlação intraclass, também utilizado na avaliação de reprodutibilidade, foi considerado satisfatório para as estimativas da MVE realizadas nos centros de aquisição e no centro de leitura (CCI=0,79). No entanto, ainda que para maioria dos exames a diferença das estimativas *online* e *offline* da MVE não tenha ultrapassado 50g, discrepâncias maiores foram encontradas para alguns indivíduos. Em um estudo que fez uma comparação semelhante em 274 indivíduos hipertensos (Gosse et al, 1998), o coeficiente de correlação intraclass não foi reportado entre medidas realizadas nos centros de aquisição vs. centro de leitura, mas a correlação de Pearson foi de 0,76 e a diferença média de $8 \pm 20\text{g}$ ($p < 0,001$), de modo que discrepâncias tão grandes quanto às nossas parecem ter acontecido para maior parte dos indivíduos.

Em relação à reprodutibilidade de medidas realizadas no centro de leitura por diferentes avaliadores, embora diferença estatisticamente significativa tenha sido

encontrada entre as médias da estimativa da MVE (-10,50g, IC 95% -16,40 – -4,60), a magnitude dessa diferença foi relativamente pequena do ponto de vista clínico e o CCI entre as duas estimativas foi bastante satisfatório (ICC=0,86). Como observado na comparação entre medidas *online* e *offline*, a diferença entre as duas medidas *offline* não ultrapassou cerca de 50g para maioria dos indivíduos, chegando a um máximo de 90g. No estudo relatado anteriormente (Gosse et al, 1998), a concordância dentre os membros do centro de leitura foi calculada em somente 10 ecocardiogramas de alta qualidade avaliados repetidamente, sendo neste caso considerada muito boa (CCI= 0,96 a 0,99, dependendo dos avaliadores).

Para as demais medidas ecocardiográficas aferidas, também foram observadas pequenas diferenças entre os avaliadores, sendo as estimativas de reprodutibilidade um pouco melhores quando ambas aferições foram realizadas no centro de leitura, condizendo, de modo geral, com os mesmos padrões de resultados achados para a MVE.

O presente estudo possui limitações. Um primeiro aspecto é que, embora acreditemos que dificuldades de manter a padronização de leituras na aquisição, nos diferentes centros, justifique um menor coeficiente de correlação intra-classe entre medidas *online* vs. *offline* (comparado ao coeficiente obtido entre medidas repetidas *offline*), não podemos atribuir, com certeza, os resultados a esse motivo. Não podemos garantir que, de fato, medidas repetidas no centro de leitura tenham maior reprodutibilidade que aquelas realizadas em um mesmo centro de aquisição. Em um segundo aspecto, é possível que o julgamento da qualidade das imagens tenha sido muito permissivo. Talvez tenhamos incluído mais imagens de difícil mensuração que outros estudos e, assim, os benefícios tecnológicos podem não ter sido suficientes

para compensar as dificuldades de mensuração da MVE inerentes ao ecocardiograma (como em indivíduos com falsos tendões (Kenchiah et al, 2009), que possam não ter sido adequadamente identificados nas imagens gravadas), favorecendo resultados não melhores que estudos anteriores. Em um terceiro aspecto, a demonstração de uma curva de aprendizagem observada no estudo de Framingham (Savage et al, 1987), e a possibilidade de desvios sistemáticos (*drifts*) temporais evidencia a necessidade de protocolos de controle de qualidade permanentes no ELSA, além do período de aquisição. Estes resultados obtidos com dados de uma fase inicial do estudo favoreceu a implementação de controles adicionais na leitura, efetivos para a grande maioria dos indivíduos que foram incluídos e lidos posteriormente aos aqui relatados.

Em suma, o presente estudo permite concluir que não há prejuízos nas medidas ecocardiográficas ao se optar por leituras centralizadas (*offline*), ao invés de leituras realizadas localmente, no momento da aquisição (*online*). A diferença média na estimativa da MVE medida *offline* vs. *online* foi praticamente nula, não superando aquela observada entre medidas realizadas em duplicata por diferentes avaliadores no Centro de Leitura. Apesar da variabilidade interobservador observada nesse estudo com as tecnologias vigentes, que foi bastante similar à encontrada na literatura em estudos anteriores, mas aqui sem excluir grande percentual das imagens, espera-se que as medidas ecocardiográficas possam servir para melhor entendimento da cardiopatia subclínica e sobre a ocorrência de eventos futuros, no ELSA e em outros estudos.

Referências

- Burchfiel CM, Skelton TN, Andrew ME, Garrison RJ, Arnett DK, Jones DW, et al. Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2005; 112:819-27.
- de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-mode Echocardiographic Studies. *J Hypertens* 1999; 17(12 Pt 2):1955-63.
- Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, Duckworth S, Gardin JM, Jaber WA, Morehead AJ, Oh JK, Picard MH, Solomon SD, Wei K, Weissman NJ; American Society of Echocardiography Standards; American College of Cardiology Foundation. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(7):755-65.
- Gjørup T. The kappa coefficient and the prevalence of a diagnosis. *Methods Inf Med* 1988, 27(4):184-6.
- Gosse P, Guez D, Gueret P, Dubourg O, Beauchet A, de Cordoue A, et al. Centralized echocardiogram quality control in a multicenter study of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(4):531-5.

- Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(10):1086-119.
- Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS, Chase GA. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(2):424-30.
- Hole T, Otterstad JE, St John Sutton M, Froland G, Holme I, Skjaerpe T. Differences between echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function by local investigators and a core laboratory in a 2-year follow-up study of patients with an acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3(4):263-70.
- Kenchaiah S, Benjamin EJ, Evans JC, Aragam J, Vasan RS. Epidemiology of left ventricular false tendons: clinical correlates in the Framingham Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(6):739-45.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322(22):1561-6.

Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Anderson SJ, Feinleib M, Castelli WP.
Considerations in the use of echocardiography in epidemiology. The
Framingham Study. Hypertension 1987; 9(2 Pt 2):II40-4.

Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, et
al. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the
Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study.
Echocardiography 2003; 20(2):111-20.

Tabela 1. Medidas ecocardiográficas aferidas nos centros de aquisição e de leitura, e respectivas medidas de reprodutibilidade

Medida	n	Valores		Medida de Reprodutibilidade	
		Centro de Aquisição	Centro de Leitura	Diferença Média (IC 95%)	CCI (IC 95%)
Modo Bidimensional					
<i>Raiz da aorta (cm)</i>	117	3,00 ± 0,45	2,98 ± 0,38	0,02 (-0,03 – 0,08)	0,75 (0,66 – 0,82)
<i>Diâmetro AE (cm)</i>	118	3,40 ± 0,54	3,50 ± 0,46	-0,10 (-0,18 – -0,02)	0,63 (0,51 – 0,73)
<i>Espessura do septo IV (cm)</i>	119	0,88 ± 0,17	0,87 ± 0,17	0,00 (-0,03 – 0,03)	0,56 (0,42 – 0,67)
<i>Espessura da parede posterior do VE (cm)</i>	119	0,84 ± 0,16	0,86 ± 0,15	-0,02 (-0,05 – 0,01)	0,56 (0,43 – 0,68)
<i>Diâmetro VE na diástole (cm)</i>	119	4,58 ± 0,50	4,52 ± 0,47	0,06 (0,00 – 0,11)	0,79 (0,71 – 0,85)
<i>Diâmetro VE na sístole (cm)</i>	118	2,92 ± 0,46	2,82 ± 0,43	0,10 (0,03 – 0,17)	0,67 (0,55 – 0,76)
<i>Massa VE</i>	119	131,29 ± 42,98	129,99 ± 40,79	1,29 (-3,60 – 6,19)	0,79 (0,72 – 0,86)
<i>Área AE (cm²)</i>	101	16,33 ± 3,85	16,63 ± 3,68	-0,30 (-0,97 – 0,37)	0,59 (0,45 – 0,71)
<i>Fração de ejeção VE</i>	118	65,08 ± 10,87	67,31 ± 8,95	-2,22 (-4,29 – -0,16)	0,35 (0,19 – 0,50)
Modo M					
<i>Raiz da aorta (cm)</i>	100	2,99 ± 0,40	2,98 ± 0,42	0,01 (-0,03 – 0,05)	0,89 (0,84 – 0,92)
<i>Diâmetro AE (cm)</i>	100	3,55 ± 0,46	3,68 ± 0,46	-0,13 (-0,18 – -0,08)	0,86 (0,80 – 0,90)
<i>Espessura do septo IV (cm)</i>	86	0,88 ± 0,18	0,87 ± 0,19	0,01 (-0,02 – 0,04)	0,67 (0,53 – 0,77)
<i>Espessura da parede posterior do VE (cm)</i>	86	0,84 ± 0,16	0,85 ± 0,17	-0,01 (-0,04 – 0,02)	0,60 (0,44 – 0,72)
<i>Diâmetro VE na diástole (cm)</i>	86	4,72 ± 0,57	4,71 ± 0,56	0,01 (-0,04 – 0,06)	0,92 (0,88 – 0,95)
<i>Diâmetro VE na sístole (cm)</i>	86	2,85 ± 0,54	2,82 ± 0,58	0,03 (-0,02 – 0,08)	0,92 (0,88 – 0,95)
<i>Massa VE</i>	86	139,52 ± 55,18	138,87 ± 53,05	0,66 (-4,89 – 6,20)	0,89 (0,83 – 0,92)
<i>Fração de ejeção VE</i>	86	69,98 ± 7,62	70,33 ± 9,18	-0,35 (-1,59 – 0,89)	0,77 (0,66 – 0,84)
Doppler Mitral					
<i>Onda E</i>	119	0,72 ± 0,17	0,72 ± 0,15	0,01 (-0,01 – 0,02)	0,88 (0,83 – 0,92)
<i>Tempo de desaceleração</i>	117	217,50 ± 45,55	226,35 ± 42,31	-8,86 (-16,22 – -1,49)	0,58 (0,45 – 0,69)
<i>Onda A</i>	119	0,59 ± 0,16	0,60 ± 0,15	-0,01 (-0,02 – 0,01)	0,90 (0,86 – 0,93)
<i>Relação E/A</i>	119	1,30 ± 0,45	1,26 ± 0,41	0,04 (0,01 – 0,07)	0,93 (0,90 – 0,95)
TDI Septal					
<i>Velocidade S</i>	111	7,56 ± 1,34	7,49 ± 1,14	0,07 (-0,13 – 0,26)	0,65 (0,52 – 0,74)
<i>Velocidade E</i>	112	9,86 ± 2,74	9,92 ± 2,61	-0,06 (-0,34 – 0,23)	0,84 (0,78 – 0,89)
<i>Velocidade A</i>	113	9,71 ± 2,36	9,63 ± 1,74	0,07 (-0,28 – 0,43)	0,57 (0,43 – 0,68)
TDI Lateral					
<i>Velocidade S</i>	111	8,38 ± 2,06	8,35 ± 1,82	0,03 (-0,31 – 0,37)	0,57 (0,43 – 0,68)
<i>Velocidade E</i>	113	11,98 ± 2,63	11,97 ± 2,55	0,01 (-0,23 – 0,26)	0,87 (0,82 – 0,91)
<i>Velocidade A</i>	113	9,14 ± 2,57	9,23 ± 2,51	-0,09 (-0,25 – 0,06)	0,95 (0,92 – 0,96)

CCI: coeficiente de correlação intraclasse; VE: ventrículo esquerdo; Diferença: valor obtido no centro de leitura - valor obtido no centro de aquisição.

Tabela 2. Medidas ecocardiográficas aferidas no centro de leitura, repetidas em momentos diferentes por diferentes observadores

Medida	n	Valores		Medida de Reprodutibilidade	
		Centro de Aquisição	Centro de Leitura	Diferença Média (IC 95%)	CCI (IC 95%)
Modo Bidimensional					
<i>Raiz da aorta (cm)</i>	63	3,02 ± 0,37	3,02 ± 0,37	0,00 (-0,07 – 0,07)	0,74 (0,61 – 0,84)
<i>Diâmetro AE (cm)</i>	66	3,58 ± 0,43	3,63 ± 0,43	-0,05 (-0,11 – 0,01)	0,84 (0,75 – 0,90)
<i>Espessura do septo IV (cm)</i>	66	0,87 ± 0,19	0,94 ± 0,18	-0,07 (-0,09 – -0,04)	0,84 (0,75 – 0,90)
<i>Espessura da parede posterior do VE (cm)</i>	66	0,87 ± 0,17	0,93 ± 0,15	-0,06 (-0,10 – -0,02)	0,53 (0,33 – 0,68)
<i>Diâmetro VE na diástole (cm)</i>	66	4,60 ± 0,47	4,55 ± 0,50	0,05 (-0,01 – 0,11)	0,88 (0,82 – 0,93)
<i>Diâmetro VE na sístole (cm)</i>	66	2,85 ± 0,50	2,90 ± 0,52	-0,05 (-0,10 – 0,00)	0,92 (0,86 – 0,95)
<i>Massa VE</i>	66	134,80 ± 46,22	145,30 ± 43,66	-10,50 (-16,40 – -4,60)	0,86 (0,78 – 0,91)
<i>Área AE (cm²)</i>	59	16,80 ± 4,03	18,07 ± 3,19	-1,27 (-1,94 – -0,60)	0,75 (0,61 – 0,84)
<i>Fração de ejeção VE</i>	66	68,04 ± 8,97	65,79 ± 9,44	2,25 (0,76 – 3,75)	0,78 (0,67 – 0,86)
Modo M					
<i>Raiz da aorta (cm)</i>	57	3,00 ± 0,40	2,98 ± 0,40	0,02 (-0,03 – 0,07)	0,88 (0,80 – 0,93)
<i>Diâmetro AE (cm)</i>	57	3,73 ± 0,47	3,77 ± 0,47	-0,04 (-0,10 – 0,01)	0,89 (0,83 – 0,94)
<i>Espessura do septo IV (cm)</i>	35	0,86 ± 0,14	1,04 ± 0,18	-0,18 (-0,24 – -0,13)	0,54 (0,26 – 0,74)
<i>Espessura da parede posterior do VE (cm)</i>	35	0,83 ± 0,16	1,01 ± 0,19	-0,18 (-0,22 – -0,13)	0,74 (0,55 – 0,70)
<i>Diâmetro VE na diástole (cm)</i>	35	4,90 ± 0,60	4,79 ± 0,63	0,11 (0,03 – 0,18)	0,93 (0,87 – 0,97)
<i>Diâmetro VE na sístole (cm)</i>	35	2,99 ± 0,77	3,12 ± 0,65	-0,13 (-0,22 – -0,04)	0,88 (0,88 – 0,97)
<i>Massa VE</i>	35	143,42 ± 41,58	178,04 ± 47,58	-34,61 (-42,89 – -26,34)	0,86 (0,73 – 0,92)
<i>Fração de ejeção VE</i>	35	68,81 ± 11,93	63,92 ± 9,26	4,89 (2,20 – 7,58)	0,73 (0,53 – 0,86)
Doppler Mitral					
<i>Onda E</i>	66	0,72 ± 0,15	0,72 ± 0,16	0,00 (-0,02 – 0,02)	0,91 (0,86 – 0,94)
<i>Tempo de desaceleração</i>	66	222,59 ± 44,18	214,03 ± 35,73	8,56 (0,42 – 16,69)	0,66 (0,50 – 0,78)
<i>Onda A</i>	66	0,58 ± 0,15	0,58 ± 0,15	0,01 (-0,01 – 0,02)	0,92 (0,87 – 0,95)
<i>Relação E/A</i>	66	1,31 ± 0,41	1,32 ± 0,42	-0,02 (-0,03 – 0,00)	0,99 (0,98 – 0,99)
TDI Septal					
<i>Velocidade S</i>	64	7,69 ± 1,13	7,74 ± 1,18	-0,06 (-0,31 – 0,19)	0,62 (0,45 – 0,75)
<i>Velocidade E</i>	64	10,09 ± 2,49	9,70 ± 2,54	0,39 (0,03 – 0,76)	0,83 (0,74 – 0,89)
<i>Velocidade A</i>	64	9,49 ± 1,61	9,33 ± 1,55	0,16 (0,00 – 0,31)	0,92 (0,88 – 0,95)
TDI Lateral					
<i>Velocidade S</i>	64	8,50 ± 1,74	9,11 ± 1,83	-0,61 (-1,01 – -0,20)	0,59 (0,40 – 0,73)
<i>Velocidade E</i>	64	12,41 ± 2,36	12,36 ± 2,36	0,05 (-0,16 – 0,27)	0,93 (0,89 – 0,96)
<i>Velocidade A</i>	63	9,42 ± 2,37	9,22 ± 2,18	0,20 (0,00 – 0,40)	0,94 (0,90 – 0,96)

CCI: coeficiente de correlação intraclasse; VE: ventrículo esquerdo; Diferença: valor obtido no centro de leitura - valor obtido no centro de aquisição.

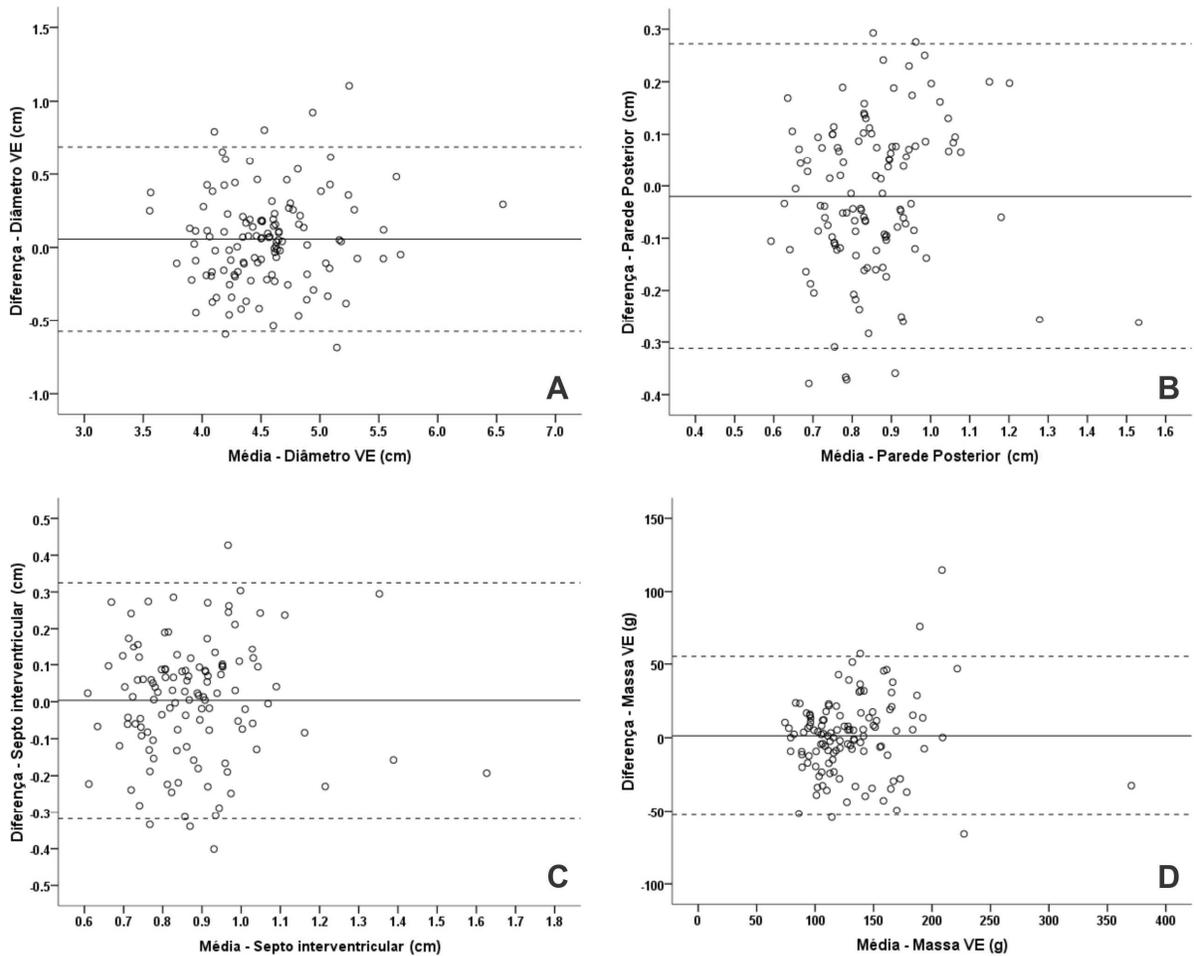


Figura 1. Diferenças entre medidas das quais a MVE é estimada, realizadas a partir de imagens obtidas no modo bidimensional nos centros de aquisição e no centro de leitura (eixo y) vs média das duas medidas (eixo x); A: diâmetro ventricular esquerdo; B: espessura da parede posterior; C: espessura do septo interventricular; D: massa ventricular esquerda. A linha sólida indica a diferença média entre as duas medidas e as linhas tracejadas média ± 2 desvios padrão.

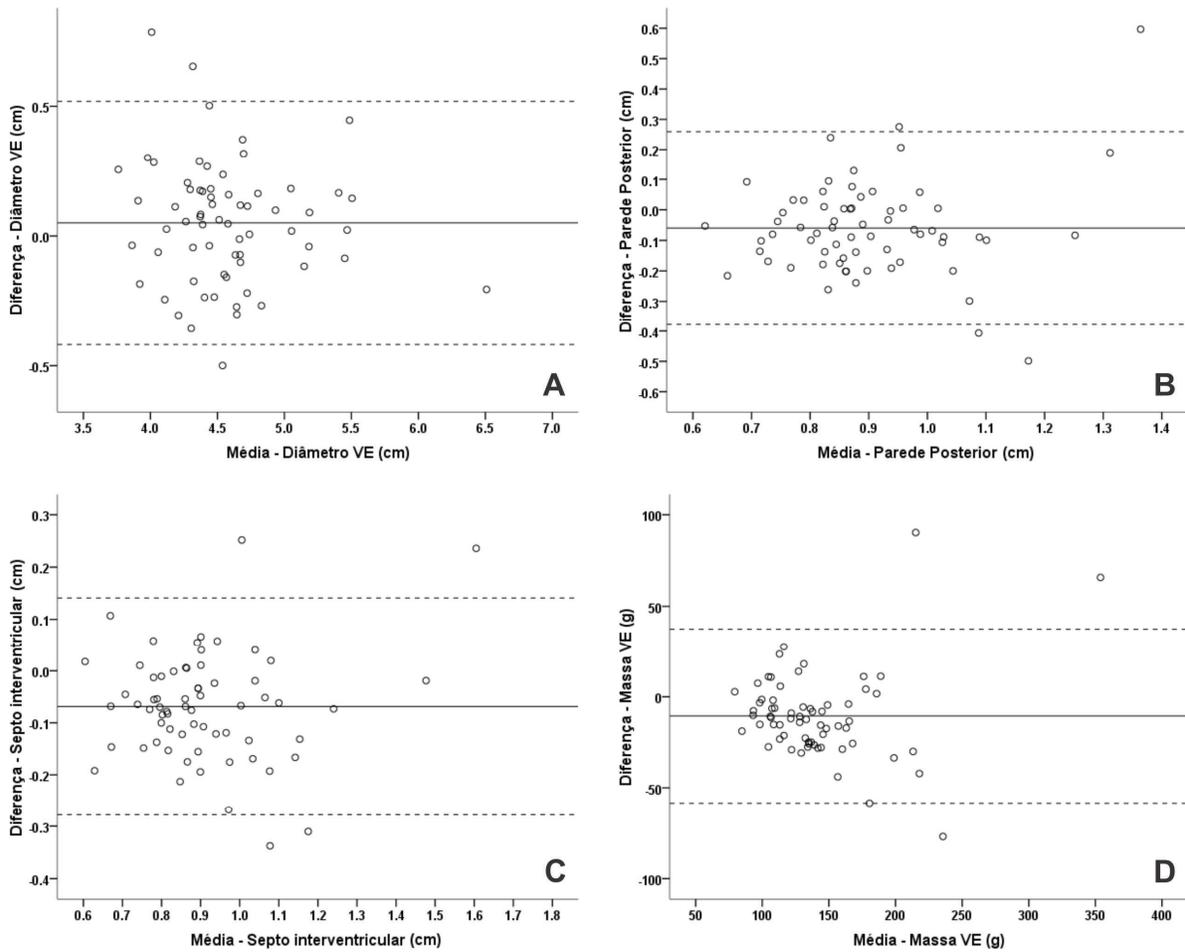


Figura 2. Diferenças entre duas medidas das quais a MVE é estimada,, realizadas por avaliadores diferentes no centro de leitura (eixo y), a partir de imagens obtidas no modo bidimensional, vs média das duas medidas (eixo x); A: diâmetro ventricular esquerdo; B: espessura da parede posterior; C: espessura do septo interventricular; D: massa ventricular esquerda. A linha sólida indica a diferença média entre as duas medidas e as linhas tracejadas média ± 2 desvios padrão.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O controle de qualidade é um dos aspectos mais importantes de qualquer estudo, uma vez que a integridade das conclusões dele derivadas são determinadas pela qualidade dos dados coletados.

Apesar de o ecocardiograma ser um método diagnóstico bem estabelecido para avaliar função e estruturas cardíacas, a complexidade de sua aquisição, a qualidade por vezes marginal das imagens e o processo de leitura tornam a técnica suscetível a importante variabilidade na execução de medidas. Aferições acuradas e reprodutíveis são cruciais para o sucesso deste método em estudos populacionais. Nesse sentido, deve-se dar importância especial para atividades de controle de qualidade e ao relato da confiabilidade das medidas obtidas.

Apesar da variabilidade interobservador aqui documentada com as tecnologias vigentes, que foi bastante similar à encontrada na literatura em estudos anteriores, mas aqui sem excluir grande percentual das imagens, espera-se que as medidas ecocardiográficas possam servir como importante fonte de dados sobre cardiopatia subclínica no ELSA e em outros estudos.

ANEXO – Projeto de Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



PROJETO DE PESQUISA

**Reprodutibilidade de medidas ecocardiográficas da massa ventricular esquerda
no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto, ELSA-Brasil**

Alexandre Pereira Tognon
Orientador: Prof. Dr. Bruce Duncan

Porto Alegre, 15 de novembro de 2008.

Revisão da Literatura

Relevância Clínica

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) tem sido incorporada à prática clínica como um marcador de doença, uma vez que constitui-se em fator de risco independente para morbi-mortalidade cardiovascular. A mortalidade por qualquer causa foi 1,5 (1,2 – 1,8) vezes maior para cada aumento de 50gm da massa ventricular esquerda (MVE) corrigida para altura em homens e 2,0 (1,4 – 2,8) em mulheres entre 3220 pacientes livres de doença cardiovascular aparente seguidos por 4 anos na coorte de Framingham [1]. Entre 758 pacientes submetidos ao cateterismo cardíaco e ao ecocardiograma e seguidos por 4 anos, a maioria negros e hipertensos, o risco relativo para mortalidade por qualquer causa em pacientes com HVE comparados com aqueles sem HVE foi 2,1 (1,2 – 3,7) maior entre os coronariopatas e 4,1 (1,8 – 9,7) entre os sem doença arterial coronariana (DAC) [2]. Em 280 pacientes hipertensos sem doença cardiovascular, a mortalidade por qualquer causa foi 8 vezes maior entre os pacientes com HVE (16% VS 2%, $p = 0,001$) em comparação com aqueles sem HVE[3]. Uma revisão sistemática de 20 estudos incluindo 48.545 pacientes evidenciou um risco para morbidade cardiovascular associado à HVE entre 1,5 e 3,5, sugerindo um prognóstico mais adverso entre as mulheres [4].

Assim como a morbi-mortalidade, a prevalência de HVE varia conforme seu critério de classificação, a população estudada e suas características clínicas. Entre homens e mulheres da coorte de Framingham [1] a prevalência de HVE foi de 16% e 21% respectivamente, sendo de 44% entre hipertensos não complicados [5] e chegando a 74% entre pacientes em programa de diálise [6].

Cálculo da massa ventricular esquerda

Várias metodologias têm sido empregadas para estimar a massa ventricular esquerda (MVE) mas, de forma geral, é calculada como a diferença entre o volume delimitado pelo epicárdio e o volume da câmara ventricular esquerda multiplicado por uma estimativa da densidade miocárdica [7].

A American Society of Echocardiography (ASE) recomenda que, em ensaios clínicos [8] avaliando indivíduos sem grande dilatação ou distorções da geometria VE, a MVE seja medida utilizando-se um modelo de elipse alongada em revolução, a partir de dimensões lineares do septo interventricular, da cavidade VE e da parede posterior do VE no seu eixo menor, identificado como o maior diâmetro perpendicular ao septo e à parede posterior. Essas medidas podem ser obtidas tanto através do modo M quanto do modo bidimensional. O modo bidimensional demonstra mais claramente a forma do ventrículo e permite a identificação de anomalias regionais da contração ventricular. O modo M, por sua vez, proporciona uma melhor definição da borda endocárdica, desde que se observe o adequado posicionamento do transdutor. A fórmula proposta pela ASE para cálculo da massa ventricular esquerda “ $MVE = 0,8 \times [1,04 (DVID + EPPD + ESIVD)^3 - (DVID)^3] + 0,6g$ ”, apesar de elevar ao cubo potenciais erros, foi bem validada por necropsia ($r=0,90$, $p < 0,001$), além de ter tido sua reprodutibilidade avaliada em diferentes estudos. Nessa fórmula, MVE: massa ventricular esquerda; DVID: diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; EPPD: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole; ESIVD: espessura do septo interventricular na diástole.

Reprodutibilidade

Se, por um lado, o papel da MVE como preditora de eventos cardiovasculares parece ser inequívoco, por outro a capacidade do ecocardiograma monitorar alterações da MVE esquerda em um mesmo paciente ainda necessita ser melhor avaliada, devido à variabilidade do método. Além disso, os estudos que avaliaram a reprodutibilidade da medida da MVE pelo ecocardiograma consideraram essa variável de diferentes formas.

Em um hospital nigeriano, 20 pacientes foram aleatoriamente selecionados entre aqueles submetidos ao ecocardiograma e tiveram seus exames repetidos em 7 dias [9]. As medidas foram obtidas e analisadas por um único ecocardiografista. Os homens representavam 55% da amostra e 16 (80%) pacientes tinham cardiopatia hipertensiva como motivo para indicação do exame. O coeficiente de correlação entre o primeiro e segundo estudos variou entre 0,6 e 0,96 e os erros de aferição entre 0,05 e 0,21.

A correlação entre a MVE calculada pelos investigadores de campo e pelo comitê central de avaliação em 274 pacientes aleatoriamente selecionados entre 576 hipertensos participantes de um estudo comparando dois regimes anti-hipertensivos quanto à redução da MVE [10] foi estatisticamente significativa ($r=0,76 \pm 0,008$, $p<0,001$). Os investigadores obtiveram valores mais altos que o comitê central (diferença média $8 \pm 20g$, $p<0,001$), não havendo correlação entre a magnitude da diferença e o valor da MVE ($r=0,08 \pm 0,007$, $p=0,28$). A concordância intra e inter-observador, estimada através de coeficiente de correlação intra-classe, calculado a partir de 10 ecocardiogramas avaliados entre os membros do comitê central de avaliação foi de 0,96 e 0,99, respectivamente.

Em um estudo incluindo 261 pacientes (50% hipertensos) em 16 centros de hipertensão italianos, no qual dois traçados ecocardiográficos no modo M foram obtidos no mesmo exame e após 3 a 10 dias e interpretados por dois observadores em cada centro [11], o intervalo de concordância de 90% intra-observador foi de -28 a +22g (-17 a +11% do primeiro traçado) em dois traçados obtidos no mesmo dia e entre -30 e +35g (-18 a +18%) em medidas obtidas em dias diferentes. O intervalo de concordância de 90% inter-observadores foi de -26 a +30g (-19 a +15%) em medidas obtidas em dias diferentes. A consistência categórica da detecção repetida de HVE entre os pacientes hipertensos foi de 87%. Utilizando os dados do mesmo estudo, investigou-se a reprodutibilidade da relação MVE observada/predita[12]. O intervalo de concordância intra-observador entre os traçados 1 e 2 obtidos no mesmo dia foi de -23 a +20% e de -30 a +32% entre a média de três ciclos obtidos em dias diferentes. O intervalo de concordância de 90% inter-observadores foi de -25 a +52%. A consistência categórica da identificação repetida de MVE adequada (entre 73 e 128%) foi de 90% ($k=0,78$).

Além da massa ventricular propriamente dita, a variabilidade das medidas a partir das quais ela é calculada também tem sido avaliada. Foppa e cols [13] compararam o volume VE na diástole e a espessura do septo interventricular e da parede posterior do VE, entre outras variáveis, medidos online e offline em 40 ecocardiogramas realizados por um único médico em pacientes adultos, 60% do sexo feminino, encaminhados com diferentes indicações clínicas para realização do exame em um hospital de referência em uma capital brasileira. O coeficiente de correlação

intra-classe observado foi de 0,95 (IC 95% 0,91 – 0,98) para VED e 0,87 (IC 95% 0,75 – 0,93) para SP.

A principal limitação da medida da MVE em estudos de base populacional reside na inexistência de janela acústica adequada para sua estimativa em cerca de 25% dos pacientes [14, 15]. Com a utilização de equipamentos mais modernos e o treinamento adequado dos investigadores, acredita-se ser possível obter imagens adequadas em pelo menos 90% dos pacientes.

Medidas locais versus centralizadas

Têm-se evidenciado que medidas ecocardiográficas realizadas localmente tem um impacto prognóstico menor que aquelas realizadas em um laboratório central, sugerindo que o incremento do erro aleatório da medida seja a explicação para este fenômeno [16, 17]. Além disso, Gosse et al observaram que a MVE foi superestimada quando calculada por investigadores de campo em relação à avaliação centralizada [10].

Hole et al [17] examinaram diferenças entre dimensões, função VE e seu valor prognóstico medidas por investigadores locais e um laboratório central em um estudo multicêntrico de ecocardiogramas seriados. Neste estudo, os investigadores locais aferiram volumes sistematicamente menores, sendo a diferença média do volume diastólico final do VE de $8 \pm 1,1$ mL ($p < 0,001$) e $6 \pm 0,9$ ($p < 0,001$) nas medidas basal e em 3 meses, respectivamente. Observou-se uma relação estatisticamente significativa entre as diferenças entre medidas individuais e o nível do valor medido para todos os parâmetros basais ($p < 0,001$) e para volume diastólico final e fração de ejeção VE em 3 meses ($p < 0,05$), de forma que as diferenças entre as medidas aumentaram conforme aumentaram os valores medidos. A mesma relação foi observada em relação à variações entre medidas basais e em 3 meses ($p < 0,0001$). Quanto ao valor prognóstico, a variação entre as medidas basais e em 3 meses dos volumes sistólico e diastólico finais e da fração de ejeção do VE se associaram significativamente com a ocorrência de desfechos clínicos quando medidas pelo laboratório central ($p < 0,001$ para as 3) mas não quando pelos investigadores locais ($p = 0,27, 0,10$ e $0,10$, respectivamente). Sugere o autor que a melhor capacidade prognóstica das medidas realizadas pelo laboratório central se deva à menor

variabilidade das medidas por ele realizadas. Dessa forma, sugere-se que a utilização de um laboratório central seja crítica em estudos multicêntricos envolvendo medidas ecocardiográficas, minimizando erros e variabilidade na leitura, conseqüentemente, possibilitando redução da população em estudo e da duração do mesmo [17, 18].

Controle de qualidade

Apesar de o ecocardiograma ser um método diagnóstico bem estabelecido para avaliar função e estruturas cardíacas, medidas acuradas e reprodutíveis são cruciais para o sucesso deste método em estudos populacionais. Tais objetivos podem ser alcançados através da realização cuidadosa e interpretação consistente do ecocardiograma. Uniformidade nas definições de aquisição e leitura das imagens e padronização dos métodos de medida são necessários para minimizar a variabilidade nas medidas e para facilitar comparações entre estudos [19].

Objetivos

Objetivo geral

Avaliar a reprodutibilidade da medida de massa ventricular esquerda aferida pelo ecocardiograma em pacientes brasileiros, adultos.

Objetivos específicos

Avaliar a reprodutibilidade das medidas ecocardiográficas a partir das quais a MVE é calculada: (1) diâmetro do ventrículo esquerdo na diástole; (2) espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole; (3) espessura do septo interventricular na diástole.

Método

População em estudo

Para encontrar uma diferença mínima de 10g entre duas medidas da MVE, considerando os dados publicados por Simone et al [11], que encontrou desvio padrão da medida da MVE de 62,7g e correlação de 0,9 entre duas medidas da MVE, serão necessários 83 pares de medidas. Estima-se que uma amostra de aproximadamente 100 indivíduos será obtida pela inclusão consecutiva de todos os

exames realizados nos centros de aquisição por uma semana, no período inicial do estudo ELSA.

Medidas Ecocardiográficas

As medidas ecocardiográficas que constituem objeto de interesse do projeto serão obtidas seqüencialmente no mesmo exame.

A massa ventricular esquerda será calculada segundo o método da Sociedade Americana da Ecocardiografia, corrigido por Devereux et al:

$$Massa_{VE} = 0,8 \{ 1,04 [(DVID + EPPD + ESIVD)^3 - (DVID)^3] \} + 0,6$$

Sendo:

DVID = Diâmetro interno do ventrículo esquerdo da diástole

EPPD = Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole

ESIVD = Espessura do septo interventricular na diástole

Análise dos dados

As variáveis categóricas serão expressas como frequência absoluta e relativa e as numéricas contínuas como média e desvio padrão ou mediana (percentil₂₅ – percentil₇₅) conforme distribuírem-se de forma normal ou não.

A reprodutibilidade das medidas ecocardiográficas será avaliada através de coeficiente de correlação intra-classe, calculado através das medidas obtidas pela leitura repetida dos exames.

Implementação

Questões éticas

Serão utilizadas informações secundárias, não oferecendo riscos ou desconfortos adicionais aos participantes do estudo ELSA.

Cronograma

	2009/1	2009/2
Aquisição dos exames	X	
Leitura nos centros de aquisição	X	
Leitura no centro de leitura	X	
Análise dos resultados		X
Redação do artigo		X

Orçamento

O projeto será baseado em análise de dados coletados no estudo ELSA, com orçamento próprio. Eventuais custos adicionais serão cobertos com recursos próprios dos investigadores.

Referências

- [1] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990 May 31;322(22):1561-6.
- [2] Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1992 Nov 15;117(10):831-6.
- [3] Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991 Mar 1;114(5):345-52.
- [4] Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *American heart journal.* 2001 Mar;141(3):334-41.
- [5] Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens.* 1995 Oct;13(10):1091-5.
- [6] Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995 Jan;47(1):186-92.
- [7] Foppa M, Duncan BB, Rohde LE. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular ultrasound.* 2005;3:17.
- [8] Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Oct;17(10):1086-119.
- [9] Ogah OS, Adebajo AT, Otukoya AS, Jagusa TJ. "Echocardiography in Nigeria: use, problems, reproducibility and potentials". *Cardiovascular ultrasound.* 2006;4:13.
- [10] Gosse P, Guez D, Gueret P, Dubourg O, Beauchet A, de Cordoue A, et al. Centralized echocardiogram quality control in a multicenter study of regression of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Hypertens.* 1998 Apr;16(4):531-5.

[11] de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: the RES trial. Working Group on Heart and Hypertension of the Italian Society of Hypertension. Reliability of M-mode Echocardiographic Studies. *J Hypertens*. 1999 Dec;17(12 Pt 2):1955-63.

[12] Muiesan ML, de Simone G, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Mancina G, et al. Inappropriate left ventricular mass: Reliability and limitations of echocardiographic measurement for risk stratification and follow-up in single patients. *J Hypertens*. 2006 Nov;24(11):2293-8.

[13] Foppa M, Macari A, Tognon A, Duncan BB. Reprodutibilidade de Medidas Ecocardiográficas Realizadas Off-Line. *Rev Bras Ecocardiogr*. 1998;21(2):48.

[14] Gardin JM, Arnold A, Gottdiener JS, Wong ND, Fried LP, Klopfenstein HS, et al. Left ventricular mass in the elderly. The Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 1997 May;29(5):1095-103.

[15] Skelton TN, Andrew ME, Arnett DK, Burchfiel CM, Garrison RJ, Samdarshi TE, et al. Echocardiographic left ventricular mass in African-Americans: the Jackson cohort of the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Echocardiography*. 2003 Feb;20(2):111-20.

[16] Dart AM, Otterstad JE, Kirwan BA, Parker JD, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, et al. Predictive value of local and core laboratory echocardiographic assessment of cardiac function in patients with chronic stable angina: The ACTION study. *Eur J Echocardiogr*. 2007 Aug;8(4):275-83.

[17] Hole T, Otterstad JE, St John Sutton M, Froland G, Holme I, Skjaerpe T. Differences between echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function by local investigators and a core laboratory in a 2-year follow-up study of patients with an acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr*. 2002 Dec;3(4):263-70.

[18] Oh JK. Is core laboratory essential for using echocardiography in clinical trials? Controlled vs random error. *Eur J Echocardiogr*. 2002 Dec;3(4):245-7.

[19] Dai S, Ayres NA, Harrist RB, Bricker JT, Labarthe DR. Validity of echocardiographic measurement in an epidemiological study. Project HeartBeat! Hypertension. 1999 Aug;34(2):236-41.