

EFEITOS AGUDOS E SUBAGUDOS DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA FUNÇÃO DE ENCHIMENTO DO VENTRÍCULO ESQUERDO EM PACIENTE COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA COM FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA

Vanessa Grings¹

Anelise Chiesa Weingartner²

Thaina Silva Moreira³

Márcio Garcia Menezes⁴

Eduardo Lima Garcia⁵

Ilmar Kohler⁶

Eduardo Bartholomay⁶

Luiz Cláudio Danzmann⁷

RESUMO

A Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) é uma síndrome complexa e prevalente, sendo a fraqueza da musculatura inspiratória (FMI) relacionada com dispnéia e intolerância ao exercício neste grupo de pacientes. Objetivo: avaliar o impacto dos efeitos agudos e subagudos do TMI nos índices hemodinâmicos do enchimento do VE derivados do ecocardiograma com Doppler em pacientes com ICFEP. Metodologia: estudo quase-experimental no qual 17 pacientes com diagnóstico de ICFEP foram submetidos ao treinamento da musculatura inspiratória (TMI) a uma intensidade de 80% da Pl_{máx}, durante 30 minutos, e tiveram a função de enchimento do ventrículo esquerdo (VE) avaliada pelo ecocardiograma com Doppler antes, imediatamente após e uma hora após o exercício. Resultados: ocorreram mudanças significativas na onda E entre os valores basal e pós-imediato (basal 0,75 m/s vs pós-imediato 0,85 m/s p<0,05) e entre pós-imediato e pós-tardio (pós-imediato 0,85 m/s vs pós-tardio 0,76 m/s p<0,05). Conclusão: uma única sessão de TMI a 80% da Pl_{máx} parece promover alterações significativas nos índices cardíacos de enchimento do ventrículo esquerdo, em pacientes com diagnóstico de ICFEP.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada, fraqueza muscular inspiratória, treinamento muscular inspiratório.

¹ Ex-acadêmica de Medicina/ULBRA, PROBIC/ Fapergs 2014-2015

² Ex-acadêmica de Medicina/ULBRA, PROBIC/ Fapergs 2013-2014

³ Acadêmica de Medicina/ULBRA, PROBIC/ Fapergs 2015-2016

⁴ Pesquisador colaborador do grupo de pesquisa de Insuficiência Cardíaca/ULBRA

⁵ Pesquisador colaborador do grupo de pesquisa de Insuficiência Cardíaca/ULBRA

⁶ Professor curso Medicina/ULBRA

⁷ Professor – Orientador do curso de Medicina/ULBRA

ABSTRACT

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) is a complex and prevalent syndrome, in which inspiratory muscle weakness (IMW) is associated with dyspnea and exercise intolerance. Objective: to assess the impact of acute and subacute inspiratory muscle training (IMT) on hemodynamic indices of left ventricular filling derived from Doppler echocardiography in patients with HFpEF. Methodology: quasi-experimental study in which 17 patients with HFpEF underwent IMT at an intensity of 80% of maximal inspiratory pressure during 30 minutes and had left ventricular filling function assessed by Doppler echocardiography before (baseline), immediately after (post-immediate) and one hour after exercise (post-late). Results: we found significant changes in E wave between the baseline and post-immediate values (baseline 0,75 m/s vs post immediately 0,85 m/s $p < 0,05$) and between post-immediate and post-late (post immediately 0,85 m/s vs post-late 0,76 m/s $p < 0,05$). Conclusion: a single session of IMT at an intensity of 80% of maximal inspiratory pressure seems to create significant changes in hemodynamic indices of left ventricular filling derived from Doppler echocardiography.

Keywords: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, inspiratory muscle weakness, inspiratory muscle training.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) já configura como a principal causa de internação hospitalar em pacientes maiores de 65 anos (LAM et al., 2011), sendo que cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico de IC apresentam uma fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal – caracterizando a Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) (BORLAUG; PAULUS, 2011). Sendo esta uma condição mais prevalente entre mulheres, idosos e obesos (OWAN et al., 2006).

A base fisiopatológica da ICFEP encontra-se na rigidez aumentada do ventrículo esquerdo (VE), levando à disfunção diastólica deste apesar de uma função sistólica preservada. Assim, o VE consegue manter a fração de ejeção (FE) adequada à custa de elevadas pressões de enchimento, resultando em sintomas como dispneia e intolerância ao exercício, grandes responsáveis pela limitação funcional pobre qualidade de vida frequentemente referida por estes pacientes (BORLAUG; PAULUS, 2011).

Diversos outros mecanismos extracardíacos vêm sendo implicados na gênese desses sintomas. Pacientes com IC apresentam fraqueza muscular esquelética já bem descrita, mesmo em estágios iniciais da doença (COATS et al., 1996; ANKER et al., 1997); contudo, ao comparamos a força muscular esquelética com a força seletiva da musculatura inspiratória, observamos que estes pacientes apresentam uma redução mais acentuada da Plm_{ax} do que do handgrip, sugerindo uma fraqueza seletiva da musculatura inspiratória (HAMMOND et al., 1990), acreditando que esta represente papel importante na contribuição da dispneia e intolerância ao exercício.

O treinamento muscular inspiratório (TMI) já foi realizado em pacientes com IC e fração de ejeção reduzida, demonstrando benefícios nos sintomas deste grupo de pacientes (BOSNAK-GUCLU et al., 2011). Mais recentemente, a mesma hipótese vem sendo testada em pacientes com ICFEP, sugerindo benefícios semelhantes, com melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida (PALAU et al., 2013). No

entanto, tais benefícios ainda não foram suficientemente explorados e, tão pouco, os efeitos que este treinamento apresenta na função diastólica do VE.

Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto dos efeitos agudos e subagudos do TMI nos índices hemodinâmicos do enchimento do VE derivados do ecocardiograma com Doppler em pacientes com ICFEP.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quase-experimental, o qual recrutou pacientes oriundos do ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital Universitário ULBRA/ Mãe de Deus em Canoas, Brasil. Os indivíduos foram recrutados de forma consecutiva a partir das consultas realizadas, sendo considerados elegíveis, para o estudo, sujeitos que preenchessem os seguintes critérios: idade acima de 45 anos; diagnóstico de IC pelos critérios de Framingham (BENJAMIN et al., 1995); fração de ejeção do VE > 50%; diâmetro diastólico do VE < 60 mm; presença de alterações estruturais cardíacas (hipertrofia do VE e aumento das dimensões do átrio esquerdo) (BENJAMIN et al., 1995); evidências de disfunção diastólica do VE e estabilidade clínica sem hospitalização num período de 30 dias prévios. Foram excluídos pacientes com angina pectoris, arritmia de fibrilação atrial ou flutter atrial, durante o exame, pericardiopatias e problema osteomuscular que impedissem a realização do teste de capacidade funcional.

Após o convite inicial, os pacientes foram informados sobre a realização do exame de ecocardiograma para a avaliação dos índices cardíacos e confirmação do diagnóstico, avaliação da força muscular inspiratória máxima (P_{Imax}) e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram convidados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Teste de força muscular inspiratória. A força muscular inspiratória foi avaliada sempre pelo mesmo examinador (MG), através da medida P_{Imáx}. As mensurações foram obtidas utilizando um transdutor de pressão (Globalmed MVD300, Porto Alegre, Brasil). Os procedimentos foram repetidos até cinco vezes e as três maiores medidas foram consideradas válidas, desde que a variação entre elas não fosse maior que 10%, seguindo as diretrizes para testes de função pulmonar (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002). Foi considerada a P_{Imáx} de maior valor entre as três medidas selecionadas. Após, foi determinada a presença ou não de fraqueza muscular inspiratória (FMI) pelo valor de 70% da PI prevista pela fórmula de Neder e Col (NEDER et al., 1999) (P_{Imáx} Homens: 0,80 (idade) + 155,3; P_{Imáx} Mulheres: 0,49 (idade) + 110,4). A intensidade do treinamento muscular inspiratório foi determinada pela P_{Imáx} de valor maior sendo calculada uma intensidade de 80% para a realização do protocolo de treinamento. O teste foi realizado após os exames de ecocardiografia de doppler tissular e hemodinâmica pulsátil.

Avaliação por Ecocardiograma com Doppler. A avaliação dos padrões hemodinâmicos do VE foi realizada por um ecocardiograma Doppler padrão M-modo bidimensional (2D) Siemens Acuson X 300 da Siemens Medical Solutions (EUA

Malvern, Pennsylvania) de acordo com as recomendações da American Society of Echocardiography (NAGUEH et al., 2009). Todas as gravações ecocardiográficas foram obtidas em formato digital e os discos de DVD armazenados com média de três ciclos cardíacos para análise. As gravações Doppler espectral do fluxo mitral foram obtidas a partir da parte apical de quatro câmaras para avaliar a dinâmica de enchimento do VE, o pico precoce (onda E) e tardio (onda A) - velocidades de enchimento transmitral em metros por segundo; (b) relação E / A e (c) tempo de desaceleração da velocidade de E (DTE) em milissegundos. Tecido espectral Doppler (TDI) foi realizado na parte apical quatro câmaras, o volume da amostra foi de 5_5 mm e colocado na junção da parede septal e lateral do LV, com o anel mitral e três ciclos cardíacos consecutivos, foram transferidos para uma estação de trabalho e analisados. As imagens foram registradas do VE curto eixo e quatro e vistas, duas câmaras foram enviadas para o laboratório de ecocardiografia da Universidade Luterana do Brasil/Ulbra.

Teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). O TC6M foi realizado sempre pelo mesmo examinador, de acordo com as diretrizes estabelecidas pela American Thoracic Society (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2002a). O teste foi conduzido em um mesmo corredor adaptado, com marcações de 30 metros. Nesta avaliação os pacientes eram orientados a percorrer a maior distância possível, ao longo de 6 minutos. Esse teste foi realizado pelo menos 24 horas após o TCPE.

Protocolo de TMI. Após os pacientes assinarem o TCLE e realizarem as avaliações prévias de ecocardiografia de doppler tissular, avaliação da hemodinâmica pulsátil e avaliação da força muscular respiratória, foram submetidos a uma sessão de treinamento muscular inspiratório a 80% de intensidade da $P_{lm\acute{a}x}$ com o Power Breathe modelo CLASSIC (MR) com intensidade ajustada de 0 a 90 cmH₂O. Foram realizadas três séries de 10 minutos, com recuperação entre as mesmas de um minuto. Após o término do protocolo de TMI, os indivíduos foram submetidos a mais uma avaliação de ecocardiografia de doppler tissular e da hemodinâmica pulsátil, aguardando uma hora em repouso para, novamente, repetir as avaliações.

Análise Estatística. Os dados coletados foram analisados usando-se o programa estatístico Statistical Package For Social Sciences (SPSS versão 20.0). As variáveis categóricas foram apresentadas por frequências absolutas e percentagens. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas por média e desvio padrão e aquelas sem distribuição normal como mediana e amplitude interquartilica (IQ). Os dados basais, entre os grupos, foram comparados através de teste “t” de student, para as variáveis quantitativas de distribuição normal, qui-quadrado para variáveis qualitativas com distribuição normal e Wilcoxon para variáveis de distribuição não normal. Ao longo da coleta de dados, a análise comparativa entre os grupos foi feita através Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) para medidas repetitivas (novamente, se obedecerem à distribuição normal, caso contrário Kuskal-Wallis), seguidos do teste de Tukey-Kramer para análise de comparações múltiplas.

Para comparação entre variáveis quantitativas do mesmo paciente, foi usado o coeficiente de correlação de Pearson (se variáveis de distribuição normal) ou o

coeficiente de correlação de Spearman (se variáveis de distribuição não normal). O nível de significância considerado foi de 5%, bicaudal.

A fim de que seja possível detectar uma diferença significativa, antes e depois do exercício, considerando um erro padrão de 6, conforme estudo de Palau et al. (2013), para ser atingido um poder de 80% e nível de significância de 0,05, seriam necessários no mínimo 34 pacientes compondo a amostra. Projeto aprovado pelo comitê de ética da Universidade Luterana do Brasil/ULBRA sob número 39338614.1.0000.53.49.

RESULTADOS

Características basais. A população estudada foi composta por indivíduos com uma média de idade de 61 anos, com predominância do sexo feminino; as principais comorbidades apresentadas foram HAS, DM e obesidade e o medicamento mais utilizado foi o beta bloqueador. Os pacientes de nossa amostra demonstraram capacidade funcional diminuída quando comparados com o esperado, com TC6M de $431,38 \pm 11,25$ m, quando a distância prevista era de 458,33 m, e o VO2 pico de $17,42 \pm 3,06$ ml/kg/min (Tabela 1).

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) basal foi de $64,16 \pm 11$, 74% pelo método de Simpson, tempo de relaxamento isovolumétrico de $103,82 \pm 12,9$ e relação E/A de $1,03 \pm 0,67$, caracterizando a disfunção diastólica esperada para este grupo (Tabela 2).

Tabela 1 – Características basais da população estudada (n=17)

Idade (anos)	61,3 ± 7,2
Gênero feminino (%)	66,7
IMC (Kg/m ²)	32,02 ± 4,6
NYHA I-II (%)	94,4
NYHA III (%)	5,6
TC6M (m)	431,38 ± 117,2
VO2 pico	17,47 ± 3,06
MORBIDADES (%)	
HAS	94,1
DM	41,2
Obesidade	47,1
Tabagismo	5,9
DAC	35,3
DPOC	5,9
IRC	5,9
AVC	5,9
D. Reumatológica	5,9

MEDICAMENTOS EM USO (%)	
Beta bloqueador	76,5
IECA	47,1
BRA	35,3
BCC	41,2
Furosemida	41,2
Tiazídico	52,9
Antagonista dos receptores da aldosterona	29,4
Nitrato	23,5
Hidralazina	11,8
Antiplaquetários	52,9

IMC: índice de massa corporal; NYHA: New York Heart Association; TC6M: teste de caminhada de 6 minutos; VO2 pico: pico de consumo de oxigênio estimado; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC: insuficiência renal crônica; AVC: acidente vascular cerebral; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio.

Tabela 2 – Dados cardíacos basais (n=17)

Funcionais	
FE Simpson (%)	64,16 ± 11,74
E (m/s)	0,75 ± 0,18
A (m/s)	0,81 ± 0,25
E/A	1,03 ± 0,67
TRIV (m/s)	103,82 ± 86,97
TDE (m/s)	283,7 ± 86,9
Estruturais	
Diametro AO (mm)	32,2 ± 3,9
Diametro AE (mm)	42 ± 5,5
Volume do AE (mL)	73,74 ± 25,7
LVIDd (mm)	47,6 ± 8,06
LVIDs (mm)	29,5 ± 6,8
Volume diastólico final do VE (mL)	81,2 ± 31,4
Volume sistólico final do VE (mL)	22,4 ± 19,5

FE Simpson: fração de ejeção pelo método de Simpson; E: pico de velocidade da onda E (enchimento rápido); A: pico de velocidade da onda A (contração atrial); E/A: relação entre a onda E e a onda A; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE: tempo de desaceleração da onda E; AO: aorta; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; LVIDd: left ventricular internal diameter end diastole; LVIDs: left ventricular internal diameter end systole.

Tabela 3 – Variáveis respiratórias (n=17)

Pimax (cmH2O)	73,6 ± 17,8
Plmax prevista (cmH2O)	115,8 ± 6,9
70% Plmax prevista	80,8 ± 4,9
FMI (%)	61,1

Plmax: pressão inspiratória máxima; FMI: fraqueza muscular inspiratória

Treinamento Muscular Inspiratório. Foram observadas mudanças significativas na fase de enchimento rápido da diástole, demonstrada pela onda E, em relação aos valores basais e imediatamente após o TMI (basal 0,75 m/s vs pós- imediato 0,85 m/s p<0,05), assim

como houve mudanças significativas entre os valores da onda E, imediatamente após o TMI e no período pós-tardio (pós-imediate 0,85 m/s vs pós-tardio 0,76 m/s $p < 0,05$) (Tabela 3).

Tabela 4 – Valores das variáveis ecocardiográficas basais, pós-imediate e pós-tardio do TMI (n=17)

Variável	Basal	Pós-imediate	Pós-tardio
VOL AE (ml/m ²)	73,7	78,9	74,2
TDE (m/s)	283,7	250,7	256,9
TRIV (m/s)	103,8	96,6	102,3
E (m/s)	0,75	0,85 ▲	0,76 ■
A (m/s)	0,81	0,85	0,82
E/A	1,03	1,06	1,06

VOL AE: volume átrio esquerdo; TDE: tempo de desaceleração da onda E; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; E: pico de velocidade da onda E (enchimento rápido); A: pico de velocidade da onda A (contração atrial); E/A: relação entre a onda E e a onda A.

▲: diferença significativa entre os valores basal e pós-tardio; ■ diferença significativa entre os valores pós-imediate e pós-tardio. Valores considerados significativos $p < 0,05$

DISCUSSÃO

A FMI foi observada em mais da metade de nossa amostra (61,1%), com uma Plmáx média de 73,6 cmH₂O (Tabela 3). A FMI é definida por um valor menor de 70% da Plmáx prevista para o sexo e a idade (NEDER et al., 1999) e, para ser excluída, os pacientes deveriam apresentar uma Plmáx média mínima de 80,4 cmH₂O. Esses dados vão de acordo com o estudo realizado por Lavietes et al. (2004), onde foi observada uma prevalência semelhante de FMI em pacientes com disfunção diastólica mediante uma Plmáx média de 77 cmH₂O (LAVIETES et al., 2004), nos fazendo concluir que a FMI é uma condição esperada em pacientes com ICFEP.

A FMI foi associada ao aumento da sensibilidade quimiorreflexa e da oscilação ventilatória em resposta ao exercício em pacientes com IC, o que leva a uma resposta ventilatória exagerada diretamente proporcional à sensação de dispneia, referida por este grupo. O próprio aumento na ventilação leva à sensibilização dos receptores de estiramento pulmonar, impedindo ganhos adicionais de volume e levando o paciente à intolerância ao exercício. De fato, o treinamento muscular inspiratório leva à diminuição da sensibilidade quimiorreflexa e atenuação da oscilação ventilatória durante o exercício, nestes pacientes, representando mais este benefício para os mesmos.

A ICFEP apresenta marcadamente uma lentificação do relaxamento do VE e um aumento da sua rigidez, resultando na disfunção diastólica que frequentemente é usada como sinônimo da síndrome (GRAZIOSI, 1998). Estes pacientes conseguem manter uma fração de ejeção preservada à custa de elevadas pressões de enchimento intraventriculares, sendo estas bem avaliadas pelo ecocardiograma com doppler tissular (PAULUS et al., 2007). Ao treinarmos seletivamente a musculatura inspiratória de 17 indivíduos a uma intensidade de 80% da Plmáx, durante 30 minutos, de forma supervisionada, observamos uma melhora significativa entre os valores da onda E antes do treinamento e imediatamente após, assim como entre os valores pós-imediate e pós-tardio (Tabela 4). Isso evidencia

que o TMI modifica as propriedades de relaxamento do VE, melhorando a função diastólica na fase de enchimento ventricular rápido, onde há uma complexa interação entre o relaxamento ativo e passivo do miocárdio.

Sob o contexto de treinamento crônico, em estudo realizado por Palau et al. (2013) verificou, através do TMI a 30% da P_lmáx por 20 minutos, durante um período de 12 semanas, a modificação do E/e' 16,2 para 12,9 após a intervenção, porém não alcançando significância estatística (PALAU et al., 2013). Acredita-se que a intensidade de esforço em 30% da P_lmáx, além de se tratar de um estudo de exercício domiciliar não supervisionado, foi umas das limitações do estudo, podendo interferir nos resultados. Diferentemente, nosso estudo realizou o TMI inspiratório de forma supervisionada, fazendo com que o paciente mantivesse, adequadamente, a intensidade durante o exercício. Por este motivo, acreditamos que a manutenção da intensidade do exercício tenha sido essencial para que conseguíssemos obter o resultado esperado com o estudo.

CONCLUSÃO

Uma única sessão de TMI a 80% da P_lmáx parece promover alterações significativas nos índices cardíacos em pacientes com diagnóstico de ICFEP.

BIBLIOGRAFIA

AMERICAN THORACIC SOCIETY. ATS statement: guideline for the six-minute walk test. **American Journal of Respiratory Crit Care Medicine**, v. 166. p. 111-117, 2002.

AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/EST Statement on respiratory muscle testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 518-624, 2002a.

ANKER, S. D. et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. **Lancet**, v. 349, p. 1050-1053, 1997.

BENJAMIN, E. J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 92, p. 835-841, 1995.

BORLAUG, B. A.; PAULUS, W. J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. **European Heart Journal**, v. 32, p. 670-679, 2011.

BOSNAK-GUCLU, M. et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. **Respiratory Medicine**, v. 105, p. 1671-1681, 2011.

COATS, A. J. S. et al. The “muscle hypothesis” of chronic heart failure. **J Mol Cell Cardiol.**, v. 28, p. 2255-2262, 1996.

- GRAZIOSI, P. Análise ecocardiográfica da função diastólica do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial. **HiperAtivo**, v. 3., p. 175-188, 1998.
- HAMMOND, M. D. et al. Respiratory Muscle Strength in Congestive Heart Failure. **Chest**, v 98, n. 5, p. 1091-1094, 1990.
- LAM, C. S. P. et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. **European Journal of Heart Failure**, v. 13, p 18-28, 2011.
- LAVIETES, M. H. et al. Inspiratory muscle weakness in diastolic dysfunction. **Chest.**, v. 126, n. 3, p. 838-844, 2004.
- NAGUEH, S. et al. Recommendations for the evaluation of ventricular diastolic function by echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v. 22, p. 107-133, 2009.
- NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests, maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz. J. Med Biol. Res.** v. 32, p. 719-727, 1999.
- OWAN, T. E. et al. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, p. 251-259, 2006.
- PALAU, P. et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **European Journal of Preventive Cardiology**, 2013. Disponível em: <<http://cpr.sagepub.com/content/early/2013/07/17/2047487313498832>>. Acesso em: 4 mar. 2016.
- PAULUS, W. J. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**, v. 28. p. 2539-50, 200