



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



**ELIEUSA E SILVA SAMPAIO**

**AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NA OCORRÊNCIA DE  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA**

**TESE DE DOUTORADO**

Salvador  
2017



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
EM MEDICINA E SAÚDE**



**ELIEUSA E SILVA SAMPAIO**

**AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NA OCORRÊNCIA DE  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roque Aras Júnior

Salvador  
2017

Silva Sampaio, Elieusa  
AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NA OCORRÊNCIA DE  
ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA  
CARDÍACA / Elieusa Silva Sampaio. -- Salvador, 2017.  
65 f.

Orientador: Roque Aras Júnior.  
Tese (Doutorado - Programa de Pós Graduação em Medicina e  
Saúde (PPgMS)) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de  
Medicina da Bahia, 2017.

1. FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA. 2. ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL. 3. INSUFICIÊNCIA CARDÍACA. 4. DOENÇA DE CHAGAS. I.  
Aras Júnior, Roque. II. Título.

**ELIEUSA E SILVA SAMPAIO**

**AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NA  
OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM  
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese de Elieusa e Silva Sampaio intitulada Avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de Acidente vascular cerebral em pacientes com Insuficiência cardíaca, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do título de doutor em Medicina e Saúde.

Local, 05 de dezembro de 2017

**COMISSÃO EXAMINADORA**

**Adriana Lopes Latado Braga (Titular)**

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora assistente da Faculdade de Medicina da UFBA.

**Argemiro D' Oliveira Júnior (Titular)**

Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA

Professora titular da Faculdade de Medicina da UFBA.

**Carolina Souza Machado (Titular)**

Doutora em Medicina e Saúde.

Professora Adjunta III da Escola de Enfermagem da UFBA.

**Eduardo Martins Netto (Titular)**

Doutor em Medicina e Saúde pela UFBA

Médico epidemiologista da UFBA.

**Francisco José Farias Borges dos Reis (Titular)**

Doutor em Medicina Interna pela Fundação Baiana para o desenvolvimento da ciência.

Médico do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

Dedico este trabalho aos meus pais, João Pereira da Silva (*in memoriam*) e Francisca Maria de Lima e Silva, maiores incentivadores da minha vida. A meu marido César, pelo apoio e paciência, pela força e presença constante na busca da realização dos meus sonhos. E a Deus só tenho a agradecer por tudo na minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, por ter me dado forças e empenho para conseguir terminar meu trabalho.

Ao meu querido mestre e orientador Dr. Roque Aras, pela paciência, ajuda e incentivo, que foram muito importantes para a construção deste trabalho.

À banca examinadora, agradeço por terem aceitado o convite em participar da minha banca e pelas contribuições que aprimoraram a minha tese.

Às minhas queridas amigas de grupo de pesquisa e da vida, Márcia Maria Carneiro Oliveira e Emanuela Lima Freitas pela ajuda, apoio e pela colaboração em todos os momentos do meu doutorado.

Às minhas queridas amigas e incentivadoras Ana Carla Carvalho Coelho, Carolina Souza Machado, Cláudia Geovana da Silva Pires, Cláudia da Silva Marinho Antunes Barros e Márcia Maria Carneiro Oliveira pela motivação e apoio para a construção do projeto de tese.

Aos meus queridos alunos da Liga Acadêmica de cuidados críticos de enfermagem (LACCE) pela motivação para a construção da minha tese.

Às minhas queridas alunas: Bárbara Soares, Jéssica Pinheiro, Moara Coelho, Mayara Souza, Verena Sá, Claudiana, Larissa Emily, Rafaela Saldanha, Tatiana Reis, Jaene Mello pela união e ajuda mútua na coleta de dados e que foram fundamentais na concretização deste estudo.

Aos meus queridos colegas da EEUFBA da antiga gestão Profa. Cristina Melo, Profa Eloína Santana, Profa. Heloniza Costa e Profa. Enoy Gusmão por todo incentivo nessa etapa tão importante para minha carreira acadêmica.

Às funcionárias Fernanda Oliveira e Carina Santana do PPgMS pela disponibilidade e atenção diária em todo período de desenvolvimento do doutorado.

Às equipes médicas e de enfermagem do ambulatório do Hospital Universitário Edgar Santos, pela compreensão e apoio na coleta de dados.

E a todos aqueles que colaboraram direta ou indiretamente para a concretização deste sonho.

## RESUMO

### AVALIAÇÃO DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO REDUZIDA NA OCORRÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

**Introdução:** A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é usada para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo e a sua complexa relação com Insuficiência Cardíaca (IC) e eventos embólicos ainda é controversa, pois ainda não é claro o impacto da FEVE na maior ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC). Em relação à Doença de Chagas (DC), esta é um fator de risco bem definido para AVC, mas o significado prognóstico da prevalência de AVC na FEVE reduzida em comparação com a FEVE preservada em pacientes com IC e DC, ainda é pouco conhecido. O objetivo primário da tese é avaliar a associação de AVC com FEVE reduzida em pacientes com IC e os objetivos secundários são avaliar a associação de AVC com FEVE reduzida em pacientes com doença de Chagas e revisar a literatura quanto à associação do AVC e FEVE. **Métodos:** Pacientes com IC (n = 151) foram incluídos de um ambulatório de Miocardiopatias de um hospital universitário. A FEVE foi medida e obtida pelo ecocardiograma. Foram comparados grupos de pacientes com IC com FEVE > 39% e FEVE ≤ 39%. Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada (TC) de crânio. No estudo com pacientes com doença de Chagas cardíaca, a amostra foi de 85 pacientes e os grupos foram comparados com a FEVE ≤ 40% e FEVE >40%, para avaliar a ocorrência de AVC em pacientes com DC e FEVE reduzida. **Resultados:** Oitenta e dois pacientes tinham FEVE > 39% e 69 FEVE ≤ 39%. A prevalência de AVC foi de 53% na amostra. O AVC foi detectado em 68,1% dos pacientes com FEVE ≤ 39% (OR: 3,17; IC 95%: 1,62-6,21) comparado a 40,2% dos pacientes com FEVE > 39%. A análise multivariada revelou que a FEVE ≤ 39% (OR: 3,65; IC 95%: 1,71-7,79), idade ≥ 60 anos (OR: 2,69; IC 95%: 1,27-5,71), fibrilação atrial (OR: 5,60; 95 % CI: 1,71-18,31), dislipidemia (OR: 2,18; IC 95%: 1,01-4,70) e doença cardíaca isquêmica (OR: 2,77; IC 95%: 1,10 -6,10) foram independentemente associados com a ocorrência de AVC. Nos pacientes chagásicos, evidenciou-se que a FEVE ≤ 40% (OR 4,37: 1,65- 11,63; p= 0,) foi um associado a AVC em comparação com pacientes com FEVE preservada. Observou-se ainda uma alta prevalência (50%) de AVC nesta população. Além disso, foram detectados uma alta frequência de AVCs silenciosos nas populações estudadas. **Conclusões:** Os dados sugerem que a FEVE reduzida foi associada à elevada frequência de AVC em pacientes com IC e em pacientes chagásicos.

**Descritores:** Insuficiência Cardíaca; Acidente Vascular Cerebral; Disfunção Ventricular Esquerda

## ABSTRACT

### EVALUATION OF REDUCED EJECTION FRACTION ON THE OCCURRENCE OF STROKE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

**Introduction:** Left ventricular ejection fraction (LVEF) is used to assess left ventricular systolic function and its complex relationship with Heart Failure (HF) and embolic events is still controversial, as the impact of LVEF on major stroke occurrence. In relation to Chagas disease (DC), this is a well-defined risk factor for stroke, but the prognostic significance of prevalence of stroke at reduced LVEF compared to preserved LVEF in patients with HF and DC is still little known. The primary objective of the thesis is to evaluate the association of stroke with reduced LVEF in patients with HF and the secondary objectives are to evaluate the association of stroke with reduced LVEF in patients with Chagas' disease and to review the literature on the association of stroke and LVEF. **Methods:** Patients with HF (n = 151) were prospectively included from an outpatient clinic of Cardiomyopathies at a university hospital. LVEF was measured and obtained by echocardiogram. Patients with HF with LVEF > 39% and LVEF ≤ 39% were compared. All patients underwent brain computed tomography (CT). In the study with chagasic patients, the sample was 85 patients and the groups were compared with LVEF ≤ 40% and LVEF > 40% to assess the occurrence of stroke in patients with CD and reduced LVEF. **Results:** Eighty-two patients had LVEF > 39% and 69 LVEF ≤ 39%. The prevalence of stroke was 53% in the sample. Stroke was detected in 68.1% of patients with LVEF ≤ 39% (OR: 3.17; 95% CI: 1.62-6.21) compared to 40.2% of patients with LVEF > 39%. Multivariate analysis revealed that LVEF ≤ 39% (OR: 3.65, 95% CI: 1.71-7.79), age ≥ 60 years (OR: 2.69; 95% CI: 1.27-5.71), atrial fibrillation (OR: 5.60, 95% CI: 1.71-18.31), dyslipidemia (OR: 2.18, 95% CI: 1.01-4.70), and ischemic heart disease (OR: 2.77, 95% CI: 1.10 -6.10) were independently associated with the occurrence of stroke. In chagasic patients, it was shown that LVEF ≤ 40% (OR 4.37: 1.65-11.63) was associated with stroke compared to patients with preserved LVEF. A high prevalence (50%) of stroke in this population was also observed. In addition, a high frequency of silent strokes was detected in the populations studied. **Conclusions:** The data suggest that reduced LVEF was associated with a high frequency of stroke in patients with HF and in chagasic patients.

**Keywords:** Heart Failure; Stroke; Ventricular Dysfunction, Left

## LISTA DE TABELAS

<b>1 Artigo nº1 – Função ventricular esquerda e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática.....</b>	<b>11</b>
1.1 Tabela 1 – Artigos relacionados ao risco de AVC/tromboembolismo e FEVE.....	15
1.2 Tabela 2 – Artigos que não demonstraram associação da FEVE e AVC/tromboembolismo.....	17
<b>2 Artigo nº 2 – Fração de ejeção e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com doença de Chagas: Revisão Sistemática .....</b>	<b>24</b>
2.1 Tabela 1. Artigos com pacientes chagásicos que associaram AVC com FEVE.	27
2.2 Tabela 2- Artigos com pacientes chagásicos que não associaram AVC com FEVE.....	28
<b>3 Artigo nº 3 – Avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca (artigo original) .....</b>	<b>35</b>
3.1 Tabela 1 – Distribuição de variáveis demográficas e características dos 151 pacientes e em relação à FEVE $\leq$ 39% e FEVE $>$ 39% .....	40
3.2 Tabela 2 – Fatores associados com AVC .....	42
3.3 Tabela 3 – Fatores associados ao AVC após exclusão dos pacientes com FA.....	42

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

<b>AE</b>	Átrio esquerdo
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>CDI</b>	Cardioversor desfibrilador implantável
<b>DC</b>	Doença de Chagas
<b>DSVE</b>	Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
<b>ETT</b>	Ecocardiograma transtorácico
<b>ECI</b>	Eventos cerebrovasculares isquêmicos
<b>FA</b>	Fibrilação atrial
<b>FEVE</b>	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
<b>IC</b>	Insuficiência cardíaca
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>ROC</b>	Curva de característica operacional do receptor
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TE</b>	Tromboembolismo
<b>VE</b>	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>12</b>
2.1 Artigo de revisão nº 1 - Função ventricular esquerda e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática .....	<b>12</b>
2.2 Artigo de revisão nº 2 - Fração de ejeção e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com doença de Chagas: Revisão Sistemática .....	<b>24</b>
<b>3. RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
3.1 Artigo original nº 3 - Avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca .....	<b>35</b>
3.2 Artigo – Carta ao editor nº 4 - Ocorrência de Acidente vascular Cerebral e fração de ejeção reduzida em pacientes com doença de Chagas .....	<b>49</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>51</b>
<b>5. PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>52</b>
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>53</b>
6. 1. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO .....	<b>53</b>
<b>7. APÊNDICES</b> .....	<b>55</b>
7.1 APÊNDICE 1 – Instrumento de pesquisa .....	<b>55</b>
7.2 APÊNDICE 2 – Resultados da Carta ao editor.....	<b>57</b>
7.3 APÊNDICE 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	<b>58</b>
7.4 APÊNDICE 4 – Fluxograma do artigo de revisão nº 1 - Função ventricular esquerda e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática .....	<b>59</b>
<b>8. ANEXOS</b> .....	<b>60</b>
8.1. ANEXO A - Títulos de produções após ingresso no doutorado, como autor ou co-autor relacionados à tese .....	<b>60</b>
8.2 ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa .....	<b>62</b>
8.3 ANEXO C - Comprovantes de publicação da carta ao editor e submissão de artigo .....	<b>64</b>
ANEXO C.1- Comprovante de publicação – Arquivos Brasileiros de Cardiologia .....	<b>64</b>
ANEXO C.2 - Comprovante de submissão – Revista Portuguesa de Cardiologia .....	<b>65</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC) têm de duas a três vezes maior risco de apresentar acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em comparação a pacientes sem IC<sup>1</sup>. Entretanto, o diagnóstico clínico de IC nem sempre é preciso nos estudos, por isso, apenas um diagnóstico de disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE) confirmado pelo ecocardiograma deve determinar o risco de AVC de um paciente<sup>2</sup>.

A função sistólica ventricular esquerda pode ser medida pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)<sup>3</sup> e definiu-se que pacientes com IC com FEVE < 40% são denominados com FEVE reduzida, FEVE entre 40% e 49% com FEVE limítrofe e com FEVE  $\geq$  50% são classificados como pacientes com IC e FEVE preservada<sup>4</sup>.

IC com DSVE aumenta o risco de AVC e embolia sistêmica em 1,7 a 2,6 vezes<sup>5</sup>, entretanto, ainda existem resultados contraditórios da associação de DSVE e AVC,<sup>6</sup> pois não é comprovadamente estabelecido, se esse risco de embolização aumenta proporcionalmente com o decréscimo da FEVE ou se esse risco de embolização é maior com a FEVE muito baixa<sup>7</sup>. Além disso, a associação do AVC e embolia sistêmica em pacientes com IC e FEVE preservada são menos evidentes, refletindo assim na falta de critérios definitivos para o diagnóstico do AVC em pacientes com IC<sup>5</sup>.

Outro fator de risco para o AVC é a doença de Chagas<sup>8</sup>. A patogênese do aumento do risco de AVC em pacientes com doenças de Chagas é multifatorial. Histologicamente, cardiomiopatia chagásica crônica é caracterizada por fibrose difusa, edema do miocárdio, infiltração de células mononucleares, cicatrizes do sistema de condução, e destruição das células do miocárdio<sup>9-11</sup>; essas mudanças, podem levar a disfunção ventricular esquerda, contribuindo com o aumento do tromboembolismo na doença de Chagas<sup>9, 12-13</sup>.

Mas ainda é pouco conhecido a associação da FEVE com a doença de Chagas no risco de AVC<sup>14</sup>. Há estudos que demonstram associação do AVC com a doença de Chagas e FEVE reduzida<sup>15</sup> e há os que não encontraram esta associação<sup>16</sup>, sendo um tema ainda controverso.

Diante do exposto, a presente tese tem por objetivos:

### 1) Objetivo primário

- Avaliar a associação de AVC com FEVE reduzida em pacientes com IC.

## **2) Objetivos secundários**

- Avaliar a associação de AVC com FEVE reduzida em pacientes com doença de Chagas;
- Revisar a literatura quanto à associação do AVC e FEVE.

Esta tese de doutorado é composta por quatro artigos: 1) duas revisões sistemáticas da literatura que contemplam: 1.1) Função ventricular esquerda e AVC em pacientes com IC; 1.2) Fração de ejeção e AVC em pacientes com doença de Chagas; 2) um artigo original que descreve o Impacto da avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de AVC em pacientes com IC e 4) Uma carta ao editor sobre a ocorrência de AVC e FEVE reduzida em pacientes com doença de Chagas.

Adicionalmente aos estudos de revisão e originais desta tese, produzimos nove resumos com dados preliminares do presente estudo, sendo seis internacionais e três nacionais (ANEXO A).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Artigo de revisão nº 1

#### **Função ventricular esquerda e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática**

Elieusa e Silva Sampaio, Marcia Maria Carneiro Oliveira, Emanoela Lima Freitas, Roque Aras

Formatado para submissão

#### **Resumo**

**Objetivo:** Revisar os estudos publicados que examinaram a função ventricular esquerda e o risco de acidente vascular cerebral (AVC). **Métodos:** Uma pesquisa bibliográfica foi realizada para identificar estudos que avaliaram AVC em relação à função ventricular esquerda em pacientes com Insuficiência Cardíaca. A busca pelos estudos foi realizada utilizando as bases de dados: PubMed /Medline e SCOPUS. Os descritores utilizados foram: “*ventricular ejection fraction*”; *ventricular dysfunction, left*”; “*stroke*”; “*Heart failure*”. Esses termos foram cruzados com o operador booleano (AND). Foram selecionados 20 artigos dentro dos critérios de inclusão. **Resultados:** Encontramos na maioria dos artigos que AVC ou tromboembolismo está associado à Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida em pacientes em ritmo sinusal. Em pacientes com FA, não se observou associação de AVC com FEVE reduzida ou preservada. Vale ressaltar que, na maioria dos estudos, muitos pacientes já estavam em uso de anticoagulação oral e os pacientes já tinham sido selecionados com uma FEVE reduzida, não havendo muitas comparações com a FEVE preservada. **Conclusão:** A FEVE reduzida principalmente com valores de FEVE abaixo de 40%, parece ser um fator de risco para AVC ou tromboembolismo, mas ainda são necessários mais estudos comparativos com pacientes com FEVE preservada e sem anticoagulação oral.

**Palavras-chaves:** Disfunção ventricular esquerda; Acidente Vascular Cerebral; Insuficiência Cardíaca

## **Introdução**

A insuficiência cardíaca (IC) é um fator de risco independente para acidente vascular cerebral (AVC) ou embolia sistêmica<sup>1</sup>. Vários mecanismos contribuem para o aumento do risco de tromboembolismo em pacientes com IC, como a estagnação do sangue devido a uma disfunção do ventrículo esquerdo ou átrio aumentado ou devido a um aneurisma do ventrículo esquerdo<sup>2</sup>.

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é o indicador clínico mais utilizado da função sistólica do ventrículo esquerdo em pacientes com IC<sup>3</sup>, mas sabe-se que a disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE), mesmo em pacientes sem insuficiência cardíaca congestiva, é um fator de risco conhecido para AVC isquêmico<sup>4</sup>.

A FEVE reduzida (<50%) provavelmente aumenta o risco de AVC, mas isso não é consistentemente demonstrado em todas as populações estudadas. FEVE reduzida de qualquer grau pode ser risco para a doença cerebrovascular aterosclerótica, mas fatores de risco vasculares tradicionais podem ser mais importantes para o risco de AVC do que FEVE<sup>5</sup>.

Embora pacientes com IC sejam tratados frequentemente com agentes antitrombóticos (antiplaquetários ou anticoagulação sistêmica) para prevenir complicações tromboembólicas, especialmente AVC, ainda não está claro se a FEVE mais baixa pode ter um impacto diferente nos eventos tromboembólicos, dependendo do tratamento antitrombótico escolhido<sup>3</sup>. Além disso, ainda existem resultados contraditórios, principalmente no risco de AVC em pacientes com IC e FEVE preservada<sup>6</sup>.

O objetivo desta revisão sistemática é revisar os estudos publicados que examinaram a função ventricular esquerda e o risco de AVC.

## **Métodos**

### **Tipo de estudo**

O presente estudo é uma revisão sistemática de estudos que investigaram a associação da FEVE e AVC.

## Fontes de informação

A busca pelos estudos foi realizada utilizando duas bases de dados eletrônicas PubMed /Medline e SCOPUS. Consideramos dois estudos que não foram selecionados pela estratégia de pesquisa, mas foram identificados nas referências dos artigos selecionados que atendiam aos critérios de elegibilidade. Os dados foram coletados no período de setembro a dezembro de 2016.

## Estratégias de busca

Os estudos foram selecionados depois de definir os termos de busca nos Decs e MeSH. Os descritores utilizados foram: *ventricular ejection fraction*; *ventricular dysfunction, left*; *stroke*; *Heart failure*. Esses termos foram cruzados com o operador booleano (AND).

Três pesquisas separadas foram realizadas e todas as pesquisas usaram o termo *stroke*. Na base de dados PUBMED, foram realizadas duas buscas. Na primeira busca, foi utilizada a combinação dos termos: *ventricular ejection fraction AND stroke AND Heart failure*. Na segunda busca, utilizou-se a combinação dos descritores: *ventricular dysfunction, left AND stroke*. Na base SCOPUS, foi realizado apenas uma busca com os mesmos termos *ventricular ejection fraction AND stroke AND Heart failure* (APÊNDICE 4).

## Seleção dos estudos

Um autor denominado Autor 1 ficou responsável pela coleta de estudos nos bancos de dados de acordo com a estratégia de pesquisa já descrita. Os títulos e resumos dos estudos foram lidos para excluir aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão. Os artigos que foram selecionados foram lidos na íntegra, de acordo com os critérios estabelecidos, e organizados e revisados de forma independente por outro autor denominado Autor 2. Os critérios de inclusão e exclusão foram:

### **Critérios de inclusão:**

- Estudos publicados em qualquer idioma no período de 2000 a 2016. O início a partir de 2000, foi devido ao primeiro estudo comparando a FEVE reduzida e preservada e AVC ter sido encontrado a partir deste ano.

**Critérios de exclusão:**

- Os estudos foram excluídos, se a análise não incluísse pelo menos um dos seguintes desfechos: AVC e/ou tromboembolismo.
- Estudos de Relatos de casos, editoriais, *guidelines*, séries de casos e artigos de revisão não foram incluídos.
- Estudos duplicados foram omitidos.

**Coleta de dados**

Os artigos foram selecionados pelo Autor 1, e a revisão dos artigos foi realizada pelos autores 1 e 2. Os autores faziam discussões dos artigos para padronização das informações. Para cada artigo incluído, foram identificadas as seguintes variáveis: 1) Autores e ano de publicação; 2) Tipo de estudo; 3) Tamanho da amostra; 4) Critérios utilizados para a participação dos pacientes na pesquisa e 5) Resultados dos estudos.

**Resultados**

Após as buscas, foram selecionados 20 artigos de acordo com os critérios de elegibilidade (APÊNDICE 4).

A FEVE foi associada ao risco de AVC em 14 artigos<sup>3-4, 7-17,20</sup>. Em relação aos tipos de estudos, um era um ensaio clínico randomizado, seis do tipo coorte, um caso-controle e quatro do tipo exploratório. Os artigos encontram-se na ordem do ano de publicação na tabela 1.

Tabela 1. Artigos relacionados ao risco de AVC/Tromboembolismo e FEVE.

<b>Autores/Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>de Amostra</b>	<b>Crítérios para participação na pesquisa</b>	<b>Resultados</b>
Di Tullio <i>et al.</i> 2016 (3)	Coorte	2.305	FEVE $\leq$ 35% e ritmo sinusal.	A relação com AVC foi observada apenas para FEVE < 15%. Cada diminuição da FEVE de 5%, aumentou significativamente o risco de AVC.
Sandhu <i>et al.</i> 2015 (17)	Coorte	3.487	FEVE $\geq$ 50% e FEVE <50% todos os pacientes tinham FA.	Grupos de pacientes com IC com FEVE preservada e FEVE reduzida apresentaram riscos semelhantes de eventos embólicos.
Pullicino <i>et al.</i> 2014 (7)	Exploratório	2.305	FEVE $\leq$ 35% e ritmo sinusal	A taxa de AVC isquêmico foi de 2,04 / 100 em pacientes com FEVE < 15% e 0,95 / 100 em pacientes com FEVE $\geq$ 15% (p = 0,009).
Devulapalli <i>et al.</i> 2014 (8)	Análise retrospectiva	147	FEVE: >50%; 41%-50%; 31%-40%; < 30% e ritmo sinusal.	O AVC isquêmico foi mais comum no grupo de FEVE reduzida do que o grupo FEVE preservada (P = 0,02).
Kim <i>et al.</i> 2013 (9)	Observacional /retrospectivo	522	FEVE $\leq$ 40% todos os pacientes tinham FA.	O AVC foi relacionado à DSVE (OR, 2,84; IC 95%: 1,40-5,74).
McManus <i>et al.</i> 2013 (20)	Coorte	23.644	FEVE $\leq$ 40% e $\geq$ 50%. Excluídos os pacientes com FEVE >40% e <50%. Em ritmo sinusal e FA	Pacientes com FA incidente tiveram um risco 2 vezes maior de AVC tanto em pacientes com FEVE preservada quanto com FEVE reduzida.
Aispuru <i>et al.</i> 2012 (10)	Coorte	140	FEVE $\geq$ 50% e FEVE < 30% em ritmo sinusal	A FEVE < 30% (OR 5,48 IC 95% 2,33-8,25) foi um preditor independente para tromboembolismo.
Ois <i>et al.</i> 2008 (11)	Coorte	503	FEVE < 50% e FEVE $\geq$ 50% em ritmo sinusal e FA	Houve associação para AVC entre pacientes com IC e FEVE reduzida (OR 3,01 (1,33–6,82) p=0,008) e IC com FEVE

				preservada (OR 2,52 (1,13–5,65) $p < 0,001$ ).
Freudenberger <i>et al.</i> 2007 (12)	Ensaio Clínico randomizado	2.114	FEVE $\leq 35\%$ em ritmo sinusal	Diminuição da FEVE (RR 0,82 [IC 95%; 0,69-0,97]; $P < 0,023$ ) por cada aumento de 5% na FEVE, foi um preditor significativo de tromboembolismo.
Hays <i>et al.</i> 2006 (4)	Caso Controle	558	FEVE: $> 50\%$ , 41% - 50%, 31% - 40% e $\leq 30\%$ em ritmo sinusal e FA.	A DSVE de qualquer grau foi frequente em pacientes com AVC (24,1%) do que nos controles (4,9%, $P < 0,0001$ ).
Gottdiener <i>et al.</i> 2002 (13)	Coorte	5.888	Com IC e sem IC com FEVE ( $\geq 55\%$ ), (45% - 54%) e ( $< 45\%$ ) em ritmo sinusal e FA.	O risco de AVC foi 2,41 (IC 95%: 1,3-4,5) em pacientes com IC com FEVE entre 45%-54% e 1,91 (IC 95%: 1,3- 2,7) em pessoas com IC e FEVE $< 45\%$ .
Pullicino <i>et al.</i> 2001 (14)	Coorte	30	FEVE $\leq 35\%$ e FEVE $> 35\%$ em ritmo sinusal.	Em pacientes com estenose carotídea, o volume do AVC ipsilateral foi maior com FEVE $\leq 35\%$ (74,7mL, IC 95%, 17,3-132,1 mL) do que nos controles (17,1mL, IC 95%, 9,4-24,8 mL) ( $P < 0,05$ ).
Loh <i>et al.</i> 1997 (15)	Análise exploratória	2.231	FEVE $\leq 40\%$ , em ritmo sinusal e FA e sem IC.	Pacientes com FEVE $\leq 28\%$ tiveram um RR de AVC de 1,86 em comparação com pacientes com FEVE $> 35\%$ ( $p = 0,01$ ). O risco de AVC aumentou em 1,18 vezes para cada diminuição de 5% na FEVE.
Dries <i>et al.</i> 1997 (16)	Coorte retrospectiva	6.378	FEVE $\leq 35\%$ e ritmo sinusal	A FEVE parece ser associado ao risco tromboembólico em mulheres. FEVE, por cada 10% de decréscimo da FEVE – RR 1,53 (1,06 –2,20) $P = 0,02$ .

DSVE: Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; FA; fibrilação atrial; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RR: Risco relativo.

Em seis estudos não houve diferença estatisticamente significativa no risco de AVC e FEVE<sup>18-19, 21-24</sup>. Dos seis estudos, apenas um foi com pacientes exclusivamente em ritmo

sinusal<sup>21</sup>, quatro estudos eram exclusivamente com pacientes em fibrilação atrial (FA)<sup>18-19,22-23</sup>, e um estudo os pacientes estavam em ritmo sinusal e FA<sup>24</sup>. Em relação aos tipos de estudos, 100% eram do tipo coorte. Os artigos encontram-se na ordem do ano de publicação na tabela 2.

Tabela 2- Artigos que não demonstraram associação da FEVE e AVC/Tromboembolismo.

<b>Autores/Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Crítérios para participação na pesquisa</b>	<b>Resultados</b>
Taillandier <i>et al.</i> 2014 (18)	Coorte	1.906	FEVE <50% e FEVE ≥50% todos os pacientes tinham FA.	Não houve associação de AVC nem em pacientes com FEVE <50% nem em pacientes com FEVE ≥ 50%.
McMurray <i>et al.</i> 2013 (19)	Coorte	14.671	FEVE ≤ 40% e FEVE >40% todos os pacientes tinham FA.	Não houve risco de AVC nos grupos de pacientes com FEVE ≤ 40% e >40%.
Avellana <i>et al.</i> 2012 (21)	Coorte	902	FEVE ≤35% e ritmo sinusal	Em pacientes anticoagulados com FEVE reduzida não houve associação com AVC.
Banerjee <i>et al.</i> 2012 (22)	Coorte	1.276	IC e FEVE ≥ 50%; 41-49%; 35- 40% e < 35% todos os pacientes tinham FA.	Não houve diferenças nas taxas de AVC entre pacientes com FEVE preservada e nem naqueles com FEVE reduzida.
Badheka <i>et al.</i> 2011 (23)	Coorte	722	FEVE ≥50% e FEVE <50% todos os pacientes tinham FA.	Não foram observadas diferenças para AVC nem para FEVE reduzida e nem para FEVE preservada.
Sampson <i>et al.</i> 2007 (24)	Coorte	14.703	FEVE ≤ 35% em ritmo sinusal e FA	A FEVE não foi um preditor de AVC.

DSVE: Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; FA; fibrilação atrial; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RR: Risco relativo.

### **Associação de AVC em pacientes com IC em ritmo sinusal com FEVE reduzida**

Em pacientes em ritmo sinusal, a DSVE foi associada ao AVC<sup>3,7-8,10,12,14,16</sup>. No *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD), encontrou-se que a FEVE reduzida foi associada ao tromboembolismo ou risco de AVC em mulheres, mas não em homens, houve um aumento de 58% no risco de eventos tromboembólicos para cada diminuição de 10% na FEVE nas mulheres ( $P = 0,01$ )<sup>16</sup>.

Estudos que utilizaram dados do *Warfarin Versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction* (WARCEF) *trial* evidenciaram que FEVE <15% foi associada com tromboembolismo ou AVC<sup>3,7</sup> e em pacientes tratados com warfarina, cada diminuição da FEVE em 5%, aumentou significativamente o risco de AVC<sup>3</sup>.

Em um estudo com pacientes da etnia negra, evidenciou-se que FEVE - 41%-50%, 31%-40% e FEVE < 30% foram associados ao AVC<sup>8</sup>.

Uma FEVE reduzida (FEVE  $\leq$  30%) foi associada com AVC isquêmico<sup>10</sup>. FEVE  $\leq$  35% foi preditor significativo de tromboembolismo, por cada aumento de 5% na FEVE<sup>12</sup>.

Isquemia cerebral relacionada à hipoperfusão sintomática ocorre em pacientes com FEVE reduzida e a estenose arterial grave pode interagir com a DSVE e causar hipoperfusão cerebral<sup>14</sup>.

### **Associação de AVC com pacientes em ritmo sinusal e FA e FEVE**

Houve associação para qualquer grau de disfunção ventricular esquerda em pacientes com AVC e FEVE de 50% a 31%<sup>4</sup>.

Em pacientes sem IC, FEVE (especialmente FEVE  $\leq$  28%) foi preditor independente mais importante de AVC em pacientes pós-Infarto Agudo do Miocárdio. Além disso, para cada diminuição absoluta de 5 % na FEVE, o risco de AVC aumentou em 18%<sup>15</sup>.

Houve associação do AVC entre pacientes com IC e FEVE reduzida (FEVE < 50%) e FEVE preservada (FEVE  $\geq$  50%)<sup>11</sup>. No estudo de Gottdiener *et al*, houve associação de AVC em pacientes com IC e FEVE entre 45%-54% e FEVE < 45%<sup>13</sup>.

A FA pré-existente foi uma complicação que aumentou as taxas de AVC isquêmico e foi semelhante nos grupos de pacientes com FEVE preservada ou reduzida. A incidência de FA apresentou um pior prognóstico nestes grupos de FEVE<sup>20</sup>.

### **Associação de AVC em pacientes com FA e FEVE**

Em pacientes com FA, DSVE foi independentemente associado ao AVC<sup>9</sup>. No estudo de Sandhu *et al* houve associação com FEVE preservada<sup>17</sup>.

### **Não demonstraram associação de AVC e FEVE**

Não houve relação entre risco de AVC ou embolia sistêmica nem entre FEVE preservada (>40%) nem FEVE reduzida ( $\leq 40\%$ )<sup>19</sup>.

Em pacientes anticoagulados com FEVE reduzida (FEVE  $\leq 35\%$ ) não houve incidência de AVC<sup>21</sup>.

O risco de AVC foi aumentado em pacientes hospitalizados com FA que apresentavam IC aguda descompensada, independentemente de FEVE reduzida ou FEVE preservada<sup>22</sup>.

Não houve relação entre risco de AVC ou tromboembolismo em pacientes com IC e FA permanente, nem em pacientes com FEVE <50% nem em pacientes com FEVE  $\geq 50\%$ .<sup>18,23</sup>

A FEVE reduzida (FEVE  $\leq 35\%$ ) não foi um preditor de AVC e não houve diferença na incidência de AVC em pacientes com DSVE<sup>24</sup>.

### **Discussão**

Nessa revisão sistemática, observamos que AVC ou tromboembolismo está associado à FEVE. Quando a maioria dos participantes desses estudos são considerados em conjunto, o risco de AVC parece aumentar quando a FEVE está reduzida, principalmente com valores de FEVE abaixo de 40%<sup>3-4,7-10,12,14-16</sup>. Em pacientes com ritmo sinusal, o risco parece depender da gravidade da disfunção ventricular esquerda.

Analisando os estudos com associação da FEVE reduzida e risco de AVC, evidenciamos que sete desses estudos excluíram os pacientes com FA<sup>3,7-8,10,12,14,16</sup> e apenas um estudo utilizou exclusivamente pacientes com FA<sup>9</sup>, independentemente da presença da FA, um fator de risco reconhecido para AVC, pacientes com FEVE reduzida permanecem com o risco de AVC.

Em contrapartida, nos estudos com pacientes exclusivamente com FA, não houve associação de AVC com FEVE reduzida ou preservada<sup>18-19,22-23</sup>, em um único estudo com pacientes em ritmo sinusal também não foi observado esta associação<sup>21</sup>. Vale ressaltar que o estudo com maior amostra dessa revisão (14.703 pacientes pós Infarto agudo do miocárdio) que incluiu pacientes em ritmo sinusal e FA não demonstrou associação de AVC e FEVE reduzida<sup>24</sup>, mas o próprio estudo justifica este resultado, os autores sugerem que possivelmente

o tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina e outras terapias modernas, além da alta taxa de betabloqueadores pós-infarto agudo do miocárdio e medicamentos hipolipemiantes podem ter protegido os pacientes do risco de AVC. Outra explicação possível é que haviam pacientes anticoagulados na amostra (9,4%).

Como limitação dos estudos que associaram à FEVE reduzida ao AVC, vale ressaltar que dois estudos não incluíram o AVC prévio nas análises<sup>13,15</sup>. Esta exclusão pode ter permitido que a FEVE reduzida se tornasse um fator de risco significativo. Outra limitação foi o reduzido número de estudos com pacientes com FEVE preservada. A maioria dos estudos dessa revisão só utilizou amostra de pacientes com FEVE reduzida, não permitindo muitas comparações com a FEVE preservada.

Apenas um estudo da revisão com pacientes com IC, evidenciou um maior risco de eventos embólicos em pacientes com FEVE preservada e com FA permanente<sup>17</sup>. Esse resultado é semelhante ao estudo de Jang *et al*, que examinou o risco de AVC em pacientes com IC com FEVE preservada e FA, as taxas de AVC isquêmico foram maiores em pacientes com FA e FEVE preservada do que em indivíduos com FA apenas (20,6% vs 6,7%,  $p < 0,001$ ; 27,2% vs 2,0%,  $p < 0,001$ ; 41,2% vs 8,1%,  $p < 0,001$ ). O tempo de acompanhamento foi de três anos.<sup>25</sup>

## Conclusão

A FEVE reduzida identificada pelo ecocardiograma foi um fator de risco independente para AVC e tromboembolismo, principalmente com valores de FEVE abaixo de 40%, mas ainda são necessários mais estudos comparativos com pacientes com FEVE preservada e sem anticoagulação oral.

## Referências

1. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1424–1426.
2. Kohsaka S, Homma S. Anticoagulation for heart failure: selecting the best therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7:1209–1217.
3. di Tullio MR, Qian M, Thompson JL, *et al*. Left ventricular ejection fraction and risk of stroke and cardiac events in heart failure: data from the warfarin versus aspirin in reduced ejection fraction trial. *Stroke*. 2016; 47: 2031-7.
4. Hays AG, Sacco RL, Rundek T, *et al*. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *Stroke*. 2006; 37:1715-1719.

5. Pullicino P, Raynor S. Is low cardiac ejection fraction a risk factor for stroke? *Malta Medical Journal*. 2013; 25:10-17.
6. Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, *et al*. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *Clin Ther*. 2014; 36:1135-44.
7. Pullicino PM, Qian M, Sacco RL, Freudenberger R *et al*. Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 38(3):176-81.
8. Devulapalli S, Dunlap S, Wilson N, Cockburn S, Kurukumbi M, Mehrotra P, Jayam-Trouth A. Prevalence and Clinical Correlation of Left Ventricular Systolic Dysfunction in African Americans with Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014. 23(7): 1965-1968.
9. Kim SJ, Ryoo S, Kwon S *et al*. Is Atrial Fibrillation Always a Culprit of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation plus Stroke? *Cerebrovasc Dis* 2013; 36:373–382.
10. Aispuru GR, Clavier MM, Cardone AJ, Gilberto DO, Barousse AP. Thrombotic biomarkers and left ventricle characteristics as short-term predictors of thrombotic events in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med*. 2012 Sep;23(6):545-51.
11. Ois A, Gomis M, Cuadrado-Godia E *et al*. Heart failure in acute ischemic stroke. *J Neurol*. 2008, 255:385–389.
12. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, *et al*. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2007; 115:2637-41.
13. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R *et al*. Outcome of Congestive Heart Failure in Elderly Persons: Influence of Left Ventricular Systolic Function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002; 137:631-639.
14. Pullicino P, Mifsud V, Wong E *et al*. Hypoperfusion-Related Cerebral Ischemia and Cardiac Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2001;10 (4):178-182.
15. Loh E, Sutton MS, Wun CC *et al*. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997, 23;336(4):251-7.
16. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection Fraction and Risk of Thromboembolic Events in Patients With Systolic Dysfunction and Sinus Rhythm: Evidence for Gender Differences in the Studies of Left Ventricular Dysfunction Trials. 1997. *JACC*. 29 (5):1074–80.
17. Sandhu KR, Hohnloser SH, Pfeffer, Yuan F, Hart RG, Yusuf S, Connolly SJ, McAlister FA, Healey, JS. Relationship Between Degree of Left Ventricular Dysfunction, Symptom

Status, and Risk of Embolic Events in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure Stroke. 2015; 46:667-672.

18. Taillandier S, Bernard AB, Lallemand B *et al.* Prognosis in Patients Hospitalized With Permanent and Nonpermanent Atrial Fibrillation in Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 1189-1195.

19. McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS *et al.* Left Ventricular Systolic Dysfunction, Heart Failure, and the Risk of Stroke and Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation Insights From the ARISTOTLE Trial. *Circ Heart Fail.* 2013; 6:451-460.

20. McManus DD, Hsu G, Sung SH *et al.* Atrial Fibrillation and Outcomes in Heart Failure With Preserved Versus Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e005694.

21. Avellana P, Segovia J, Ferrero A *et al.* Anticoagulation Therapy in Patients With Heart Failure Due to Systolic Dysfunction and Sinus Rhythm: Analysis of REDINSCOR Registry. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(8):705–712.

22. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB *et al.* Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *European Journal of Heart Failure.* 2012,14, 295–301.

23. Badheka AO, Rathod A, Kizilbash MA *et al.* Comparison of Mortality and Morbidity in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Versus Decreased Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2011; 108:1283–1288.

24. Sampson KU, Pfeffer MA, McMurray JJV *et al.* Predictors of stroke in high-risk patients after acute myocardial infarction: insights from the VALIANT trial. *European Heart Journal.* 2007,28, 685–691.

25. Jang SJ, Kim MS, Park HJ, *et al.* Impact of heart failure with normal ejection fraction on the occurrence of ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation *Heart* 2013, 99, 17–21.

## 2.2 Artigo de revisão nº 2

**Fração de ejeção e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com doença de Chagas:  
Revisão Sistemática**

Elieusa e Silva Sampaio, Marcia Maria Carneiro Oliveira, Emanoela Lima Freitas, Roque  
Aras

Formatado para submissão

**Resumo**

**Introdução:** Poucos estudos abordam sobre a associação da disfunção ventricular esquerda e o AVC em pacientes com doença de Chagas, por isso o objetivo desta revisão sistemática é revisar os estudos publicados que examinaram o risco de AVC e função ventricular esquerda em pacientes chagásicos. **Métodos:** Uma pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando a bases de dados PubMed / Medline. Os descritores utilizados foram: *left ventricular dysfunction, disease chagas* e *stroke*. A pesquisa foi realizada no período de outubro 2017. Foram selecionados nove artigos. **Resultados:** Encontramos que a FEVE parece ser um fator de risco para AVC em pacientes chagásicos, mas ainda há controvérsias em relação a outros estudos encontrados nesta revisão. São necessários futuros estudos para avaliar com maior precisão estes resultados com pacientes chagásicos, no intuito de prevenir AVCs nesta população.

**Palavras-chaves:** Doença de Chagas; Disfunção ventricular esquerda; Acidente Vascular Cerebral

**Introdução**

A doença de Chagas representa um fator de risco para Acidente Vascular Cerebral (AVC) independente da gravidade dos danos miocárdicos e constitui uma das principais causas de incapacidade grave a longo prazo<sup>1-3</sup>, sendo uma das principais causas do AVC cardioembólico, que é até duas vezes mais comum na doença de Chagas cardíaca como em outras formas de cardiomiopatia<sup>4</sup>. Na verdade, tem sido sugerido que o AVC pode ser a primeira manifestação da doença de Chagas.<sup>2</sup>

A incidência de AVC isquêmico em pacientes com doenças de Chagas tem sido relatada como sendo 2,67 / 100 pessoas-ano<sup>5</sup>.

A patogênese do aumento do risco de AVC em pacientes com doenças de Chagas é multifatorial. A cardiomiopatia chagásica crônica é caracterizada por fibrose difusa, edema do miocárdio, infiltração de células mononucleares, cicatrizes do sistema de condução, e destruição das células do miocárdio<sup>6-8</sup>. Essas alterações levam a formação do aneurisma em ventrículo esquerdo apical, arritmias (incluindo a fibrilação atrial), trombose intramural, e disfunção ventricular esquerda, podendo contribuir para o aumento do tromboembolismo na doença de Chagas<sup>6, 9-10</sup>.

Portanto, o risco de eventos cerebrovasculares é maior devido ao aumento da carga de arritmias, trombo intramural, aneurisma apical e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE)<sup>6,9,11</sup>.

A disfunção do ventrículo esquerdo se constitui de um processo fisiopatológico de base da cardiopatia chagásica, levando à síndrome clínica da insuficiência cardíaca (IC)<sup>12-13</sup>, sabe-se que a diminuição da função ventricular esquerda pode ser um indicador de mau prognóstico em pacientes com doença de Chagas crônica<sup>14</sup>.

Pacientes com IC têm vários fatores que predisõem a eventos tromboembólicos, no entanto, ocorre uma variação de incidência de eventos tromboembólicos nestes pacientes<sup>15</sup>, isso se deve à variação na população estudada<sup>5</sup>.

Estudos demonstraram uma baixa incidência de eventos tromboembólicos em pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e ritmo sinusal<sup>15-16</sup>. Entretanto, a literatura não possui estudos realizados especificamente em pacientes com IC crônica devido à doença de Chagas<sup>13</sup>.

A prevalência do AVC em pacientes com doença de Chagas com IC com FEVE reduzida comparada com FEVE preservada também é desconhecida<sup>4</sup>.

Poucos estudos abordam sobre a associação da disfunção ventricular esquerda e o AVC em pacientes com doença de Chagas, por isso o objetivo desta revisão sistemática é revisar os estudos publicados que examinaram o risco de AVC e função ventricular esquerda em pacientes chagásicos.

## **Métodos**

### **Tipo de estudo**

O presente estudo é uma revisão sistemática de estudos que investigaram a associação da FEVE e AVC.

### **Fontes de informação**

A busca pelos estudos foi realizada utilizando uma base de dado eletrônica PubMed /Medline. A pesquisa foi realizada no período de outubro 2017.

### **Estratégias de busca**

Os estudos foram selecionados depois de definir os termos de busca nos Decs e MeSH. Os descritores utilizados foram: “left ventricular dysfunction”, “disease chagas” e “stroke”. Esses termos foram cruzados com o operador booleano (AND).

Três pesquisas separadas foram realizadas. Na primeira busca, foi utilizado a combinação dos termos: *left ventricular dysfunction* AND *disease chagas* AND *stroke*. Na segunda busca, utilizou-se a combinação dos descritores: Na segunda busca, foi utilizado a combinação dos termos: *left ventricular dysfunction* AND *disease chagas*. Na terceira busca, foi utilizado a combinação dos termos: *disease chagas* AND *stroke*.

### **Seleção dos estudos**

Um autor denominado Autor 1 ficou responsável pela coleta de estudos nos bancos de dados de acordo com a estratégia de pesquisa já descrita. Os títulos e resumos dos estudos foram lidos para excluir aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão. Os artigos que foram selecionados foram lidos na íntegra, de acordo com os critérios estabelecidos, e organizados e revisados de forma independente por outro autor denominado Autor 2. Os critérios de inclusão e exclusão foram:

#### **Critérios de inclusão:**

- Estudos publicados em qualquer idioma no período de 2005 a 2016. A busca foi realizada a partir de 2005, ano em que foi publicado o I Consenso Brasileiro em doença de Chagas pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

**Critérios de exclusão:**

- Os estudos foram excluídos, se a análise não incluísse pelo menos um dos seguintes desfechos: AVC e tromboembolismo em pacientes chagásicos.
- Estudos de Relatos de casos, editoriais, *guidelines*, séries de casos e artigos de revisão não foram incluídos.
- Estudos duplicados foram omitidos.

**Coleta de dados**

Os artigos foram selecionados pelo Autor 1, e a revisão dos artigos foram realizados pelos autores 1 e 2, os autores faziam discussões dos artigos para padronização das informações. Para cada artigo incluído, foram identificadas as seguintes variáveis: 1) Autores, ano de publicação, cidade e país; 2) Tipo de estudo e amostra; 3) Critérios utilizados para a participação dos pacientes na pesquisa e 5) Resultados.

**Resultados**

Após as buscas, foram identificados 1017 artigos, sendo excluídos: não estava disponível (n=01), duplicados (n= 03), estudos de revisão (n= 03), editoriais (n= 01), estudo protocolo (n=01), relato de caso (n=01). Depois de ler os títulos e resumos, 21 artigos foram elegíveis e selecionados para leitura completa, sendo eliminados 12 estudos pelas seguintes razões: o tema era apenas sobre FEVE e o desfecho não era AVC ou tromboembolismo. No final, nove artigos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade.

Foram encontrados quatro artigos que associaram a FEVE com AVC em pacientes chagásicos<sup>5, 21-22, 24</sup>. Os artigos encontram-se na ordem do ano de publicação na tabela 1.

Tabela 1. Artigos com pacientes chagásicos que associaram AVC com FEVE.

<b>Autor/ano/ cidade/ País</b>	<b>Tipo de estudo e amostra</b>	<b>Crítérios</b>	<b>Resultados</b>
Nunes <i>et al.</i> 2009 (5) Belo Horizonte/Brasil	Coorte 213	Pacientes com DC e DSVE	Os fatores de risco independentes para AVC isquêmico foram a FEVE (Razão de risco 0,95, IC 95% 0,91 - 0,99, p = 0,009) e volume atrial esquerdo corrigido para a área de superfície corporal (Razão de risco 1,04, IC 95% 1,01- 1,07, p = 0,007) que persistiu após o ajuste para uso de anticoagulante.
Sousa, Xavier, Freitas, Hasslocher-Moreno,2008 (21) Rio de Janeiro/ Brasil	Coorte 1043	Pacientes com DC	A simples presença de DSVE na cardiopatia chagásica (Razão de risco: 13,21 (4,72-37), independentemente do grau de acometimento miocárdico, foi relacionada à elevada incidência de AVC isquêmico (2,64% ao ano).
Carod-Artal <i>et al.</i> 2005 (22) Brasília/ Brasil	Caso-controle 244	94 pacientes com DC e 150 sem DC.	Nos pacientes com DC, houve associação de AVC com DSVE.
Nunes, Barbosa, Rocha, 2005 (24) Belo Horizonte /Brasil	Coorte 75	Pacientes com DC com cardiomiopatia	O AVC foi frequente e foi associado a DSVE leve e a trombos intracardíacos.

\* AVC: Acidente Vascular Cerebral; DC: Doença de Chagas, DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Observou-se que cinco artigos que não evidenciaram esta relação<sup>17-20, 23</sup>. Os artigos encontram-se na ordem do ano de publicação na tabela 2.

Tabela 2. Artigos com pacientes chagásicos que não associaram AVC com FEVE.

<b>Autor/ano/ cidade/ País</b>	<b>Tipo de estudo e amostra</b>	<b>Crítérios</b>	<b>Resultados</b>
Nunes <i>et al.</i> 2015 (17)  Belo Horizonte/Brasil	Transversal  330	Pacientes com DC	A FEVE não foi associada ao AVC (análise univariada – 1,01 (0,99 – 1,03; p= 0,211) e na análise multivariada- 0,99 (0,97 – 1,03; p= 0,858).
Da Matta <i>et al.</i> 2012 (18)  Salvador/Brasil	Transversal  790	329 pacientes DC com cardiomiopatia e 461 com cardiomiopatia sem DC	Não se demonstrou associação de AVC com DSVE.
Jesus <i>et al.</i> 2011 (19)  Salvador/Brasil	Transversal  144	Pacientes com IC - 62 pacientes tinham DC.	Os sinais microembólicos ocorreram independentemente da FEVE em pacientes chagásicos.
Carod-Artal, Vargas, Falcão, 2011 (20)  Brasília/ Brasil	Transversal  146	86 pacientes com DC e 60 controles.	Os pacientes infectados com DC e assintomáticos que sofreram um AVC tiveram uma DSVE muito leve.
Oliveira-Filho <i>et al.</i> 2005 (23)  SalvadorBrasil	Transversal  305	Pacientes com cardiopatias, 147 pacientes com DC	AVC foi frequentemente presente em pacientes sem evidência de DSVE. A relação entre DC e AVC foi independente da gravidade da doença cardíaca.

\* AVC: Acidente Vascular Cerebral; DC: Doença de Chagas, DSVE: disfunção sistólica do ventrículo esquerdo; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

### **Estudos que demonstraram associação de FEVE E AVC**

Nos pacientes com DC e DSVE, os pacientes com FEVE  $\leq 35\%$  apresentaram risco de eventos cerebrovasculares isquêmicos (ECI), três vezes maior que os pacientes com FEVE  $>35\%$ <sup>5</sup>.

Foi elaborado um escore de risco, atribuindo a cada paciente 0 a 5 pontos, de acordo com a presença ou a ausência de cada um dos quatro fatores de risco identificados. A incidência de AVC isquêmico foi ascendente à medida que aumentou o escore de pontos (Fatores de risco: Disfunção sistólica, Aneurisma apical, alteração primária da repolarização ventricular e Idade  $> 48$  anos)<sup>21</sup>. Todos os pacientes tinham DC.

Em um estudo caso-controle de Carod-Artal *et al*, pacientes com AVC e DC eram mais jovens e mais propensos a ter AVC cardioembólico, enquanto que pacientes com AVC sem DC tiveram uma maior média de idade e apresentou mais AVCs aterotrombóticos<sup>22</sup>.

Os eventos cerebrais isquêmicos foram relativamente comuns neste estudo (19%), com um grupo relativamente jovem de pacientes (média de idade foi  $48 \pm 13$  anos), sem doenças associadas. Uma descoberta importante foi o fato de que os AVCs foram a primeira manifestação clínica da DC em 57% dos pacientes com disfunção sistólica leve. A média da FEVE foi  $40 \pm 13\%$  <sup>24</sup>.

### **Estudos que não demonstraram associação do AVC com FEVE**

A FEVE não foi associada aos ECI e a população deste estudo era mais jovem e com uma FEVE reduzida. A média da FEVE foi de  $39 \pm 14\%$  e a idade média foi de  $49 \pm 12$  anos. A prevalência de ECI foi de 20%. A presença de aneurisma apical e trombo intracavitário foi associada de forma independente com ECI após ajuste para outros fatores de risco para AVC. Os pacientes também foram estratificados de acordo com os quartis da FEVE para avaliar a taxa de ECI em todo o espectro da função ventricular e a frequência de ECI foi semelhante entre os pacientes com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo severa, moderada ou leve<sup>17</sup>.

Os preditores de AVC na coorte de Chagas foram uso de marcapasso e doença arterial coronariana. Na coorte não Chagas, os preditores para AVC foram: fibrilação atrial, idade  $> 55$  anos, hipertensão arterial e doença arterial coronariana. Por ser um estudo transversal, os autores justificam que não puderam demonstrar a associação de AVC com disfunção sistólica, devido à natureza muito biológica e sequencial da patologia miocárdica<sup>18</sup>.

Em uma população de pacientes com IC, com média de FEVE de  $37\% \pm 10\%$ , a relação entre a DC e sinais microembólicos foi independente do grau de DSVE<sup>19</sup>.

A doença dos pequenos vasos e o tabagismo foram significativamente mais comuns nos pacientes assintomáticos infectados com *Trypanosoma cruzi* e AVC e outros subtipos de AVC e todos tinham DSVE muito leve<sup>20</sup>.

Em uma coorte de pacientes com cardiopatias, a cardiomiopatia foi definida pela presença de baixa FEVE no ecocardiograma ( $<40\%$ ) e limítrofe quando FEVE 40- 49%. A DC foi um fator de risco para AVC, independente da disfunção sistólica ou presença de arritmias cardíacas. Ao excluir fatores de confusão importantes para o risco de AVC, como hipertensão e diabetes, a DC mostrou uma marginal significância ( $p= 0,068$ ) como um fator preditor para AVC<sup>23</sup>.

## Discussão

Nessa revisão sistemática, observamos que a FEVE parece ser um fator de risco para AVC em pacientes chagásicos, mas ainda há controvérsias em relação aos outros estudos encontrados nesta revisão. Entretanto, os estudos que encontraram esta associação eram do tipo coorte e caso-controle, ao contrário dos que não associaram FEVE e AVC, que eram do tipo transversal.

O maior estudo dessa revisão, com 1043 pacientes com DC, uma coorte que desenvolveu um escore de risco para AVC, evidenciou que há um risco de AVC em pacientes chagásicos com FEVE reduzida<sup>21</sup>, vale ressaltar que a maioria dos estudos encontrados tinha uma amostra pequena de pacientes com DC e geralmente faziam uma comparação com pacientes chagásicos e não chagásicos.

Os estudos disponíveis sugerem um risco crescente de eventos tromboembólicos em pacientes com piora da função sistólica do ventrículo. O *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial* (SCD-HeFT), uma coorte com 2114 pessoas com FEVE não superior a 35%, observou que FEVE reduzida está associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos e o maior risco foi encontrado em pacientes com uma FEVE <20%<sup>25</sup>. No estudo de di Tullio *et al*<sup>26</sup>, com pacientes com IC sistólica em ritmo sinusal tratados com medicamentos antitrombóticos, existiu uma associação com AVC para valores muito baixos de FEVE (<15%), entretanto nestes estudos descritos, não haviam pacientes chagásicos.

No estudo de Nunes *et al*<sup>5</sup>, a FEVE reduzida foi um fator de risco independente para AVC na cardiomiopatia chagásica (mais da metade destes eventos ocorreu no grupo com FEVE moderada a grave). Os autores fazem uma observação importante sobre a FEVE, eles ressaltam que a FEVE é um poderoso preditor de mortalidade cardíaca em pacientes com doença de Chagas, sendo assim, pode ser que a incidência de AVC tenha diminuído em casos com pior disfunção sistólica devido à diminuição do número de pacientes sobreviventes. Pacientes com disfunção ventricular severa (FEVE<30%) estão em um limite da doença e, portanto, em alto risco de morte. A mortalidade em pacientes com a FEVE comprometida pode ter impedido a ocorrência de mais AVC nesses pacientes.

E em casos de pacientes chagásicos com disfunção sistólica e AVC, Nunes, Barbosa, Rocha<sup>24</sup> explicam que o achado aparentemente paradoxal de mais eventos embólicos em pacientes com disfunção sistólica leve pode ser explicado provavelmente devido a um trombo se formar no aneurisma típico da doença cardíaca de Chagas, podendo o ventrículo esquerdo

com contração mais preservada fazer com que o trombo embolize com mais frequência do que um ventrículo com contração mais comprometida.

Entretanto, vários estudos confirmaram a associação da doença de Chagas e o AVC, independentemente da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo<sup>17-20, 23</sup>.

Há de se considerar que a maioria dos estudos encontrados na busca, têm geralmente uma pequena amostra de pacientes com Chagas, são do tipo transversal, com diferentes regiões geográficas no Brasil, configurações hospitalares e critérios de recrutamento e inclusão. Além disso, vários estudos não utilizaram definições e classificações apropriadas para avaliar subtipos de AVC, e não foi estabelecida nenhuma diferenciação entre as formas da doença de Chagas. Observa-se também que muitos dos pacientes chagásicos não foram submetidos a um protocolo incluindo a ressonância magnética ou tomografia computadorizada cerebral.

Por tudo isso, torna-se necessário cautela na avaliação dos resultados dos estudos, tanto os que associam a FEVE como preditor de AVC como àqueles que não associam a FEVE ao AVC. Mais estudos devem ser realizados com amostra maiores de pacientes chagásicos e com exames de imagem de crânio para confirmar a associação ou não de AVC com FEVE.

## **Conclusão**

Essa revisão com nove estudos demonstrou controvérsias em relação à associação da FEVE e risco de AVC em pacientes com doença de Chagas, apesar do poder dos estudos que apresentaram esta associação. São necessários futuros estudos para avaliar com maior precisão estes resultados com pacientes chagásicos, no intuito de prevenir AVCs nesta população.

## **Referências**

1. Carod-Artal FJ. Trypanosomiasis, cardiomyopathy and the risk of ischemic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:717–28.
2. Carod-Artal FJ. Stroke: a neglected complication of American trypanosomiasis (Chagas' disease). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:1075–80.
3. Souza AC, Rocha MO, Teixeira AL, Dias Júnior JO, Sousa LA, Nunes MC. Depressive symptoms and disability in chagasic stroke patients: impact on functionality and quality of life. *J Neurol Sci* 2013; 324:34–7.
4. Cardoso RN, Macedo FYB et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail* 2014; 20: 931–38.

5. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2009; 278:96-101.
6. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375: 1388- 402.
7. Andrade ZA. Mechanisms of myocardial damage in trypanosoma cruzi infection. *Ciba Found Symp* 1983; 99:214-33.
8. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:92-100.
9. Arce M, Vang J, Femenia F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35:1494-7.
10. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999; 72:247-80.
11. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007; 115:1124e31.
12. Nunes MCP, Rocha MOCR. Determinant factors of morbidity and mortality in chronic chagas heart disease *Rev Med Minas Gerais* 2009; 19(4): 336-342.
13. Bestetti RB, Theodoropoulos TA, Cardinalli-Neto A, et al. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J* 2008; 156:422–30.
14. Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007; 115: 1101–08.
15. Klein L, O'Connell JB. Thromboembolic risk in the patient with heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; 9:310–7.
16. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1074–80.
17. Nunes MCP, Kreuser LJ, Ribeiro AL et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Global Heart*. 2015, 10 (3): 151-157.
18. Matta JAMD, Aras R Jr, Macedo CRBD, Cruz CGd, Netto EM. Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. *PLoS ONE*. 2012. 7(4):e35116.
19. Jesus PA, Neville I, Cincurá C, Menezes DF et al. Stroke history and Chagas disease are independent predictors of silent cerebral microembolism in patients with congestive heart failure. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):19-23.
20. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Falcao T. Stroke in asymptomatic Trypanosoma cruzi-infected patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(1):24-8.

21. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Estratégias de Prevenção do Acidente Vascular Encefálico Cardioembólico na Doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol* 2008; 91(5): 306-310.
22. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005; 36: 965–970.
23. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM *et al*. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):2015-7.
24. Nunes MC, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 ;18(7):761-7.
25. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, *et al*. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2007; 115:2637-41.
26. di Tullio MR, Qian M, Thompson JL, *et al*. Left ventricular ejection fraction and risk of stroke and cardiac events in heart failure: data from the warfarin versus aspirin in reduced ejection fraction trial. *Stroke*. 2016; 47: 2031-7.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Artigo original nº 3

##### **Avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca**

Elieusa e Silva Sampaio, Marcia Maria Carneiro Oliveira, Emanoela Lima Freitas, Cristiano Ricardo Bastos de Macedo, Jamary Oliveira-Filho, Eduardo Martins Netto, Roque Aras

**Submetido à revista Portuguesa de Cardiologia**

#### **Resumo**

**Introdução:** A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é usada para avaliar a função sistólica do ventrículo esquerdo e a sua complexa relação com Insuficiência Cardíaca (IC) e eventos embólicos ainda é controversa, pois ainda não é claro o impacto da FEVE na maior ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC).

**Objetivo:** Avaliar a associação de AVC com FEVE reduzida em pacientes com IC.

**Métodos:** Pacientes com IC (n = 151) foram incluídos prospectivamente de um ambulatório de Miocardiopatias de um hospital Universitário. A FEVE foi medida e obtida pelo ecocardiograma. Pacientes com IC com FEVE > 39% e com FEVE ≤ 39% foram comparados. Todos os pacientes realizaram tomografia computadorizada (TC) cerebral.

**Resultados:** Oitenta e dois pacientes tinham FEVE > 39% e 69 FEVE ≤ 39%. A prevalência de AVC foi de 53% na amostra. O AVC foi detectado em 68,1% dos pacientes com FEVE ≤ 39% (OR: 3,17; IC 95%: 1,62-6,21) comparado a 40,2% dos pacientes com FEVE > 39%. A análise multivariada revelou que a FEVE ≤ 39% (OR: 3,65; IC 95%: 1,71-7,79), idade ≥ 60 anos (OR: 2,69; IC 95%: 1,27-5,71), fibrilação atrial (OR: 5,60; 95 % CI: 1,71-18,31), dislipidemia (OR: 2,18; IC 95%: 1,01-4,70) e doença cardíaca isquêmica (OR: 2,77; IC 95%: 1,10 -6,10) foram independentemente associados com a ocorrência de AVC.

Conclusões: A FEVE reduzida esteve associada à elevada frequência de AVC, confirmada por meio de TC cerebral podendo ser um preditor independente de eventos embólicos em populações semelhantes.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Acidente Vascular Cerebral; Disfunção Ventricular Esquerda

### **Abstract**

**Introduction:** Left ventricular ejection fraction (LVEF) is used to assess left ventricular systolic function and its complex relationship with Heart Failure (HF) and embolic events is still controversial, as the impact of LVEF on the major occurrence of stroke is still unclear.

**Objective:** To evaluate the association of stroke with reduced LVEF in patients with HF.

**Methods:** Patients with HF (n = 151) were prospectively included from an outpatient clinic of Cardiomyopathies at a university hospital. LVEF was measured and obtained by echocardiogram. Patients with HF with LVEF > 39% and LVEF ≤ 39% were compared. All patients underwent brain computed tomography (CT).

**Results:** Eighty-two patients had LVEF > 39% and 69 had LVEF ≤ 39%. The prevalence of stroke was 53% in the sample. Stroke was detected in 68.1% of patients with LVEF ≤ 39% (OR: 3.17; 95% CI: 1.62-6.21) compared to 40.2% of patients with LVEF > 39%. Multivariate analysis revealed that LVEF ≤ 39% (OR: 3.65, 95% CI: 1.71-7.79), age ≥ 60 years (OR: 2.69, 95% CI: 1.27-5.71), atrial fibrillation (OR: 5.60, 95% CI: 1.71-18.31), dyslipidemia (OR: 2.18, 95% CI: 1.01-4.70), and ischemic heart disease (OR: 2.77, 95% CI: 1.10 -6.10) were independently associated with the occurrence of stroke.

**Conclusions:** Reduced LVEF was associated with a high frequency of stroke, confirmed by brain CT, and may be an independent predictor of embolic events in similar populations.

**Keywords:** Heart Failure; Stroke; Ventricular Dysfunction, Left

### **Introdução**

A insuficiência cardíaca (IC) impõe um risco aumentado de anormalidades vasculares cerebrais, especialmente nos idosos<sup>1</sup>. Pacientes com IC apresentam de 2 a 3 vezes mais risco de

apresentar Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em comparação com pacientes sem IC<sup>2</sup>. Outros fatores de risco associados ao AVC cardioembólico é a fibrilação atrial (FA) seguida pela disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (DSVE)<sup>3</sup>.

A DSVE está associada ao AVC<sup>4,5</sup>, mas ainda existem resultados contraditórios, principalmente nos pacientes com IC e FEVE preservada, refletindo assim na falta de critérios definitivos para o diagnóstico do AVC <sup>6</sup>.

Pacientes com IC associados à DSVE (leve / moderada / grave) ou a classe New York Heart Association (NYHA) não demonstraram diferença no risco de AVC ou eventos embólicos<sup>7,8</sup>. Além disso, não é comprovadamente estabelecido, se o risco de AVC aumenta proporcionalmente com o decréscimo da FEVE ou o risco é maior quando a FEVE é muito baixa<sup>9</sup>.

Neste trabalho, pretendemos avaliar a ocorrência de AVC em pacientes com IC e FEVE reduzida.

## **Métodos**

### **População do estudo**

Estudo transversal que incluiu 151 pacientes com IC, admitidos prospectivamente de um ambulatório de miocardiopatias de um Hospital Universitário, na cidade de Salvador / Bahia / Brasil, no período de 2014 a 2016. O ambulatório é referência na saúde pública e admite pacientes com diagnóstico clínico de IC, sendo o atendimento uma vez por semana.

Os pacientes foram avaliados através de exame clínico, Ecocardiograma transtorácico (ETT), eletrocardiograma, exames laboratoriais e TC cerebral.

O diagnóstico de IC foi baseado nos sintomas, julgamento clínico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e TTE e categorizado de acordo com a New York Heart Association (NYHA)<sup>10</sup>.

A função sistólica ventricular esquerda foi obtida pela FEVE, medido pelo ETT. As comparações foram realizadas entre os grupos de pacientes com FEVE > 39% e FEVE ≤ 39%, e os pontos de corte da FEVE foram obtidos através de uma curva de característica operacional do receptor (ROC). Para efeito de ponto de corte foram verificados os pontos de maior equilíbrio em sensibilidade/especificidade para o cálculo da área sob a curva ROC.

A avaliação da FA foi baseada no eletrocardiograma. A avaliação das arritmias dos marcapassos / cardioversor desfibrilador implantável (CDI) foram realizadas no dia da

entrevista do participante e antes da TC cerebral. A hipertensão arterial foi definida pelos critérios do *VIII Joint National Committee*<sup>11</sup>, e o diabetes mellitus foi definido pelos critérios da *American Diabetes Association*<sup>12</sup>. A Dislipidemia foi definida como história prévia, dosagem no exame de sangue e uso de medicamentos hipolipemiantes.

A doença isquêmica do coração foi definida com base na história clínica de sintomas de angina, relatos de infarto do miocárdio, revascularização miocárdica, intervenção coronária percutânea ou implante de stent, ou por evidência de infarto do miocárdio evidenciado por eletrocardiografia ou outros métodos de imagem<sup>13</sup>.

Os acidentes vasculares cerebrais que foram autorrelatados pelos participantes entrevistados foram classificados como AVC de conhecimento do paciente e confirmados por meio de registros médicos ou imagens (TC cerebral). Os pacientes eram elegíveis para inscrição no estudo se apresentassem IC, pudessem ser submetidos a uma TC cerebral e se assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os pacientes em qualquer classe funcional da NYHA eram elegíveis.

Foram coletados dados sobre sexo, idade, etnia, comorbidades, tipo de dispositivo eletrônico implantado, uso de medicações, FA, hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença de Chagas, dislipidemia, doença cardíaca isquêmica, AVC prévio e terapia anticoagulante.

A pesquisa foi realizada em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ana Nery. O termo de consentimento foi obtido dos participantes.

### **Tomografia computadorizada**

A presença de eventos isquêmicos foi confirmada através de TC cerebral sem contraste, após a entrevista. Os Acidentes vasculares cerebrais foram definidos como: áreas isquêmicas, infartos lacunares, gliose localizada e *área hipodensa*. Para os pacientes sem história clínica ou déficit neurológico anterior, o AVC foi definido como AVC silencioso. Todos os pacientes abordados para a pesquisa concordaram em fazer a TC cerebral.

### **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando a versão 21 do SPSS. As variáveis categóricas são apresentadas como números e porcentagens com valores de P para comparações de grupos de pacientes com FEVE > 39% ou FEVE ≤ 39%. As associações entre a variável

dependente e as variáveis independentes foram avaliadas de maneira bivariada e a razão de prevalência - razão de prevalência bruta (RP) por meio do teste Qui-quadrado. O teste t foi utilizado para verificar as associações entre variáveis contínuas e o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para mais de três variáveis independentes.

Os dados para variáveis contínuas são apresentados como média e desvio padrão. A análise da curva ROC para FEVE foi realizada com MedCalc Statistical Software versão 17.6 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2017).

As associações multivariadas foram testadas usando modelos de regressão logística. Nos modelos multivariados, buscamos estabelecer associações de fatores de risco (FEVE, idade, hipertensão, diabetes mellitus, doença de Chagas, dislipidemia, FA e doença isquêmica do coração) com AVC. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados para indicar o significado estatístico.

## **Resultados**

### *Características dos participantes do estudo*

Dos 151 participantes, a evidência radiológica de um AVC ocorreu em 80 pacientes (53%) dos quais 44 foram AVCs silenciosos; não houve AVCs hemorrágicos. Dos pacientes com idade  $\geq$  60 anos, 67,5% apresentaram AVC silencioso. Mais homens apresentaram AVC do que as mulheres (57,5% vs. 42,5%).

A maioria dos pacientes foi classificada com a classe funcional I ou II (77%), sendo o AVC mais evidente na classe funcional II (42,1%). A mediana da frequência cardíaca dos pacientes foi de 65 bpm (40-102 bpm). Um total de 65 pacientes (43%) utilizavam um marcapasso ou CDI. Na análise da telemetria do gerador do marcapasso / CDI, observou-se que 68,3% dos pacientes não apresentaram alteração na leitura, mas 26,9% apresentaram FA, 3,2% um episódio de arritmia atrial e 1,6% um episódio de taquicardia ventricular.

Um total de 33 pacientes faziam uso da terapia anticoagulante, sendo que 27 pacientes tiveram AVC de acordo com a TC cerebral. As indicações para o uso da terapia anticoagulante foram devido a FA (23), AVC prévio (8), história de embolia pulmonar (1) e história de trombo no ventrículo esquerdo (1).

O ponto de corte que melhor se correlacionou com o AVC em pacientes ambulatoriais, com uma sensibilidade de 58,7% e especificidade de 69,0% (área sob a curva ROC de 0,61, IC 95%: 0,53-0,69,  $p = 0,020$ ), foi FEVE  $\leq$  39 %. A Figura 1 mostra os pontos de corte da FEVE

e a respectiva área na curva ROC à esquerda. A dispersão pelo ponto de corte da FEVE e do AVC é apresentada à direita.

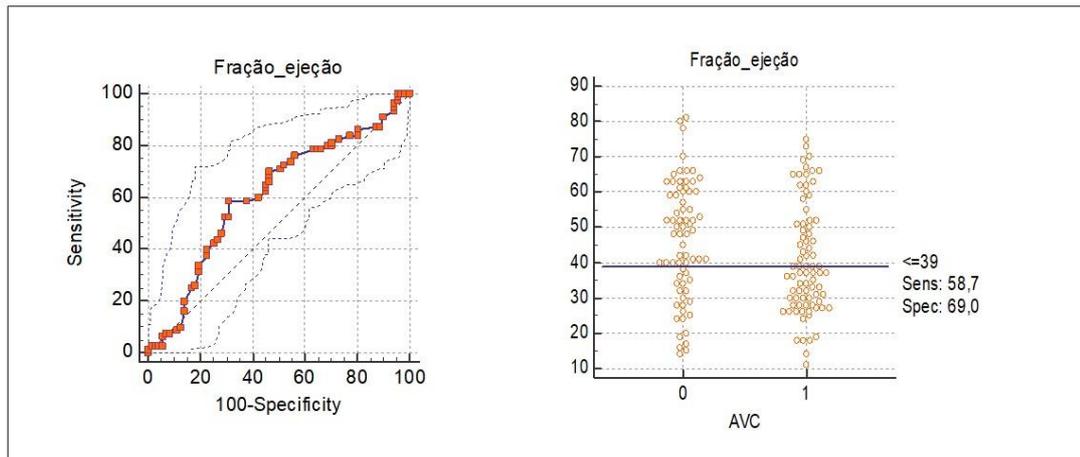


Figure 1. Área na curva ROC da FEVE e seus pontos de corte de acordo com o AVC e o ponto de corte da FEVE e AVC.

AVC: Acidente Vascular Cerebral; ROC: Características de Operação do Receptor; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

As características demográficas e clínicas dos pacientes e de acordo com FEVE  $\leq 39\%$  e FEVE  $> 39\%$  são mostradas na Tabela 1.

**Tabela 1.** Distribuição de variáveis demográficas e características dos 151 pacientes e em relação à FEVE  $\leq 39\%$  e FEVE  $> 39\%$ .

Parâmetros clínicos	Total (n = 151)	FEVE $\leq 39\%$ (n= 69)	FEVE $> 39\%$ (n= 82)	P FEVE $\leq 39\%$ vs FEVE $>39\%$
Idade (anos) *	60,2 $\pm$ 12	58,3 $\pm$ 12,7	61,8 $\pm$ 11,2	0,070
Sexo masculino	86 (57)	41 (59,4)	45 (54,9)	0,574
Etnia negra	140 (92,7)	65(94,2)	75 (91,5)	0,519
AVC na TC cerebral	80 (53)	47 (68,1)	33 (40,2)	0,001
Hipertensão arterial	117 (77,5)	52 (75,4)	65 (79,3)	0,567
Diabetes	37 (24,5)	19 (27,5)	18 (22)	0,427
Doença de Chagas	71 (47)	31 (44,9)	40 (48,8)	0,637
Classe funcional da IC-NYHA				0,943
I	49 (32,5)	22 (34,4)	27 (35,5)	
II	59 (39,1)	28 (43,7)	31 (40,8)	
III	29 (19,2)	11 (17,2)	18 (23,7)	
IV	3 (2,0)	3 (4,7)	0 (0)	
Dislipidemia	74 (49)	34 (49,3)	40 (48,8)	0,952
Doença cardíaca isquêmica	37 (24,5)	17 (24,6)	20 (24,4)	0,972
AVC prévio	39 (25,8)	23 (33,3)	16 (19,5)	0,053
Marcapasso / CDI	65 (43)	23 (33,3)	42 (51,2)	0,027
Fibrilação atrial permanente	25 (16,6)	14 (20,3)	11 (13,4)	0,258
Medidas ecocardiográficas				
AE aumentado	90 (59,6)	48 (69,6)	42 (51,2)	0,022
VE aumentado	67 (44,4)	46 (66,7)	21 (25,6)	<0,0001
Hipertrofia do VE	45 (29,8)	19 (27,5)	26 (31,7)	0,577
Medicações				
Anticoagulante	33 (21,9)	19 (27,5)	14 (17,1)	0,121
Ácido Acetilsalicílico	49 (32,5)	25 (36,2)	24 (29,3)	0,363
Betabloqueadores	94 (62,3)	44 (63,8)	50 (61)	0,724
Amiodarona	19 (12,6)	8 (11,6)	11 (13,4)	0,737
Inibidor da ECA	54 (35,8)	24 (34,8)	30 (36,6)	0,818
Diurético	67 (44,4)	39 (56,5)	28 (34,1)	0,006

Os valores são apresentados por média  $\pm$  desvio padrão\* ou número de pacientes (%).

AE: Átrio esquerdo; CDI: Cardioversor desfibrilador implantável; ECA: Enzima conversora da angiotensina; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: Insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; TC: Tomografia computadorizada; VE: Ventrículo esquerdo.

A média da FEVE da população foi de  $43,3\% \pm 16,1\%$ , sendo a FEVE mais elevada observada de 81%. Em pacientes com  $FEVE \leq 39\%$ , 68,1% tiveram um AVC de acordo com os resultados da TC cerebral. Em pacientes com doença de Chagas,  $FEVE \leq 39\%$  não foi associado ao AVC (OR: 1,09; IC 95%: 0,56 – 2,13;  $p= 0,789$ ).

Na análise dos 39 pacientes que tiveram um AVC prévio, obteve-se a confirmação de AVC pela TC cerebral em 36 pacientes, mas três pacientes apresentaram resultados negativos na TC cerebral.

### Fatores associados ao AVC

Na análise bivariada obtiveram-se as seguintes variáveis significativas:  $FEVE \leq 39\%$ , idade  $\geq 60$  anos, fibrilação atrial, dislipidemia e doença cardíaca isquêmica. Foram obtidas as razões de prevalência destas variáveis e a única RP que se mostrou semelhante a Odds Ratio (OR) foi a da fibrilação atrial (RP = 4,76). Quando testado em um modelo de regressão multivariada, apenas  $FEVE \leq 39\%$ , idade  $\geq 60$  anos, fibrilação atrial, dislipidemia e doença cardíaca isquêmica foram associadas independentemente com AVC (Tabela 2).

**Tabela 2.** Fatores associados com AVC.

Fatores associados com AVC	Análise Bivariada			Análise Multivariada		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
FEVE $\leq 39\%$	3,17	1,62 -6,21	0,001	3,65	1,71-7,79	0,001
Idade $\geq 60$ anos	2,68	1,38-5,20	0,003	2,69	1,27-5,71	0,010
Fibrilação atrial	4,40	1,55- 2,45	0,003	5,60	1,71-18,31	0,004
Dislipidemia	2,32	1,21- 4,46	0,011	2,18	1,01- 4,70	0,046
Doença cardíaca isquêmica	3,11	1,38- 7,01	0,005	2,77	1,10 -6,10	0,031

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

Excluindo os pacientes com FA (25), o modelo de regressão mostrou que a  $FEVE \leq 39\%$ , idade  $\geq 60$  anos e dislipidemia permaneceram fatores independentes associados ao AVC (Tabela 3).

**Tabela 3.** Fatores associados ao AVC após exclusão dos pacientes com FA.

Fatores associados ao AVC	Análise Bivariada			Análise Multivariada		
	OR	IC95%	P	OR	IC95%	P
FEVE $\leq$ 39%	3,22	1,54-6,71	0,002	3,66	1,68-7,98	0,001
Idade $\geq$ 60 anos	2,10	1,02-4,30	0,043	2,25	1,04-4,86	0,039
Dislipidemia	2,17	1,06- 4,42	0,033	2,33	1,08-5,01	0,030
Doença cardíaca isquêmica	3,67	1,52- 8,82	0,004	-	-	-

FA: fibrilação atrial; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

### Discussão

Neste estudo em uma população referenciada em pacientes com IC, observamos que uma FEVE  $\leq$  39% esteve associada à elevada frequência de AVC, confirmada por meio de TC cerebral, podendo ser um preditor independente de eventos embólicos.

De forma semelhante ao nosso estudo, o Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) uma coorte com 2114 pessoas com FEVE não superior a 35%, observou que FEVE reduzida está associada a um risco aumentado de eventos tromboembólicos e o maior risco foi encontrado em pacientes com uma FEVE  $<$ 20%<sup>5</sup>. A elevada frequência de AVC em nossa amostra, ainda que em pacientes com FEVE preservada, pode ser devido à elevada morbidade e outros fatores de risco predominantes nestes pacientes, principalmente os pacientes com FA, em uso de anticoagulantes, com doença de Chagas e hipertensos.

A FEVE reduzida é um fator de risco para desenvolvimento do AVC, no entanto, não se sabe em que magnitude essa DSVE aumenta o risco de AVC. Nesse estudo, a graduação desta FEVE foi comparada em dois grupos por meio de corte obtido pela área da curva ROC. Este corte preciso, favorece a acurácia dos nossos resultados, possibilitando confirmar que a FEVE  $\leq$  39% sugere associação mais forte com os achados tomográficos de AVC.

Existe a possibilidade de que FEVE muito reduzida pode está associada a maior incidência de episódios de FA paroxística não detectada, um fator de risco bem estabelecido para AVC, e essa associação potencial pode explicar essa relação<sup>4</sup>. No nosso estudo, os pacientes apresentavam FA permanente confirmadas através de eletrocardiograma ou em prontuário.

Houve muitos acidentes vasculares cerebrais silenciosos em pacientes que não tinham história de AVC. Os chamados acidentes "silenciosos" (lesões cerebrais clinicamente assintomáticas) são mais prevalentes em pacientes com IC (20 a 42%) do que em pacientes sem IC (0 a 12%)<sup>1,14,15</sup>. As lesões isquêmicas silenciosas, bem como a diminuição da perfusão e a perda de matéria cinzenta cerebral, foram associadas à disfunção cognitiva em pacientes com IC<sup>16,17</sup>. Isso provavelmente ocorre porque essas pessoas continuam a ter infartos cerebrais adicionais, tanto silenciosos quanto sintomáticos, que diminuem sua função cognitiva<sup>18</sup>.

Sugere-se uma associação da idade avançada e AVC na amostra, observando-se nestes idosos um número elevado de acidentes vasculares cerebrais silenciosos. Esse problema pode se agravar mais, pois idosos com acidentes vasculares cerebrais silenciosos têm um risco aumentado de demência e um declínio mais acentuado na função cognitiva do que aqueles sem essas lesões<sup>16,18</sup>.

Fatores de riscos para AVC, tais como FA, dislipidemia e doenças isquêmicas do coração foram observados nesta amostra. Nossos resultados mostraram associação 6 vezes maior com AVC em pacientes com FA do que naqueles sem FA. A fibrilação atrial foi firmemente estabelecida como um fator de risco independente de AVC, e sabe-se que os pacientes com IC são propensos a desenvolver FA ao longo da doença<sup>19</sup>, no entanto, não está claro se os pacientes que têm apenas disfunção cardíaca, na ausência de FA, apresentam maior risco de AVC<sup>20</sup>. Em nossa análise, excluindo os pacientes com FA, nossos dados sugerem que uma FEVE reduzida foi um fator independente para AVC.

Por outro lado, a dislipidemia mostrou-se uma variável independente para AVC, diferindo de relatos anteriores da literatura, que não relacionam os níveis de colesterol com a incidência de AVC<sup>21,22</sup>.

A doença isquêmica do coração foi associada ao AVC. A associação da doença cardíaca isquêmica com a incidência de AVC foi bem estabelecida no estudo Framingham, que evidenciou que a doença coronária aumentou o risco de AVC na ausência de hipertensão ou IC<sup>23</sup>.

Em nosso estudo, observamos que a maioria dos pacientes que faziam uso de anticoagulantes orais tiveram AVC nos resultados da TC cerebral, caracterizando uma população de alto risco e gravidade e necessidade de terapias de prevenção secundária. Este resultado é semelhante ao de outro estudo, que demonstrou que pacientes com IC com uma média de FEVE < 20% e sob terapia antitrombótica apresentaram maior risco de AVC. Uma possível explicação para esses resultados é que esta população de estudo estava em maior risco de tromboembolismo e, portanto, foi tratada com anticoagulantes<sup>24</sup>.

Em nossa análise, a doença de Chagas não foi um preditor independente de eventos embólicos. A IC avançada e complicações tromboembólicas são comuns em pacientes com doença de Chagas<sup>25,26</sup>, além de ser um importante fator de risco de AVC no Brasil<sup>26,27</sup>. Provavelmente esses pacientes com doença de Chagas não apresentavam fatores de risco tradicionais para AVC em proporções elevadas, no entanto, esses resultados não são mostrados neste estudo.

Vale ressaltar ainda que nossa amostra foi constituída pela grande maioria de pacientes com IC e da raça negra. A IC é conhecida por ser mais frequente em indivíduos negros do que em indivíduos brancos<sup>28</sup>, e a incidência de AVC é maior entre os negros - o dobro da incidência entre os brancos<sup>29</sup>. Além disso, em um estudo sobre acidentes vasculares silenciosos, encontrou-se que afro-americanos com IC tiveram um risco 2 vezes maior de ter um infarto cerebral silencioso<sup>15</sup>. Os dados da nossa população sugerem estas tendências dos estudos.

### **Limitações do estudo**

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas na interpretação dos resultados. A natureza transversal da investigação não permite o estabelecimento de relações causa-efeito entre AVC e as variáveis investigadas. Nosso estudo incluiu pacientes com alta frequência de fatores de risco cardiovascular que podem não permitir a generalização desses achados para populações sem os mesmos perfis clínicos, no entanto evidencia o mundo real da população com IC. Outra limitação do nosso estudo foi a falta de dados sobre o controle adequado da terapia anticoagulante, o que provavelmente caracteriza um viés de seleção de população em termos de gravidade, no entanto tivemos apenas 22% de pacientes em uso de anticoagulação oral. A prevalência de doença de Chagas e com dispositivos eletrônicos entre pacientes com IC pode ter sido superestimada, mas ainda assim, a doença de Chagas não foi associada ao AVC.

### **Conclusões**

A FEVE reduzida foi associada à elevada frequência de AVC, confirmada por meio de TC cerebral, em pacientes com IC, podendo ser um preditor independente de eventos embólicos em populações semelhantes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento.

## Conflitos de interesse

Os autores não têm conflitos de interesse para declarar.

## Referências

1. Vogels RLC, van der Flier WM, van Harten B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9:1003-9.
2. Witt BJ, Brown RD, Jacobsen SJ, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J.* 2006; 152:102-9.
3. Kim WJ, Nah HW, Kim DH et al. Association between Left Ventricular Dysfunction and Functional Outcomes at Three Months in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016; 25:2247-52.
4. di Tullio MR, Qian M, Thompson JL, et al. Left ventricular ejection fraction and risk of stroke and cardiac events in heart failure: data from the warfarin versus aspirin in reduced ejection fraction trial. *Stroke.* 2016; 47: 2031-7.
5. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). *Circulation.* 2007; 115:2637-41.
6. Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, et al. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: a systematic review. *Clin Ther.* 2014; 36:1135-44.
7. Stöllberger C, Chnupa P, Abzieher C, et al. Mortality and rate of stroke or embolism in atrial fibrillation during long-term follow-up in the embolism in left atrial thrombi (ELAT) study. *Clin Cardiol.* 2004; 27:40–46.
8. Sandhu RK, Hohnloser SH, Pfeffer MA, et al. Relationship Between Degree of Left Ventricular Dysfunction Symptom Status, and risk of Embolic Events in Patients with Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Stroke.* 2015; 46:667-672.
9. Kohsaka S, Homma S. Anticoagulation for heart failure: selecting the best therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7:1209–1217.
10. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, et al. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung.* 2002; 31:262-70.

11. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311:507-20.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37: S81-S90.
13. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. ACC/Aha/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1929-49.
14. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4:463-9.
15. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, et al. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005;11: 485-9.
16. Giele JLP, Witkamp TD, Mali WP, et al. Silent brain infarcts in patients with manifest vascular disease. *Stroke*. 2004; 35:742-6.
17. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, et al. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities. *Clin Interv Aging*. 2007; 2:209–18.
18. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003; 348:1215-22.
19. Scherbakov N, Haeusler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *Esc Heart Failure*. 2015; 2:1-4.
20. Holmström A, Fu MLX, Hjalmarsson C, et al. Heart dysfunction in patients with acute ischemic stroke or TIA does not predict all-cause mortality at long-term follow-up. *BMC Neurol*. 2013; 13:122.
21. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Commun Health*. 2002; 56: i19-i24.
22. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, et al. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke*. 2003; 34:623-31.
23. Kannel WB, Wolf PA, Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1983; 250:2942-6.
24. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, et al. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005;11: 485-9.

25. Oliveira-Filho J, Dias JdS, Jesus PAP, et al. Clinical assessment, neuroimaging and immunomarkers in Chagas disease study (CLINICS): rationale, study design and preliminary findings. *Dement Neuropsychol.* 2012; 6:180-7.
26. Aras R, da Matta JA, Mota G, et al. Infarto Cerebral em Autópsias de Pacientes Chagásicos com Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81:414–6, 411.
27. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Falcao T. Stroke in asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-infected patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31:24-8.
28. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. *N Engl J Med.* 2009; 360:1179-90.
29. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the northern Manhattan stroke study. *Am J Epidemiol.* 1998; 147:259-68.

## 3.2 Artigo - Carta ao editor nº 4

**Ocorrência de Acidente vascular Cerebral e fração de ejeção reduzida em pacientes com doença de Chagas**

Elieusa e Silva Sampaio, Marcia Maria Carneiro Oliveira, Roque Aras Júnior

Aceito nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

**Ao Editor,**

A Doença de Chagas (DC) é um fator de risco bem definido para Acidente Vascular Cerebral (AVC)<sup>1</sup>. Mas o significado prognóstico da prevalência de AVC na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida em comparação com a FEVE preservada em pacientes com insuficiência cardíaca e com DC, ainda é pouco conhecido<sup>2</sup>. Há estudos que demonstram associação do AVC com DC e com FEVE reduzida<sup>3</sup> e há os que refutam esta associação<sup>4</sup>. Em um estudo transversal, envolvendo 85 pacientes chagásicos com média de idade de  $61,8 \pm 9,3$  anos, sendo 71,8% com Insuficiência Cardíaca e 96,5% da raça negra, os pacientes foram comparados com a FEVE  $\leq 40\%$  e FEVE  $>40\%$ , para avaliar a ocorrência de AVC em pacientes com DC e FEVE reduzida. Evidenciou-se que a FEVE  $\leq 40\%$  (OR 4,37: 1,65- 11,63; p= 0,003) foi um preditor independente para AVC em comparação com pacientes com FEVE preservada. Observou-se ainda uma alta prevalência (50%) de AVC obtida pela tomografia de crânio, número próximo a uma coorte de chagásicos de 41,6% na mesma localidade<sup>5</sup>. Não houve AVCs hemorrágicos e também não houve relação significativa entre fibrilação atrial e AVC, este dado pode ser explicado pelo uso de anticoagulantes orais nestes pacientes. Além disso, foram detectados 54,8% de acidentes vasculares silenciosos em pacientes que não tinham história de AVC. A alta prevalência de AVC nesse estudo com pacientes chagásicos pode ter sido porque todos os pacientes foram avaliados com tomografia de crânio, ao contrário de outros estudos, que geralmente utilizam como critérios de diagnóstico de AVC os achados clínicos e / ou radiológicos<sup>1,4</sup> e comumente não avaliam o infarto cerebral silencioso<sup>4</sup>. Os dados sugerem que a FEVE reduzida está associado ao AVC, confirmado por meio de tomografia de crânio e pode ser um preditor independente de eventos embólicos nesta população.

**Referências**

1. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke* 2005; 36 (5): 965–970.
2. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D et al. Chagas Cardiomyopathy is Associated With Higher Incidence of Stroke: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Cardiac Fail* 2014; 20 (12):931-38.
3. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2009; 278: 96-101.
4. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015. Sep;10(3):151-7.
5. Da Matta JAM, Aras R, de Macedo CRB, da Cruz CG, Netto EM. Stroke correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. *PLoS ONE*. 2012; 7 (4): e35116.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em relação aos resultados da tese, identificou-se que a FEVE reduzida foi associada à elevada frequência de AVC, confirmada por meio de TC crânio, em pacientes com IC, podendo ser um preditor independente de eventos embólicos em populações semelhantes. De acordo com os estudos encontrados, a FEVE reduzida está associada ao AVC, principalmente com valores de FEVE abaixo de 40%, mas ainda são necessários mais estudos comparativos com pacientes com FEVE preservada e sem anticoagulação oral.

Em relação aos pacientes com doença de Chagas, sugere-se uma associação com AVC quando a amostra foi aumentada. A alta prevalência de AVC neste estudo com pacientes chagásicos, pode ter sido porque todos os pacientes foram avaliados com tomografia de crânio e observou-se um número elevado de infarto cerebral silencioso.

Dessa forma, sugerimos que a FEVE seja valorizada como um parâmetro de fator de risco para AVC em pacientes com IC e doença de Chagas. E além disso, pode ser avaliado o tratamento com anticoagulantes orais em pacientes chagásicos com FEVE reduzida.

Adicionalmente à produção dessa tese, foram desenvolvidas ações articuladas com dados do presente estudo: Um projeto do Programa de Iniciação Científica (PIBIC) e dois Trabalhos de Conclusão de Curso de graduação, além da publicação de nove resumos em congressos nacionais e internacionais.

## **5. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Com a finalidade de ampliar conhecimentos acerca da associação da FEVE e AVC em pacientes chagásicos, pretendemos ampliar as investigações sobre o tema. Para isso, já estão sendo realizados dois estudos de coorte pelo nosso grupo, com os pacientes avaliados nessa tese, um sobre as medidas ecocardiográficas em pacientes chagásicos e não chagásicos e associação com AVC e o outro com pacientes chagásicos e avaliação dos dispositivos eletrônicos e associação com AVC.

Além disso, em breve, estaremos submetendo à publicação um artigo explorando a associação da FEVE e AVC em pacientes chagásicos e não chagásicos com uma amostra mais ampliada dos pacientes que participaram desta tese.

## 6. REFERÊNCIAS

### 6.1 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Witt BJ, Brown RD Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J.* 2006; 152:102–109.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012; 33:2719–2747.
3. Pullicino P, Raynor S. Is low cardiac ejection fraction a risk factor for stroke? *MMJ* 25 (2013); 4:10-17.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016 Jul 14;37(27):2129-200.
5. Agarwal M, Apostolakis S, Lane DA, Lip GYH. The impact of heart failure and left ventricular dysfunction in predicting stroke, thromboembolism, and mortality in atrial fibrillation patients: A systematic review. *Clin Ther* 2014; 36:1135–44.
6. di Tullio MR, Qian M, Thompson JL, *et al.* Left ventricular ejection fraction and risk of stroke and cardiac events in heart failure: data from the warfarin versus aspirin in reduced ejection fraction trial. *Stroke.* 2016; 47: 2031-7.
7. Kohsaka S, Homma S. Anticoagulation for heart failure: selecting the best therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7:1209–1217.
8. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke* 2005; 36 (5): 965–970.
9. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375: 1388e402.
10. Andrade ZA. Mechanisms of myocardial damage in trypanosoma cruzi infection. *Ciba Found Symp* 1983; 99:214e33.
11. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:92e100.
12. Arce M, Vang J, Femenia F, Arrieta M, McIntyre WF, Baranchuk A. Permanent pacing in patients with Chagas' disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35:1494e7.
13. Marin Neto JA, Simoes MV, Sarabanda AV. Chagas' heart disease. *Arq Bras Cardiol* 1999;72: 247e80.

14. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D et al. Chagas Cardiomyopathy is Associated With Higher Incidence of Stroke: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Cardiac Fail* 2014; 20 (12):931-38.

15. Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci*. 2009; 278: 96-101.

16. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015.10(3):151-7.

## 7 APÊNDICES

### 7.1 APÊNDICE 1 – Instrumento da pesquisa

#### INSTRUMENTO DE PESQUISA

1. Iniciais: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_
2. Sexo: masculino ( ) feminino ( )
3. Idade: \_\_\_\_\_
4. Grau de Escolaridade:  
 ( ) Não frequentou escola ou tem o primário incompleto ( ) Primário completo  
 ( ) 1º grau incompleto ( ) 1º grau completo ( ) 2º grau incompleto  
 ( ) 2º grau completo ( ) Ensino Superior incompleto ( ) Ensino Superior completo  
 ( ) Mestrado ou Doutorado
5. Renda Familiar:  
 ( ) Menos de 1 salário mínimo (SM) ( ) De 1 a 2 SM ( ) Mais de 2 a 5 SM  
 ( ) Mais de 5 a 10 SM ( ) Mais de 10 a 20 SM  
 ( ) Mais de 20 SM
6. Cor / raça (autodeclarada):  
 ( ) Branca ( ) Negra ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Indígena ( ) Outra \_\_\_\_\_
7. Qual a sua ocupação?  
 ( ) Empregado ( ) Desempregado ( ) Auxílio doença ( ) Aposentado ( ) Outras \_\_\_\_\_
8. Com quem você mora atualmente?  
 ( ) Mora com o(s) filho(s) ( ) Mora com o esposo (a)  
 ( ) Mora com o(s) filho (s) e esposo (a) ( ) Mora com outro(s) parente(s)  
 ( ) Moro com outras pessoas ( ) Mora sozinho (a)
9. Você é fumante? Se sim, faz uso de quantos cigarros por dia?  
 ( ) Sim. Quant.: \_\_\_\_\_  
 ( ) Não  
 ( ) Ex-tabagista Deixou de fumar a quanto tempo? \_\_\_\_\_
10. Você faz uso de bebidas alcoólicas?  
 ( ) Não ( ) Sim. Qual o tipo de bebida? \_\_\_\_\_ Quantidade? \_\_\_\_\_ ( ) Ex-etilista

#### SE USA MARCAPASSO:

11. Qual foi a indicação médica para implantar o marcapasso? \_\_\_\_\_
12. Modo de estimulação do marcapasso: \_\_\_\_\_
13. Tipo de marcapasso implantado: \_\_\_\_\_
- 14 Tempo de marcapasso implantado: \_\_\_\_\_

**USO DE ANTICOAGULANTE**

15. Faz uso de anticoagulante oral? ( ) sim ( ) não
16. Se faz uso de anticoagulante oral, o senhor (a) faz controle de coagulação através do exame de sangue? ( ) sim ( ) não
17. Doença de base: Chagas ( ) Infarto do Miocárdio ( ) Outra ( ) \_\_\_\_
18. Medicações em uso: \_\_\_\_\_
19. Doenças associadas:  
( ) Hipertensão ( ) Diabetes Melitus ( ) Colesterol elevado ( ) Outra \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA DE AVC**

20. Tem história de Acidente Vascular cerebral (derrame): ( ) sim ( ) não  
Se sim, quando apresentou o derrame? \_\_\_\_\_
21. Apresenta alteração na fala?  
( ) sim ( ) não
22. Dificuldade em coordenar os movimentos com presença de tremores ou de fraqueza muscular?  
( ) sim ( ) não
23. Tem dificuldade em se vestir, tomar banho?  
( ) sim ( ) não
24. Tem história de crises epilépticas (convulsão)?  
( ) sim ( ) não
25. Tem alteração no andar?  
( ) sim ( ) não
26. Diminuição da força muscular à esquerda? ( ) sim ( ) não  
Se sim, a quanto tempo? \_\_\_\_\_
27. Diminuição da força muscular à direita? ( ) sim ( ) não  
Se sim, a quanto tempo? \_\_\_\_\_
28. Tem dificuldade de deglutir (engolir) comida, líquidos ou saliva? ( ) sim ( ) não

**EXAMES**

29. Dados do EGC no momento da consulta médica:  
FC: \_\_\_\_\_ RITMO CARDÍACO: \_\_\_\_\_
30. Telemetria do gerador de marcapasso: \_\_\_\_\_
31. Dados do Raio X de tórax : \_\_\_\_\_
34. Dados do Ecocardiograma:  
\_\_\_\_\_

## 7.2 APÊNDICE 2 – Resultados da Carta ao editor

<b>Parâmetros Clínicos</b>	<b>Total (n = 85)</b>	<b>FEVE ≤ 40% (n= 29)</b>	<b>FEVE &gt;40% (n= 56)</b>	<b>P valor FEVE ≤ 40% vs FEVE &gt;40%</b>
Idade, anos	61.8 ± 9.3	60.6±10.5	62.5±8.7	0.37
Sexo Masculino n (%)	45 (52.9)	19 (65.5)	26 (46.4)	0.10
Etnia negra n (%)	82 (96.5)	29(100)	53(94.6)	0.30
AVC na TC	42 (49.4)	21 (72.4)	21(37.5)	0.002
Hipertensão, n (%)	66(77.6)	22 (75.9)	44(78.6)	0.78
Diabetes mellitus, n (%)	19 (22.4)	6 (20.7)	13 (23.2)	0.79
Dislipidemia n (%)	41 (48.2)	13 (44.8)	28(50)	0.65
Fibrilação atrial, n (%)	12(14.1)	7( 24.1)	5 (8.9)	0.06
IC n (%)	61 (71.8)	29(100)	32 (57.1)	0.000
Marcapasso/ CDI n (%)	48 (56.5)	15 (51.7)	33(58.9)	0.53
<b>Medicações</b>				
Antiplaquetário n (%)	19 (22.4)	8(27.6)	11 (19.6)	0.41
Anticoagulante oral n (%)	18 (21.2)	10 (34.5)	8(14.3)	0,03
Betabloqueadores n (%)	41 (48.2)	15(51.7)	26( 46.4)	0.64
Estatinas n (%)	30 (35.3)	10 (34.5)	20 (35.7)	0.91
IECA n (%)	29( 34.1)	11(37.9)	18 (32.1)	0.59
Amiodarona n (%)	13 (15.3)	4(13.8)	9(16.1)	0.78

### 7.3 APÊNDICE 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Federal da Bahia  
Faculdade de Medicina/ Programa de Pós- graduação em Medicina e Saúde

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PACIENTES

Você está sendo convidada (o) a participar de um projeto de pesquisa desenvolvido no Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde pela Doutoranda Elieusa e Silva Sampaio sob a orientação de Dr. Roque Aras Júnior. Com esse estudo, o senhor (a) poderá refletir sobre a sua condição de portador de doença do coração. Esta doença no coração precisa de tratamento contínuo e para diminuir os riscos de descompensação, você deve seguir as recomendações médicas. Mas o nosso desejo é descobrir uma maneira mais segura de evitar que você fique com a doença fora de controle, para isto, precisamos de sua colaboração para estudar como lidar melhor com esta situação.

Se você resolver assinar este documento, você irá responder a uma série de perguntas e realizar uma tomografia de crânio. Esta tomografia pode lhe trazer um certo desconforto pelo senhor(a) ter que ficar deitado na maca por um certo período. Queremos deixar claro também que, mesmo que pequeno, a tomografia de crânio pode levar a riscos mínimos a saúde. Este exame servirá para mostrar se existe alguma alteração que venha a ter ocorrido em algum momento da sua vida.

O desconforto que poderá sentir durante a entrevista é da possibilidade de compartilhar um pouco das suas informações pessoais ou confidenciais. Contudo, não precisará responder qualquer pergunta na entrevista se você sentir que ela é muito pessoal ou se sentir incômodo ao falar. As informações que estão previstas para serem respondidas na coleta de dados, dizem respeito aos seus dados pessoais (sociodemográficos) e dados sobre a sua doença. Antes de decidir em participar do estudo, poderá fazer as perguntas que desejar para a pesquisadora, de maneira mais franca possível, para que possa conhecer os benefícios e os riscos que estará exposta (o).

#### Consentimento pós esclarecido

Após ter sido esclarecida (o) sobre objetivos e conteúdo da pesquisa, estou ciente sobre os riscos a que serei submetida (o) e dos benefícios que poderão proporcionar na minha saúde, que minha identidade será mantida em sigilo, minha privacidade será respeitada e que os dados da pesquisa poderão ser divulgados em eventos científicos e revistas nacionais e internacionais. Este termo de consentimento livre e esclarecido será assinado por mim em duas vias, com o compromisso da pesquisadora me proporcionar uma cópia do mesmo para meu controle. Também fui informada (o) que receberei os exames, no mesmo local onde foi realizado. Em caso de alterações nos exames, serei encaminhado pela pesquisadora para um serviço do Sistema Único de Saúde até o controle e/ou normalização dos dados alterados.

Afirmo que a minha participação é voluntária, o meu consentimento para participar da pesquisa foi de livre decisão, não tendo sofrido nenhuma interferência da pesquisadora. Estou ciente de que não serei remunerada (o) por este ato, de que poderei solicitar a pesquisadora para rever as informações que forneci na entrevista, estando livre para corrigir parte do que foi dito por mim, além de me recusar a continuar participando do estudo a qualquer momento sem causar nenhum prejuízo a minha pessoa.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016

\_\_\_\_\_  
Assinatura da (o) participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura da pesquisadora

#### **Dados da pesquisadora:**

Nome: Elieusa e Silva Sampaio

E-mail: elieusasampaio@uol.com.br

Celular: 71-99151-1991

Endereço: Av. Dr. Augusto Viana, S/N, Canela. Salvador Bahia. CEP 40110-060.

#### 7.4 APÊNDICE 4 – Fluxograma do artigo de revisão nº 1 - Função ventricular esquerda e Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca: Revisão Sistemática.

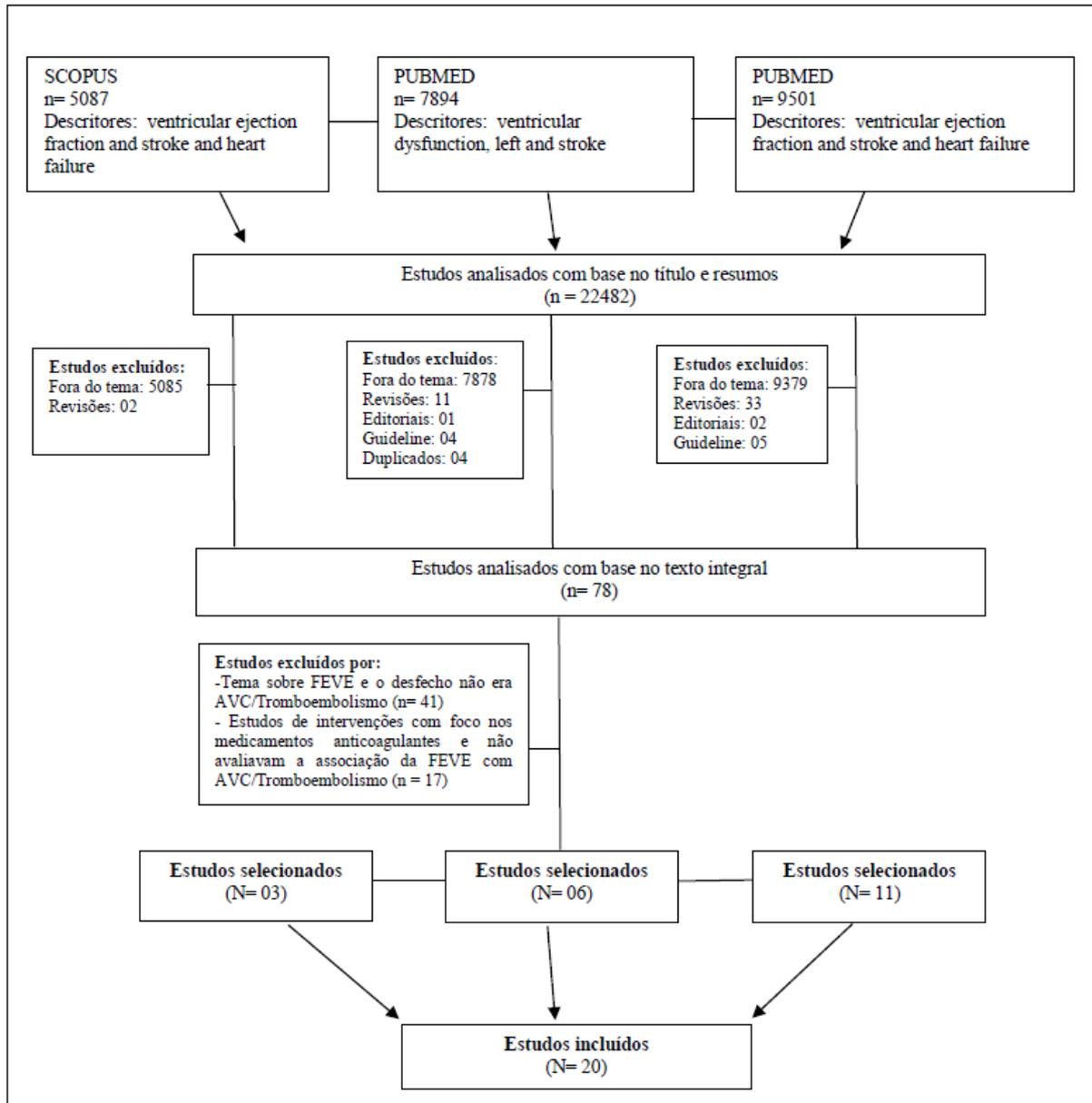


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos.

## 8 ANEXOS

### 8.1 ANEXO A – Títulos de produções após ingresso no doutorado, como autor ou co-autor relacionados à tese.

#### Resumos publicados em Anais de Congressos:

**1. SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M. C.; FREITAS, E. L. ; ARAS JUNIOR, R. .** European Stroke Conference. 26th Conference, Berlin, Germany, May 24-26, 2017: Abstract e-Book. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I-II, 2017.

**2. SAMPAIO, Elieusa e Silva; FREITAS, E. L.; OLIVEIRA, M. M. ; ARAS JUNIOR, R. .** Self-reported prevalence of stroke compared to cranial tomography in patients with heart failure. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I, 2017.

**3. SAMPAIO, Elieusa e Silva; FREITAS, E. L.; OLIVEIRA, M. M. C. ; ARAS JUNIOR, R.** Risk Factors for Stroke in Subgroups of Patients with Heart Failure. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I, 2017.

**4. LIMA FREITAS, E.; SAMPAIO, E.S; OLIVEIRA, M.M.C.; ALBUQUERQUE, G.S.B; GUIMARAES, M.S.S. ; PINHEIRO, J.O. ; MAGALHAES, L.P. ; OLIVEIRA, L.H. ; SILVA, R.S.F. ; HORA, T.R. ; MELLO, J.N. ; BARRETTO, L.E.S. ; ARAS, R. .** P5412 Prevalence of ischemic stroke in patients with chagas disease using cardiac implantable electronic devices. EUROPEAN HEART JOURNAL, v. 38, p. 1, 2017.

**5. SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, E. L.; MACEDO, C; NETTO, E. ; ARAS JUNIOR, R. .** European Stroke Conference. 25th Conference, Venice, Italy, April 13-15, 2016: Abstract e-Book. Cerebrovascular Diseases (Basel), p. 1-2, 2016.

**6. SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, E. L; MACEDO, C. R. B. ; CRUZ, C. G. ; NETTO, E. ; ARAS JUNIOR, R.** Fatores de risco para Acidente Vascular Cerebral em pacientes com Insuficiência Cardíaca. 71º Congresso Brasileiro de Cardiologia, realizado no período de 23 a 25 de setembro de 2016.

**7. SAMPAIO, Elieusa e Silva; OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, E. L; MACEDO, C. R. B. ; CRUZ, C. G. ; NETTO, E. ; ARAS JUNIOR, R.** Acidente Vascular Cerebral em indivíduos com Insuficiência Cardíaca e Fibrilação atrial. In: XXXVI Congresso Norte Nordeste de Cardiologia / 289 Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia, 2016, Salvador. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. São paulo: SBC - Tecnologia da Informação e Comunicação, 2016. v. 106. p. 1-52.

**8. SAMPAIO, Elieusa e Silva; ARAS JUNIOR, R. ; MATTA, J. A. ; MACEDO, C. ; OLIVEIRA, M. M. ; SANTOS JUNIOR, U. S. ; CAMARA, S. .** Risk Factors Associated to

Stroke in Patients With Pacemakers and Implantable Cardioverter Defibrillator at an Outpatient Clinic in the City of Salvador, Bahia, Brazil. *Chest (American College of Chest Physicians)*, v. 145, p. 83A, 2014.

**Apresentação de Trabalho:**

**1. SAMPAIO, Elieusa e Silva;** SANTOS, F. C.; OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, E. L. ; MELLO, J. N. ; AZEVEDO, I. A. F. ; NETTO, E. ; ARAS JUNIOR, R. . Acidente Vascular Cerebral em pacientes com doenças cardiovasculares. 2016. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

## 8.2 ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>HOSPITAL ANA NERY - HAN/SESAB</b></p> </div> <div style="text-align: right;">  </div> </div>												
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>												
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>												
<b>Título da Pesquisa:</b> Marcapasso e o risco de Acidente Vascular Cerebral Um Estudo Caso Controle												
<b>Pesquisador:</b> Roque Arns Junior												
<b>Área Temática:</b>												
<b>Versão:</b> 2												
<b>CAAE:</b> 21847713.0.0000.0045												
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital Ana Nery - HAN/SESAB												
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio												
<b>DADOS DO PARECER</b>												
<b>Número do Parecer:</b> 575.562												
<b>Data da Relatoria:</b> 31/03/2014												
<b>Apresentação do Projeto:</b>												
Este é um estudo do tipo caso-controle, que será realizado em duas unidades ambulatoriais de dois hospitais referências no atendimento a pacientes portadores de marcapasso no município de Salvador, Bahia. Esta pesquisa irá coletar dados demográficos e clínicos para avaliar a associação entre o uso de marcapasso definitivo e acidente vascular encefálico.												
<b>Objetivo da Pesquisa:</b>												
Verificar se existe associação entre o uso de marcapasso definitivo e acometimento do acidente vascular cerebral isquêmico. Detectar a frequência de arritmias em pacientes com o uso do marcapasso;2) Caracterizar os pacientes com marcapasso quanto aos aspectos clínicos e socio-demográficos.												
<b>Avaliação dos Riscos e Benefícios:</b>												
Na avaliação metodológica do projeto de pesquisa identifica-se um risco mínimo em todos os passos de coleta de dados.												
Este projeto apresenta como principal benefício o esclarecimento sobre a possível associação entre marcapasso definitivo e acidente vascular encefálico (AVC). Esta condição irá permitir um melhor manejo tanto preventivo, como terapêutico dos pacientes com ICC que fazem uso do marcapasso definitivo.												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2"><b>Endereço:</b> Rua Salcanta Matoso, s/nº</td> <td><b>CEP:</b> 40.323-010</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Bairro:</b> Calça D'Água</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>UF:</b> BA</td> <td><b>Município:</b> SALVADOR</td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Telefone:</b> (71)3342-2505</td> <td><b>Fax:</b> (71)3117-1972</td> <td><b>E-mail:</b> amario@fems.com.br</td> </tr> </table>	<b>Endereço:</b> Rua Salcanta Matoso, s/nº		<b>CEP:</b> 40.323-010	<b>Bairro:</b> Calça D'Água			<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR		<b>Telefone:</b> (71)3342-2505	<b>Fax:</b> (71)3117-1972	<b>E-mail:</b> amario@fems.com.br
<b>Endereço:</b> Rua Salcanta Matoso, s/nº		<b>CEP:</b> 40.323-010										
<b>Bairro:</b> Calça D'Água												
<b>UF:</b> BA	<b>Município:</b> SALVADOR											
<b>Telefone:</b> (71)3342-2505	<b>Fax:</b> (71)3117-1972	<b>E-mail:</b> amario@fems.com.br										
<small>Página 01 de 02</small>												

HOSPITAL ANA NERY -  
HAN/SESAB



Continuação do Parecer: 575.562

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Sem comentários

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE adequado

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SALVADOR, 31 de Março de 2014

---

Assinador por:  
**ÂRMÊNIO COSTA GUIMARÃES**  
(Coordenador)

### 8.3 ANEXO C - Comprovantes de publicação da carta ao editor e submissão de artigo

#### ANEXO C.1 - Comprovante de publicação – *Arquivos Brasileiros de Cardiologia (JCR 1.19)*

30/10/2017 Occurrence of stroke and reduced ejection fraction in patients with Chagas disease - elieusasampaio@uol.com.br - UOL Mail



---

**Occurrence of stroke and reduced ejection fraction in patients with Chagas disease**

De: Arquivos Brasileiros de Cardiologia 9551  
Para: elieusasampaio@uol.com.br  
Cópia: essampaio@ufba.br  
Cópia oculta:  
Assunto: Occurrence of stroke and reduced ejection fraction in patients with Chagas disease  
Data: 18/10/2017 13:54

Dear Dr. Elieusa e Silva Sampaio,

Your manuscript " Occurrence of stroke and reduced ejection fraction in patients with Chagas disease " was approved for publication in Arquivos Brasileiros de Cardiologia and will be published as soon as possible.

Send the following forms below completed and signed to abc@cardiol.br:

Transfer of Authors' Copyright:  
[http://www.arquivosonline.com.br/pdf/transfer\\_copyright\\_abc\\_2013.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/pdf/transfer_copyright_abc_2013.pdf)

Statement of Potential Conflict of Interest:  
[http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflict\\_of\\_interest\\_abc\\_2013.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflict_of_interest_abc_2013.pdf)

Author Contribution Form:  
[http://www.arquivosonline.com.br/pdf/contribution\\_form\\_abc\\_2013.pdf](http://www.arquivosonline.com.br/pdf/contribution_form_abc_2013.pdf)

Sincerely,

Dr. Luiz Felipe P. Moreira  
Editor-in-Chief by Arquivos Brasileiros de Cardiologia

To log into the authors section of the Manuscript Submission System, click on the following link:

## ANEXO C.2 - Comprovante de submissão – *Revista Portuguesa de Cardiologia (JCR 1.19)*

30/10/2017 Successfully received: submission Impacto da avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de Acidente Vascular Cerebral em p...



---

**Successfully received: submission Impacto da avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência...**

De: **Revista Portuguesa de Cardiologia**  
Para: **elieusampaio@uol.com.br**  
Cópia:  
Cópia oculta:  
Assunto: **Successfully received: submission Impacto da avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência...**  
Data: 27/09/2017 22:12

*This message was sent automatically. Please do not reply.*

Ref: REPC\_2017\_406

Title: Impacto da avaliação da fração de ejeção reduzida na ocorrência de Acidente Vascular Cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca

Journal: Revista Portuguesa de Cardiologia

Dear Professor Sampaio,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Revista Portuguesa de Cardiologia. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at:  
[http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL\\_ACR=REPC](http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=REPC) and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Revista Portuguesa de Cardiologia

**Have questions or need assistance?**

For further assistance, please visit our [Customer Support](#) site. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about EVISE® via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team