



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



MÁRCIA MARIA CARNEIRO OLIVEIRA

**INFARTO CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA: CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS E FUNÇÃO ATRIAL
ESQUERDA**

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE



MÁRCIA MARIA CARNEIRO OLIVEIRA

**INFARTO CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA: CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS E FUNÇÃO ATRIAL
ESQUERDA**

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

Orientador: Prof. Dr. Roque Aras Júnior

Salvador
2018

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Oliveira, Márcia Maria Carneiro
Infarto Cerebral em Pacientes com Insuficiência
Cardíaca: Características associadas e Função Atrial
Esquerda / Márcia Maria Carneiro Oliveira, Elieusa e
Silva Sampaio, Roque Aras. -- Salvador, 2018.
91 f.

Orientador: Roque Aras.
Tese (Doutorado - Programa de Pós Graduação em
Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia,
Faculdade de Medicina da Bahia, 2018.

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Acidente Vascular
Cerebral. 3. Disfunção Ventricular Esquerda. I.
Sampaio, Elieusa e Silva. II. Aras, Roque. I. Aras,
Roque. II. Título.

MÁRCIA MARIA CARNEIRO OLIVEIRA

**INFARTO CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA: CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS E FUNÇÃO ATRIAL
ESQUERDA**

Tese de Márcia Maria Carneiro Oliveira intitulada: Infarto cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca: características associadas e função atrial esquerda, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do título de doutora em Medicina e Saúde.

Salvador, 11 de setembro de 2018.

COMISSÃO EXAMINADORA

Elieusa e Silva Sampaio (Titular)

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

Professora adjunta II da Escola de Enfermagem da UFBA.

Adriana Lopes Latado Braga (Titular)

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

Professora adjunta da Faculdade de Medicina da UFBA.

Edmundo José Nassri Câmara (Titular)

phD, Dr. em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor Titular da Faculdade de Medicina da UFBA

André Maurício de Souza Fernandes (Titular)

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

Fellow em Ressonância Magnética cardiovascular pela universidade de Drexel- Pennsylvania-
EUA

Maria Amélia Bulhões Hatem (Titular)

Doutora em Medicina pela Fundação Universitaria de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul. Preceptora da residência de ecocardiografia do Hospital Universitário Professor Edgar

Santos- UFBA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus que têm proporcionado à realização dos desejos do meu coração. Aos meus pais, José Ferreira e Maria Antonieta, base de minha vida. A minha irmã gêmea e amiga, enfermeira Maria Márcia, companheira desde a “vida intra-uterina”. Meu esposo, Rafael, pela paciência constante de todos os dias. Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, por ter concedido os desejos do meu coração.

Ao meu admirável mestre e orientador Dr. Roque Aras, pela compreensão das dificuldades encontradas e principalmente pela paciência em me ensinar.

À Dr. Jamary Oliveira Filho, pelo apoio na análise das tomografias.

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 da Escola de Enfermagem da UFBA, Elieusa Sampaio, Maria Carolina Ortiz, Cláudia Pires, Carolina Machado, Ana Carla Coelho e Cláudia Marinho, pelo apoio em todos os momentos.

À minha querida amiga e incentivadora Emanoela Lima Freitas, pelo incentivo de sempre e na torcida de que, tudo dará certo.

À minha amiga inseparável de todos os momentos, Elieusa e Silva Sampaio, desde o mestrado sempre me ajudou em tudo, sua motivação foi a minha fortaleza, seus ensinamentos foram essenciais. Serei eternamente grata.

À médica Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz, suas contribuições nos artigos de revisão foram essenciais.

Aos estatísticos Dr Eduardo Martins Netto e Valmar Bião, que sempre me acolheram nas dúvidas das análises estatísticas.

Às minhas queridas alunas: Tatiana Reis, Lorena Santana, Flávia Schweiger, Delmária Marinho, Andressa Carneiro e Gyovanna Lima, pela ajuda e compreensão de minha ausência, por conta das demandas do doutorado, vocês foram fundamentais na concretização deste estudo.

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 setor de ecocardiografia do Hospital das Clínicas e equipe multiprofissional da bioimagem do Hospital Ana Nery, pelo apoio na coleta de dados.

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

Muito Obrigado(a)!

RESUMO

INFARTO CEREBRAL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: CARACTERÍSTICAS ASSOCIADAS E FUNÇÃO ATRIAL ESQUERDA

Introdução: A Insuficiência Cardíaca (IC) predispõe um risco aumentado de eventos cardioembólicos, dentre eles o infarto cerebral silencioso e o infarto cerebral embólico. O desfecho primário da tese é avaliar os fatores associados com infarto cerebral em pacientes com IC e os desfechos secundários são descrever as características clínicas e ecocardiográficas e os fatores associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC de acordo com os grupos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), descrever a relação da velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo (AAE) com a formação de contraste ecogênico espontâneo (CEE)/trombos intracavitários e infarto cerebral embólico em pacientes com IC, revisar a literatura quanto à prevalência e fatores associados ao infarto cerebral silencioso e quanto a velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico. **Métodos:** Realizou-se um estudo de corte transversal, em um ambulatório de um hospital referência em cardiologia, entre dezembro/2015 e julho/2017 (Salvador/Brasil). O diagnóstico de infarto cerebral silencioso foi definido pela presença de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar) verificados através de métodos de imagem, sem episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) documentado e sem história clínica. O infarto cerebral embólico foi definido como: cortical, territoriais e múltiplos, verificados através da tomografia de crânio. Os grupos da FEVE foram: FEVE reduzida (FEVER) $\leq 40\%$, FEVE intermediária (FEVEi) 41-49% e FEVE preservada (FEVEp) $\geq 50\%$. Todos os pacientes realizaram tomografia de crânio, ecocardiograma transtorácico e ecocardiograma transesofágico. **Resultados:** No estudo com grupos de FEVE a amostra foi de 75 pacientes. Infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7% da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial) e mais frequentemente nos pacientes do grupo de FEVER (29%) em comparação com a FEVEi (15,4%) ($p=0,005$). Não houve casos de infarto cerebral silencioso no grupo de FEVEp. Na análise bivariada identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com FEVER (Odds ratio (OR) = 8,6; Intervalo de confiança de 95%, 1,7-43,3; $P = 0,009$) e *diabetes mellitus* (OR 4,3: Intervalo de confiança de 95%, 1,1-16,1; $P=0,031$). A velocidade de fluxo do AAE, foi estudada 49 pacientes com média de idade $59,9 \pm 10,8$ anos. Infarto cerebral embólico foi detectado em 30,6% da amostra e 16,3 % tinham CEE/trombos intracavitários. A curva ROC associou a velocidade de fluxo do AAE

com CEE/trombos intracavitários, com ponto de corte que determinou a presença de CEE/trombos intracavitários quando a velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ ($p < 0,001$), os pacientes foram divididos em 2 grupos com velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ (Grupo I: $n=11$) e velocidade de fluxo do AAE $>30\text{cm/s}$ (Grupo II: $n=38$). Na análise multivariada, em seu modelo final o preditor independente para velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$, foi a presença de CEE/trombos intracavitários (OR= 19,02; intervalo de confiança de 95%, 2,36-152,73; $P= 0,006$). **Conclusões:** Quanto menor a FEVE, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. O achado ecocardiográfico da velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE baixa ($\leq 30\text{cm/s}$) está associado com a presença de CEE/trombos intracavitários com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 85% (neste ponto de corte) indica que esta população de IC está em risco elevado de trombose.

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

ABSTRACT

CEREBRAL INFARCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: ASSOCIATED CHARACTERISTICS AND LEFT ATRIAL FUNCTION

Introduction: Heart Failure (HF) predisposes to an increased risk of cardioembolic events, including silent cerebral infarction and embolic cerebral infarction. The primary aim of this thesis is to evaluate factors associated with cerebral infarction in patients with HF and the secondary aims are to describe the clinical and echocardiographic characteristics and the factors associated with silent cerebral infarction in HF patients according to the groups of Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), to describe the relationship of left atrial appendage (LAA) flow velocity with the formation of spontaneous echogenic contrast (SEC)/intracavitary thrombi and embolic cerebral infarction in patients with HF, to review the literature on the prevalence and factors associated with silent cerebral infarction and on the flow/emptying velocity of the left atrial appendage as a thrombogenic factor. **Methods:** A Cross-sectional study was performed at a referral hospital in cardiology, between December / 2015 and July / 2017 (Salvador/Brazil). The diagnosis of silent cerebral infarction was defined as the presence of infarctions in the brain parenchyma (territorial or lacunar) verified through imaging methods, without prior documented episode of stroke and without clinical history. Embolic cerebral infarction was defined as: cortical, territorial and multiples, verified through cranial tomography. The LVEF groups were: Reduced LVEF (HF_rEF) $\leq 40\%$, Mid-Range LVEF (HF_{mr}EF) 41-49% and Preserved LVEF (HF_pEF) $\geq 50\%$. All patients underwent cranial tomography, transthoracic echocardiogram and transesophageal echocardiogram. **Results:** In the silent cerebral infarction study, there were 75 patients. Silent cerebral infarction was observed in 14.7% of the study population (45.5% lacunar and 54.5% territorial) and more frequently in patients of the HF_rEF group (29%) compared to HF_{mr}EF (15.4%) ($p = 0.005$). There were no cases of silent cerebral infarction in the HF_pEF group. In the univariate analysis it was identified an association of silent cerebral infarction with HF_rEF (Odds ratio (OR) = 8.59, 95% CI, 1.71-43.27, $P = 0.009$) and *diabetes mellitus* (OR 4.28: 1.14-16.15, $P = 0.031$). The LAA flow velocity was studied in 49 patients with mean age 59.9 ± 10.8 years. Cerebral embolic infarction was detected in 30.6% and 16.3% had SEC/intracavitary thrombi. The ROC curve associated the flow velocity of the LAA with SEC/ intracavitary thrombi, with a cut-off point that determined the presence of SEC /

intracavitary thrombi when the flow velocity of the LAA $\leq 30\text{cm/s}$ ($p = <0.001$), the patients were divided in two groups with flow velocity of the LAA $\leq 30\text{cm/s}$ (Group I: $n = 11$) and flow velocity of the LAA $> 30\text{cm/s}$ (Group II: $n = 38$). In the multivariate analysis, in its final model, the independent predictor for LAA flow velocity $\leq 30\text{cm/s}$ was the presence of SEC/intracavitary thrombi (OR = 19.02, 95% CI, 2.36-152.73, $P = 0.006$). **Conclusions:** The lower the LVEF, the greater the prevalence of silent cerebral infarction. The echocardiographic finding of low LAA flow / emptying velocity ($\leq 30\text{cm/s}$) is associated with the presence of SEC / intracavitary thrombi with a sensitivity of 75% and specificity of 85% (at this cut-off point) indicates that this population of HF is at high risk of thrombosis.

Descriptors: Heart Failure; Stroke; Left Ventricular Dysfunction.

LISTA DE TABELAS

1 Artigo nº1 – Fatores associados com infarto cerebral silencioso: Revisão Sistemática	16
1.1 Tabela 1 – Escala Newcastle-Ottawa para avaliar o risco de viés para estudos observacionais.....	19
1.2 Tabela 2 – Artigos com descrição da prevalência e fatores associados com infarto cerebral silencioso.....	21
1.3 Tabela 3 – Artigos com descrição da prevalência e dos fatores não associados com infarto cerebral silencioso.....	23
2 Artigo nº 2 – Valor da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico na fibrilação atrial não valvar: Revisão Sistemática	32
2.1 Tabela 1 – Escala Newcastle-Ottawa para avaliar o risco de viés para estudos observacionais.....	36
2.2 Tabela 2- Artigos descrevendo as características clínicas e ecocardiográficas como fator de risco trombogênico.....	37
2.3 Tabela 3 – Artigos descrevendo associação entre fatores de risco trombogênico e acidente vascular cerebral.....	39
3 Artigo nº 3 – Infartos cerebrais silenciosos com fração de ejeção reduzida, intermediária e preservada em pacientes com Insuficiência Cardíaca (Artigo original- Comunicação Breve)	46
3.1 Tabela 1 – Comparação de parâmetros clínicos e ecocardiográficos entre os grupos de pacientes de insuficiência cardíaca com e sem infarto cerebral silencioso...	49
4 Artigo nº 4 – Associação da velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo com contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários em pacientes com Insuficiência Cardíaca (Artigo original)	55
4.1 Tabela 1 – Características clínicas da população e de acordo com a velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo $\leq 30\text{cm/s}$ e $>30\text{cm/s}$	62
4.2 Tabela 2 – Características ecocardiográficas da população estudada de acordo com a velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo $\leq 30\text{cm/s}$ e $>30\text{cm/s}$	63
4.3 Tabela 3 – Análise multivariada dos fatores associados com velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ e $>30\text{cm/s}$	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAE	Apêndice atrial esquerdo
AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRA	Bloqueadores da angiotensina
CEE	Contraste ecogênico espontâneo
CF	Classe Funcional
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DDFVE	Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DRC	Doença renal crônica
DSFVE	Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
EUA	Estados Unidos da América
FA	Fibrilação atrial
FC	Frequência Cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FEVEi	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo intermediária
FEVEp	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada
FEVEr	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida
FOP	Forame oval patente
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de Angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
NACO	Novos anticoagulantes orais
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NYHA	New York Heart Association

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS- CONTINUAÇÃO

PAS	Pressão arterial sistólica
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline</i>
RM	Revascularização do miocárdio
ROC	Curva de característica operacional do receptor
SPSS	<i>Statistic Program for Social Sciences</i>
TC	Tomografia de crânio
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VEAAE	Velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Artigo de revisão nº 1 - Fatores associados com infarto cerebral silencioso: Revisão Sistemática.....	16
2.2 Artigo de revisão nº 2 - Valor da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico na fibrilação atrial não valvar: Revisão Sistemática.....	32
3. RESULTADOS	46
3.1 Artigo – Comunicação breve nº 3 - Infartos cerebrais silenciosos com fração de ejeção reduzida, intermediária e preservada em pacientes com Insuficiência Cardíaca.....	46
3.2 Artigo original nº 4 - Associação da velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo com contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários em pacientes com Insuficiência Cardíaca	55
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
5. PERSPECTIVAS FUTURAS	71
6. REFERÊNCIAS	72
6. 1. REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO	72
7. APÊNDICES	74
7.1 APÊNDICE 1 – Instrumento de pesquisa	74
7.2 APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	76
7.3 APÊNDICE 3 - Fluxograma do artigo de revisão nº 1- Fatores associados com infarto cerebral silencioso: Revisão Sistemática.....	77
7.4 APÊNDICE 4 – Fluxograma do artigo de revisão nº 2- Valor da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico na fibrilação atrial não valvar: Revisão Sistemática.....	78
8. ANEXOS	79
8.1. ANEXO A – Comprovante de produção de resumo em congresso internacional	79
ANEXO B – Comprovante de apresentação oral em congresso regional	80
ANEXO C – Comprovante de apresentação de poster em congresso regional	81
ANEXO D – Comprovante de Iniciação Científica	82
8.2 ANEXO E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	83
8.3 ANEXO F - Comprovante de aceite da Comunicação breve	86

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) predispõe um risco aumentado de eventos cardioembólicos, dentre eles anormalidades cerebrais, como o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e o infarto cerebral silencioso.^{1,2} O AVC isquêmico ocorre quando há ruptura localizada no fluxo sanguíneo para o cérebro.³ O Infarto cerebral silencioso é definido pela presença de infartos no parênquima encefálico, verificados através de métodos de imagem, sem episódio prévio de AVC documentado.⁴

O AVC atinge vinte e seis milhões de pessoas em todo mundo a cada ano, tornando-se a segunda principal causa de mortalidade e uma das principais causas de incapacidade a longo prazo, e dois terços dos AVC são isquêmicos.⁵ Pacientes com IC têm de duas a três vezes maiores riscos de apresentar AVC isquêmico em comparação a pacientes sem IC.⁶ O infarto cerebral silencioso pode ser encontrado em 8% a 28% da população geral.⁷ A prevalência de infarto cerebral silencioso em pacientes com IC é maior do que a observada em populações que não apresentam o diagnóstico prévio de IC.^{8,9}

As projeções mostram que a prevalência da IC aumentará 46% de 2012-2030, resultando em mais de 8 milhões de pessoas acima de 18 anos de idade com IC nos EUA.¹⁰ Atualmente é conhecido que doenças crônicas trazem repercussões para qualidade de vida dos indivíduos e para a saúde pública de modo geral. Dados epidemiológicos revelam a elevada morbidade e mortalidade da IC, assim como o aumento dos custos com a doença. No Brasil, as doenças cardiovasculares tiveram um custo estimado em 37,1 bilhões de reais em 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 a 2015¹¹. Diante desses dados, têm-se buscado identificar os fatores de risco trombogênico para prevenção do AVC em pacientes com IC.

Os eventos cardioembólicos em pacientes com IC tem como mecanismos mais frequentes, a fibrilação atrial (FA), forame oval patente (FOP), alteração na mecânica do átrio esquerdo (AE), acometimento da função sistólica ventricular esquerda, medida pela Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), trombos intracavitários, contraste ecogênico espontâneo no átrio esquerdo e apêndice atrial esquerdo (AAE), lesões ateroscleróticas complexas ou calcificadas na aorta, além de baixa velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo (AAE).^{9, 12-15}

Essas características podem ser denominadas de fatores de risco trombogênico, que muitas vezes, isoladamente não possuem associação com AVC, mas estão relacionadas com a formação de contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários. O embolismo de origem cardíaca é responsável por cerca de 25% dos AVC isquêmicos.¹⁶

Acredita-se que a FEVE prediz AVC, sobretudo com FEVE reduzida, devido a redução do fluxo sanguíneo ou maior estase sanguínea, o que pode favorecer a formação de contraste ecogênico espontâneo, trombos intracavitários e consequentes eventos cardioembólicos.¹⁷ Recentemente a diretriz de IC da Sociedade Europeia de Cardiologia, classificou a FEVE reduzida $\leq 40\%$, FEVE intermediária de 41-49% e FEVE preservada $\geq 50\%$.¹⁸

Outro parâmetro com dados escassos é a velocidade de fluxo/ esvaziamento do AAE, visto que, contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários, têm uma predileção a se formar no AAE, principalmente em pacientes com FA, o que favorece a incidência de eventos cardioembólicos, dentre eles o AVC isquêmico.¹⁹

Dados sobre os parâmetros ecocardiográficos como fatores de risco trombogênicos em pacientes com IC devem ser explorados, principalmente a FEVE e a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE, sendo temas controversos na associação com anormalidades cerebrais, como: infarto cerebral silencioso e infarto cerebral embólico.

Diante do exposto, a presente tese tem por objetivos:

1) Objetivo primário

- Avaliar os fatores associados com infarto cerebral em pacientes com IC.

2) Objetivos secundários

- Descrever as características clínicas e ecocardiográficas e os fatores associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC de acordo com os grupos de FEVE.

- Avaliar associação da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo com contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários em pacientes com IC.

Esta tese de doutorado é composta por quatro artigos: 1) duas revisões sistemáticas da literatura que contemplam: 1.1) prevalência e fatores associados com infarto cerebral silencioso; 1.2) valor da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico na fibrilação atrial não valvar; 2) um artigo original, em formato de comunicação breve, que descreve o infarto cerebral silencioso com fração de ejeção reduzida, intermediária e preservada em pacientes com insuficiência cardíaca e 4) um artigo original que descreve a associação da velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo com contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários em pacientes com insuficiência cardíaca.

Adicionalmente aos estudos de revisão e originais desta tese, produzimos um resumo internacional (ANEXO A), uma apresentação oral em congresso regional (ANEXO B), uma apresentação em pôster em congresso regional (ANEXO C) e uma bolsa de iniciação científica (ANEXO D).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Artigo de revisão nº 1

Fatores associados com infarto cerebral silencioso: revisão sistemática

Márcia Maria Carneiro Oliveira, Emanoela Lima Freitas, Roque Aras.

Formatado para submissão

Resumo

Objetivo: Descrever os estudos publicados com a prevalência e fatores associados ao infarto cerebral silencioso. **Métodos:** Dois pesquisadores independentes fizeram uma busca sistemática utilizando as bases eletrônicas PubMed/Medline, Lilacs, Web of Science e SCOPUS, de trabalhos publicados, desde a data mais antiga até 30 de maio de 2018. Sem restrições de idioma. Os descritores utilizados foram: “*silent brain infarcts*” OR “*silent cerebral infarcts*” OR “*silent stroke*” OR “*silent lacunar infarcts*” OR “*subclinical brain infarction*” OR “*subclinical cerebral infarction*” “*silent lacune*” AND “*heart failure*”. Os critérios de elegibilidade utilizados pelos autores incluíram estudos que abordassem a prevalência e fatores associados com infarto cerebral silencioso. **Resultados:** Pesquisa bibliográfica identificou 56 artigos, dos quais, após análise, foram utilizados 10 na extração de dados. A prevalência e os fatores associados com infarto cerebral silencioso variaram entre os 10 artigos incluídos nesta revisão. Identificou-se uma prevalência de infarto cerebral silencioso, de 12% a 33,3% da amostra total. Dentre os fatores associados foram identificadas características ecocardiográficas (calcificação anular e valvular cardíaca, aumento do átrio esquerdo e aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo), características com biomarcadores sanguíneos, tais como: NT-proBNP, MR-proANP, Troponina T, razão de plaquetas e linfócitos e procalcitonina. Alguns estudos identificaram fatores não associados com infarto cerebral silencioso, como: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), controle da pressão arterial sistólica (PAS) e fontes de proteínas na dieta. Um estudo analisou

ausência de associação de infarto cerebral silencioso com risco de morte e eventos cardiovasculares (primeiro AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial), porém, a presença de infarto cerebral silencioso foi associada com aumento da taxa de incidência de recorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico. **Conclusão:** A prevalência de infarto cerebral silencioso variou de 12% a 33% e os fatores associados foram os biomarcadores sanguíneos e alterações ecocardiográficas. Não houve associação de infarto cerebral silencioso com FEVE, controle da PAS e fontes de proteínas na dieta. O infarto cerebral silencioso foi fator de risco para aumento da taxa de recorrência de AVC isquêmico e não foi associado com risco de morte e evento cardiovascular (primeiro AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial).

Palavras-chaves: Infarto cerebral; função ventricular; insuficiência cardíaca.

Introdução

O Infarto cerebral silencioso é definido pela presença de infartos no parênquima encefálico, verificados através de métodos de imagem, sem episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) documentado.¹ Sua localização foi determinada como corticais e subcorticais. Os corticais são definidos como qualquer infarto que envolva o córtex ou a superfície do cerebelo.² Os subcorticais incluem aqueles compatíveis com infarto agudo profundo pequeno ou hemorragia no território de uma única arteríola perfurante que são denominadas lacunas.³

O infarto cerebral silencioso pode ser encontrado em 8% a 28% da população geral.⁴ A prevalência de infarto cerebral silencioso em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) é maior do que a observada em populações não selecionadas.^{5,6} Disfunção de ventrículo esquerdo (VE) também foi mais encontrada em pacientes com AVC do que em controles sem AVC.⁷

A relevância de uma compreensão abrangente sobre a epidemiologia do infarto cerebral silencioso é importante devido às suas implicações com doenças específicas por estar ganhando aceitação crescente como marcador substituto para lesão cerebral.⁸ A ausência de

comprometimento clínico evidente, faz com que o infarto cerebral silencioso seja uma entidade sub-investigada e pouco compreendida.

O infarto cerebral silencioso serve como um biomarcador de imagem da saúde vascular cerebral e tem associação com fatores de risco vasculares e com curso clínico de um futuro episódio de AVC,⁹ assim como, disfunção cognitiva e demência.^{10,11} A detecção precoce de danos cerebrais subclínicos é importante. O objetivo desta revisão é descrever os estudos que analisaram a prevalência e os fatores associados ao infarto cerebral silencioso.

Métodos

Origem de dados e estratégia de pesquisa

Realizou-se uma revisão sistemática seguindo as recomendações e critérios pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline* (PRISMA).¹²

A busca dos artigos foi realizada desde a data mais antiga até 30 de maio de 2018. Sem restrições de idioma, por meio das bases de dados PubMed/Medline, Lilacs, Web of Science e SCOPUS. Os estudos foram selecionados depois de definir os termos de busca nos Decs e MeSH. Os descritores utilizados foram: “*silent brain infarcts*” OR “*silent cerebral infarcts*” OR “*silent stroke*” OR “*silent lacunar infarcts*” OR “*subclinical brain infarction*” OR “*subclinical cerebral infarction*” “*silent lacune*” AND “*heart failure*”. Foram agrupados um dos termos de busca individualmente, seguidos de AND “heart failure” em todas as bases de dados.

Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos que trouxeram informações sobre a prevalência e fatores associados com infarto cerebral silencioso. Foram excluídos: 1-relatos/séries de casos, editoriais, *guidelines* e artigos de revisão; 2-estudos duplicados foram omitidos.

Os autores independentes ficaram responsáveis pela coleta de estudos nos bancos de dados de acordo com a estratégia de pesquisa. Os títulos e versão original dos estudos foram lidos para excluir aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão. Em seguida, os artigos que apresentavam relevância de acordo com os critérios de seleção foram lidos na íntegra.

Extração de dados e avaliação da qualidade do estudo

Dentre os artigos incluídos (APÊNDICE 3- Fluxograma), foram extraídos dados a partir de um formulário padronizado de coleta. Estes foram verificados por dois revisores e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso. Dados sobre: autor/ano de publicação, tipo do estudo, amostra, critérios de inclusão, critérios de exclusão, objetivo, média de idade, prevalência de infarto cerebral silencioso e resultados com fatores associados ao infarto cerebral silencioso foram coletados. O risco de viés dentro de estudos individuais foi avaliado de acordo com a escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), que pontua no máximo 9 estrelas, para estudos observacionais.¹³ Os termos primários dos NOS incluíam seleção de pacientes, comparabilidade, avaliação dos resultados. Se um estudo de coorte ou corte transversal foi classificado com <5 estrelas foi de baixa qualidade e ≥ 5 foi considerado de alta qualidade.

Resultados

Qualidade dos estudos

Foram encontrados 10 artigos. Os resultados da avaliação da escala NOS, foram de 3 artigos com 5 estrelas, 3 artigos com 6 estrelas e 4 artigos com 7 estrelas. Todos os estudos foram de alta qualidade de acordo com a escala NOS (Tabela 1)

Autores	Ano	Qualidade dos estudos			
		Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Escore Total
Rodriguez <i>et al.</i> ¹⁴	2011	***	**	*	6
Dadu <i>et al.</i> ¹⁵	2013	***	*	*	5
Russo <i>et al.</i> ¹⁶	2013	***	**	*	6
Haring <i>et al.</i> ¹⁷	2015	***	**	*	6
Altintas <i>et al.</i> ¹⁸	2016	***	*	*	5
Andersen <i>et al.</i> ¹⁹	2016	****	**	*	7
Vilar-bergua <i>et al.</i> ²⁰	2016	***	*	*	5
Cogswell <i>et al.</i> ²¹	2017	****	**	*	7
Katan <i>et al.</i> ²²	2017	****	**	*	7
Nakanishi <i>et al.</i> ²³	2017	****	**	*	7

Tabela 1- Escala Newcastle-ottawa para avaliar o risco de viés para estudos observacionais.

Características dos estudos

Cinquenta e seis artigos foram encontrados através da pesquisa bibliográfica. Depois de remover duplicatas, vinte e oito artigos permaneceram. A triagem de títulos e resumos identificou dezessete artigos potencialmente elegíveis.

Análise do texto completo identificou dez artigos, que foram incluídos na extração de dados.¹⁴⁻²³ Embora haja evidências conflitantes, observa-se que todos os artigos utilizaram como metodologia estudos de coorte e corte transversal.

Após leitura de todos os artigos identificou-se em sua maioria uma prevalência que variou de 12% a 33% de infarto cerebral silencioso. Dentre os fatores associados aos infartos cerebrais silenciosos encontramos características ecocardiográficas e marcadores sanguíneos de disfunção cardíaca (Tabela 2). Alguns estudos identificaram os fatores não associados com o infarto cerebral silencioso (Tabela 3) e um estudo evidenciou ausência de associação com morte ou evento cardiovascular (primeiro AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial), porém demonstrou aumento da taxa de incidência de recorrência de AVC isquêmico.¹⁹

Tabela 2- Artigos com descrição da prevalência e ou dos fatores associados ao infarto cerebral silencioso.

Autores/Ano	Estudo	Amostra	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Objetivo	Idade (±S)	Prevalência de Infarto cerebral silencioso	Resultados/Fatores associados
Rodriguez <i>et al.</i> /2011. ¹⁴	Corte transversal	2680	Idade >65 anos	História de AVC ou AIT	Investigar associação da calcificação do anel mitral, calcificação anular aórtica e esclerose da valva aórtica com infarto cerebral silencioso	74,5±4,8	26,6% da amostra total 9% em áreas corticais 91% em áreas não corticais	Calcificação anular e valvular cardíaca do lado esquerdo estão associados com infartos cerebrais silenciosos.
Dadu <i>et al.</i> 2013. ¹⁵	Coorte	1501	Pacientes assintomáticos e idade >56 anos	História de doença cardiovascular, IC e AVC	Determinar se os biomarcadores de lesão cardíaca subclínica (NT-proBNP e troponina T) estão associados com doença cerebral subclínica (infartos cerebrais silenciosos e lesões de substância branca)	66,9±4,4	Não traz	NT-proBNP >119,1pg/ml e e Troponina T≥0,014 foram associados com infarto cerebral silencioso p=0,001 e p=0,019, respectivamente.
Vilar-Bergua <i>et al.</i> /2016. ²⁰	Coorte	278	Pacientes hipertensos, idade entre 50-70 anos e sem história de AVC ou demência	Não especifica	Investigar se os níveis plasmáticos de NT-ProBNP estão associados com Infarto cerebral silencioso e doença cerebral de pequenos vasos	63 (59-67)	26,3% da amostra total 71,2% infartos lacunares e 41,1% com múltiplos infartos	O NT-proBNP está independentemente associado a lesões cerebrovasculares silenciosas e pode ser um marcador substituto de dano cerebral vascular na hipertensão.
Altintas <i>et al.</i> /2016. ¹⁸	Coorte	48	Sem sinais de AVC e FA paroxística	Não especifica	Avaliar se a inflamação medida pela aumento da razão plaquetas e linfócitos predispõe a infarto cerebral silencioso em pacientes com fibrilação atrial paroxística	56,4±8,9	33,3% da amostra total	Quanto maior a razão de plaquetas e linfócitos, maior associação com infarto cerebral silencioso (p=0,001). Grupo com maior razão de plaquetas e linfócitos apresentou infartos múltiplos, maiores que 5mm, bilaterais e na região

Cogswell <i>et al.</i> /2017. ²¹	Corte transversal	1527	IC com FEVE preservada (>50%)	Doença de Alzheimer, AVC prévio e cirurgia cardíaca prévia, doença renal crônica e FEVE reduzida	Identificar a prevalência de infarto cerebral subclínico e declínio cognitivo em paciente com FEVE preservada e sem FA detectada	76±5,3	Infartos subcorticais FEVEr sem FA=17,3% FEVEr com FA=24,5% FEVEp sem FA=29,3% FEVEp com FA=23,5%	subcortical Infartos cerebrais subclínicos foram prevalentes em pacientes com IC e FEVE preservada e foi associado com sexo masculino, tamanho do átrio esquerdo e índice de massa do VE
Katan <i>et al.</i> /2017. ²²	Corte transversal	1178	Sem história de AVC e idade > 40 anos	Não específica	Identificar se biomarcadores sanguíneos de infecção (Procalcitonina) e disfunção cardíaca (MR-proANP) estão associados com dano cerebral subclínico (infartos cerebral silencioso e hiperintensidade da substância branca)	69,8±8,9	15% da amostra total	Concentração de procalcitonina foi associada com infarto cerebral silencioso

AIT- Acidente Isquêmico Transitório; AVC- Acidente Vascular Cerebral; IC- Insuficiência Cardíaca; FEVE-Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FA- Fibrilação Atrial.

Tabela 3- Artigos com descrição da prevalência e dos fatores não associados com Infarto Cerebral Silencioso.

Autores/ Ano	Estudo	Amostra	Críérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Objetivo	Idade (±SD)	Prevalência de Infarto cerebral silencioso	Resultados/Fatores associados
Russo <i>et al.</i> /2013. ¹⁶	Corte transversal	439	Idade >55 anos Sem diagnóstico prévio de AVC Sem doença cardíaca	FA ou Flutter Valvopatia mitral ou aórtica DAC	Investigar relação da FEVE e do strain longitudinal global do VE com a doença cerebral subclínica.	69,3±9,7	12% da amostra total 17% em áreas corticais 83% subcorticais	A FEVE não apresentou associação com infarto cerebral silencioso.
Haring <i>et al.</i> /2015. ¹⁷	Coorte	653	Idade entre 45-64 anos	História de infarto do miocárdio, AVC, IC, RM ou angioplastia	Identificar a relação de fontes de proteínas na dieta com risco de AVC e infarto cerebral silencioso.	Não traz	19% da amostra total	Não foi detectada associação de fontes importantes de proteínas na dieta com infarto cerebral silencioso. O consumo de carne vermelha aumenta o risco de AVC isquêmico.
Andersen <i>et al.</i> /2016. ¹⁹	Coorte	786	AVC isquêmico agudo	FA	Investigar associação de Infarto silencioso lacunar com recorrência de AVC isquêmico, morte e evento cardiovascular (primeiro AVCi, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial).	59,5±14,0	21% da amostra total 3% de infarto cerebral silencioso tinham IC	O número crescente de infarto cerebral lacunar foi associado com recorrência de AVC isquêmico. O risco de morte ou eventos cardiovasculares não foi significativamente influenciado pela presença de lacunas silenciosas.
Nakanishi <i>et al.</i> /2017. ²³	Coorte	420	Idosos com HAS	História de IC	Se o controle da PAS tem benefícios na morfologia e função do VE e na doença cérebro vascular.	Não traz	18,8% da amostra total.	Não houve associação entre o grau de controle da PAS e a frequência de infarto cerebral silencioso.

AVC- Acidente Vascular Cerebral; FA- Fibrilação atrial; DAC- Doença arterial coronariana; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC- Insuficiência Cardíaca; RM- Revascularização do miocárdio; HAS- hipertensão arterial sistêmica; PAS- Pressão arterial sistólica; VE- Ventrículo esquerdo.

Discussão

Nosso principal achado foi associação entre marcadores sanguíneos (NT-proBNP, MR-proANP, Troponina T, razão de plaquetas e linfócitos e procalcitonina) e características ecocardiográficas (calcificação anular e valvular cardíaca, aumento do AE e aumento do índice de massa do VE) com a presença de infartos cerebrais silenciosos. Tais estudos trouxeram ausência de associação da FEVE, controle de PAS e uso de proteínas na dieta com infarto cerebral silencioso. Chama a atenção um estudo que demonstra ausência da associação do infarto cerebral silencioso com morte e evento cardiovascular (primeiro AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial), porém evidencia que o infarto cerebral silencioso está associado com aumento da taxa de incidência de recorrência de AVC isquêmico.

Com relação a prevalência do infarto cerebral silencioso, em nossa revisão identificamos que 50% dos estudos trazem uma prevalência maior que 20%.^{14,18-21} No estudo de Lee *et al.*,²⁴ com adultos coreanos saudáveis foi identificada uma prevalência de 5,1% de infarto cerebral silencioso. Supõe-se que esse valor com menor prevalência deve-se ao fato da população estudada ser de adultos saudáveis, ao contrário de nossa revisão que encontrou na maioria dos trabalhos uma média de idade superior a 60 anos. O infarto cerebral silencioso pode ser encontrado mais frequentemente em idosos e hipertensos.⁴

Dentre os fatores associados, sobressaem-se os biomarcadores sanguíneos de NT-proBNP, encontrados nos estudos de Dadu *et al.*,¹⁵ e Vilar-Bergua *et al.*,²⁰ Ambas as coortes utilizaram uma população idosa sem história de AVC ou demência e pacientes hipertensos. Uma revisão sistemática Fanning *et al.*,²⁵ encontrou a hipertensão como fator de risco para o infarto cerebral silencioso. Níveis elevados de peptídeo natriurético refletem a gravidade da disfunção cardíaca.²⁶ Há evidências crescentes apoiando o papel potencial dos peptídeos natriuréticos elevados como fatores de risco para o comprometimento cognitivo.²⁷

Os seguintes biomarcadores sanguíneos de inflamação foram associados com infarto cerebral silencioso: procalcitonina²² e aumento da razão entre plaquetas e linfócitos.¹⁸ Em um estudo recente do Northern Manhattan Study (NOMAS), as concentrações de procalcitonina foram associadas especificamente ao AVC de pequenos vasos.²⁸ Em relação ao aumento da razão de plaquetas e linfócitos, Altintas *et al.*,¹⁸ identificaram que esse subgrupo apresentou

infartos cerebrais múltiplos maiores que 5mm, e foi o estudo com maior prevalência de infarto cerebral silencioso, podendo-se supor que altas concentrações de plaquetas e baixa contagem de linfócitos podem contribuir para a formação de micro-trombos circulantes, aumentar o risco de AVC e associar-se com pior prognóstico em eventos isquêmicos.

Ainda em relação aos fatores associados, encontramos algumas características ecocardiográficas relevantes.^{14,21} No estudo mais recente, que incluiu 1527 pacientes, com FEVE preservada e sem FA, Cogswell *et al.*,²¹ identificaram que o tamanho do átrio esquerdo (AE) e o índice de massa do VE foram associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC e FEVE preservada, Leys *et al.*,²⁹ também encontraram associação entre esse evento isquêmico com tamanho do AE.

Neste mesmo estudo,²¹ os pacientes sem FA tiveram maior prevalência de infartos cerebrais silenciosos. Ao contrário do estudo de Kamath *et al.*,³⁰ em que a FA permanente, quando comparada com FA aguda, esteve associada a anormalidades da hemostasia, lesão endotelial, disfunção plaquetária e microembolização intermitente e que contribui para o aumento de risco tromboembólico. Identificar o infarto cerebral silencioso em pacientes com FA pode ajudar a adaptar as decisões individuais de tratamento na anticoagulação, melhorando a estimativa dos riscos para hemorragia intracerebral e AVC isquêmico recorrente.

Dentre os fatores não associados com infarto cerebral silencioso, têm-se a FEVE, a presença de fontes de proteína na dieta e o controle da PAS. Quanto a FEVE, sabe-se que, em pacientes com IC, a hipótese de infarto cerebral silencioso geralmente é de origem tromboembólica, devido ao baixo débito cardíaco favorecendo a estase sanguínea nas câmaras cardíacas.⁵ O que pode justificar essa diferença em ambos os estudos é que um estudo é de corte transversal e com amostra pequena e no estudo de Russo *et al.*,¹⁶ foram excluídos os pacientes com FEVE reduzida, utilizaram pacientes com FEVE preservada e sem doença cardíaca.

Em relação a presença de fontes importantes de proteína na dieta,¹⁷ apesar do estudo ter encontrado associação entre o consumo de carne vermelha e o aumento do risco de AVC isquêmico, é importante considerar que o estudo foi desenvolvido em uma população com idade entre 45-64 anos, o que pode ter favorecido a ausência da relação de infarto cerebral

silencioso. Como citado anteriormente a idade é um fator de risco para infarto cerebral silencioso, devido ao fato de que mecanismo autoregulatório que aumenta o fluxo sanguíneo para o cérebro muda em função da queda da vasculatura associada à idade,³¹ o que pode justificar uma elevada prevalência de infarto cerebral silencioso na população mais idosa.

No estudo de Nakanishi *et al.*,²³ que utilizou uma população idosa e com hipertensão, sem história de IC, identificou-se que o controle da PAS não foi associado ao infarto cerebral silencioso, porém os pacientes que tinham controle intensivo da PAS foram associados com menor frequência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (HVE) e melhor função diastólica do VE.

Um estudo de nossa revisão, identificou que a presença de infarto cerebral silencioso não foi associada com morte ou evento cardiovascular (primeiro AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial), mas foi associado com o aumento da taxa de recorrência de AVC isquêmico.¹⁹ Isso é controverso, em alguns estudos, como o desenvolvido por Jong *et al.*,³² onde identificou-se que o AVC lacunar aumentou o risco de mortalidade. Em um estudo Filandês de pacientes jovens com AVC (15-49 anos), a presença de múltiplos infartos cerebrais silenciosos foi associada com um risco aumentado de recorrência de AVC. Uma meta-análise incluindo 13 estudos (14.764 pacientes) com seguimento médio variando de 25,7 a 174 meses, confirmou que o infarto cerebral silencioso previu a ocorrência de AVC com risco relativo de 2,94 (Intervalo de confiança de 95%, 2,24-3,86) e $p < 0,001$.⁹

O número de infartos cerebrais silenciosos pode conter informações prognósticas importantes.³³ Vários infartos cerebrais silenciosos têm déficits neurológicos mais severos e infartos maiores para AVC isquêmico, o que pode sugerir a evolução da vasculopatia de artérias grandes ou cardiovasculares ou má circulação colateral em pacientes com múltiplos infartos cerebrais silenciosos.³⁴

Em uma coorte, Hausler *et al.*,³⁵ identificaram que lesões isquêmicas silenciosas, assim como a diminuição da perfusão cerebral e perdas na massa cinzenta, têm sido relacionadas ao comprometimento cognitivo de pacientes com IC. Em uma análise retrospectiva, Zuccala *et al.*,³⁶ concluíram que pacientes de IC com comprometimento cognitivo apresentaram uma taxa de mortalidade mais alta em comparação com pacientes

com IC com função cognitiva normal. Pacientes com FA e infarto cerebral silencioso possuem danos no parênquima cerebral que levam a um maior comprometimento cognitivo.³⁷

Estudos anteriores mostram que 20% a 50% dos indivíduos com IC têm comprometimento cognitivo,³⁸ mas indivíduos com doença cardiovascular (DCV) avançada e IC sintomática podem ter hipoperfusão cerebral de débito cardíaco reduzido ou AVC subclínico atribuível à embolização de um ventrículo disfuncional ou outros mecanismos pelos quais a DCV avançada poderia impactar diretamente o cérebro.¹⁵

Com esses resultados, têm-se a possibilidade de encontrar nos pacientes com infarto cerebral silencioso, maior incidência de AVC futuro quando associados com outras comorbidades e déficits cognitivos, visto que essa população possui maior risco de desenvolver doença cerebrovascular. Se as estratégias de tratamento mais agressivas e o controle dos fatores de risco podem reduzir a incidência futura de AVC e declínio cognitivo nesses indivíduos, é uma hipótese que merece uma investigação mais aprofundada. No estudo de Dadu *et al.*,¹⁵ os investigadores concluíram que, a avaliação precoce de biomarcadores cardiovasculares seguido por ressonância magnética pode ajudar na detecção precoce da doença cardiovascular e cerebral, assim como intervenções dirigidas por especialista pode auxiliar na prevenção do declínio cognitivo.

Como limitação da revisão têm-se uma prevalência de estudos observacionais, diferenciação do tamanho das amostras e poucos estudos sobre IC. Outro fator limitante foi ausência de estudos sobre associação da doença carotídea que é um fator significativo para a presença de infarto cerebral silencioso.³⁹ e ausência de estudos com a população chagásica.

Conclusão

A prevalência de infarto cerebral silencioso na maioria dos estudos variou de 12% a 33% e os fatores associados foram os biomarcadores sanguíneos (NT-proBNP, MR-proANP, Troponina T, razão de plaquetas e linfócitos e procalcitonina) e alterações ecocardiográficas (calcificação anular e valvular cardíaca, aumento do AE e índice de massa do VE). Não houve associação de FEVE, controle da PAS e fontes de proteínas na dieta. O infarto cerebral silencioso foi fator de risco para aumento da taxa de recorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico e não foi associado com risco de morte e evento cardiovascular

(primeiro AVC isquêmico, acidente isquêmico transitório, infarto agudo do miocárdio ou tromboembolismo arterial).

Referências

1. Zhu Y, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent Brain Infarcts A Review of MRI Diagnostic Criteria. *Stroke*. 2011 Apr; 42(4): 1140-5.
2. Longstreth WT, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: The cardiovascular health study. *Arch Neurol*. 1998 Sep;55(9):1217–25.
3. Aliot E, Khatib S Al, Kirchhof P, Apostolakis S, Auricchio A, Bailleul C, et al. Personalized management of atrial fibrillation : Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETwork / European Heart Rhythm Association consensus conference. *EP Eur*. 2013 Nov; 15(11):1540–56.
4. Vermeer SE, Jr WTL, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts : a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7); 611-9.
5. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005 Sep;11(7):485–9.
6. Kozdag G, Ciftci E, Vural A, Selekler M, Sahin T, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in patients with dilated cardiomyopathy: Echocardiographic correlates. *Int J Cardiol*. 2006;107(3):376–81.
7. Hays AG, Sacco RL, Rundek T, Sciacca RR, Jin Z, Liu R, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction and the Risk of Ischemic Stroke in a Multiethnic Population. *Stroke*. 2006 Jul; 37(7):1715–1719.
8. Fanning JP, Walters DL, Platts DG, Eeles E, Bellapart J, Fraser JF. Characterization of neurological injury in transcatheter aortic valve implantation: How clear is the picture? *Circulation*. 2014;129(4):504–15.
9. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar; 47(3): 719-25.
10. Wright CB, Festa JR, Paik MC, Brown TR, Yoshita M, Decarli C, et al. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008;39(3):800–5.
11. Beiser A, Decarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-hayes M, Romero JR, et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke , mild cognitive impairment , dementia, and mortality: the Framingham Offspring Study. *Stroke*. 2010 Apr; 41(4):600–7.

12. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data: The PRISMA-IPD statement. *JAMA*. 2015 Apr 28;313(16):1657–65.
13. Wells GA, Karité B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. A escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para avaliar a qualidade de estudos não randomizados em meta-análise. [citado em 2016 25 de abril]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
14. Rodriguez CJ, Bartz TM, Longstreth WT, Kizer JR, Barasch E, Lloyd-jones DM, et al. Association of annular calcification and aortic valve sclerosis with brain Findings on magnetic resonance imaging in community dwelling older adults: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 24;57(21):2172–80.
15. Dadu RT, Fornage M, Virani SS, Nambi V, Hoogeveen RC, Boerwinkle E, et al. Cardiovascular Biomarkers and Subclinical Brain Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2013 Jun; 24 (44):1803-1808.
16. Russo C, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M, et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the cardiovascular abnormalities and Brain Lesions (CABL) Study. *Circulation*. 2013 Sep 3;128 (10):1105–11.
17. Haring B, Misialek JR, Rebholz CM, Petruski-ivleva N, Gottesman RF, Mosley TH, et al. Association of Dietary Protein Consumption With Incident Silent Cerebral Infarcts and Stroke The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 2015 Dec;46 (12):3443-50.
18. Altintas O, Tasal A, Niftaliyev E, Kucukdagli OT, Asil T. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with silent brain infarcts in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Neurol Res*. 2016 Sep; 38 (9): 753-8.
19. Andersen SD, Skjoth F, Yavarian Y, Bach FW, Lip GY, Larsen TB. Multiple Silent Lacunes Are Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 42 (1-2):73–80.
20. Vilar-bergua A, Riba-Llena I, Penalba A, Cruz LM, Jiménez-balado J, Montaner J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and subclinical brain small vessel disease. *Neurology*. 2016 Dec 13; 87 (24):2533-2539.
21. Cogswell RJ, Norby FL, Gottesman RF, Chen LY, Solomon S, Shah A, et al. High prevalence of subclinical cerebral infarction in patients with heart failure with preserved ejection fraction.. *Eur J Heart Fail*. 2017 Oct; 19 (10):1303–1309.
22. Katan M, Moon Y, Von Eckardstein A, Spanaus K, Derosa J, Gutierrez J, et al. Procalcitonin and Midregional Proatrial Natriuretic Peptide as Biomarkers of Subclinical Cerebrovascular Damage The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2017 Mar; 48 (3): 604-610
23. Nakanishi K, Jin Z, Homma S, Elkind MS V, Rundek T, Tugcu A, et al. Association of

- blood pressure control level with left ventricular morphology and function and with subclinical cerebrovascular disease. *J Am Heart Assoc.* 2017 Jul 30; 6 (8):1–9.
24. Lee S, Park S, Ki H, Gwon H, Chung C, Byun HS, et al. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. *Hypertension.* 2000 Jul;36 (1):73-77.
 25. Fanning JP, Wong AA, Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: A systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014 Jul 9;12(119):1–11.
 26. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing Improves the Management of Patients With Suspected Acute Heart Failure Primary Results of the Canadian Prospective Randomized Multicenter IMPROVE-CHF Study. *Circulation.* 2007 Jun 19;115 (24): 3103-10.
 27. Kerola T, Nieminen T, Hartikainen S, Sulkava R, Vuolteenaho O, Kettunen R. B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia — a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow-up. *Ann Med.* 2010 Apr;42(3):207–15.
 28. Katan M, Moon YP, Paik MC, Mueller B, Huber A, Sacco RL, et al. Procalcitonin and midregional proatrial natriuretic peptide as markers of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2016 Jul;47 (7): 1714–9.
 29. Mounier-Vehier F, Leys D, Rondepierre P, Godefroy O, Pruvo JP. Silent Infarcts in Patients With Ischemic Stroke Are Related to Age and Size of the Left Atrium. *Stroke.* 1993;24:1347-1351.
 30. Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lip GY. Platelet activation, haemorheology and thrombogenesis in acute atrial fibrillation: a comparison with permanent atrial fibrillation. *Heart.* 2003 Sep;89 (9)1093–5.
 31. Irani F, Sweet LH, Haley AP, Gunstad JJ, Jerskey BA, Mulligan RC, et al. A fMRI Study of Verbal Working Memory , Cardiac Output , and Ejection Fraction in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. *HHS Public Access.* 2009 Dec;3 (4):350–357.
 32. Jong G De, Kessels F, Lodder J. Two Types of Lacunar Infarcts: Further Arguments From a Study on Prognosis. *Stroke.* 2002 Aug;33 (8): 2072–6.
 33. Putaala J, Haapaniemi E, Kurkinen M, salonen O, Kaste M, tatlisumak T. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients. *Neurology.* 2011 May 17;76 (20):1742-9.
 34. Chen DW, Wang YX, Shi J, Zhang WQ, Yang F, Yin YW, et al. Multiple Silent Brain Infarcts Are Associated with Severer Stroke in Patients with First-Ever Ischemic Stroke without Advanced Leukoaraiosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Sep;26(9):1988–1995.
 35. Hausler KG, Laufs U, Endres.M. Neurological aspects of Chronic heart failure. 2011 Jun;82 (6):733–42.

36. Zuccala G, Pedone C, Cesari M, Onder G, Pahor M, Marzetti E, et al. The effects of cognitive impairment on mortality among hospitalized patients with heart failure. *Am J Med.* 2003 Aug 1; 115 (2):97–103.
37. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile , vascular , and Alzheimer ' s dementia. *Heart Rhythm.* 2010 Apr;7(4):433–7.
38. Taylor J, Stott DJ. Chronic heart failure and cognitive impairment : co-existence of conditions or true association ?. *Eur J Heart Fail.* 2002 Jan; 4(1):7–9.
39. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263–72.

2.2 Artigo de revisão nº 2

Valor da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico na fibrilação atrial não valvar: revisão sistemática

Márcia Maria Carneiro Oliveira, Juliana Queiroz Vasconcelos Muniz, Emanoela Lima
Freitas, Roque Aras

Formatado para submissão

Resumo

Objetivo: Descrever os estudos publicados que examinaram a velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo (AAE) como fator trombogênico na fibrilação atrial (FA) não valvar. **Métodos:** Dois pesquisadores independentes fizeram uma busca sistemática utilizando as bases eletrônicas PubMed/Medline, Lilacs, Cochrane, Web of Science e SCOPUS, de trabalhos publicados, desde a data mais antiga até 17 de maio de 2018. Sem restrições de idioma. Os descritores utilizados foram: “*left atrial appendage*”; “*stroke*”; “*Heart failure*”. Os critérios de elegibilidade utilizados pelos autores incluíram estudos que abordassem a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE e os fatores de risco trombogênicos. **Resultados:** Pesquisa bibliográfica identificou 428 artigos, dos quais, após análise, foram utilizados 12 na extração de dados. A velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE como fator trombogênico variaram muito entre os 12 artigos incluídos nesta revisão. Identificou-se que a velocidade de fluxo/esvaziamento associado com características clínicas (maiores escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc), hipertireoidismo e o comprometimento da função renal, além das características ecocardiográficas (trombos intracavitários e contraste ecogênico espontâneo em átrio esquerdo e AAE, placa aterosclerótica >4mm e morfologia do AAE) são fatores de risco trombogênico. A velocidade de fluxo/esvaziamento de AAE nos estudos analisados variou de 20 a 40cm/s, como fator de risco trombogênico. **Conclusão:** A velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE é um fator de risco trombogênico, não deve ser visto de forma isolada, pois associada a outros fatores clínicos e ecocardiográficos, pode aumentar a ocorrência de eventos cardioembólicos, como acidente vascular cerebral.

Palavras-chaves: Apêndice Atrial; velocidade do fluxo sanguíneo; acidente vascular cerebral; fibrilação atrial.

Introdução

A fibrilação atrial (FA) é a principal fonte emboligênica de origem cardíaca, representando 45% dos casos, quando comparada com outras cardiopatias.¹ A formação de trombos tem etiologia multifatorial, destacando-se neste contexto a estase sanguínea, a qual tem a baixa velocidade de fluxo/esvaziamento no apêndice atrial esquerdo (AAE) como sua principal característica.²

O AAE é derivado da parede esquerda do átrio primário, que se forma durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário, seu fluxo de esvaziamento ocorre durante a diástole ventricular, devido a dilatação do ventrículo esquerdo (VE), esse preenchimento ventricular cria um efeito de sucção intracavitária, influenciando o fluxo do átrio esquerdo (AE) e AAE.³ Trombos intracavitários e contraste ecogênico espontâneo (CEE) têm uma predileção a se formar no AAE, principalmente em pacientes com FA, o que favorece a incidência de eventos tromboembólicos, dentre eles o Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico.⁴ O embolismo de origem cardíaca é responsável por cerca de 25% dos AVC isquêmicos.⁵

A prevalência de FA varia com a idade e sexo e pode chegar a 17% da população geral acima de 80 anos, com uma estimativa de que, nos Estados Unidos, chegue a 15,9 milhões em 2050.^{6,7} Dentre os fatores clínicos que predisõem a ocorrência de FA, destaca-se a insuficiência cardíaca (IC), fator de risco independente para AVC ou embolia sistêmica.

Atualmente existem diversas evidências clínicas e ecocardiográficas, caracterizadas como fatores trombogênicos e que apresentam associação com AVC em pacientes com FA não valvar. Dentre as características ecocardiográficas, destacam-se: presença de CEE e trombos intracavitários em AE e no AAE, placa aterosclerótica >4mm e baixa velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE.^{1,2} Contudo, o ponto de corte da velocidade de fluxo/esvaziamento no AAE como fator trombogênico ainda não está bem estabelecido na literatura. O objetivo desta revisão é descrever os estudos que analisaram a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE como fator trombogênico na FA não valvar.

Métodos

Origem de dados e estratégia de pesquisa

Realizou-se uma revisão sistemática seguindo as recomendações e critérios pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline* (PRISMA)⁸

A busca dos artigos foi realizada desde a data mais antiga até 17 de maio de 2018. Sem restrições de idioma, por meio das bases de dados PubMed/Medline, Lilacs, Cochrane, Web of Science e *SCOPUS*. Os estudos foram selecionados depois de definir os termos de busca nos Decs e MeSH. Os descritores utilizados foram: “*left atrial appendage*”; “*stroke*”; “*Heart failure*”. Esses termos foram cruzados com o operador booleano (AND). Apesar de utilizarmos o descritor Heart failure, mas em todos os critérios de inclusão dos estudos analisados, foram utilizados os pacientes com FA.

Seleção dos estudos

Foram incluídos estudos que trouxeram informações sobre a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE, assim como características clínicas e ecocardiográficas dos fatores de risco trombogênicos. Foram excluídos: 1- relatos/séries de casos, editoriais, *guidelines* e artigos de revisão; 2- estudos com oclusão do AAE; 3- estudos com participantes em fase aguda da doença cardiovascular; 4- estudos duplicados foram omitidos.

Os autores independentes ficaram responsáveis pela coleta de estudos nos bancos de dados de acordo com a estratégia de pesquisa. Os títulos e resumos dos estudos foram lidos para excluir aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão, foram coletados. Em seguida, os artigos que apresentavam relevância de acordo com os critérios de seleção foram lidos na íntegra.

Extração de dados e avaliação da qualidade do estudo

Dentre os artigos incluídos (APÊNDICE 4), foram extraídos dados a partir de um formulário padronizado de coleta. Estes foram verificados por dois revisores e quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso. Dados sobre: autor/ano de publicação, tipo do estudo, amostra, critérios de inclusão, objetivo, média de idade, resultado com o valor da

velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo e conclusão. O risco de viés dentro de estudos individuais foi avaliado de acordo com a escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), que pontua no máximo 9 estrelas, para estudos observacionais.⁹ Os termos primários dos NOS incluíam seleção de pacientes, comparabilidade, avaliação dos resultados. Se um estudo de coorte ou corte transversal foi classificados com <5 estrelas foi classificado de baixa qualidade e ≥ 5 foi considerado de alta qualidade.

Resultados

Características dos estudos

Quatrocentos e vinte e oito artigos foram encontrados através da pesquisa bibliográfica. Depois de remover duplicatas, duzentos e oitenta e cinco artigos permaneceram. A triagem de títulos e resumos identificou trinta artigos potencialmente elegíveis.

Análise de texto completo identificou doze artigos, que foram incluídos na extração de dados.¹⁰⁻²¹ Havia dois estudos de coorte^{14,19} oito estudos de corte transversal^{10-13,15-17,20} e dois estudos de caso-controle.^{18,21} Embora haja evidências conflitantes, observa-se que todos os artigos utilizaram como metodologia de estudos observacionais: corte transversal, coortes e caso-controle. Todos os artigos utilizaram a FA não valvar como critério de inclusão.

Após leitura de todos os artigos identificou-se que existem características clínicas e ecocardiográficas, incluindo a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE (Tabela 2) que são fatores de risco trombogênico e estudos que compararam os fatores de risco trombogênico e o AVC (Tabela 3).

Qualidade dos estudos

Os resultados da avaliação da escala NOS, foram de 9 artigos com 5 estrelas, 1 artigo com 6 estrelas e 2 artigos com 7 estrelas. Todos os estudos foram de alta qualidade de acordo com a escala NOS (Tabela 1)

Tabela 1- *Escala newcastle-ottawa* para avaliar o risco de viés para estudos observacionais.

Autores	Ano	Qualidade dos estudos			Escore Total
		Seleção	Comparabilidade	Exposição	
Illien <i>et al.</i> ¹⁰	2003	***	*	*	5
Puwanant <i>et al.</i> ¹⁶	2009	***	*	*	5
Ohara <i>et al.</i> ¹⁷	2009	***	*	*	5
Taguchi <i>et al.</i> ¹⁸	2010	****	*	*	6
Iwakura <i>et al.</i> ¹¹	2011	***	*	*	5
Souza <i>et al.</i> ¹²	2012	***	*	*	5
Providência <i>et al.</i> ¹³	2013	***	*	*	5
Okura <i>et al.</i> ¹⁴	2013	***	*	*	5
Yamamoto <i>et al.</i> ¹⁵	2014	***	*	*	5
Melduni <i>et al.</i> ¹⁹	2015	****	*	**	7
Clark <i>et al.</i> ²⁰	2016	***	*	*	5
Lee <i>et al.</i> ²¹	2017	***	*	***	7

Tabela 2. Artigos descrevendo as características clínicas e ecocardiográficas como fator de risco trombogênico.

Autores/Ano	Estudo	Amostra	Critérios de inclusão	Objetivo	Idade (±SD)	Resultado e velocidade de fluxo e EAEE	Conclusão
Illien <i>et al.</i> /2003. ¹⁰	Corte transversal	301	FA não valvar	Correlacionar fatores clínicos de tromboembolismo com características ecocardiográficas (CEE, Trombo e VEAAE)	61±11	≤25cm/s foi definido como um meio trombogênico	Existe estreita relação entre os fatores de risco <i>diabetes mellitus</i> , hipertensão arterial, idade>65 e baixa fração de ejeção de VE e marcadores de trombogenicidade. O ETE permite identificar risco trombogênico em pacientes sem risco clínico
Puwanant <i>et al.</i> /2009. ¹⁶	Corte transversal	1.058	FA	Determinar a prevalência de trombo e CEE em pacientes com baixo risco pelo escore CHADS ₂ , antes do isolamento das veias pulmonares.	57 ± 11	Quanto maior o CHADS ₂ (4 a 6) menor foi a VEAAE 22±15cm/s	A prevalência de trombo em AAE aumenta significativamente com os maiores escores do CHADS ₂ . O rastreamento de ETE antes do isolamento das veias pulmonares, deve ser realizado em pacientes com um escore CHADS ₂ ≥1.
Ohara <i>et al.</i> /2009. ¹⁷	Corte transversal	515	FA não valvar	Identificar se os fatores de risco clínico para tromboembolismo, pelo escore CHADS ₂ se correlaciona com a estase em AE e aterosclerose aórtica.	67,5 ± 11,1	FA crônica=26,9 ± 14,4 FA aroxística=47,6 ± 27,2	A gravidade da estase sanguínea no AE foi maior em pacientes com FA crônica do que FA paroxística. A VEAAE diminui conforme aumenta o escore CHADS ₂ principalmente na FA crônica
Iwakura <i>et al.</i> /2011. ¹¹	Corte transversal	376	FA não valvar	Identificar relação entre disfunção diastólica do VE e trombo/CEE/VEAAE	64±11	Trombos=30,7±12,4cm/s e sem trombos=44,8±20,1cm/s	O aumento da pressão de enchimento diastólico está associado a uma maior taxa de trombo AAE na FA, em parte devido a estase sanguínea ou comprometimento da função do AAE
Souza <i>et al.</i> /2012. ¹²	Corte transversal	31	FA e hipertireoidismo	Avaliar a prevalência de anormalidades no ETE em pacientes com FA e hipertireoidismo	49 (varian do de 43 a 57 anos)	<20cm/s para pacientes com CEE, Trombos e aterosclerose	A ausência de meio trombogênico pode fornecer a oportunidade de não usar Warfarina em pacientes com alto escore CHADS ₂ . É necessário direcionar o tratamento com Warfarina a pacientes com meio trombogênico e baixos escores CHADS ₂ .

Providência <i>et al.</i> /2013. ¹³	Corte transversal	372	FA DRC	Avaliar marcadores de estase sanguínea (Trombos, CEE e baixas velocidades de AAE) em pacientes com DRC	67,15 ± 11,0	Na amostra total 14,9% tinham baixa velocidade de fluxo do AAE (<20 cm/s).	Associação entre comprometimento da função renal e marcadores de estase sanguínea em pcts com FA. Aumento do AVC pode ser devido tromboembolismo em vez de aterotrombose.
Yamamoto <i>et al.</i> /2014. ¹⁵	Corte transversal	564	FA	Avaliar a morfologia do AAE (ETE 3D) e sua relação com trombos	62±11	Com trombo= 28±17cm/s e Sem trombo=46±21cm/s	O grau de CEE foi significativamente maior com menores VEAAE p<0,001 no grupo com trombo em AAE. O aumento do número de lobos do AAE esteve associada a presença de trombos.
Clark <i>et al.</i> /2016. ²⁰	Corte transversal	151	FA não valvar	Se existe relação entre a velocidade de ejeção AAE e os escores CHADS ₂ e CHA ₂ DS ₂ -VASc e essa relação é afetada por FA/Flutter.	67,6±13,9	>40 risco reduzido <40 risco aumentado de desenvolver trombo em AAE.	Não existe uma relação identificável entre os escores CHADS ₂ ou CHA ₂ DS ₂ -VASc e as velocidades de ejeção do AAE. AVC em pacientes com FA é secundário a uma interação complexa de múltiplas variáveis clínicas.

FA- Fibrilação atrial; CEE- Contraste ecogênico espontâneo; VEAAE- Velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; ETE- Ecocardiograma transesofágico; VE- ventrículo esquerdo; AAE- Apêndice atrial esquerdo; AE- átrio esquerdo; AVC- Acidente vascular cerebral; DRC- doença renal crônica.

Tabela 3. Artigos descrevendo associação entre fatores de risco trombotogênico e acidente vascular cerebral.

Autores/Ano	Estudo	Amostra	Crítérios de inclusão	Objetivo	Idade (±SD)	Resultado e velocidade de fluxo/ EAAE	Conclusão
Taguchi <i>et al.</i> /2010. ¹⁸	Caso-controle	32	FA paroxística	Identificar a diferença nos achados ecocardiográficos entre pacientes com AVC cardioembólico e não cardioembólico	Cardioembólico=71,6 ± 10,1 Não cardio=69,7 ± 12,6	AVC cardioembólico=34,7 ± 9,3cm/s e AVC não cardio=64,0 ± 12,1 cm/s	Mais trombo e CEE no grupo de AVC cardioembólico. Avaliação pelo ETE, pode ser útil na diferenciação de AVC isquêmico cardioembólico e não cardioembólico causado por FA paroxística.
Okura <i>et al.</i> /2013. ¹⁴	Coorte	108	FA	Investigar o impacto da placa aterosclerótica >4mm e CEE em eventos cardiovasculares	65.6±9.6	Presença de placa ≥4mm 32.2±24.7cm/s e ausência de placa <4mm 33.0±20.4cm/s	Fluxo do AAE foi preditor univariado de eventos cardiovasculares (morte, IAM, AVC isquêmico, embolia e ICC).
Melduni <i>et al.</i> /2015. ¹⁹	Coorte	3.251	FA sustentada não valvar	Investigar o valor prognóstico da VEAAE e o ponto de corte para identificar risco de FA recorrente, AVC e morte após cardioversão elétrica	69±12,6	VEAAE-4 quartis 1-≤ 20,2 cm / s 2- 20,3-33,9cm/s 3- 34-49,9cm/s 4->50cm/s Mediana 33 (20-50)	Pacientes do quartil 1, 2 e 3 comparados com o quartil 4 tinham mais idade, maiores escores CHA ₂ DS ₂ VASc, VEAAE mais baixas, maior frequência de contraste no AE e AAE.
Lee <i>et al.</i> /2017. ²¹	Caso-controle	279	FA não valvar com escore baixo (0-1)	Compara o risco de AVC com escore CHA ₂ DS ₂ -VASc baixo e sua relação com a função do AAE	Grupo AVC 59,3±9,4 Controle 55,7±9,4	Considerou baixa VEAAE <40cm/s. A VEAAE foi menor no grupo AVC (41,9±22,7) <i>versus</i> controle (54,4±19,9).	Mesmo pacientes com escore CHA ₂ DS ₂ -VASc baixo, a VEAAE e aumento do orifício do AAE (>4cm ²) foi associado alto risco (10X) de AVC.

FA- Fibrilação atrial; AVC- Acidente vascular cerebral; CEE- Contraste ecogênico espontâneo; ETE- Ecocardiograma transesofágico; AAE- Apêndice atrial esquerdo; IAM- Infarto agudo do miocárdio; ICC- Insuficiência cardíaca congestiva; VEAAE- Velocidade de esvaziamento do apêndice atrial esquerdo; AE- átrio esquerdo.

Após análise das tabelas 2 e 3, identifica-se que existem diversas características clínicas e ecocardiográficas como fatores de risco trombogênico. Porém, apenas um estudo buscou identificar o ponto de corte para a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE que possa determinar o aumento do risco trombogênico e consequente evento cardioembólico. Essa velocidade nos estudos analisados variou de < 20 a 40cm/s.

Discussão

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos que descrevem os fatores de risco trombogênico e a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE em pacientes com FA não valvar. Nosso principal achado foi que os menores valores, principalmente a VEAAE<20cm/s estão associados a presença de trombos intracavitários e CEE, principalmente em AE e AAE. Outro achado importante é que nenhum parâmetro isolado prediz risco trombogênico e que os eventos cardioembólicos estão associados com vários fatores trombogênicos.

Os fatores clínicos de risco trombogênico encontrados na revisão, foram as características que compõe os escores CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc. Como visto nos artigos.^{12,16,17,20} O escore CHADS₂, foi criado em 2001 e avalia o risco de AVC em pacientes com FA. Passou-se a anticoagular os pacientes com CHADS₂ ≥2, excluindo da anticoagulação pacientes com escore CHADS₂ baixo (0-1).^{22,23} Porém alguns artigos afirmam que, mesmo com score baixo de risco clínico, existem fatores trombogênicos ecocardiográficos como a presença de trombos intracavitários, CEE e velocidade de fluxo/esvaziamento baixos (20 a 25cm/s) e que a necessidade de anticoagulação deve ser analisada, após realização de ecocardiograma transesofágico (ETE).^{10,12,16}

Após vários estudos, identificaram-se outros fatores que não estavam no escore CHADS₂, e foram pontuados, tais como: sexo feminino, doença vascular periférica e idades entre 65-74 anos e, mais importante a idade acima de 75 anos, correspondentes às características do escore CHA₂DS₂-VASc, que atualmente é o mais utilizado para avaliar o risco de tromboembolismo sistêmico, indicando a terapia antitrombótica com nível de evidência IA quando o escore CHA₂DS₂-VASc for ≥2.^{22,24}

Em nossa revisão a maior coorte com 3.251 pacientes, encontrou nos maiores escores CHA₂DS₂-VASc menores velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE (≤33cm/s), esse ponto

de corte foi preditor de AVC.¹⁹ Isso se contradiz em outros estudos, que não encontraram relação da velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE (<40cm/s) e nem dos escores CHA₂DS₂-VASc com AVC, e que o AVC é secundário a uma interação complexa de múltiplas variáveis clínicas.²⁰ Essas diferenças nos valores de fluxo/esvaziamento dos estudos podem justificar a divergência nos resultados.

No estudo de Radwan *et al.*,²⁵ os autores buscaram a acurácia do tamanho do AE para prever eventos tromboembólicos; na análise multivariada, o tamanho do AE com ponto de corte de 6cm foi um forte preditor (OR 17,6) para baixas velocidades de fluxo do AAE (p=0,001). Yi-Heng *et al.*²⁶ identificaram no grupo de menor velocidade de fluxo do AAE associação com aumento do AE. Isso reforça que existe a necessidade de avaliar a função do átrio esquerdo, principalmente do AAE, não apenas do diagnóstico diferencial do tipo de AVC como na identificação de fatores de risco para eventos tromboembólicos. Dentre esse fatores de risco encontramos um trabalho que faz correlação entre o comprometimento da função renal, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) e uma associação com os marcadores de estase sanguínea em AE, sugerindo que o aumento do risco de AVC nesses pacientes pode ser devido ao tromboembolismo, em vez de aterotrombose.¹³

Outro estudo avaliou, em pacientes de FA com hipertireoidismo um elevado escore CHADS₂ e ausência de fatores trombogênicos pelo ETE e sugeriu a possibilidade de não utilizar warfarina nesses pacientes. Esse no entanto, foi um estudo com pequena amostra e idade mediana dos pacientes de 49 anos; entendemos que quanto maior a idade, mais fatores de risco trombogênicos existem. No estudo de Horacek *et al.*,²⁷ foi concluído que o aumento dos níveis do hormônio tireoidiano muda o equilíbrio hemostático para um estado hipercoagulável, hipofibrinolítico, o que pode favorecer a morbidade e mortalidade cardiovascular.

Além dessas variáveis clínicas e das características ecocardiográficas que justificam os riscos trombogênicos, têm-se a sobrecarga pressórica e deterioração da contratilidade do átrio esquerdo que, em pacientes com FA, leva a dilatação do AAE, levando a estase sanguínea e formação de trombos.^{28,29} Análise morfológica do AAE demonstrou que um maior número de lobos no AAE correlacionou-se com maior frequência de formação de trombo em pacientes com FA,¹⁷ e a função do AAE, pelo aumento do orifício (>4cm²), foi associado em dez vezes

a chance de fazer um AVC.²¹ Os pesquisadores do estudo SPAF III (prevenção de AVC em FA), encontraram em pacientes com CEE um risco relativo de 2,7 para tromboembolismo.³⁰

Embora não ter sido descrito nos artigos dessa revisão, a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) é um parâmetro ecocardiográfico conhecido como preditor de AVC. Cada diminuição da FEVE de 5% aumenta significativamente o risco de AVC.³¹ Associação do AVC em pacientes com disfunção sistólica do VE foi devido à presença de trombos intracavitários,³² que são mais prevalentes em pacientes com FA e com baixa velocidade de fluxo do AAE.^{3,26}

Em relação ao tipo de FA para o risco de AVC, no estudo de Ohara *et al.*,¹⁷ identificou-se que a FA crônica apresenta maior gravidade de estase sanguínea, menor velocidade de fluxo do AAE ($p < 0,001$) e maiores escores CHADS₂ quando comparados com FA paroxística. Independente dos fatores de risco clínico, um estudo recente com 1965 pacientes com FA paroxística identificou que a carga atrial da FA com monitoramento contínuo por 14 dias foi associado com maior risco de AVC isquêmico e tromboembolismo arterial e que essas informações podem ser utilizadas para tomada de decisões sobre estratégias de prevenção de AVC.³³ Informações sobre a carga atrial na FA não foram encontradas em nossa revisão.

No estudo de Taguchi *et al.*,¹⁸ que comparou os pacientes com FA paroxística com AVC cardioembólico e em relação ao AVC não cardioembólico, identificou-se que o AVC cardioembólico apresentou alterações na função atrial esquerda, como menor velocidade de fluxo do AAE, mais trombos e CEE, reforçando a necessidade de realização do ETE para diferenciação do AVC.

Como limitação da revisão têm-se o fato de os estudos serem observacionais e a variação do tamanho das amostras.

Conclusão

A presente revisão identificou que a velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE $< 20\text{cm/s}$ está associada a fatores de risco trombogênico, embora esse parâmetro que não deva ser avaliado de forma isolada, pois está associado a outros fatores clínicos e

ecocardiográficos, o que pode aumentar mais a ocorrência de eventos cardioembólicos, como AVC.

Referências

1. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : the Framingham study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983–8.
2. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J* . 2012 Sep;64(5):469–75.
3. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999 Nov;82(5):547–54.
4. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR. Left atria appendage thrombus is not uncommon in patients with acute atrial fibrillation and a recent embolic event : a transesophageal Echocardiographic Study. *J Am coll Cardiol*. 1995 Feb;25(2):452–9.
5. Ferro JM. Brain embolism Answers to practical questions. *J Neurol*. 2003 Feb;250(2):139–47.
6. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun;16(6):213–20.
7. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, et al. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the united states, 2000 through 2010 implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014 Jun;129(23):2371–9.
8. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of individual participant data: The PRISMA-IPD statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015 Apr 28;313(16):1657–65.
9. Wells GA, Karité B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. A escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para avaliar a qualidade de estudos não randomizados em meta-análise. [citado em 2016 25 de abril]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
10. Illien S, Maroto-Järvinen S, von der Recke G, Hammerstingl C, Schmidt H, Kuntz-Hehner S, et al. Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transoesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart*. 2003 Feb;89(2):165–8.
11. Iwakura K, Okamura A, Koyama Y, Date M, Higuchi Y, Inoue K, et al. Effect of elevated left ventricular diastolic filling pressure on the frequency of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 1;107(3):417–22.

12. Souza MV, Duarte MM, Coeli CM, Vaisman M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: Relation between transoesophageal markers of a thrombogenic milieu and clinical risk factors for thromboembolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Mar;76(3):448–53.
13. Providência R, Fernandes A, Paiva L, Faustino A, Barra S, Botelho A, et al. Decreased Glomerular Filtration Rate and Markers of Left Atrial Stasis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cardiology*. 2013;124(1):3–10.
14. Okura H, Kataoka T, Yoshiyama M, Yoshikawa J, Yoshida K. Aortic Atherosclerotic Plaque and Long-Term Prognosis in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2013;77(1):68–72.
15. Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, Sato K, Sugano A, Machino-Ohtsuka T, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar;7(2):337–43.
16. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WHW, Gabriel RS, et al. Role of the CHADS₂ Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2032–9.
17. Ohara K, Hirai T, Fukuda N, Sakurai K, Nakagawa K, Nozawa T, et al. Relation of left atrial blood stasis to clinical risk factors in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2009 Feb 20;132(2):210–5.
18. Taguchi Y, Takashima S, Hirai T, Fukuda N, Ohara K, Nakagawa K, et al. Significant impairment of left atrial function in patients with cardioembolic stroke caused by paroxysmal atrial fibrillation. *Intern Med*. 2010;49(16):1727–32.
19. Melduni RM, Lee HC, Bailey KR, Miller FA, Hodge DO, Seward JB, et al. Real-time physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: A prospective observational study. *Am Heart J*. 2015 Nov;170(5):914–22.
20. Clark CB, Telles Garcia NA, Hackett Renner C, Ryan SM. Correlation of Left Atrial Appendage Ejection Velocities with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores. *Echocardiography*. 2016 Aug;33(8):1195–201.
21. Lee JM, Kim JB, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, Joung B. Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low CHA₂DS₂-VASc scores. *Heart Rhythm*. 2017 Sep;14(9):1297–1301.
22. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. 2001;285(22):2864–70.
23. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk

- stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263–72.
24. Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Abr;106(4).
 25. Radwan HI. Relation between left atrial measurements and thromboembolic risk markers assessed by echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A cross-sectional study. *Egypt Hear J* . 2017 Mar;69(1):1–11.
 26. Li YH, Lai LP, Shyu KG, Hwang JJ, Kuan P, Lien WP. Clinical implications of left atrial appendage flow patterns in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest*. 1994 Mar;105(3):748–52.
 27. Horacek J, Maly J, Svilius I, Smolej L, Cepkova J, Vizda J, et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. *Eur J Endocrinol*. 2015 May;172(5):537–42.
 28. Zhang LT, Gay M. Characterizing left atrial appendage functions in sinus rhythm and atrial fibrillation using computational models. *J Biomech*. 2008 Aug;41(11):2515–23.
 29. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The stroke prevention in atrial fibrillation [SPAF-III] study). *J Am Soc Echocardiogr*. 1999 Dec;12(12):1080–7.
 30. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, Blackshear JL, Asinger RW, Hart RG. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Jun;31(7):1622–6.
 31. Di Tullio MR, Qian M, Thompson JLP, Labovitz AJ, Mann DL, Sacco RL, 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 Aug;47 (8):2031–7.
 32. Nunes MDCP, Barbosa MM, Rocha MOC. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: A transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Jul;18(7):761–7.
 33. Go AS, Reynolds K, Yang J, Gupta N, Lenane J, Hee Sung S, et al. Association of Burden of Atrial Fibrillation With Risk of Ischemic Stroke in Adults With Paroxysmal Atrial Fibrillation The KP-RHYTHM Study. 2018 Jul 1; 3 (7): 601–608.

3. RESULTADOS

3.1 Artigo Original- Comunicação Breve- nº 3

Infartos cerebrais silenciosos com fração de ejeção reduzida, intermediária e preservada em pacientes com Insuficiência Cardíaca

Márcia Maria Carneiro Oliveira, Elieusa e Silva Sampaio, Jun Ramos Kawaoka, Maria Amélia Bulhões Hatem, Edmundo José Nassri Câmara, André Mauricio Souza Fernandes, Jamily Oliveira Filho, Roque Aras Júnior

Publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Resumo

A Insuficiência Cardíaca (IC) predispõe a um risco aumentado de infarto cerebral silencioso, entretanto, dados relacionados com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) ainda são limitados. Nosso objetivo foi descrever as características clínicas e ecocardiográficas e os fatores associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC de acordo com os grupos de FEVE. Realizou-se um corte transversal, em um hospital referência em cardiologia, entre dezembro/2015 e julho/2017 (Salvador/Brasil). Os grupos da FEVE foram: FEVE reduzida (FEVER) $\leq 40\%$, FEVE intermediária (FEVEi) 41-49% e FEVE preservada (FEVEp) $\geq 50\%$. Todos os pacientes realizaram tomografia de crânio e posteriormente fizeram ecocardiograma transtorácico e transesofágico. Foram estudados 75 pacientes. Infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7% da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial) e mais frequentemente nos pacientes do grupo de FEVER (29%) em comparação com a FEVEi (15,4%) ($p=0,005$). Não houve casos de infarto cerebral silencioso no grupo de FEVEp. Na análise bivariada identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com FEVER (Odds ratio (OR) = 8,59; intervalo de confiança de 95%- 1,71- 43,27; $P = 0,009$) e *diabetes mellitus* (OR 4,28: intervalo de confiança de 95%-1,14-16,15; $P=0,031$). Em pacientes com IC e sem diagnóstico clínico de AVC, a FEVER e FEVEi contribuíram para ocorrência de infarto cerebral silencioso territoriais e lacunares, respectivamente e quanto menor a FEVE maior a prevalência de infarto cerebral silencioso.

Palavras-chave: Infarto cerebral; função ventricular; insuficiência cardíaca.

Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) predispõe um risco aumentado de anormalidades cerebrais, dentre elas o infarto cerebral silencioso, que é definido pela presença de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar) verificados através de métodos de imagem, sem episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) documentado.^{1,2}

Os fatores de risco independentes associados ao AVC silencioso na IC geralmente são devido ao comprometimento da função ventricular esquerda, aos padrões restritivos de enchimento diastólico na ecocardiografia, ao contraste ecogênico espontâneo do átrio esquerdo e por lesões ateroscleróticas complexas ou calcificadas na aorta.³⁻⁵

O AVC isquêmico é uma complicação comum na IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada ou FEVE reduzida.⁵ A FEVE prediz risco de infartos cerebrais, sobretudo com FEVE reduzida; acredita-se que a redução do fluxo sanguíneo pode favorecer a formação de contraste ecogênico espontâneo, trombos intracavitários e consequentes eventos cardioembólicos.⁶ Entretanto, os dados que explicam o mecanismo do AVC na IC em pacientes com FEVE preservada ainda são limitados,⁷ e dados relacionados ao AVC e FEVE intermediária são escassos.

O objetivo deste estudo é descrever as características clínicas e ecocardiográficas e os fatores associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC de acordo com os grupos de FEVE.

Métodos

Trata-se de um estudo de corte transversal, realizado em hospital de referência no atendimento a pacientes de IC no município de Salvador, Bahia, entre dezembro/2015 e julho/2017. O diagnóstico de IC foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia- ESC 2012,⁸ com os pacientes que tinham sinais e sintomas de IC, doença cardíaca estrutural relevante (índice de massa corpórea do VE ≥ 115 g em homens e ≥ 95 g em mulheres ou dilatação atrial esquerda ≥ 40 mm) e ou anormalidade diastólica (relação E/A $< 0,75$ ou $\geq 1,5$ ou tempo de desaceleração da onda E < 140 ms). Os grupos da FEVE foram caracterizados da seguinte forma: FEVE reduzida (FEVER) $\leq 40\%$, FEVE intermediária

(FEVEi) 41-49% e FEVE preservada (FEVEp) $\geq 50\%$.⁹ O diagnóstico de Fibrilação Atrial (FA) foi baseado nas informações disponíveis no prontuário e eletrocardiograma.

Avaliação da Tomografia de crânio

A tomografia de crânio (TC) foi realizada em todos os pacientes para identificação de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar). Os laudos foram analisados por um neurologista, cego para os dados clínicos dos pacientes. Esses exames foram realizados em aparelho da Toshiba Medical Systems Corporation, 1385, Shimoishigami, Otawara-Shi, Tochigu, Japão.

Avaliação do ecocardiograma transtorácico e transesofágico

Os exames foram realizados por dois médicos ecocardiografistas experientes, conforme recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.¹⁰ Foi utilizado equipamento comercialmente disponível (Philips IE33, Philips Medical System, Andover, MA, EUA), equipado com transdutor de 5 MHz com uma sonda transesofágica multiplanar. Posteriormente as imagens foram gravadas em pendrive e foram revisadas por um médico ecocardiografista.

As medidas analisadas pelo ecocardiograma transtorácico (ETT) foram: diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (VE), diâmetro ântero-posterior do átrio esquerdo (AE), diâmetro da raiz da aorta, espessura do septo interventricular e da parede posterior. Essas análises foram obtidas nos planos paraesternal eixo curto e paraesternal eixo longo, utilizando-se o modo-M. O cálculo da FEVE foi pelo método de Simpson biplanar modificado do VE.

Para realização das imagens do ecocardiograma transesofágico (ETE), o paciente foi colocado em uma posição de decúbito lateral esquerdo e o braço esquerdo estendido sobre a cabeça. Os exames foram realizados sob anestesia tópica com xilocaína spray a 10% e sob sedação endovenosa. Foi verificada a presença de contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários. O trombo intracavitário foi definido como uma massa ecodensa intracardiaca e o contraste ecogênico espontâneo foi diferenciado pelo seu movimento em redemoinho típico, lembrando fumaça.¹¹

Métodos estatísticos

Os dados coletados foram processados pelo Programa Estatístico *Statistic Program for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. Para análise dos dados foi utilizada a estatística descritiva (proporções e medidas de tendência central), média, desvio padrão. No teste de normalidade foi utilizado Kolmogorov-Smirnov. As médias e proporções foram avaliadas pelo teste *t-student* conforme a distribuição da variável. Aplicou-se o Teste Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher para medidas de associação. Os valores foram considerados estatisticamente significantes quando $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança $\geq 95\%$.

Resultados

Foram estudados 75 pacientes, as comparações dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos estão descritos na tabela 1.

Tabela 1- Comparação de parâmetros clínicos e ecocardiográficos entre os grupos de pacientes de insuficiência cardíaca com e sem infarto cerebral silencioso.

Parâmetros	População N=75	Infartos Cerebrais Silenciosos		P Valor*
		Sim (n=11)	Não (n=64)	
Idade (anos) média \pm desvio padrão	61,8 \pm 10,6	62,5 \pm 9,1	61,7 \pm 10,9	0,817
Sexo				
Masculino- n (%)	42 (56)	9 (81,8)	33 (51,6)	0,062
Hipertensão arterial - n (%)	60 (80)	8 (72,7)	52 (81,3)	0,514
<i>Diabetes mellitus</i> - n (%)	20 (26,7)	6 (54,5)	14 (21,9)	0,024
Doença Isquêmica do coração - n (%)	47 (62,7)	9 (81,8)	38 (59,4)	0,155
FA permanente- n (%)	13 (17,3)	3 (27,3)	10 (15,6)	0,346
NYHA, CHF class- n(%)				
I	20 (26,7)	2 (18,2)	18 (28,1)	0,491
II	41 (54,7)	7 (63,6)	34 (53,1)	0,518
III	14 (18,7)	2 (18,2)	12 (18,8)	0,964
Etiologia da IC - n (%)				
Idiopática	33 (44)	3 (27,3)	30 (46,9)	0,226
Chagásica	27 (36)	5 (45,5)	22 (34,4)	0,479
Isquêmica	10 (13,3)	2 (18,2)	8 (12,5)	0,609
Hipertensiva	3 (4)	1 (9,1)	2 (3,1)	0,351
Valvar	1 (1,3)	-	1 (6,9)	0,676
Reumática	1 (1,3)	-	1 (1,6)	0,676

Subgrupos de FEVE- n (%)				
Reduzida ($\leq 40\%$)	31 (41,3)	9 (81,8)	22 (34,4)	0,003
Intermediária (41-49%)	13 (17,3)	2 (18,2)	11 (17,2)	0,936
Preservada ($\geq 50\%$)	31 (41,3)	0 (0)	31 (48,4)	
Dados ecocardiográficos				
Diâmetro AE (mm)- média \pm desvio padrão	43,9 \pm 8,9	46,2 \pm 10,6	42,9 \pm 8,5	0,264
Dilatação do VE- n (%)	31 (41,3)	8 (72,7)	23 (35,9)	0,022
Trombos intracavitários/CEE- n (%)				
Trombos intracavitários/CEE em AE	9 (12,1)	1 (9,1)	8 (12,5)	0,552
Trombos intracavitários/CEE em AAE	2 (2,6)	1 (9,1)	1 (1,6)	0,351
Medicações- n (%)				
Aspirina	41 (54,7)	6 (54,5)	35 (54,7)	0,993
Varfarina	13 (17,3)	1 (9,1)	12 (18,8)	0,434
NACO	6 (8)	2 (18,2)	4 (6,3)	0,178

*Teste t Student para variáveis categóricas e qui-quadrado de Pearson para variáveis contínuas. Os valores estão em média (desvio-padrão \pm) ou n (%). NYHA- *New York Heart Association*; IC-Insuficiência Cardíaca; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE- átrio esquerdo; VE- ventrículo esquerdo; CEE- Contraste ecogênico espontâneo; AAE- apêndice atrial esquerdo; NACO- novos anticoagulantes orais.

A média da FEVE foi $46 \pm 16,5\%$. Observou-se maior presença de contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários no grupo de FEVEr (19,3%), seguido de FEVEi (15,3%) e FEVEp (9,6%). O infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7% da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial) e foi detectado com maior frequência nos pacientes do grupo de FEVEr (29%) em comparação com a FEVEi (15,4%) ($p=0,005$). Não houve casos de infarto cerebral silencioso no grupo de FEVEp. Na análise bivariada identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com FEVEr (Odds ratio (OR) = 8,59; Intervalo de confiança de 95%, 1,71- 43,27; $P = 0,009$) e FEVEp (OR= 0,05; Intervalo de confiança de 95%, 0,003-0,817; $P= 0,003$). Não houve associação com FEVEi (OR= 1,07; Intervalo de confiança de 95%, 0,20-5,65; $P= 0,936$). Identificou-se também a associação de infarto cerebral silencioso com *diabetes mellitus* (OR 4,28: Intervalo de confiança de 95%, 1,14-16,15; $p=0,031$).

Discussão

Em nosso estudo, os pacientes com FEVEr tiveram infarto cerebral silencioso em região territorial e, com FEVEi, tiveram infarto cerebral silencioso do tipo lacunar. Não houve infarto cerebral silencioso em pacientes com FEVEp. Evidenciou-se que quanto menor a

FEVE, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. Estudo prévio demonstrou que valores reduzidos de FEVE estão associados a pacientes com AVC silencioso ($p = 0,030$).¹²

A prevalência do infarto cerebral silencioso neste estudo é considerada pequena, se comparado a outros estudos com pacientes com IC. Em um estudo com 117 pacientes com IC avaliados para transplante cardíaco, a prevalência de AVC isquêmico foi de 34%.¹³ No estudo de Kozdag *et al.*,¹² com 72 pacientes com cardiomiopatia dilatada isquêmica, a prevalência de Infarto cerebral silencioso foi de 39%. Entretanto, vale ressaltar que a alta prevalência de infartos silenciosos nestes estudos, foi provavelmente o resultado do aumento da gravidade da IC nas populações estudadas.

Outro achado importante foi a associação do *diabetes mellitus* com infarto cerebral silencioso, Chen *et al.*,¹⁴ identificaram que anormalidades no enchimento diastólico precoce do VE e FEVEr são comumente observadas nos pacientes diabéticos, e o mecanismo proposto inclui dentre outros fatores, a doença microvascular, o que pode justificar os dados encontrados em nosso estudo.

Nos pacientes com FEVEi foi prevalente o infarto cerebral silencioso lacunar, geralmente associado à doença cerebral de pequenos vasos, mas eventualmente de etiologia embólica.¹⁵ Em um recente estudo, demonstrou-se claramente que as características clínicas da FEVEi são intermediárias entre FEVEp e FEVEr, ou perto da FEVEp ou da FEVEr e sugerem que FEVEi é um estágio de transição da FEVEp para FEVEr ou da FEVEr para FEVEp, ao invés de uma classe distinta da IC,¹⁶ no entanto, os dados ainda são limitados a respeito destes pacientes.

Os pacientes do grupo de FEVEp não apresentaram infarto cerebral silencioso, ao contrário de um estudo sobre grupos de FEVE, onde as taxas de AVC ou Acidente isquêmico transitório (AIT) foram ligeiramente maiores em pacientes com FEVEp versus pacientes com FEVEr e FEVEi. Vale mencionar que a FA foi mais comum nestes pacientes com FEVEp, embora a FA estivesse associada ao aumento do risco de AVC ou AIT, independentemente da FEVE.¹⁷

Conclusão

Em pacientes com IC e sem diagnóstico clínico de AVC, a FEVEr e a FEVEi contribuíram para a ocorrência de infarto cerebral silencioso territorial e lacunar, respectivamente. Na FEVEp, não houve casos de infarto cerebral silencioso. FEVEr e *diabetes mellitus* foram associados com infarto cerebral embólico e quanto menor a FEVE, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. Novos estudos são necessários para elucidar os mecanismos de infarto cerebral silencioso nos grupos de FEVE.

Limitações

O estudo foi unicêntrico, com uma amostra pequena e de conveniência. Não foram realizadas análises de variabilidade intra e interobservador entre os médicos ecocardiografistas. Utilizamos um analisador nos resultados das tomografias de crânio.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética do Hospital Ana Nery da Universidade Federal da Bahia sob número de protocolo 1.342.429/2015 (ANEXO E). Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo (APÊNDICE 2).

Referências

1. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. Vol. 42, Stroke. 2011. p. 2977–82.
2. Zhu Y, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent Brain Infarcts A Review of MRI Diagnostic Criteria. 2011;
3. Kozdag G, Ciftci E, Vural A, Selekler M, Sahin T, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in patients with dilated cardiomyopathy: Echocardiographic correlates. Int J Cardiol. 2006;107(3):376–81.
4. Hassell MEC, Nijveldt R, Roos YBW, Majoie CBL, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2013;10(12):696–706. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2013.162>
5. Scherbakov N, Haeusler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2015;2(1):1–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ehf2.12026>
 6. Kupczyńska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Arch Med Sci*. 2013;9(5):808–14.
 7. Kim W, Kim EJ. Heart Failure as a Risk Factor for Stroke. *J Stroke* [Internet]. 2018;20(1):33–45. Available from: <http://j-stroke.org/journal/view.php?doi=10.5853/jos.2017.02810>
 8. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* [Internet]. 2012;33(14):1787–847. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs104>
 9. (Poland) PP (Chairperson), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany) Héctor Bueno (Spain), John G. F. Cleland (UK), Andrew J. S. Coats (UK) Volkmar Falk (Germany), Jose Ramon Gonzalez-Juanatey (Spain), Veli-Pekka Harjola (Finland), Ewa A. Janko BP (Germany), Jillian P. Riley (UK), Giuseppe M. C. Rosano (UK/Italy) LMR (Spain), Frank Ruschitzka (Switzerland) FHR (The N, Netherlands) P van der M (The. 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. *Eur Heart J*. 2016;891–975.
 10. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos : Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015;28(1):1–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 11. Lueneberg ME, Monaco CG, Ferreira LDC, Silva CES, Gil MA, Peixoto LB, et al. O Coração como Fonte Emboligênica : Não Basta Realizar Ecocardiograma Transesofágico . É preciso ser bem feito . *Rev Bras Ecocardiografia* [Internet]. 2003;2(0103–3395):1–12. Available from: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2003/Revista02/03_o-coracao.pdf
 12. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, Sahin T, Selekler M, Agacdiken A, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: Ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):463–9.
 13. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes

- in patients with heart failure. *J Card Fail* [Internet]. 2005;11(7):485–9. Available from: [https://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164\(05\)00158-2/fulltext](https://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164(05)00158-2/fulltext)
14. Chen R, Ovbiagele B, Feng W, Carolina S, Carolina S. HHS Public Access. 2017;351(4):380–6. Available from: [https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629\(15\)37933-7/fulltext](https://www.amjmedsci.org/article/S0002-9629(15)37933-7/fulltext)
 15. Ay H, Oliveira-filho J, Buonanno FS, Ezzeddine M, Schaefer PW, Rordorf G, et al. Diffusion-Weighted Imaging Identifies a Subset of Lacunar Infarction Associated With Embolic Source. 1999;2644–51.
 16. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1258–69.
 17. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail*. 2017;5(8):565–74.

3.2 Artigo Original nº 4

Associação da velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo com contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários em pacientes com Insuficiência cardíaca

Márcia Maria Carneiro Oliveira, Elieusa e Silva Sampaio, Emanoela Lima Freitas, Eduardo Martins Netto, Jun Ramos Kawaoka, Maria Amélia Bulhões Hatem, Edmundo José Nassri Câmara, André Mauricio Souza Fernandes, Jamily Oliveira Filho, Roque Aras

Formatado para submissão

RESUMO

Introdução: O apêndice atrial esquerdo (AAE) é uma estrutura do coração que desempenha um papel importante na hemodinâmica cardíaca. Sua função, como a medida da velocidade de fluxo, pode fornecer informações sobre o risco de formação de contraste ecogênico espontâneo (CEE)/trombos intracavitários e infartos cerebrais embólicos. **Objetivo:** Descrever a relação da velocidade de fluxo do AAE com a formação de CEE/trombos intracavitários e infarto cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca (IC). **Métodos:** Estudo de corte transversal, realizado em ambulatório de cardiologia, entre dezembro/2015 a julho/2017. Os pacientes realizaram ecocardiograma transtorácico e ecocardiograma transesofágico para pesquisa de CEE/ trombos intracavitários com medida da velocidade de fluxo do AAE. Para o diagnóstico de infarto cerebral foi realizada a tomografia de crânio. **Resultados:** Foram estudados 49 pacientes com média de idade $59,9 \pm 10,8$ anos. Infarto cerebral foi detectado em 30,6% dos pacientes e 16,3 % tinham CEE/ trombos intracavitários. A curva ROC associou a velocidade de fluxo do AAE com CEE/trombos intracavitários, com ponto de corte que determinou a presença de CEE/ trombos intracavitários, quando a velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s ($p < 0,001$), os pacientes foram divididos em 2 grupos com velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s (Grupo I: $n=11$) e velocidade de fluxo do AAE >30 cm/s (Grupo II: $n=38$). Na análise multivariada foram incluídas as variáveis que foram associadas com a velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s no modelo bivariado (FEVEr $\leq 40\%$ e CEE/trombos intracavitários) e verificou-se em seu modelo final, que o preditor independente para velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s, foi a presença de contraste ecogênico espontâneo/trombos intracavitários (OR= 19,02; Intervalo de confiança de 95%, 2,36-152,73; P= 0,006). **Conclusões:** O achado ecocardiográfico da velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE baixo (≤ 30 cm/s) está associado com a presença de CEE/trombos intracavitários com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 85% (neste ponto de corte) indica que esta população está em risco elevado de trombose. Apesar de não haver associação da velocidade

de fluxo do AAE com infarto cerebral embólico.

Palavras-chave: Apêndice Atrial; infarto cerebral; fibrilação atrial; velocidade do fluxo sanguíneo.

ABSTRACT

Introduction: The left atrial appendage (LAA) is a heart structure that plays an important role in cardiac hemodynamics. Its function, such as flow velocity measurement, may provide information about the risk of spontaneous echogenic contrast (SEC)/intracavitary thrombi and embolic cerebral infarctions. **Objective:** To describe the relation of the flow velocity of the LAA with the formation of SEC/intracavitary thrombi and cerebral infarction in patients with heart failure (HF). **Methods:** A Cross-sectional design in a prospective cohort was performed in a cardiology outpatient clinic, between December/2015 and July/2017. The patients underwent transthoracic echocardiogram and transesophageal echocardiogram to investigate SEC / intracavitary thrombi with flow velocity measurement of LAA. For the diagnosis of cerebral infarction, a cranial tomography was performed. **Results:** 49 patients were studied, with mean age of 59.9 ± 10.8 years old. Cerebral infarction was detected in 30.6% and 16.3% had SEC/ intracavitary thrombi. The ROC curve associated the LAA flow velocity with SEC/ intracavitary thrombi, with a cutoff point that determined the presence of SEC/ intracavitary thrombi, when the LAA flow velocity $\leq 30\text{cm/s}$ ($p = <0.001$), patients were divided into 2 groups with LAA flow velocity $\leq 30\text{cm/s}$ (Group I: $n=11$) and flow velocity of the LAA $> 30\text{cm/s}$ (Group II: $n=38$). In the multivariate analysis were included the variables that were associated with the LAA flow velocity $\leq 30\text{cm/s}$ of the univariate model (HFrEF $\leq 40\%$, permanent atrial fibrillation (AF), SEC/intracavitary thrombi) and it was verified in its final model that the independent predictor for LAA flow velocity $\leq 30\text{cm/s}$ was the presence of spontaneous echogenic contrast/intracavitary thrombi (OR = 19.02; 95% CI, 2.36-152.73, $P = 0.006$). **Conclusions:** The echocardiographic finding of low LAA flow / emptying velocity ($\leq 30\text{cm / s}$) is associated with the presence of CEE / intracavitary thrombi with a sensitivity of 75% and specificity of 85% (at this cut-off point) indicates that this population is at high risk of thrombosis. Although there was no association of the LAA flow velocity with embolic cerebral infarction.

Keywords: Atrial appendage; cerebral infarction; atrial fibrillation; blood flow velocity.

Introdução

O apêndice atrial esquerdo (AAE) é uma estrutura do coração que desempenha um papel importante na hemodinâmica cardíaca. O AAE é derivado da parede esquerda do átrio primário, que se forma durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário, seu fluxo de esvaziamento ocorre durante a diástole ventricular, devido a dilatação do ventrículo esquerdo (VE), esse preenchimento ventricular cria um efeito de sucção intracavitária, influenciando o fluxo do átrio esquerdo (AE) e AAE.¹ Os estudos do AAE estão relacionados com sua anatomia, presença de contraste ecogênico espontâneo (CEE) e trombos intracavitários; sua função como a medida de fluxo, pode fornecer informações incrementais sobre o risco de formação de trombos intracavitários e eventos cardioembólicos² com etiologia que varia de 8,5% a 30%^{3,4}.

Dentre os eventos cardioembólicos, destaca-se o Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, que tem como mecanismos mais frequentes em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) crônica, a fibrilação atrial (FA), presença do forame oval patente (FOP) e alteração na mecânica do átrio esquerdo (AE)⁵, que favorece a presença de CEE e a formação de trombos intracavitários. O embolismo cerebral de origem cardíaca é responsável por cerca de 25% dos AVC isquêmicos.⁶

Para a pesquisa de fonte embólica cardíaca, o ecocardiograma transesofágico (ETE) demonstrou ser superior ao ecocardiograma transtorácico (ETT), principalmente pela melhor visualização das estruturas cardíacas posteriores, que constituem importantes fontes cardíacas de embolização sistêmica^{7,8}. Dentre essas estruturas têm-se o apêndice atrial esquerdo, que necessita de uma cuidadosa avaliação pelo ETE, principalmente naqueles pacientes encaminhados para pesquisa de fonte emboligênica⁹. A velocidade de fluxo do AAE tem sido usada para avaliar a propensão para a formação de trombos¹⁰ e risco de AVC¹¹. Porém, os pontos de corte para a velocidade de fluxo causarem CEE/trombos intracavitários e consequentes eventos cardioembólicos em pacientes com IC, ainda não foram bem validados na literatura.

A IC predispõe um risco aumentado de eventos cardioembólicos. Sabe-se que pacientes com IC têm de 2 a 3 vezes maior risco de apresentar AVC isquêmico em comparação com pacientes sem IC e que AVC clinicamente silenciosos ou criptogênicos

ocorrem com frequência e podem contribuir com prejuízo cognitivo nesses pacientes¹². Projeções indicam que a prevalência da IC pode aumentar em 46% entre 2012 e 2030, resultando em mais de 8 milhões de pessoas acima de 18 anos de idade com IC,¹³ além de aumentar os custos com a doença. No Brasil, as doenças cardiovasculares tiveram um custo estimado em 37,1 bilhões de reais em 2015, um aumento percentual de 17% no período de 2010 à 2015.¹⁴

O objetivo deste estudo é descrever a relação da velocidade de fluxo do AAE com a formação de CEE/trombos intracavitários e descrever a relação da velocidade de fluxo do AAE e infarto cerebral embólico em pacientes com IC.

Método

Trata-se de um corte transversal, realizado em hospital de referência no atendimento a pacientes portadores de IC no município de Salvador, Bahia. O diagnóstico de IC foi realizado de acordo com as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia.¹⁵

A pesquisa foi realizada em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa local. O termo de consentimento foi obtido dos participantes.

O diagnóstico de FA foi baseado nas informações disponíveis no prontuário e eletrocardiograma. O ETT e ETE foram realizados segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁶, sendo excluídos os pacientes com: divertículo, constrição e tumor esofagianos, assim como cirurgia gástrica ou esofagiana recente e sangramento gastrointestinal ativo. A sensibilidade do ETE na detecção de trombos em átrio e AAE é de 90% a 95% com especificidade de 95% a 100%.¹⁷

Para realização das imagens do ETE, o paciente foi colocado em uma posição de decúbito lateral esquerdo e o braço esquerdo estendido sobre a cabeça, todos estavam com monitorização multiparamétrica de pressão arterial não invasiva, oximetria de pulso e monitorização eletrocardiográfica. Os exames foram realizados sob anestesia tópica com xilocaína spray a 10% e sob sedação endovenosa, conforme as recomendações da Sociedade Americana e Europeia de ecocardiografia.¹⁶

Foram realizadas as análises ecocardiográficas com Doppler convencional e tecidual e a análise transesofágica em tempo real. O ETE foi realizado em equipamento comercialmente disponível (Philips IE33, Philips Medical System, Andover, MA, EUA), equipado com transdutor de 5 MHz com uma sonda transesofágica multiplanar. Posteriormente as imagens foram gravadas em pendrive e foram revisadas por dois médicos ecocardiografistas.

Todos os pacientes tiveram sua altura e peso medidos para calcular a área de superfície corporal e índice de massa corporal (IMC), sendo indexadas as medidas das câmaras cardíacas para a superfície corpórea. O cálculo da FEVE foi pelo método de Simpson biplanar modificado do VE. Os grupos da FEVE foram caracterizados da seguinte forma: FEVE reduzida (FEVER) $\leq 40\%$, FEVE intermediária (FEVEi) 41-49% e FEVE preservada (FEVEp) $\geq 50\%$.¹⁸

Pelo ETE, foi verificada a velocidade de fluxo do AAE, presença de CEE/trombos intracavitários. O AAE foi visualizado tanto no corte basal transversal como longitudinal de 02 câmaras. Tornando-se evidente a partir de 30 graus de rotação, ele é facilmente reconhecido por sua forma tipicamente triangular. A velocidade de fluxo do AAE foi obtida com o Doppler pulsátil, posicionando-se a amostra de volume a mais ou menos 1cm do “orifício” do apêndice, utilizando-se a medida do fluxo positivo que antecede o QRS do eletrocardiograma, sendo realizada em três ciclos cardíacos consecutivos, usando-se valores médios de três medidas. Conforme Figura 1.



Figura 1 - Ecocardiograma Transesofágico, corte demonstrando medida da velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo (AAE) dada em centímetros por segundo (cm/s).

Todos os pacientes do estudo realizaram Tomografia de crânio (TC), para o diagnóstico de infarto cerebral embólico, que foi definido com tais características: infarto cortical,¹⁹ territorial²⁰ e múltiplo²¹ pela imagem da TC. Os laudos foram analisados por um neurologista, cego para os dados clínicos dos pacientes. Esses exames foram realizados em aparelho da Toshiba Medical Systems Corporation, 1385, Shimoishigami, Otawara-Shi, Tochigu, Japão.

Métodos estatísticos

Os dados coletados foram processados pelo Programa Estatístico *Statistic Program for Social Sciences* (SPSS) versão 21.0. No teste de normalidade foi utilizado Kolmogorov-Smirnov. Foram calculadas as frequências e percentuais e para as variáveis categóricas e médias e desvio padrão para variáveis numéricas. Realizou-se a análise bivariada por meio do Teste Qui-quadrado (χ^2) de *Pearson*, para avaliar possíveis associações entre velocidade de fluxo do AAE com CEE/trombos intracavitários e infarto cerebral embólico.

Todas as variáveis trabalhadas na análise univariada foram incluídas no modelo multivariado. O intervalo de confiança foi de 95%. As associações multivariadas foram testadas usando modelos de regressão logística, conforme o nível de significância estatística de 5%. As que permaneceram no modelo final foram aquelas se mostraram significantes.

A *Receiver Operating Characteristic Curve* (curva ROC) foi utilizada para detectar a sensibilidade e especificidade do melhor ponto de corte da velocidade de fluxo do AAE e como discriminador da presença de CEE/ trombos intracavitários. Calculou-se também a AUC (Área abaixo da curva) e sua respectiva significância estatística.

Resultados

A casuística foi composta por 49 pacientes, sendo 26 (53,1%) do sexo masculino. A idade média foi de 59 ± 10 anos. A área total sob a curva ROC entre a velocidade de fluxo do AAE e presença de CEE/ trombos intracavitários foi de 0,82, intervalo de confiança de 95 % (0,67-0,91). O melhor ponto de corte para maximizar a sensibilidade e especificidade foi uma velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s apresentando uma sensibilidade de 75,0 e especificidade de 87,8 (Figura 2).

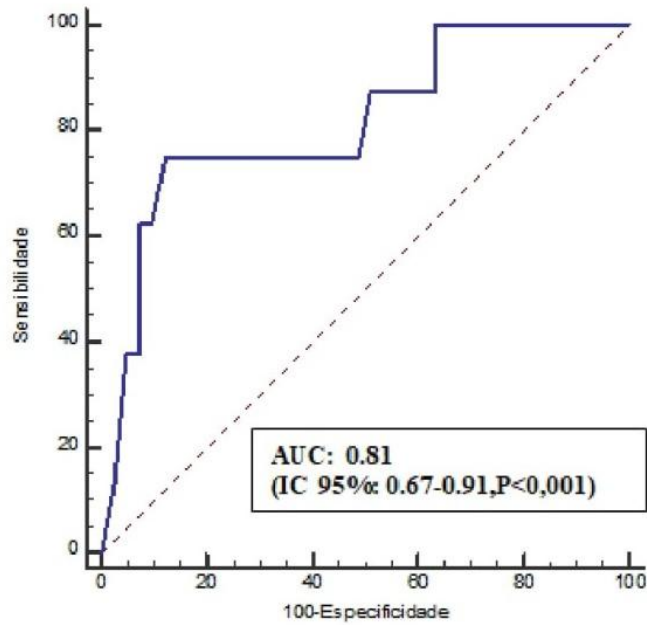


Figura 2 - Curva ROC entre a velocidade de fluxo do AAE e a presença de contraste ecogênico espontâneo/trombos intracavitários. ($p < 0,001$).

Após os resultados do melhor ponto de corte, a amostra foi dividida em dois grupos – Grupo I com $AAE \leq 30\text{cm/s}$ (11 pacientes) e Grupo II com $AAE > 30\text{cm/s}$ (38 pacientes). Os dados clínicos da população estudada e a comparação dos grupos I e II são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas da população e de acordo com a velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ e $> 30\text{cm/s}$. Salvador-2018.

Características	Total N=49	Velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ (Grupo I=11)	Velocidade de fluxo do AAE $>30\text{cm/s}$ (Grupo II=38)	P valor
Idade (anos) média \pm SD	59,9 \pm 10,8	59,5 \pm 12	60 \pm 10,6	0,887
Sexo Masculino - n (%)	26 (53,1)	8 (72,7)	18 (47,4)	0,138
Cor não branca - n (%)	46 (93,9)	11 (100)	35 (92,1)	0,336
Hipertensão arterial - n (%)	41 (83,7)	8 (72,7)	33 (86,8)	0,265
<i>Diabetes mellitus</i> - n (%)	14 (28,6)	5 (45,5)	9 (23,7)	0,159
Doença de Chagas - n (%)	20 (40,8)	4 (36,4)	16 (42,1)	0,733
NYHA, CF- n(%)				
I	8 (16,3)	2 (18,2)	6 (15,8)	0,850
II	32 (65,3)	6 (54,5)	26 (68,4)	0,395
III	9 (18,4)	3 (27,3)	6 (15,8)	0,386
Etiologia da IC - n (%)				
Idiopática	17 (34,7)	4 (36,4)	13 (34,2)	0,766
Chagásica	21 (42,9)	4 (36,4)	17 (44,7)	0,621
Isquêmica	7 (14,3)	2 (18,2)	5 (13,2)	0,675
Hipertensiva	3 (6,1)	1 (9,1)	2 (5,3)	0,641
Valvar	1 (2)	–	1 (2,6)	0,587
Dislipidemia - n (%)	26 (53,1)	5 (45,5)	21 (55,3)	0,566
DAC - n (%)	42 (85,7)	11 (100)	31 (81,6)	0,124
Etilista atual - n (%)	11 (22,4)	4 (36,4)	7 (18,4)	0,209
Tabagista - n (%)	25 (51)	5 (45,5)	20 (52,6)	0,675
Infarto cerebral embólico- n (%)	15 (30,6)	5 (45,5)	10 (26,3)	0,225
Fibrilação atrial permanente- n (%)	6 (12,2)	5 (45,5)	1 (2,6)	<0,001
Medicações - n (%)				
Antagonista da Vit. K	8 (16,3)	4 (36,4)	4 (10,5)	0,041
NACO	3 (6,1)	1 (9,1)	2 (5,2)	0,641
Bloqueadores dos canais de Ca	25 (51)	5 (45,5)	20 (52,6)	0,675
Antiagregante plaquetário	27 (55,1)	5 (45,5)	22 (57,9)	0,465
Estatinas	31 (63,3)	10 (90,9)	21 (55,3)	0,031
IECA/BRA	45 (91,8)	10 (90,9)	35 (92,1)	0,898
Betabloqueador	18 (36,7)	3 (27,3)	15 (39,5)	0,460
Digoxina	31 (63,3)	8 (72,7)	23 (60,5)	0,460
Antiarrítmicos	29 (59,2)	6 (54,5)	23 (60,5)	0,722
Diuréticos	44 (89,8)	11 (100)	33 (86,8)	0,204

*Teste t Student para variáveis categóricas e qui-quadrado de Pearson para variáveis contínuas. Os valores estão em média (desvio-padrão - SD) ou n (%). NYHA- New York Heart Association; CF- Classe Funcional; IC- Insuficiência Cardíaca; DAC- Doença arterial coronariana; CEE- Contraste Ecogênico Espontâneo; Vit K Vitamina K; NACO- novos anticoagulantes orais; Ca- Calcio; IECA – inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA- bloqueadores dos receptores de Angiotensina.

Não houve associação do infarto cerebral embólico com a velocidade de fluxo do AAE ($p=0,225$). De acordo com as características das lesões na tomografia de crânio na população total do estudo 1 (2%) dos pacientes tinham infarto múltiplo, 14 (28,6%) tinham infarto cortical e 15 (30,6%) com infarto territorial. Quando distribuídos de acordo com a velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$, apresentaram percentual de 9,1%, 45,5% e 45,5%, respectivamente.

As medidas ecocardiográficas da população estudada e a comparação dos grupos de acordo com a velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ e $> 30\text{cm/s}$ são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2- Características ecocardiográficas da população estudada de acordo com a velocidade de fluxo do apêndice atrial esquerdo $\leq 30\text{cm/s}$ e $> 30\text{cm/s}$. Salvador-2018.

	População N= 49	Velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ (Grupo I=11)	Velocidade de fluxo do AAE $>30\text{cm/s}$ (Grupo II=38)	P-Valor*
FC (bpm) média \pm SD	68,5 \pm 10,5	68 \pm 8,1	68,7 \pm 11,2	0,841
DDFVE(mm) média \pm SD	57,3 \pm 9,8	60,7 \pm 9,3	56,4 \pm 9,9	0,229
DSFVE(mm) média \pm SD	44,7 \pm 13,1	50,2 \pm 12,9	43,1 \pm 12,9	0,135
FEVE				
FEVEr $<40\%$ - n (%)	22 (44,9)	8 (72,7)	14 (36,8)	0,035
FEVEi 41-49%- n (%)	9 (18,4)	2 (18,2)	7 (18,4)	0,986
FEVEp $\geq 50\%$ - n (%)	18 (36,7)	1 (9,1)	17 (44,7)	0,031
Insuficiência Tricúspide- n (%)	26 (53,1)	7 (63,6)	19 (50)	0,425
Alteração do AE- n (%)	31 (63,3)	8 (72,7)	23 (60,5)	0,460
Insuficiência mitral - n (%)	12 (24,5)	4 (36,4)	8 (21,1)	0,298
Dilatação do VE- n (%)	22 (44,9)	7 (63,6)	15 (39,5)	0,156
CEE/Trombos intracavitários- n (%)	8 (16,3)	6 (54,5)	2 (5,3)	$<0,001$

*Teste t Student para variáveis categóricas e qui-quadrado de Pearson para variáveis contínuas. AE- Átrio esquerdo; DDFVE- Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE- Diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; FEVE- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC- Frequência Cardíaca; VE- Ventrículo esquerdo; CEE- Contraste ecogênico espontâneo.

Na análise multivariada, foram incluídas as variáveis que foram associadas com a velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ no modelo bivariado e verificou-se, em seu modelo final, que a presença de contraste ecogênico espontâneo/trombos intracavitários foi preditor independente para velocidade de fluxo do AAE $\leq 30\text{cm/s}$ (Tabela 3).

Tabela 3. Análise multivariada dos fatores associados com velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s AAE e > 30 cm/s. Salvador-2018.

Váriaveis	Modelo inicial			Modelo final		
	OR	Intervalo de confiança de 95%	P-valor	OR	Intervalo de confiança de 95%	P-valor
FEVER $\leq 40\%$	3,0	0,56 -16,73	0,193			
CEE/Trombos intracavitários	17,1	2,55– 114,68	0,003	21,6	(3,4-137,9)	0,001

AAE- Apêndice atrial esquerdo; FEVER- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida; CEE- Contraste ecogênico espontâneo; AD- Átrio direito; VD- Ventrículo direito; OR- *oddis rati*.

Discussão

Em nosso estudo o achado da velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s apresentou associação com fatores predisponentes de infarto cerebral embólico, como o CEE/trombos intracavitários. Nos modelos multivariados, buscamos estabelecer associações da velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s com os fatores de risco estabelecidos para infarto cerebral embólico (FEVER e CEE/trombos intracavitários). A FA foi associada com a velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s, porém esse achado é uma consequência esperada nesse grupo de pacientes. Na análise multivariada inicial, todas as variáveis foram incluídas no modelo, sendo retiradas e recolocadas, uma a uma.

Embora haja dúvidas se a velocidade de fluxo do AAE é realmente um marcador de função atrial global²², existem poucos estudos que abordem essa temática. Evidências sugerem que a velocidade reduzida do fluxo do AAE abaixo de 25cm/s aumenta o risco de formar trombos sanguíneos²³ e que o volume do AAE é determinante para AVC isquêmico cardioembólico em pacientes com FA.²⁴ A presença de CEE em átrio esquerdo e baixas velocidades de ejeção do apêndice atrial esquerdo têm sido correlacionadas com o aumento do risco de AVC na FA,²⁵ sendo que mais de 90% dos trombos intracavitários em pacientes com FA são formados no apêndice atrial esquerdo.²⁶ Valores normais de velocidade de fluxo em pacientes em ritmo sinusal e função do apêndice normal geralmente encontram-se em torno de 46 ± 18 cm/s, enquanto aqueles com FA têm este valor reduzido e com padrão irregular.²⁶

Todos os pacientes de infarto cerebral embólico na população do estudo tiveram como uma das características o infarto em localização territorial e, desses, 45,5% estavam no grupo

com velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s, quando comparado com os demais. O infarto cerebral territorial é definido como qualquer infarto no território de um grande vaso cerebral (carótida interna, artéria cerebral média, artéria cerebral anterior, artéria cerebral posterior, artéria vertebral ou basilar).²⁷ Na maioria dos infartos cerebrais cardioembólicos, os trombos intracavitários são desalojados e embolizam para grandes artérias cerebrais.²⁰

Apesar de não haver significância estatística na análise multivariada, observamos que nos parâmetros ecocardiográficos, a FEVEr foi mais prevalente no grupo com menor velocidade de fluxo do AAE e que a FA foi mais prevalente na FEVEr; a FEVEp foi mais prevalente no grupo II, com melhor velocidade de fluxo do AAE e não houve casos de FA na FEVEp. Isso não foi visto no estudo de Sartipy *et al.*²⁸ eles analisaram 41.446 pacientes com IC e o concluíram que a FA foi progressivamente mais comum com o aumento da FEVE, porém as características clínicas como AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) são semelhantes entre os grupos de FEVE. No estudo de Gage *et al.*,²⁹ a estase sanguínea devido à disfunção sistólica do VE contribuiu para o risco de AVC isquêmico. O que pode justificar essa diferença em nosso estudo pode ser o baixo tamanho da nossa amostra e ou insuficiente ajuste multivariado.

Em nossa amostra, não houve associação estatística da velocidade de fluxo do AAE com infarto cerebral embólico, porém o grupo I apresentou maior percentual de infarto cerebral embólico comparado ao grupo II. A velocidade de fluxo do AAE estava associada com a formação de CEE/trombos intracavitários, tivemos poucos pacientes do grupo I com CEE/trombos intracavitários e que não apresentaram infarto cerebral embólico. Poderemos atribuir estes resultados aos nossos pacientes por serem acompanhados em ambulatório especializado com terapêutica otimizada, estando 81,6% em Classe funcional I-II/IV. Ito *et al.*,³⁰ identificaram que a função do AAE melhora após o tratamento da insuficiência cardíaca e houve correlação direta entre a FEVE e a velocidade de fluxo do AAE ($r=0,8$, $p<0.0005$).

Um dado que chama atenção é o percentual elevado de pacientes com Chagas na população total do estudo, isso pode se justificar devido o local do estudo ser referência no estado em doença de Chagas. No estudo de Matta *et al.*,³¹ identificou-se que houve uma alta frequência de AVC sem qualquer fator de risco vascular no grupo Chagas quando comparados com o grupo não Chagas. Em nosso estudo, o maior percentual de pacientes chagásicos está no grupo com maior velocidade de fluxo do AAE, esse grupo apresentou

menores taxas de infarto cerebral embólico quando comparados com o grupo de velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s.

Outros parâmetros ecocardiográficos foram avaliados entre os grupos e observamos que, apesar de não haver significância estatística, o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDFVE) e o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSFVE), foram maiores no grupo em que a velocidade de fluxo do AAE ≤ 30 cm/s quando comparadas com os demais. Um estudo recente de Leung *et al.*,³² encontrou, nos pacientes de FA e AVC isquêmico, função do AE mais prejudicada quando comparados com pacientes sem AVC isquêmico, mesmo sem significância nas demais variáveis ecocardiográficas, o que pode justificar os achados do nosso estudo.

Limitações

Amostra pequena e a heterogenidade de nossa população de insuficiência cardíaca. Além disso, como o ETE é um procedimento invasivo, estender o uso do ETE para a população em geral seria um desafio ético e econômico. Não utilizamos Holter para o diagnóstico de FA. Novos estudos são necessários para um tamanho amostral maior.

Conclusão

O achado ecocardiográfico da velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE baixa (≤ 30 cm/s) está associado com a presença de contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 85% (neste ponto de corte) indica que esta população de IC está em risco elevado de trombose. Apesar de não haver associação da velocidade de fluxo do AAE com infarto cerebral embólico.

Referências

1. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart*. 1999 Nov;82(5):547–54.
2. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J*. [serie na internet]. 2012; 64(5): 469-75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2012.07.020>
3. Yasaka M, Koretsune Y, Yamashita T, et al. Recurrent Stroke and Bleeding Events

- after Acute Cardioembolic Stroke-Analysis Using Japanese Healthcare Database from Acute-Care Institutions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [serie na internet]. 2017;1-8. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305717306067>
4. Vaclavik D, Vilionskis A, Jatuzis D, et al. Clinical outcome of cardioembolic stroke treated by intravenous thrombolysis. *Acta Neurol Scand*. 2017;(November):1–9.
 5. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Original Contributions Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke : The Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–8.
 6. Ferro JM. Brain embolism Answers to practical questions. *J. Neurol*. 2003; 250(2):139-47.
 7. Pearson AC, Labovitz AJ, Tatineni S, et al. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17(1): 66–72.
 8. Nakanishi K, Homma S. Role of echocardiography in patients with stroke. *J Cardiol* [serie na nternet]. 2016; 68(2): 91–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2016.05.001>
 9. Lueneberg ME, Monaco CG, Ferreira LDC, et al. O Coração como Fonte Emboligênica : Não Basta Realizar Ecocardiograma Transesofágico . É preciso ser bem feito . *Rev Bras Ecocardiografia* [Internet]. 2003;2(0103–3395):1–12. Disponível em: http://departamentos.cardiol.br/dic/publicacoes/revistadic/revista/2003/Revista02/03_o-coracao.pdf
 10. Quintana M, Lindell P, Saha SK, et al. Assessment of atrial regional and global electromechanical function by tissue velocity echocardiography: A feasibility study on healthy individuals. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005; 3: 1-12.
 11. Wai SH, Kyu K, Galupo MJ, et al. Assessment of left atrial appendage function by transthoracic pulsed Doppler echocardiography: Comparing against transesophageal interrogation and predicting echocardiographic risk factors for stroke. *Echocardiography* [serie na nternet]. 2017; 34(10): 1478-85. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/echo.13659>
 12. Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. Vol. 42, *Stroke*. 2011; 42(10): 2977-82.
 13. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the united states a policy statement from the american heart association. *Circ Hear Fail*. 2013; 6(3): 606-19.

14. Siqueira A de SE, Siqueira-Filho AG de, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* [serie na internet]. 2017;39-46. Disponível em:
<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20170068>
15. McMurray JJ V., Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* [serie na internet]. 2012; 33(14): 1787-847. Disponível em:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehs104>
16. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, et al. Recomendaciones para la cuantificación de las cavidades cardíacas por ecocardiografía en adultos: actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr.* [serie na internet] 2015;28(1):1–39. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
17. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1999;34(7):1867–77. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00472-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00472-6)
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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* [Internet]. 2016 Jul 14; 37 (27): 2129–2200. Disponível em:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/27/2129/1748921>
19. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle L J. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993; 24(1): 35-41.
20. Ogata J, Yutani C, Otsubo R, et al. Heart and Vessel Pathology Underlying Brain Infarction in 142 Stroke Patients. 2008; 770-81.
21. Chen XZ, Shi XF, Zhang XM, et al. Prediction of the multisegment clot sign on dynamic ct angiography of cardioembolic stroke. *American Journal of Neuroradiology.* 2018; 39(4): 663-68.

22. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Are left atrial appendage flow velocities adequate surrogates of global left atrial function? A population-based transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15(5): 433-40.
23. Mügge A, Kühn H, Nikutta P, et al. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: Identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23(3): 599-607.
24. Jeong WK, Choi JH, Son JP, Lee S, Lee MJ, Choe YH, et al. Volume and morphology of left atrial appendage as determinants of stroke subtype in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm [serie na internet].* 2016; 13(4): 820-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.12.026>
25. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2369-429.
26. Blackshear JL OJA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *The Annals of thoracic surgery.* 1996; 61(2): 755-59
27. Okura H, Inoue H, Tomon M, et al. Transesophageal echocardiographic detection of cardiac sources of embolism in elderly patients with ischemic stroke. *Intern Med.* 1999; 38(10): 766-72.
28. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Hear Fail [Internet].* 2017;5(8):565–74. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221317791730313X?via=ihub>
29. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of Clinical Classification Schemes Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA [Internet].* 2001;285(22):2864–70. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/193912>
30. Ito T, Suwa M, Kobashi A, et al. Influence of altered loading conditions on left atrial appendage function in vivo. *Am J Cardiol.* 1998; 81(8): 1056-9.
31. Matta JAMd, Aras R Jr, Macedo CRBd, Cruz CGd, Netto EM (2012) Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. *PLoS ONE* 7(4): e35116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035116>
32. Leung M, Rosendaal PJ Van, Abou R, et al. Left atrial function to identify patients with atrial fibrillation at high risk of stroke: new insights from a large registry. *European heart journal.* 2018;39(16):1416-25.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Identificou-se que os fatores ecocardiográficos, principalmente a FEVE reduzida ($\leq 40\%$), foi associado à elevada frequência de infarto cerebral silencioso, confirmada por meio de TC crânio, em pacientes com IC. De acordo com os estudos encontrados, demais características ecocardiográficas não devem ser vistas de forma isolada como fator de risco trombogênico. A associação com fatores clínicos e ou ecocardiográficos aumentam os risco de AVC; seja um infarto cerebral silencioso ou infarto cerebral embólico.

Em pacientes com IC e sem diagnóstico clínico de AVC a FEVE reduzida ($< 40\%$) e intermediária (41-49%) contribuíram para ocorrência de infarto cerebral silencioso territorial e lacunar, respectivamente. Na FEVE preservada ($> 50\%$) não ocorreu infarto cerebral silencioso. FEVE reduzida e DM foram associadas com infarto cerebral silencioso.

O achado ecocardiográfico da velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE baixa ($\leq 30\text{cm/s}$) está associado com a presença de contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 85% (neste ponto de corte) indica que esta população está em risco elevado de trombose. Apesar de não haver associação da velocidade de fluxo do AAE com infarto cerebral embólico.

5. PERSPECTIVAS FUTURAS

Com a finalidade de ampliar conhecimentos acerca da associação da FEVE com AVC (infarto cerebral silencioso ou infarto cerebral embólico) e da valorização da velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE na formação de contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários, pretendemos ampliar as investigações sobre o tema, aumentar a amostra com uma coorte prospectiva, para identificar se o grupo de FEVEr e velocidade de fluxo/esvaziamento do AAE $\leq 30\text{cm/s}$, além dos parâmetros ecocardiográficos se beneficiariam com uso de anticoagulação precoce durante ensaios clínicos apropriados.

6. REFERÊNCIAS

6.1 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. Haessler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. Vol. 42, Stroke. 2011 Oct;42 (10): 2977–82.
2. Gupta A, Giambone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, et al. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2016 Mar;47 (3):719-25.
3. Chaney AM, Johnson EM, Cropper HC, James ML. PET Imaging of Neuroinflammation Using [11C] DPA-713 in a Mouse Model of Ischemic Stroke. J Vis Exp. 2018 Jun 14;136:1–10.
4. Zhu Y, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent Brain Infarcts A Review of MRI Diagnostic Criteria. Stroke. 2011 Apr; 42 (4):1140-5.
5. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet Glob Health. 2013 Nov;1(5):e259-81.
6. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman K V, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure : A community-based study. Am Heart J. 2006 Jul;152 (1):102–9.
7. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts : a systematic review. Lancet Neurol. 2007 Jul;6(7):611-9.
8. Siachos T, Vanbakel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. J Card Fail. 2005 Sep;11(7):485–9.
9. Kozdag G, Ciftci E, Vural A, Selekler M, Sahin T, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in patients with dilated cardiomyopathy: Echocardiographic correlates. Int J Cardiol. 2006 Mar 8;107(3):376–81.
10. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. Circ Hear Fail. 2013 May;6 (3):606–19.
11. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2017 Jul; 109(1) 39–46.
12. Hassell MEC, Nijveldt R, Roos YB, Majoie CB, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. Nat Rev Cardiol. 2013 Dec;10(12):696–706.

13. Scherbakov N, Haeusler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Hear Fail*. 2015 Mar;2(1):1–4.
14. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Original Contributions Atrial Fibrillation as an Independent Risk Factor for Stroke : The Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983–8.
15. Bansal M, Kasliwal RR. Echocardiography for left atrial appendage structure and function. *Indian Heart J*. 2012 Set;64(5):469–75.
16. Ferro JM. Brain embolism Answers to practical questions. 2003 Feb; 250(2):139–47.
17. Kupczyńska K, Kasprzak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Arch Med Sci*. 2013 Oct 31;9(5):808–14.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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): 2129–2200.
19. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, Ammash NM. Left Atrial Appendage Thrombus Is Not uncommon in Patients With Acute Atrial Fibrillation and a Recent Embolic Event : A Transesophageal Echocardiographic Study. *J Am coll Cardiol*. 1995;25(2):452–9.

7 APÊNDICES

7.1 APÊNDICE 1 – Instrumento da pesquisa

INSTRUMENTO DE PESQUISA – TROMBOS INTRACAVITÁRIOS E SUA RELAÇÃO COM EVENTOS CEREBROVASCULARES

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, diariamente () Às vezes () Ex-etilista
11. Qual foi a indicação médica para implantar o marcapasso? _____
 12. Quanto tempo é acompanhado desde que implantou o marcapasso? _____
 13. Modo de estimulação do marcapasso: _____
 14. Tipo de marcapasso implantado: _____
 15. Tempo de marcapasso implantado: _____
 16. Faz uso de anticoagulante oral? () sim () não
 17. Se faz uso de anticoagulante oral, o senhor (a) faz controle de coagulação através do

exame de sangue? () sim () não

18. Doença de base:

Chagas () Infarto do Miocárdio () Outra () _____

19. Medicações em uso: _____

20. Doenças associadas:

() Hipertensão

() *Diabetes Melitus*

() Dislipidemia (Colesterol elevado)

() Doença Pulmonar

() Outra _____

21. Tem história de Acidente Vascular cerebral (derrame): () sim () não

Se sim, quando apresentou o derrame? _____

22. Apresenta alteração na fala?

() sim () não

23. Dificuldade em coordenar os movimentos com presença de tremores ou de fraqueza muscular?

() sim () não

24. Tem dificuldade em se vestir, tomar banho?

() sim () não

25. Tem história de crises epilépticas (convulsão)?

() sim () não

26. Tem alteração no andar?

() sim () não

27. Diminuição da força muscular à esquerda? () sim () não

Se sim, a quanto tempo? _____

28. Diminuição da força muscular à direita? () sim () não

Se sim, a quanto tempo? _____

29. Tem dificuldade de deglutir (engolir) comida, líquidos ou saliva? () sim () não

30. Dados do EGC no momento da consulta médica:

FC: _____ RITMO CARDÍACO: _____

31. Telemetria do gerador de marcapasso: _____

32. Dados da tomografia de crânio:

Data: _____ Laudo: _____

33. Dados do Raio X de tórax : _____

Cardiomegalia : () sim () não

34. Dados do Ecocardiograma (dados sobre fração de ejeção, Ventrículo esquerdo - dim.

Diastólica, Ventrículo esquerdo - dim. Sistólica, Parede posterior do VE, medida do ventrículo esquerdo...)

35. Índice Cardíaco Torácico (ICT): _____

7.2 APÊNDICE 2 - 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

O(a) Sr(a) está sendo convidado a participar de um estudo. Antes de concordar em participar, é importante que o(a) Sr(a) entenda os objetivos deste estudo e esclareça todas as suas dúvidas. Caso o(a) Sr(a) aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) Sr(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica). Uma via assinada deste termo será entregue a(o) Sr(a) e a outra ficará arquivada com o pesquisador.

Eu, Márcia Maria Carneiro Oliveira, enfermeira, estudante da pós graduação em medicina e saúde da Universidade Federal da Bahia orientada por Dr. Roque Aras Júnior, estou desenvolvendo uma pesquisa intitulada “Trombos intracavitários e sua relação com AVC em pacientes com insuficiência cardíaca e doença de Chagas”

Esse estudo tem como objetivo identificar se existe trombos (coágulos de sangue) dentro de seu coração, através da realização do Ecocardiograma transesofágico, que é um exame diagnóstico cardiológico que consiste na introdução de uma sonda no esôfago, semelhante a uma sonda de endoscopia, que irá fornecer imagens detalhadas do coração e dos grandes vasos. A duração de sua participação para este estudo é de apenas 1 visita para realização do exame. A vantagem de sua participação nesse estudo é mostrar que tem trombo e levar o resultado ao médico para iniciar o tratamento.

Para que o ecocardiograma transesofágico seja confortável, utiliza-se medicações anestésica em forma de “spray” na boca e sedação com anestésico por via venosa com medicação de curta duração. Devido a sedação é necessário jejum absoluto de 08h. Se o senhor aceitar realizar o exame, o senhor (a) deverá trazer acompanhante e recomenda-se não dirigir automóvel ou qualquer outro veículo por um período de 12h após a realização do exame.

É um exame comum que sempre é realizado no hospital. Enjôo e complicações graves são raras, mas nós temos os recursos necessários para tratá-los. No seu caso você está em boas condições para realizar o exame.

Sua participação neste estudo é voluntária. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja da equipe do estudo.

Declaração de consentimento:

Fui informado(a), compreendo e aceito participar do estudo.

Salvador, _____ de _____ de _____

Assinatura da (o) participante

Assinatura da pesquisadora

Contato em caso de dúvidas

Nome: Márcia Maria Carneiro Oliveira

Telefone: (071) 98872-0131

E-mail: marcianinhas@yahoo.com.br

7.3 APÊNDICE 3 – Fluxograma do artigo de revisão nº 1 - Fatores associados com infarto cerebral silencioso: revisão sistemática

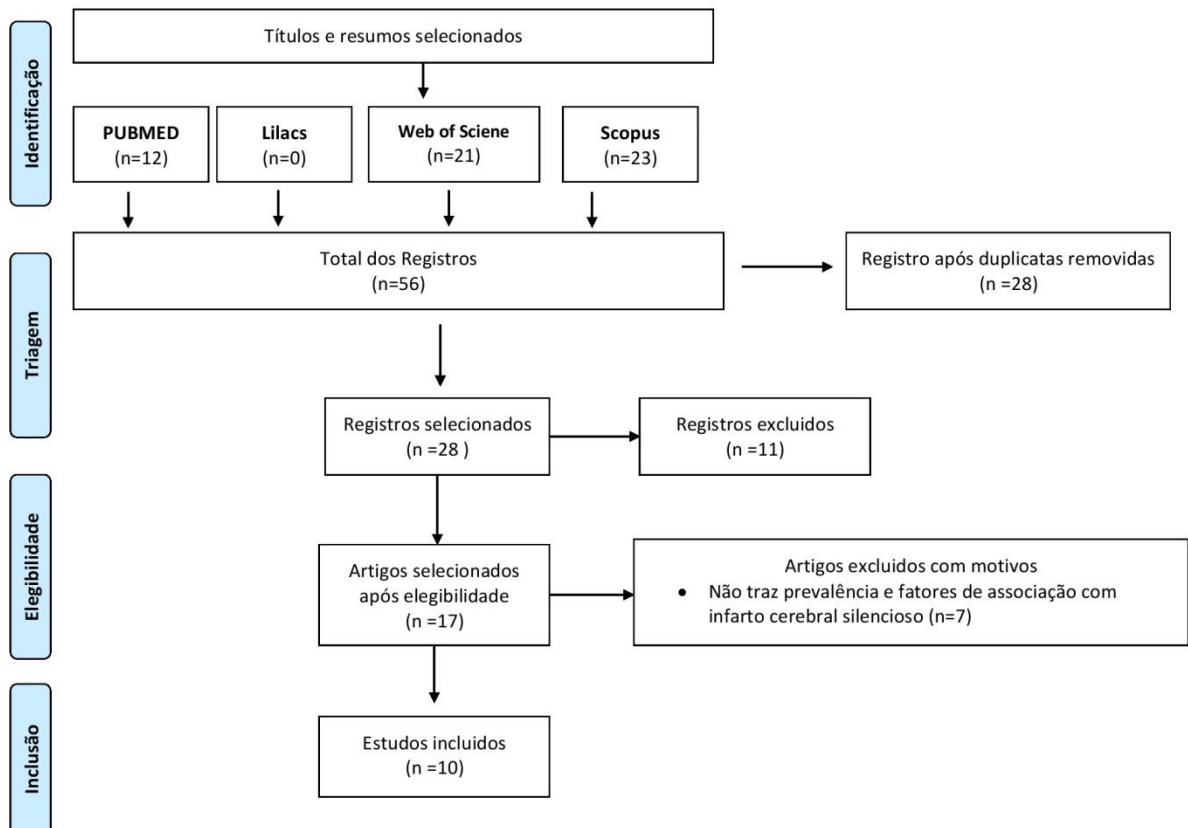


Figura 1- Diagrama de fluxo da estratégia de busca e seleção do estudo, conforme os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline (PRISMA).

7.4 APÊNDICE 4 – Fluxograma do artigo de revisão nº 2 – Valor da velocidade de fluxo/esvaziamento do apêndice atrial esquerdo como fator trombogênico na fibrilação atrial não valvar: Revisão Sistemática

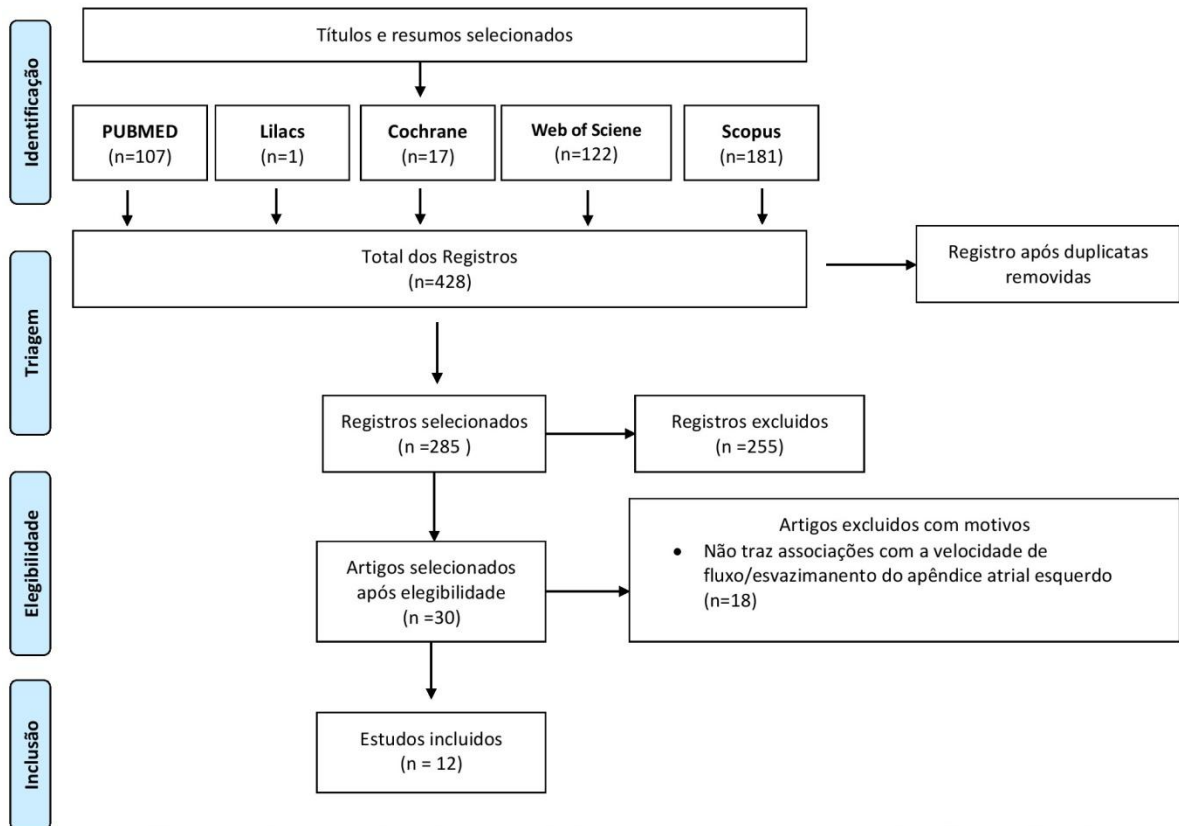


Figura 1- Diagrama de fluxo da estratégia de busca e seleção do estudo, conforme os critérios do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis guideline (PRISMA).

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A – Títulos de produções após ingresso no doutorado, como co-autora relacionados à tese- Resumo publicado em Anais de Congressos:

1. SAMPAIO, E.S; OLIVEIRA, Márcia Maria Carneiro; FREITAS, E. L. ; ARAS JUNIOR, R. .Prevalence of stroke in patients with heart failure. European Stroke Conference. 26th Conference, Berlin, Germany, May 24-26, 2017: Abstract e-Book. CEREBROVASCULAR DISEASES, v. 43, p. I-II, 2017.



P 102

Prevalence of stroke in patients with heart failure

E. Silva Sampaio¹, M. M. Carneiro Oliveira, E. Lima Freitas, T. C. Silva Fonseca, G. Steffen Bonadie Albuquerque, T. Reis da Hora, J. Ramos Kawaoka, M. A. Bulhões Hatem, E. J. Nassri Câmara, A. M. Souza Fernandes, R. Aras

Graduate Program in Medicine and Health, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

Background: Ischemic stroke accounts for about 85% of all strokes. Among the causes of the Ischemic stroke, it can be highlighted the cardioembolic etiology, characterized by the occlusion of a cerebral artery by a thrombus originated in the heart, either by atrial fibrillation, wall akinesia, apical aneurysm (in case of Chagas disease) or other mechanisms. **Objective:** To describe the prevalence of Ischemic cardioembolic stroke in patients with heart failure. **Methods:** A prospective, cross-sectional study performed at the outpatient clinic of a reference hospital in cardiology, in the city of Salvador-Bahia, Brazil, from December/2015 to December/2016. The presence of Ischemic stroke was confirmed by Cranial Tomography (CT) and the presence of spontaneous echogenic contrast and/or intracavitary thrombi, as a cardioembolic cause of cerebral ischemic event of cardioembolic etiology was confirmed by Transesophageal Echocardiogram (TEE). **Results:** Of the 60 patients with HF, 51.7% were males, with a mean age of 61.2 ± 10.7 years, 93.3% were of black ethnicity and 55% had idiopathic HF. A prevalence of 55% of Ischemic stroke cases was observed in the sample, which 12% had spontaneous echo contrast in the left atrium, and 71.4% had atrial fibrillation / flutter and 86.7% had CHADS2 score > 3 . As for comorbidities, 90% presented arterial hypertension and 56.7% had dyslipidemia. It was also evidenced that 50% were former smokers and 48.3% former drinkers. The mean of left ventricular ejection fraction (LVEF) by the Simpson rule was $46.2 \pm 16.5\%$. There was no association between Ischemic stroke evidenced on CT and spontaneous echo contrast by TEE ($p = 0.61$). It was observed that 57.1% of the patients with spontaneous echo contrast were female and that 61 patients who presented intracavitary thrombus in the left atrium

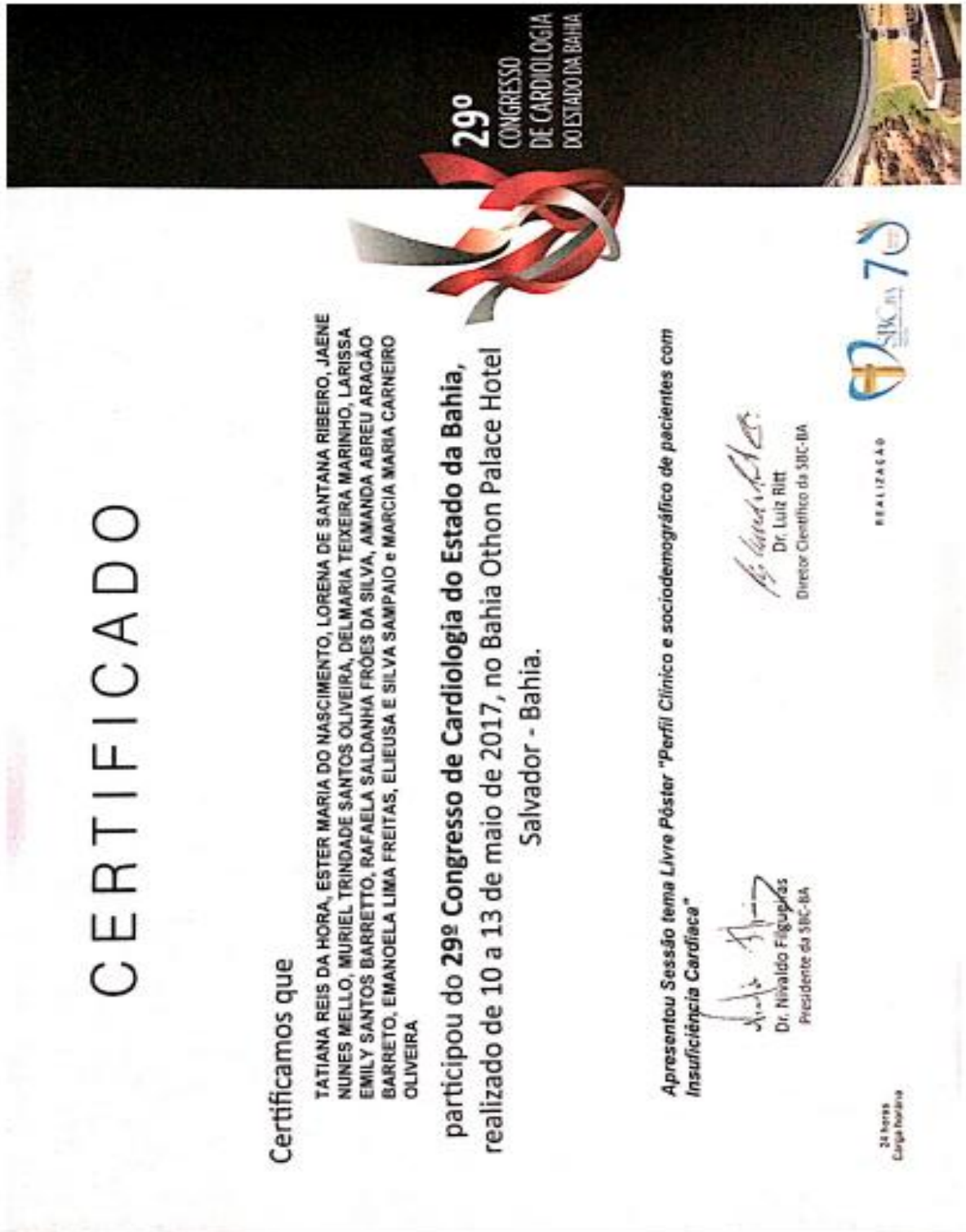
8.1 ANEXO B – Títulos de produções após ingresso no doutorado, como autor relacionados à tese- Apresentação Oral de Trabalho em congresso:

1. OLIVEIRA, Márcia Maria Carneiro; SAMPAIO, E.S; FREITAS, E. L; HORA, T. R; ALBUQUERQUE, G.S.B; KAWAOKA, J.R; HATEM, M.A.B; CAMARA, E.J.N; FONSECA, T.C.S; FERNANDES, A.M.S; ARAS,R. Dados ecocardiográficos de pacientes com Insuficiência Cardíaca e associação com Acidente Vascular Cerebral: diferença entre homens e mulheres. Apresentado no 29º Congresso de Cardiologia do estado da Bahia. 2017.



8.1 ANEXO C – Títulos de produções após ingresso no doutorado, como co-autor relacionados à tese- Apresentação poster de Trabalho em congresso:

1. HORA, T.R. OLIVEIRA, Márcia Maria Carneiro Oliveira, ARAS, R. et al. Perfil Clínico e sócio demográfico de pacientes com Insuficiência Cardíaca. Apresentado no 29º Congresso de Cardiologia do estado da Bahia. 2017.



8.1 ANEXO D – Títulos de produções após ingresso no doutorado, como co-autora relacionados à tese- Iniciação Científica:

1.HORA, T.R. OLIVEIRA, Márcia Maria Carneiro Oliveira, ARAS, R. **Perfil Clínico de pacientes com Insuficiência Cardíaca**. Bolsa de iniciação científica Financiado pela FAPESB- Fundação de Amparo à pesquisa do Estado da Bahia- 2016.



Universidade Federal da Bahia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica



DECLARAÇÃO

Declaramos, para os devidos fins, que a Prof(a) **Marcia Maria Carneiro Oliveira** fez parte do Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica PIBIC/UFBA como orientadora conforme dados abaixo:

EDITAL PROPCI/UFBA 01/2016 - PIBIC (vigência 01/08/2016 até 31/07/2017)

Projeto de Pesquisa - "Perfil clínico de pacientes com insuficiência cardíaca e doença de chagas."

Bolsista: Tatiana Reis da Hora

Plano de trabalho - "Perfil clínico de pacientes com insuficiência cardíaca e doença de chagas."

Salvador, 19 de setembro de 2017

Prof^a. Joice Neves Reis Pedreira
Coordenadora de Iniciação à Pesquisa, Criação e Inovação (PROPCI/UFBA)

8.2 ANEXO E - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Trombos Intracavitários e sua relação com eventos cerebrovasculares em pacientes com insuficiência cardíaca e doença de chagas

Pesquisador: Roque Aras Junior

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 21847713.0.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.342.429

Apresentação do Projeto:

A população de estudo será constituída pelos pacientes que foram atendidos nos ambulatórios de referência em arritmias do Ambulatório Magalhães Neto, Complexo hospitalar Universitário Professor Edgar Santos e Ambulatório do Hospital Ana Nery, ambos na cidade de Salvador e realizaram tomografia de crânio que evidenciou eventos cerebrovasculares.

Trata-se de um estudo de corte transversal. Este estudo é um recorte de um outro projeto intitulado marcapasso e risco de acidente vascular cerebral: um estudo de caso controle, que procura avaliar a relevância clínica do uso de tomografia de crânio para identificar possíveis eventos isquêmicos em pacientes com dispositivos eletrônicos implantáveis. Este projeto encontra-se ainda em andamento e vem evidenciando um número muito elevado de eventos isquêmicos em pacientes com IC e DC. Serão incluídos todos os pacientes do banco de dados do projeto maior de 130 pacientes com IC e

Endereço: Rua Saldanha Maranhão, s/nº
 Bairro: Caixa D'Água CEP: 40.323-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3342-2505 Fax: (71)3117-1972 E-mail: armenio@terra.com.br

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



Continuação do Parecer: 1.342.429

paciente com doença de Chagas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE ajustado conforme solicitado. O colegio solicita que se coloque de maneira mais clara como será o procedimento de ecocardiograma transesofágico: "um tubo será colocado na sua garganta para melhor visualização do coração, procedimento parecido com a endoscopia".

Recomendações:

Vide acima

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências. As solicitações do parecer prévio foram atendidas. Projeto aprovado conforme discutido em última reunião do colegiado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_374033 E1.pdf	12/11/2015 03:15:41		Acelto
Outros	HAN.pdf	11/11/2015 13:27:30	Marcia Maria Carnelro Oliveira	Acelto
Outros	HUPES.pdf	11/11/2015 13:27:03	Marcia Maria Carnelro Oliveira	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ECOTE.docx	20/10/2015 21:06:32	Roque Aras Junior	Acelto
Outros	INSTRUMENTO_COM_ADENDO.docx	01/10/2015 10:12:59	Roque Aras Junior	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	01/10/2015 10:12:02	Roque Aras Junior	Acelto
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	06/09/2013 16:35:49		Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Saldanha Maranhão, s/nº
 Bairro: Caixa D'Água CEP: 40.323-010
 UF: BA Município: SALVADOR
 Telefone: (71)3342-2505 Fax: (71)3117-1972 E-mail: armenio@terra.com.br

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



Continuação do Parecer: 1.342.429

SALVADOR, 29 de Novembro de 2015

Assinado por:
ÁRMÊNIO COSTA GUIMARÃES
(Coordenador)

8.3 ANEXO F – Comprovante de publicação da comunicação breve nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Fator de impacto 2017- JCR 1.318)- Setembro 2018

Volume 111, Nº 3, Setembro 2018



DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/abc.20180140>

COMUNICAÇÃO BREVE

Infartos Cerebrais Silenciosos com Fração de Ejeção Reduzida, Intermediária e Preservada em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

+ Autores

Márcia Maria Carneiro Oliveira

Elieusa e Silva Sampaio

Jun Ramos Kawaoka

Maria Amélia Bulhões Hatem

Edmundo José Nassri Câmara

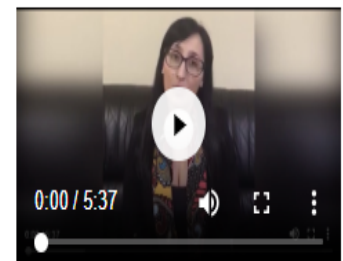
André Maurício Souza Fernandes

Jamary Oliveira Júnior

Roque Aras



VÍDEO



Dra. Líliana Reis

ARTIGOS

Mais Citados

Mais Baixados

Futuras Publicações

1. Posicionamento sobre a Flexibilização do Jejum para o Perfil Lipídico

Marileia Scartezini, Carlos Eduardo dos Santos Ferreira et al.

8.3 ANEXO F – Comprovante de publicação da comunicação breve nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Fator de impacto 2017- JCR 1.318)*- Setembro 2018- Continuação

Comunicação Breve



Infartos Cerebrais Silenciosos com Fração de Ejeção Reduzida, Intermediária e Preservada em Pacientes com Insuficiência Cardíaca

Silent Cerebral Infarctions with Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction in Patients with Heart Failure

Márcia Maria Carneiro Oliveira,¹ Elieusa e Silva Sampaio,¹ Jun Ramos Kawakita,² Maria Amélia Bulhões Hatem,³ Edmundo José Nasari Câmara,⁴ André Maurício Souza Fernandes,⁵ Jamary Oliveira Júnior,⁶ Roque Aras⁶

Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia,¹ Salvador, BA - Brasil

Hospital Cardíaco Pulmonar,² Salvador, BA - Brasil

Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HU/PEB) - Universidade Federal da Bahia,³ Salvador, BA - Brasil

Hospital Ana Nery - Universidade Federal da Bahia,⁴ Salvador, BA - Brasil

Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde - Universidade Federal da Bahia,⁵ Salvador, BA - Brasil

Ambulatório de Cardiomiopatia e Insuficiência Cardíaca - Universidade Federal da Bahia,⁶ Salvador, BA - Brasil

Resumo

A insuficiência cardíaca predispõe a um risco aumentado de infarto cerebral silencioso, e dados relacionados com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ainda são limitados. Nosso objetivo foi descrever as características clínicas e ecocardiográficas, e os fatores associados com infarto cerebral silencioso, em pacientes com insuficiência cardíaca, de acordo com os grupos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Realizou-se uma coorte prospectiva, em um hospital referência em Cardiologia, entre dezembro de 2015 e julho de 2017. Os grupos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram: reduzida ($\leq 40\%$), intermediária (41-49%) e preservada ($\geq 50\%$). Todos os pacientes realizaram tomografia de crânio, ecocardiograma transtorácico e transesofágico. Foram estudados 75 pacientes. Infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7% da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial), tendo sido mais frequente nos pacientes do grupo de fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (29%) em comparação com a intermediária (15,4%; $p = 0,005$). Não ocorreram casos de infarto cerebral silencioso no grupo de fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada. Na análise univariada, identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (OR = 8,59; IC95% 1,71- 48,27; $p = 0,009$), preservada (OR = 0,05; IC95% 0,008-0,817; $p = 0,008$) e diabetes melito (OR = 4,28; IC95% 1,14-16,15; $p = 0,031$). Em pacientes com insuficiência cardíaca e sem diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral, as frações de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e intermediária contribuíram para ocorrência de infarto cerebral silencioso territorial e lacunar, respectivamente. Quanto menor foi a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso.

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Infarto Cerebral; Volume Sistólico; Acidente Vascular Cerebral.

Correspondência: Márcia Maria Carneiro Oliveira •
Escola de Enfermagem da Universidade Federal da Bahia, Rua Dr. Augusto
Viana, S/N, CEP 40110-060, Canela, Salvador, BA - Brasil
E-mail: marciamcarneiro@ufba.br, marcianinhas@yahoo.com.br
Artigo recebido em 04/04/2018; revisado em 06/06/2018; aceito em 13/06/2018

DOI: 10.5935/abc.20180140

Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) predispõe a um risco aumentado de anomalias cerebrais, dentre elas o infarto cerebral silencioso, que é definido pela presença de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar) verificados por meio de métodos de imagem, sem episódio prévio de acidente vascular cerebral (AVC) documentado.^{1,2}

Os fatores de risco independentes associados ao AVC silencioso na IC geralmente são devido ao comprometimento da função ventricular esquerda, aos padrões restritivos de enchimento diastólico na ecocardiografia, ao contraste ecogênico espontâneo do Átrio Esquerdo (AE) e por lesões ateroscleróticas complexas ou calcificadas na aorta.^{1,2}

O AVC isquêmico é uma complicação comum na IC, independentemente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada (FEVEp) ou FEVE reduzida (FEVEr).³ A FEVE prediz risco de infartos cerebrais, sobretudo com FEVEr. Acredita-se que a redução do fluxo sanguíneo pode favorecer a formação de contraste ecogênico espontâneo, trombos intracavitários e consequentes eventos cardioembólicos.⁴ Entretanto, os dados que explicam o mecanismo do AVC na IC em pacientes com FEVEp ainda são limitados,⁵ e dados relacionados ao AVC e à FEVE intermediária são escassos.

O objetivo deste estudo foi descrever as características clínicas e ecocardiográficas e os fatores associados com infarto cerebral silencioso em pacientes com IC de acordo com os grupos de FEVE.

Métodos

Trata-se de uma coorte prospectiva, realizada em hospital de referência no atendimento a pacientes de IC no município de Salvador (BA), entre dezembro de 2015 e julho de 2017. O diagnóstico de IC foi realizado de acordo com as recomendações da European Society of Cardiology (ESC),⁶ com os pacientes que tinham sinais e sintomas de IC, doença cardíaca estrutural relevante (índice de massa corporal do Ventrículo Esquerdo – VE ≥ 115 g em homens e ≥ 95 g em mulheres, ou dilatação atrial esquerda ≥ 40 mm) e ou anormalidade diastólica (relação E/A $< 0,75$ ou $\geq 1,5$, ou tempo de desaceleração da onda E < 140 ms). Os grupos de FEVE foram caracterizados da seguinte forma: FEVEr ($\leq 40\%$), FEVE Intermediária (FEVEi; 41-49%) e FEVEp ($\geq 50\%$).⁶ O diagnóstico de fibrilação atrial (FA) foi baseado nas informações disponíveis no prontuário e no eletrocardiograma.

**8.3 ANEXO F – Comprovante de publicação da comunicação breve nos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* (Fator de impacto 2017- JCR 1.318)- Setembro 2018-
Continuação**

Avaliação da tomografia de crânio

A tomografia de crânio foi realizada em todos os pacientes para identificação de infartos no parênquima encefálico (territorial ou lacunar). Os laudos foram analisados por um neurologista, cego para os dados clínicos dos pacientes. Esses exames foram realizados em aparelho da Toshiba Medical Systems Corporation, 1385 (Shimo Ishigami, Otawara-Shi, Tochigi, Japão).

Avaliação do ecocardiograma transtorácico e transesofágico

Os exames foram realizados por dois médicos ecocardiografistas experientes, conforme recomendações da American Society of Echocardiography (ASE).¹⁸ Foi utilizado equipamento comercialmente disponível (Philips IE33, Philips Medical Systems, Andover, MA, Estados Unidos), equipado com transdutor de 5 MHz com sonda transesofágica multiplanar. Posteriormente, as imagens foram gravadas em pen drive e revisadas por um médico ecocardiografista.

As medidas analisadas pelo ecocardiograma transtorácico (ETT) foram: diâmetro diastólico e sistólico do VE, diâmetro anteroposterior do AE, diâmetro da raiz da aorta, espessura do septo interventricular e da parede posterior. Essas análises foram obtidas nos planos paraxial eixo curto e paraxial eixo longo, utilizando-se o modo M. O cálculo da FEVE se deu pelo método de Simpson biplanar modificado do VE.

Para realização das imagens do ecocardiograma transesofágico (ETE), o paciente foi colocado em uma posição de decúbito lateral esquerdo, e o braço esquerdo foi estendido sobre a cabeça. Os exames foram realizados sob anestesia tópica com xilocaína spray a 10% e sob sedação endovenosa. Foi verificada a presença de contraste ecogênico espontâneo e de trombos intracavitários. O trombo intracavitário foi definido como uma massa ecodensa intracardiaca, e o contraste ecogênico espontâneo foi diferenciado pelo seu movimento em redemoinho típico, lembrando fumaça.¹¹

Análise estatística

Os dados coletados foram processados pelo Statistic Program for Social Sciences (SPSS), versão 21.0. Para análise dos dados, foi utilizada a estatística descritiva (proporções e medidas de tendência central), média e desvio padrão. No teste de normalidade, foi utilizado Kolmogorov-Smirnov. As médias e proporções foram avaliadas pelo teste t de Student, conforme a distribuição da variável. Aplicou-se o teste do qui quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher para medidas de associação. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p \leq 0,05$ e intervalo de confiança $\geq 95\%$.

Resultados

Foram estudados 75 pacientes. As comparações dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos estão descritos na tabela 1. A média da FEVE foi $46 \pm 16,5\%$. Observaram-se contraste ecogênico espontâneo e trombos intracavitários no grupo de FEVEr (19,8%), seguido do de FEVEi (15,3%) e do de FEVEp (9,6%). O infarto cerebral silencioso foi observado em 14,7%

da população do estudo (45,5% lacunar e 54,5% territorial), tendo sido detectado com maior frequência nos pacientes do grupo de FEVEr (29%) em comparação com a FEVEi (15,4%; $p = 0,005$). Não ocorreram casos de infarto cerebral silencioso no grupo de FEVEp. Na análise univariada, identificou-se associação de infarto cerebral silencioso com FEVEr (Odds Ratio – OR = 8,59; Intervalo de Confiança de 95% – IC95% 1,71-48,27; $p = 0,009$) e FEVEp (OR = 0,05; IC95% 0,008-0,817; $p = 0,008$). Não houve associação com FEVEi (OR = 1,07; IC95% 0,20-5,65; $p = 0,986$). Identificou-se também a associação de infarto cerebral silencioso com diabetes melito (OR 4,28; IC95% 1,14-16,15; $p = 0,031$).

Discussão

Em nosso estudo, os pacientes com FEVEr tiveram infarto cerebral silencioso em região territorial, e aqueles com FEVEi tiveram infarto cerebral silencioso do tipo lacunar. Não houve infarto cerebral silencioso em pacientes com FEVEp. Evidenciou-se que quanto menor a FEVE, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. Estudo prévio demonstrou que valores reduzidos de FEVE estão associados a pacientes com AVC silencioso ($p = 0,080$).¹²

A prevalência do infarto cerebral silencioso neste estudo foi considerada pequena, se comparada a de outros estudos com pacientes com IC. Em estudo com 117 pacientes com IC avaliados para transplante cardíaco, a prevalência de AVC isquêmico foi de 34%.¹³ No estudo de Kozdag et al.,¹¹ com 72 pacientes com cardiomiopatia dilatada isquêmica, a prevalência de infarto cerebral silencioso foi de 39%. Entretanto, vale ressaltar que a alta prevalência de infartos silenciosos nestes estudos foi provavelmente o resultado do aumento da gravidade da IC nas populações estudadas.

Outro achado importante foi a associação do diabetes melito com infarto cerebral silencioso. Chen et al.,¹⁴ identificaram que anormalidades no enchimento diastólico precoce do VE são comumente observadas nos pacientes diabéticos, e o mecanismo proposto inclui, dentre outros fatores, a doença microvascular, o que pode justificar os dados encontrados em nosso estudo.

Nos pacientes com FEVEi foi prevalente o infarto cerebral silencioso lacunar, geralmente associado à doença cerebral de pequenos vasos, mas eventualmente de etiologia embólica.¹⁵ Em recente estudo, demonstrou-se claramente que as características clínicas da FEVEi são intermediárias entre FEVEp e FEVEr, ou perto da FEVEp ou da FEVEr, e sugerem que FEVEi é um estágio de transição da FEVEp para FEVEr, ou da FEVEr para FEVEp, ao invés de uma classe distinta da IC.¹⁶ No entanto, os dados ainda são limitados a respeito destes pacientes.

Os pacientes do grupo de FEVEp não apresentaram infarto cerebral silencioso, ao contrário de um estudo sobre grupos de FEVE, no qual as taxas de AVC ou acidente isquêmico transitório foram ligeiramente maiores em pacientes com FEVEp vs. pacientes com FEVEr e FEVEi. Vale mencionar que a FA foi mais comum nestes pacientes com FEVEp, embora a FA estivesse associada ao aumento do risco de AVC ou acidente isquêmico transitório, independentemente da FEVE.¹⁷

Comunicação Breve

Tabela 1 – Comparação de parâmetros clínicos e ecocardiográficos entre os grupos de pacientes com insuficiência cardíaca com e sem infarto cerebral silencioso

Parâmetros	População n = 78	Infarto cerebral silencioso		Valor de p*
		Sim (n = 11)	Não (n = 64)	
Idade, anos	61,8 ± 10,6	62,5 ± 9,1	61,7 ± 10,9	0,817
Sexo masculino	42 (54)	9 (81,8)	33 (51,6)	0,062
Hipertensão arterial	60 (80)	9 (72,7)	52 (81,3)	0,514
Diabetes melito	20 (26,7)	6 (54,5)	14 (21,9)	0,024
Doença isquêmica do coração	47 (60,7)	9 (81,8)	38 (59,4)	0,156
FA permanente	13 (17,3)	3 (27,3)	10 (15,6)	0,246
Classe NYHA				
I	26 (26,7)	2 (18,2)	18 (28,1)	0,491
II	41 (54,7)	7 (63,6)	34 (53,1)	0,518
III	14 (18,7)	2 (18,2)	12 (18,8)	0,994
Etiologia de IC				
Idiopática	33 (44)	3 (27,3)	30 (46,8)	0,226
Coronária	27 (36)	6 (54,5)	22 (34,4)	0,479
Isquêmica	10 (13,2)	2 (18,2)	8 (12,5)	0,609
Hipertensiva	3 (4)	1 (9,1)	2 (3,1)	0,261
Valvar	1 (1,3)	-	1 (1,6)	0,676
Reumática	1 (1,3)	-	1 (1,6)	0,676
Subgrupos de FEVE				
Reduzida (< 40%)	31 (41,3)	9 (81,8)	22 (34,4)	0,003
Intermediária (41-49%)	13 (17,3)	2 (18,2)	11 (17,2)	0,936
Preservada (≥ 50%)	31 (41,3)	0 (0)	31 (48,4)	
Dados ecocardiográficos				
Diâmetro AI, mm	43,9 ± 8,9	46,2 ± 10,8	42,9 ± 8,8	0,264
Diâmetro do VE	31 (41,3)	8 (72,7)	23 (36,8)	0,032
Troncos intracavitários/contraste ecográfico espontâneo				
Troncos intracavitários/contraste ecográfico espontâneo em AI	6 (12,1)	1 (9,1)	5 (12,5)	0,562
Troncos intracavitários/contraste ecográfico espontâneo em AAE	2 (2,6)	1 (9,1)	1 (1,6)	0,261
Medicações				
Aspirina	41 (54,7)	6 (54,5)	35 (54,7)	0,983
Warfarina	13 (17,3)	1 (9,1)	12 (18,8)	0,434
NACO	6 (8)	2 (18,2)	4 (6,3)	0,176

Resultados expressos como média ± desvio padrão ou n (%). *Teste t de Student para variáveis categóricas e qui-quadrado de Pearson para variáveis contínuas. FA, fibrilação atrial; NYHA, New York Heart Association; IC, insuficiência cardíaca; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AI, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo; AAE, artéria aórtica esquerda; NACO, novos anticoagulantes orais.

Conclusão

Em pacientes com insuficiência cardíaca e sem diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral, as frações de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e intermediária contribuíram para a ocorrência de infarto cerebral silencioso territorial e lacunar, respectivamente. Na fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada, não houve prevalência de infarto

cerebral silencioso; fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e diabetes melito foram associados com infarto cerebral embólico e, quanto menor a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, maior a prevalência de infarto cerebral silencioso. Novos estudos são necessários para elucidar os mecanismos de infarto cerebral silencioso nos grupos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Oliveira MMC, Hatem MAB, Câmara EJM, Fernandes AMS, Oliveira Júnior J, Aras R; Obtenção de dados: Oliveira MMC, Sampaio ES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJM; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Oliveira MMC, Sampaio ES, Kawaoka JR, Hatem MAB, Câmara EJM, Fernandes AMS, Oliveira Júnior J, Aras R; Análise estatística: Oliveira MMC, Sampaio ES, Oliveira Júnior J; Revisão crítica

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Márcia Maria Carneiro Oliveira pela Universidade Federal da Bahia.

Referências

1. Haessler KG, Laubs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2077-82.
2. Zhu Y, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: A Review of MRI Diagnostic Criteria. *Stroke*. 2011;42(4):1140-5.
3. Kozdag C, Ciftci E, Vural A, Seleker M, Sahin T, Ural D, et al. Silent cerebral infarction in patients with dilated cardiomyopathy: Echocardiographic correlates. *Int J Cardiol*. 2006;107(5):576-81.
4. Hassell MEC, Nijveldt R, Ross YBW, Majora CBL, Hamon M, Piek JJ, et al. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol*. 2015;10(12):698-706.
5. Scheibakov N, Haessler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail*. 2015;2(1):1-4.
6. Kupczyńska K, Kupczak JD, Michalski B, Lipiec P. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. *Arch Med Sci*. 2015;9(5):808-14.
7. Kim W, Kim EJ. Heart failure as a risk factor for stroke. *J Stroke*. 2018;20(1):65-65.
8. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
9. Ponikvarski F, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, 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 ESC Failure. *Eur Heart J*. 2016;37(8):291-975.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Adilato J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-59.
11. Lueneberg ME, Monaco CC, Ferreira LDC, Silva CES, Gil MA, Peixoto LB, et al. O Coração como Fonte Emboligênica: Não Basta Realizar Ecocardiograma Transesofágico. É preciso ser bem feito. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2005;16(2):1-12.
12. Kozdag C, Ciftci E, Ural D, Sahin T, Seleker M, Agaçdöken A, et al. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: Ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4(2):485-9.
13. Siachos T, Vanbakal A, Feldman DG, Uber V, Simpson RN, Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(7):485-9.
14. Chen R, Oviagile B, Feng W, Carolina S, Carolina S. Diabetic and stroke epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med*. 2016;131(4):580-6.
15. Ay H, Oliveira-Filho J, Buonanno PS, Ezzeddine M, Schaefer FW, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarction associated with embolic source. *Stroke*. 1999; 30(12):2644-50.
16. Tsuji K, Sakata Y, Nishioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1255-69.
17. Sertiply U, Dehtström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2017;3(8):565-74.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons