

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

Marcelle Cristina da Silva Bastos Vasconcelos

**FATORES ASSOCIADOS AO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA
CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA**

**Belo Horizonte
2020**

Marcelle Cristina da Silva Bastos Vasconcelos

**FATORES ASSOCIADOS AO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO NA
CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Antônio Lúcio Teixeira Junior

Coorientadora: Prof.^a Maria do Carmo Pereira Nunes

**Belo Horizonte
2020**

V331f Vasconcelos, Marcelle Cristina da Silva Bastos.
Fatores associados ao Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na
Cardiopatia Reumática Crônica [manuscrito]. / Marcelle Cristina da Silva
Bastos Vasconcelos. -- Belo Horizonte: 2020.
90f.: il.
Orientador (a): Antônio Lúcio Teixeira Junior.
Coorientador (a): Maria do Carmo Pereira Nunes.
Área de concentração: Ciências da Saúde.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Acidente Vascular Cerebral. 2. Febre Reumática. 3. Cardiopatia
Reumática. 4. Fibrilação Atrial. 4. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira
Junior, Antônio Lúcio. II. Nunes, Maria do Carmo Pereira. III. Universidade
Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 240

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

UFMG

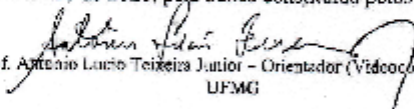
FOLHA DE APROVAÇÃO

"Fatores Associados ao Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na Cardiopatia Reumática Crônica"

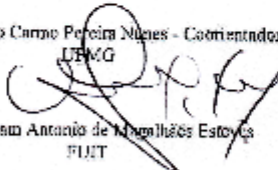
MARCELLE CRISTINA DA SILVA BASTOS VASCONCELOS

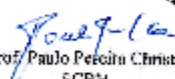
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

Aprovasia em 06 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador (Videokonferência)
UFMG

Profª. Maria do Carmo Pereira Nunes - Coorientadora
UFMG


Prof. William Antonio de Menezes Esteves
FIUT


Prof. Paulo Pereira Christa
SCBH

Belo Horizonte, 6 de fevereiro de 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORA

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

VICE REITOR

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

PRÓ-REITOR DE PESQUISA

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

DIRETOR: Prof. Humberto José Alves

VICE-DIRETORA: Profa Alamanda Kfoury Pereira

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

COORDENADOR: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

SUBCOORDENADORA: Prof. Eli Iola Gurgel Andrade

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho (Coordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Subcoordenador)

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Profa Denise Utsch Gonçalves

Prof Unai Tupinambás

Grasiele de Sousa Vieira Tavares (Representante discente)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste projeto, em especial:

Aos meus orientadores, Profa. Maria do Carmo e Prof. Antônio Lúcio, por todo o aprendizado, entusiasmo e incentivo à pesquisa.

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação.

À Dra Marselha Barral, grande amiga e incentivadora durante toda esta jornada.

Aos meus pais, Adilson e Maria José, que nunca mediram esforços para o meu desenvolvimento acadêmico.

Aos meus irmãos e à toda minha família, que sempre compreenderam minha ausência enquanto me dedicava à realização deste trabalho.

Agradeço ao meu esposo, Luiz Paulo, pelo amor, companheirismo e grande ajuda em todas as etapas deste projeto.

E por fim, agradeço a Deus por ter colocado tantas pessoas maravilhosas na minha vida.

RESUMO

Introdução: O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma complicação grave da cardiopatia reumática crônica (CRC) que resulta em incapacidades e morte. Apesar da expressiva morbimortalidade decorrente do AVCi, há pouca informação sobre essa enfermidade no contexto da CRC. O objetivo do presente estudo foi identificar a prevalência e os fatores associados ao AVCi em uma grande população de pacientes com CRC. Além disso, avaliou-se os preditores de AVCi no seguimento nestes pacientes. **Métodos:** Foram incluídos 515 pacientes com diagnóstico de CRC atendidos no serviço entre setembro de 2010 e agosto de 2019. Realizou-se avaliação clínica e neurológica estruturada, incluindo a classificação etiológica e clínica do AVCi. O ecocardiograma foi obtido em todos os pacientes para avaliar o padrão de acometimento reumático valvar e pesquisar possíveis substratos de eventos cardioembólicos. Os pacientes foram acompanhados por 3,8 anos (variou de 1 mês a 8,6 anos) e o desfecho avaliado foi a ocorrência de AVCi durante o seguimento. Os pacientes que morreram ou submeteram à intervenção valvar foram censurados no momento do evento. **Resultados:** A idade foi de 46 ± 12 anos, com predomínio de mulheres (85%). A lesão valvar mais frequente foi dupla lesão mitral (80%). À entrada no estudo, AVCi foi diagnosticado em 92 pacientes (18%), sendo infarto de circulação anterior a topografia mais frequente (72%). Os fatores associados ao AVCi prévio foram fibrilação atrial (FA) (Odds ratio [OR] ajustado de 7,239, Intervalo de Confiança [IC] 95% 02,899-17,525) e gradiente médio transvalvar (OR ajustado 0,926, IC 95% 0,870-0,985). Observou-se uma interação entre presença de FA e uso de anticoagulantes. Durante o seguimento, 23 pacientes (4,5%) apresentaram AVCi com incidência global de 1,3 eventos/100 pacientes-ano. Os preditores independentes de AVCi durante o seguimento foram AVCi prévio (Hazard ratio [HR] ajustado 5,113, IC 95% 2,101-12,445) e idade (HR ajustado 1,054, IC 95% 1,018-1,093). Outros eventos adversos ocorreram em 139 pacientes, incluindo 34 mortes e 105 intervenções valvares. **Conclusões:** FA foi um fator importante associado ao AVCi, mesmo após ajuste para terapia anticoagulante. AVCi prévio e idade foram preditores de AVCi no seguimento dessa população.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, Febre reumática, Cardiopatia reumática crônica, Fibrilação atrial.

ABSTRACT

Background: Stroke is a severe complication of rheumatic heart disease (RHD), which may result in major clinical disability and death. Despite significant morbidity and mortality resulting from stroke, limited information is available on stroke in the context of RHD. The aim of the present study was to identify the prevalence and factors associated with ischemic stroke in a large population of patients with RHD. In addition, the predictors of stroke on follow-up were assessed in these patients. **Methods:** A total of 515 RHD patients was enrolled between September 2010 and August 2019. We conducted a structured clinical and neurological assessment determining the causes and classification of stroke according to Causative Classification System, Oxfordshire Classification and Rankin Scale. We also performed standard echocardiographic evaluation to investigate possible substrate of cardioembolic events. Patients were followed for 3.8 years (ranged from 1 month to 8.6 years), and the occurrence of ischemic stroke was the outcome evaluated during follow-up. Patients who died or underwent valve intervention were censored at the time of the event. **Results:** The mean age was 46 ± 12 years, with a predominance of women (85%). The most frequent valve lesion was mixed mitral lesion (80%). At the time of enrollment into the study, ischemic stroke was diagnosed in 92 patients (18%), with anterior circulation infarction being the most frequent topography (72%). The factors associated with prior ischemic stroke were atrial fibrillation (AF) (adjusted Odds ratio [OR] 7.239, Confidence Interval [CI] 95% 02.899-17.525) and transvalvular mean gradient (adjusted OR 0.926, 95% CI 0.870-0.985). There was an interaction between the presence of AF and use of anticoagulants. During the follow-up period, 23 patients (4.5%) had ischemic stroke with an overall incidence of 1.3 events / 100 patients-year. Independent predictors of ischemic stroke during follow-up were prior stroke (adjusted Hazard ratio [HR] 5.113, 95% CI 2.101-12.445) and age (adjusted HR 1.054, 95% CI 1.018-1.093). Others adverse events occurred in 139 patients, including 34 deaths and 105 valve interventions. **Conclusions:** AF was an important factor associated with stroke even after adjustment for anticoagulation. Prior stroke and age were predictors of stroke on follow-up in this population.

Keywords: Stroke, Rheumatic Fever, Rheumatic heart disease, Atrial fibrillation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 – Prevalência global da cardiopatia reumática crônica.....	13
Figura 2 – Evolução da febre reumática aguda para cardiopatia reumática crônica com suas respectivas morbidades.....	16
Figura 3 – Ecocardiograma bidimensional corte longitudinal- espessamento da valva mitral e aumento do átrio esquerdo.....	18
Figura 4 – Ecocardiograma bidimensional corte apical- restrição à abertura da valva mitral e aumento do átrio esquerdo.....	18
Figura 5 – Acidente vascular cerebral causado por cardiopatia reumática crônica em países subdesenvolvidos.....	21
Figura 6 – Tomografia de crânio – múltiplas áreas de isquemia acometendo os territórios das artérias cerebral média direita e esquerda	23
Figura 7 – Tomografia de crânio – área de isquemia acometendo região cortical e subcortical de artéria cerebral média esquerda	24
Figura 8 – Ecocardiograma transesofágico – presença de contraste espontâneo no átrio esquerdo.....	28
Figura 9 – Principais mecanismos do acidente vascular isquêmico na cardiopatia reumática crônica.....	29

QUADROS

Quadro 1 – Conceitos principais	15
---------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio Esquerdo
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCi	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
CCS	Causative Classification System
CEE	Contraste Espontâneo no Ecocardiograma
CR	Cardite Reumática
CRC	Cardiopatia Reumática Crônica
EBGA	Estreptococo Beta-hemolítico do Grupo A
ECG	Eletrocardiograma
EM	Estenose Mitral
ERm	Escala de Rankin Modificada
FA	Fibrilação Atrial
FRA	Febre Reumática Aguda
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
NYHA	New York Heart Association
OCSP	Oxfordshire Community Stroke Project
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHT	Pressure Half Time
SSS-TOAST	Stop Stroke Study Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
VE	Ventrículo Esquerdo
VMP	Valvoplastia Mitral Percutânea
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHF	World Heart Federation

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1	Cardiopatia Reumática Crônica.....	14
2.1.1	Epidemiologia.....	14
2.1.2	Fisiopatologia.....	15
2.1.3	Apresentação clínica	17
2.1.4	Diagnóstico	19
2.1.5	Rastreamento ecocardiográfico nos pacientes assintomáticos	21
2.1.6	Estratégias de prevenção	21
2.2	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na Cardiopatia Reumática Crônica	22
2.2.1	Epidemiologia.....	22
2.2.2	Classificação	24
2.2.3	Acidente vascular cerebral cardioembólico.....	24
2.3	Mecanismos do Acidente Vascular Cerebral Cardioembólico na Cardiopatia Reumática Crônica.....	26
2.3.1	Doença valvar mitral.....	26
2.3.2	Remodelamento atrial	27
2.3.3	Fibrilação atrial	28
2.4	Estratégias de Prevenção do Acidente Vascular Cerebral	32
2.4.1	Anticoagulação	32
2.4.2	Valvoplastia mitral percutânea	32
3	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	33
4	OBJETIVOS.....	33
4.1	Objetivo geral	33
4.2	Objetivos específicos	34
5	MÉTODOS.....	34
5.1	Avaliação Neurológica.....	34
5.2	Definição de Desfechos.....	34

5.2.1	À entrada no estudo:	34
5.2.2	Durante o seguimento	35
5.3	Delineamento do estudo.....	35
5.4	Pacientes	35
5.4.1	Crítérios de inclusão.....	35
5.4.2	Crítérios de exclusão.....	35
5.5	Recrutamento dos pacientes	36
5.6	Pesquisa e Normatização Bibliográfica.....	37
5.7	Análise Estatística.....	37
5.8	Aspectos Éticos.....	38
6	RESULTADOS (ARTIGO).....	38
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	73
	APÊNDICE B- Protocolos de avaliação	77
	APÊNDICE C – Parecer Ético	87

1 INTRODUÇÃO

A cardiopatia reumática crônica (CRC) é uma doença valvar cardíaca causada por episódios recorrentes de febre reumática aguda (FRA). A FRA resulta de uma resposta autoimune à infecção causada pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA) em pacientes geneticamente suscetíveis. À medida que a doença aguda remite, as lesões valvares tendem a persistir e progredir ao longo do tempo, levando à CRC¹⁻³.

A CRC é um importante problema de saúde pública, principalmente em países de baixa e média renda². O tromboembolismo arterial, principalmente o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), é uma complicação clínica grave da CRC, causando significativa morbimortalidade⁴. No entanto, os dados sobre incidência, prevalência e fatores relacionados ao AVCi na população com CRC são escassos.

O cardioembolismo é considerado o principal mecanismo fisiopatológico do AVCi no contexto da CRC. A lesão valvar mais frequentemente associada ao AVCi é a estenose valvar mitral (EM), na qual o aumento do átrio esquerdo (AE) predispõe a estagnação do fluxo sanguíneo, formação de trombos e, conseqüentemente, risco de eventos embólicos. Além disso, a dilatação do AE aumenta o risco de fibrilação atrial (FA), o que também contribui para o tromboembolismo arterial^{3, 5, 6}.

Conforme diretrizes atuais, há consenso na indicação de terapia anticoagulante para pacientes com CRC e FA, na presença de trombo intracavitário cardíaco ou de evento embólico anterior⁷. Apesar da anticoagulação, a prevalência de AVCi continua elevada entre os pacientes com CRC. As estratégias terapêuticas enfatizam a necessidade de prevenção primária e secundária do AVCi, recomendando anticoagulação para os pacientes de alto risco de eventos tromboembólicos. Apesar de a FA constituir um fator de risco relevante, as evidências disponíveis sugerem que a FA não parece ser necessária e suficiente para causar AVCi. No contexto de FA, remodelamento atrial e alterações sistêmicas interagem de maneira complexa na patogênese do AVCi. Portanto, a busca de outros fatores clínicos e ecocardiográficos associados ao AVCi em pacientes com CRC torna-se de grande relevância para orientar futuras estratégias de prevenção.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Cardiopatia Reumática Crônica

2.1.1 Epidemiologia

Estima-se que 33,4 milhões de pessoas são portadoras de CRC em todo o mundo, com menos de 1% dos casos ocorrendo nos países de alta renda⁸. A incidência de FRA e CRC é baixa nesses países principalmente devido as melhores condições de vida, nutrição, acesso a cuidados médicos e controle eficiente da infecção por EBGA. No entanto, nas populações de baixa e média renda, a CRC continua sendo a principal causa de morte e incapacidade cardiovascular em crianças e adultos jovens^{2,9}.

A distribuição global da prevalência da CRC é demonstrada na Figura 1. Em 2015, os países com o maior número de casos estimados de CRC foram Índia (13 milhões de casos), China (7 milhões), Paquistão (2,25 milhões), Indonésia (1,18 milhão) e Republica Democrata do Congo (805.000), representando juntos 73% dos casos globais. O número de anos de vida ajustados por incapacidade devido a CRC foi de 10,5 milhões⁸.

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil tem 10 milhões de casos de faringoamigdalite a cada ano, levando a aproximadamente 30.000 casos de FRA, dos quais aproximadamente 15.000 poderiam evoluir com acometimento cardíaco¹⁰. Apesar de indícios de redução de incidência e mortalidade por CRC no Brasil, sua prevalência (1 a 7 casos/1000) permanece alto em comparação com os países desenvolvidos (0,1-0,4 casos/1000 crianças em idade escolar)¹¹.

A incidência de FRA é mais alta em crianças de 5 a 14 anos e atinge igualmente homens e mulheres. A CRC, por decorrer do acúmulo de dano valvar por episódios recorrente de FRA, apresenta maior prevalência na idade adulta, geralmente entre as idades de 25 e 45 anos. Ocorre mais comumente em mulheres, com um risco relativo de 1,6 a 2,0 em comparação com homens. As razões para esta associação ainda não estão esclarecidas¹.

Estudos recentes de rastreamento da CRC nos países endêmicos através da ecocardiografia têm alertado para o verdadeiro impacto da doença^{12,13}. O século XXI viu um ressurgimento do interesse em CRC e grande foco dos pesquisadores de áreas endêmicas. A Assembléia Mundial da Saúde aprovou, em Maio de 2018, uma resolução para revigorar os esforços globais e nacionais de prevenção e controle da FRA/CRC¹⁴.

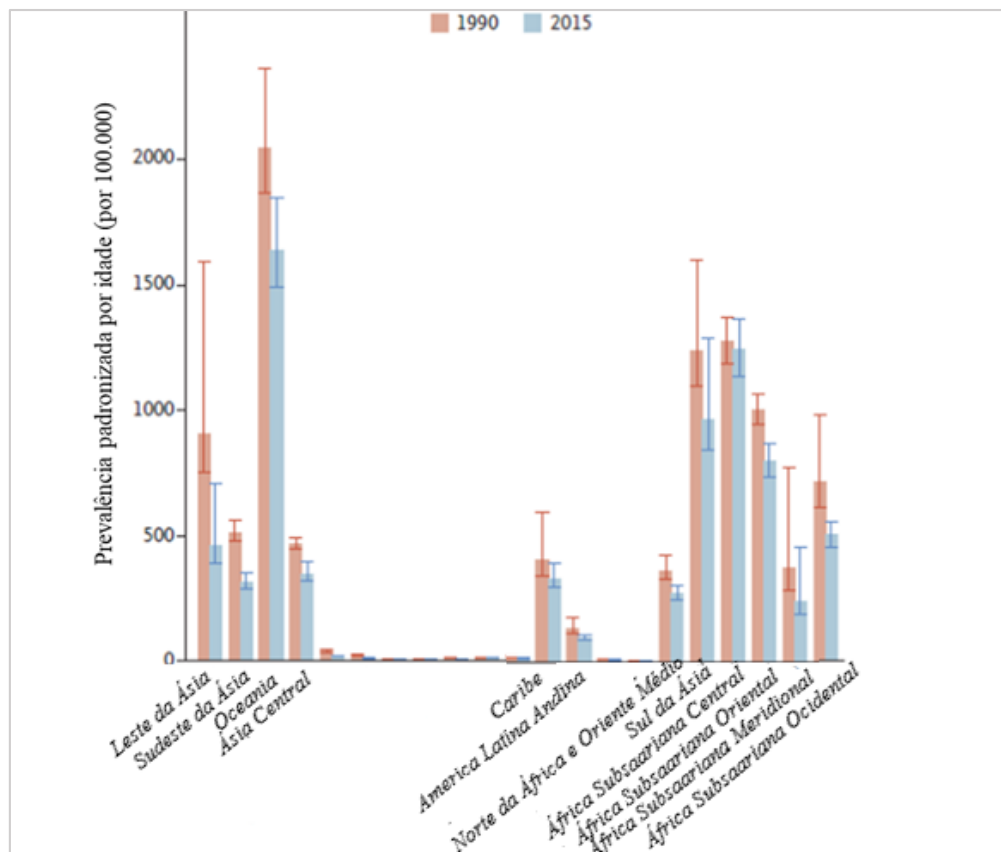


Figure 1: Prevalência global da cardiopatia reumática crônica.

Fonte : Adaptada de Watkins DA et al. ⁸

2.1.2 Fisiopatologia

A FRA é resultado de uma resposta imune anormal a infecção pelo EBGA. Ocorre usualmente na infância após uma faringoamigdalite não tratada e pode apresentar diversas manifestações clínicas, como envolvimento articular, cardíaco, encefálico e com menor frequência, o cutâneo².

Cerca de metade dos pacientes com FRA apresentam acometimento cardíaco, principalmente envolvendo o endocárdio valvar. A cardite reumática (CR) tende a aparecer em fase precoce e, mais frequentemente, é diagnosticada nas primeiras três semanas da fase aguda¹⁰. Geralmente se manifesta com valvulite, detectada pela presença de regurgitação mitral ou, com menos frequência, de regurgitação aórtica¹. Embora o surto inicial possa resultar em dano valvar grave, geralmente a CRC é resultado de episódios recorrentes de FRA, sugerindo uma apresentação insidiosa. As lesões valvares características da fase crônica são as estenoses valvares. Com a cronificação da lesão, a valva se espessa, fibrosa e geralmente se calcifica, levando a padrões anormais de fluxo sanguíneo transvalvar, o que

perpetua a lesão sobre a valva. Usualmente, há um longo intervalo, de 10 a 20 anos, entre um episódio de CR e o início dos sintomas causados pelas lesões valvares ^{3, 15}. As definições de FRA, CR e CRC são detalhas no Quadro 1.

A CRC é considerada a consequência mais importante da FRA e é a maior causa de morbidade e mortalidade da doença ¹. Seu mecanismo patogênico não está completamente esclarecido. Existem 2 teorias para explicar como a infecção pelo EBGA danifica os tecidos do hospedeiro. A teoria do mimetismo molecular é que as moléculas no organismo infectante são antigenicamente semelhantes às moléculas nos tecidos hospedeiros. Quando a resposta imune do hospedeiro atinge essas moléculas, ambas são danificadas. A teoria do “neo-antígeno”, desenvolvida mais recentemente, sugere que o EBGA ganha acesso à matriz subendotelial de colágeno, onde as proteínas M se ligam à região CB3 do tipo colágeno IV, criando um neo-antígeno que induz uma resposta autoimune contra o colágeno. Em ambas as teorias, acredita-se que o dano inicial aos tecidos cardíacos se deva principalmente aos anticorpos, com subsequente ativação da resposta celular à medida que a cascata imunológica evolui. Como uma minoria de pessoas que entram em contato com EBGA desenvolvem FRA e CRC, supõe-se que a predisposição genética também possa estar envolvida¹⁶.

Quadro 1- Conceitos principais

Febre Reumática Aguda	Doença pós-infecciosa causada por uma resposta autoimune exacerbada à infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A. Trata-se de um quadro sistêmico que pode acometer coração, articulações, pele, tecido subcutâneo e cérebro. O diagnóstico da febre reumática aguda é baseado nos Critérios Revisados de Jones e a doença pode se repetir com novos surtos infecciosos.
Cardite Reumática	Inflamação ativa dos tecidos cardíacos, principalmente das valvas mitral e/ou aórtica, causadas pela febre reumática aguda. A cardite reumática pode evoluir com a lesão valvar crônica, que permanece após o episódio inflamatório agudo ter se resolvido.
Cardiopatia reumática crônica	Lesão valvar cicatricial, progressiva, que persiste após o processo inflamatório agudo da cardite reumática, resultando na insuficiência das valvas mitral e/ou aórtica, ou na estenose valvar em uma fase mais tardia. O caráter progressivo desta morbidade se deve aos insultos inflamatórios recorrentes que podem ocorrer a longo prazo, intensificando o dano valvar. As principais complicações da cardiopatia reumática incluem insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral isquêmico, endocardite infecciosa e fibrilação atrial.

Fonte: Adaptada de Carapetis JR et al¹

2.1.3 Apresentação clínica

Os pacientes podem ser diagnosticados com CRC após um episódio conhecido de FRA. Entretanto, a doença é frequentemente diagnosticada em pacientes que eram previamente assintomáticos ou que não se lembram de sintomas ou episódios agudos de FRA. A maioria dos pacientes apresentam sintomas entre 20-50 anos, mais comumente dispneia¹⁷. Mulheres em idade fértil têm uma maior prevalência de CRC do que homens. A predominância feminina ainda não está completamente esclarecida, mas alguns autores propuseram que fatores sociais (como a educação dos filhos, que podem resultar em exposição repetida EBGA) e fatores imunológicos podem estar associados².

A EM é a manifestação mais frequente da CRC. Ela geralmente se desenvolve mais tardiamente por valvulite persistente ou recorrente, resultando em fusão comissural, espessamento, calcificação e perda da mobilidade das cúspides da valva mitral. Os pacientes

podem permanecer assintomáticos por até 10 anos. A correlação entre a variabilidade geográfica na prevalência da doença e a idade na qual os pacientes manifestam EM grave são descritas como evidências de que a infecção recorrente é um fator importante na progressão da doença¹⁸. A regurgitação aórtica é mais frequentemente associada a algum grau de acometimento mitral, mas pode ser isolada e grave. A insuficiência tricúspide é frequentemente funcional, causada principalmente por EM com hipertensão pulmonar e consequente dilatação do ventrículo direito. Regurgitação pulmonar ou tricúspide isolada não são características clássicas da cardiopatia reumática³.

A CRC pode se apresentar após outras complicações, como FA, evento embólico cerebral ou periférico, insuficiência cardíaca aguda ou endocardite infecciosa¹. O estudo REMEDY¹⁹ estimou a incidência de complicações da CRC em mais de 24 meses de acompanhamento. O mais frequente foi insuficiência cardíaca de início recente (38 por 1.000 pacientes-ano), seguido de AVCi ou ataque isquêmico transitório (8,5 por 1.000 pacientes-ano) e endocardite infecciosa (3,7 por 1.000 pacientes-ano). No Brasil, estima-se uma média de 30.000 casos de FRA por ano pelo IBGE, teríamos a situação hipotética indicada na Figura 2, baseada nos dados do estudo REMEDY¹⁹.

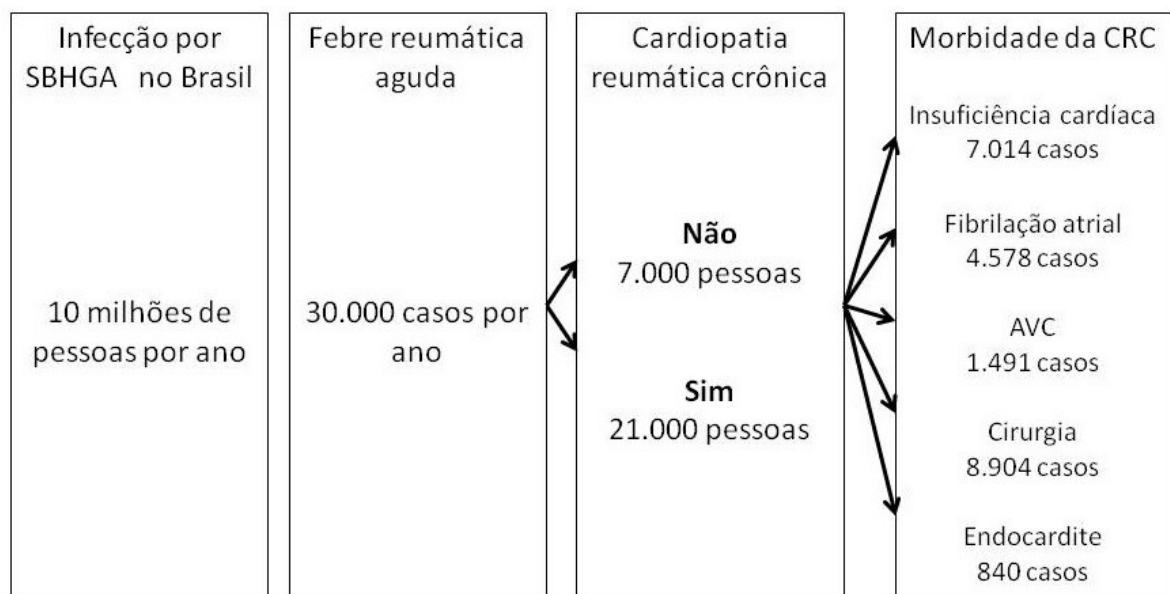


Figure 2: Evolução da febre reumática aguda para cardiopatia reumática crônica com suas respectivas morbidades. SBHGA = *Streptococcus* beta hemolítico do grupo A.

Fonte: Adaptada de Figueiredo ET et al.²⁰

2.1.4 Diagnóstico

Os desafios no diagnóstico da FRA são uma grande barreira para a prevenção da CRC. Fortes evidências de apresentação mais branda e a importância da cardite subclínica levaram à revisão dos Critérios de Jones em 2015 para melhor explicar as diferenças no risco populacional. A primeira alteração foi a divisão dos indivíduos suscetíveis à FRA em dois grandes grupos baseada na prevalência da doença (um de baixo risco e outro de risco moderado a alto). Para os indivíduos que têm risco moderado a alto, manifestações articulares “atípicas” foram incluídas, tanto nos critérios maiores (poliartrite, poliartralgia e/ou monoartrite), quanto nos menores (monoartralgia). Passou-se a considerar a cardite subclínica, diagnosticada através de alterações no ecocardiograma como um critério maior para o diagnóstico de FRA, e não somente a CR clínica (presença de sopros) como anteriormente. Outra alteração importante foi a possibilidade de diagnóstico através dos critérios de Jones as recidivas de FRA. Anteriormente a finalidade dos critérios era diagnosticar apenas o primeiro episódio²¹.

O uso dos critérios de Jones tem papel fundamental no diagnóstico de episódios agudos de febre reumática. No entanto, a maioria dos pacientes sintomáticos diagnosticados com CRC não tem história de surto agudo de febre reumática³. Em 2012, The World Heart Federation (WHF) publicou os primeiros critérios padronizados para o diagnóstico ecocardiográfico de CRC para facilitar a detecção precoce em indivíduos com e sem história de FRA²².

O ecocardiograma é indispensável para a avaliação de lesões valvares secundárias à CRC. Nos pacientes com EM o ecocardiograma bidimensional mostra fusão comissural, calcificação e espessamento das cúspides valvares e do aparelho subvalvar, aparência de bastão de hóquei da cúspide anterior da valva mitral na diástole, o folheto mitral posterior pode ficar rígido e mostrar movimento paradoxal. A gravidade da EM pode ser avaliada calculando-se a área valvar mitral pela planimetria ou pelo *pressure half time* (PHT). O AE comumente está aumentado (Figuras 3 e 4) e, em alguns casos, pode mostrar um trombo na sua cavidade ou em seu apêndice. Regurgitação tricúspide com dilatação das câmaras direitas é observada naqueles com hipertensão pulmonar significativa secundária a EM grave. O acometimento valvar aórtico devido a CRC é frequentemente associado ao acometimento mitral. Embora a regurgitação aórtica seja mais comum que a estenose aórtica, ambas podem coexistir. Os folhetos das válvulas se mostram mais espessados, principalmente no nível das

bordas. A fusão comissural com restrição do movimento do folheto é patognomônica do processo reumático crônico²³.

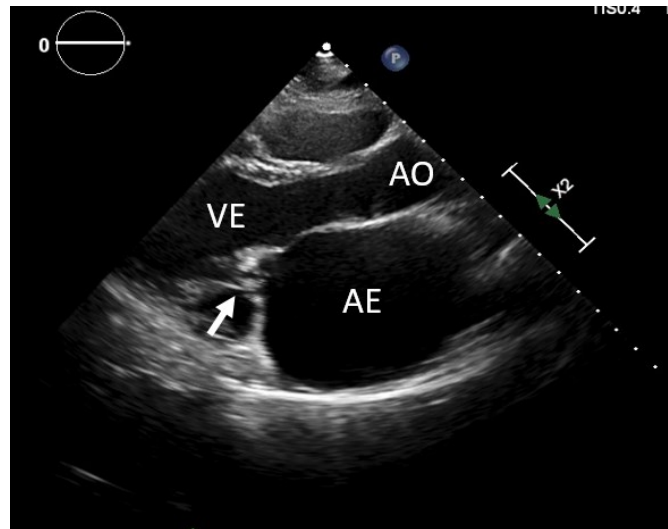


Figure 3: Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte paraesternal eixo longo de uma paciente com estenose mitral reumática evidenciando espessamento dos folhetos da valva mitral, especialmente da extremidade dos folhetos (seta), com aumento do átrio esquerdo. AE = Átrio esquerdo; VE = Ventriculo esquerdo; AO = Aorta.

Fonte: Exame de paciente participante do estudo.

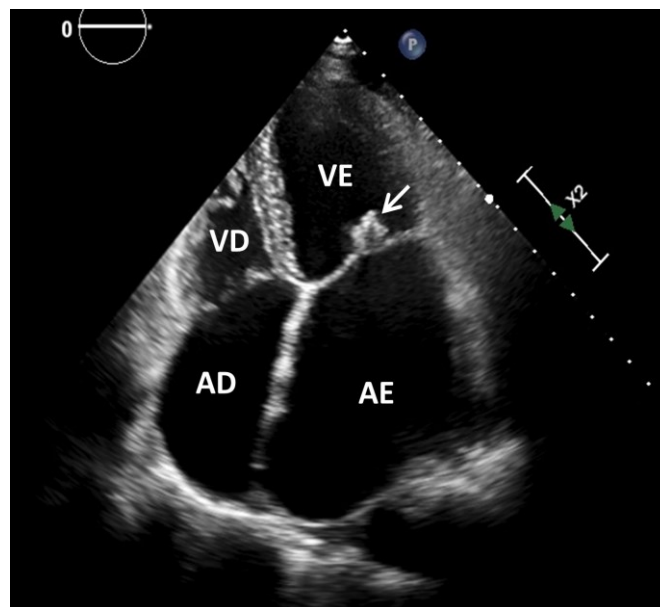


Figure 4: Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de quatro câmaras, evidenciando espessamento dos folhetos da valva mitral (seta) com restrição à abertura valvar. Observa-se aumento dos átrios, especialmente do átrio esquerdo. AE = Átrio esquerdo; AD = Átrio direito; VD = Ventriculo direito; VE = Ventriculo esquerdo.

Fonte: Exame de paciente participante do estudo

2.1.5 Rastreamento ecocardiográfico nos pacientes assintomáticos

Durante a última década, o interesse no diagnóstico precoce para prevenção da recorrência da FRA desencadeou um número crescente de estudos de rastreamento baseados em ecocardiografia²⁴⁻²⁶. A WHF estabeleceu uma abordagem baseada em evidências para padronizar os parâmetros ecocardiográficos para o diagnóstico da CRC²². Esses critérios atuais levam em consideração as alterações morfológicas e funcionais das válvulas cardíacas esquerdas e são projetadas para melhorar a precisão do diagnóstico de CRC sem histórico de FRA. A CRC detectada ecocardiograficamente foi denominada CRC latente, que inclui qualquer CRC identificada na triagem ecocardiográfica na ausência de FRA prévia ou CRC conhecida. Uma metanálise recente mostrou que a prevalência de CRC subclínica é sete a oito vezes maior que a de doença clinicamente manifesta²⁷.

2.1.6 Estratégias de prevenção

Os principais avanços na prevenção e no tratamento da FRA e CRC surgiram durante a metade do século XX, quando essas doenças ainda eram comuns na América do Norte. Esse período foi o auge da pesquisa sobre FRA e CRC e confirmou que o tratamento da faringite por EBGA com penicilina pode prevenir novos surtos e progressão da doença. Como a incidência de FR e CRC diminuíram nos países desenvolvidos após a década de 1960, diminuíram também o interesse e a pesquisa clínica. Como resultado, no final dos anos 90, até a Organização Mundial de Saúde (OMS) tinha pouco envolvimento na redução da CRC. No entanto, durante esse período, tornou-se cada vez mais claro que a FRA e a CRC continuavam inalteradas nos países de baixa e média renda. O século XXI viu um ressurgimento de interesse em CRC, incluindo as estratégias de prevenção da doença¹⁶.

As estratégias preventivas incluem prevenção primordial, primária, secundária e terciária, cada uma específica para determinados grupos e situações suscetíveis¹⁵. A prevenção primordial envolve medidas profiláticas para evitar infecção estreptocócica. A melhoria nas condições de vida de uma população resulta em melhor acesso aos cuidados de saúde e controle da propagação da faringite estreptocócica, um fator determinante na fisiopatologia da CRC. A prevenção primária da CRC se concentra no diagnóstico e tratamento da faringite estreptocócica para diminuir o risco de FRA e a penicilina benzatina

continua sendo a droga de escolha para o tratamento^{10, 15}. Estudos sobre a viabilidade de uma vacina contra EBGA estão em andamento²⁸.

A profilaxia secundária consiste na administração contínua de penicilina benzatina com o objetivo de prevenir colonização ou infecção de via aérea superior pelo EBGA. Previne recorrências da doença e existem fortes evidências de que reduz a progressão e a gravidade da CRC^{10, 29}. Uma revisão sistemática da Cochrane baseada em dados de estudos de coorte, mostrou que a penicilina benzatina intramuscular deve ser a medicação de escolha e é superior a penicilina oral na redução das recorrências da FRA²⁹. A dose recomendada de penicilina é de 1.200.0000 U por via intramuscular profunda nos pacientes acima de 20 Kg e 600.000 U naqueles abaixo de 20 Kg com intervalo a cada três semanas. As recomendações sobre a duração da profilaxia secundária são controversas e baseadas em opiniões de especialistas. Depende de vários fatores, incluindo o tempo decorrido desde o último episódio de FRA, idade, presença de cardite na apresentação e gravidade da CRC no seguimento. A OMS recomenda que a penicilina benzatina seja continuada por um período mínimo de 10 anos após o diagnóstico para pacientes com CR. A profilaxia deve continuar por mais tempo em indivíduos com cardiopatia reumática grave, particularmente naqueles que tiveram cirurgia cardíaca ou recorrências. A Diretriz Brasileira de Febre Reumática recomenda profilaxia até os 40 anos ou por toda a vida nos casos de lesão residual valvar moderada a grave e por toda a vida após cirurgia valvar^{10, 30}.

A prevenção terciária tem o objetivo de prevenir complicações da CRC estabelecida, a fim de reduzir a morbimortalidade. Isso envolve o tratamento de insuficiência cardíaca, controle de arritmias, prevenção de endocardite, indicação e monitoramento adequado da terapia anticoagulante e prevenção de eventos embólicos cerebrais e sistêmicos^{15, 31}. O AVCi é uma complicação clínica grave da CRC e o conhecimento dos fatores clínicos e ecocardiográficos relacionados a sua ocorrência tem importante papel na prevenção de novos eventos.

2.2 Acidente Vascular Cerebral Isquêmico na Cardiopatia Reumática Crônica

2.2.1 Epidemiologia

O AVCi é uma doença devastadora e debilitante. É a segunda principal causa de mortalidade no mundo, responsável por aproximadamente 10% de todas as mortes (5,5 milhões de pessoas a cada ano), com 44 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade.

Somente em 2010, houve 16,9 milhões de AVCs em todo o mundo, dos quais 70% ocorreram em países de baixa e média renda. Esta tendência deverá aumentar nos próximos 20 anos³². Os principais problemas compartilhados por muitos países são a falta de infra-estrutura, sistemas inadequados de assistência, programas efetivos para lidar com fatores de risco cardiovascular, dificuldade financeira e escassez de profissionais de saúde treinados³³. Um foco global na redução da mortalidade e morbidade por doenças cardiovasculares e AVC é mais urgente do que nunca. Entre todos os países da América Latina, o Brasil é o que apresenta as maiores taxas de mortalidade por AVC, representando a principal causa de óbitos entre pacientes do sexo feminino^{34, 35}.

Pacientes com CRC, principalmente os portadores de EM, apresentam um risco aumentado de eventos embólicos, dentre eles o AVCi cardioembólico. Nos países menos desenvolvidos, estima-se que a CRC seja responsável por cerca de 3-7,5% de todos os casos de AVC, que representaria 144. 000 a 360. 000 casos e 108.000 a 269.000 mortes por AVC por ano e 640.000 a 1,6 milhões de sobreviventes de AVC^{4, 9} (Figura 5). Em países endêmicos para FR como a Índia, há descrição de que cerca de 30% dos acidentes vasculares cardioembólicos estejam relacionados à CRC³⁶.

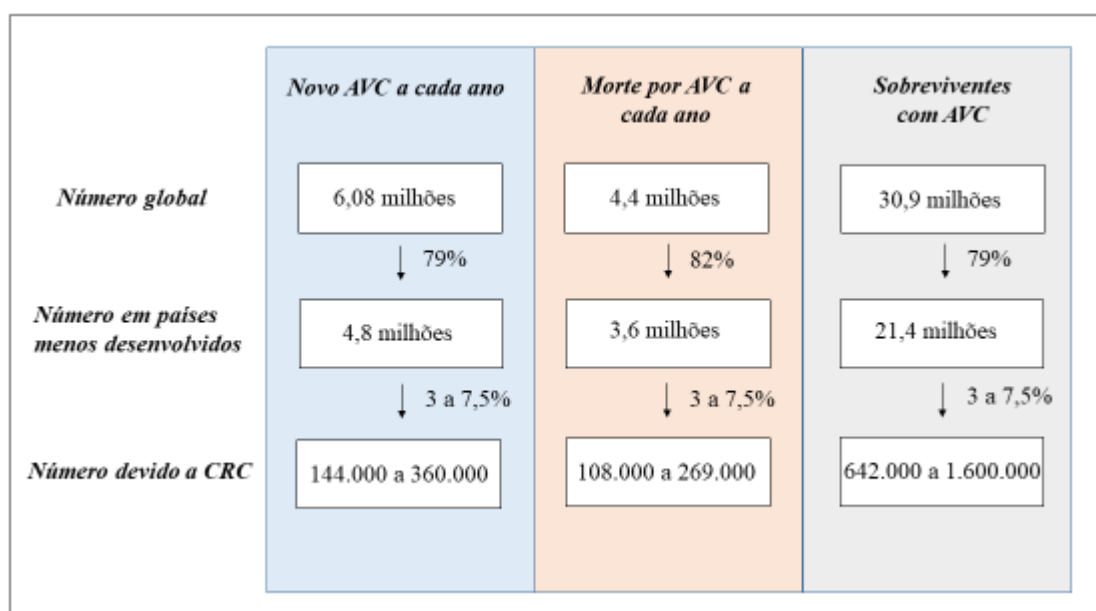


Figure 5: Acidente vascular cerebral causado por cardiopatia reumática crônica em países subdesenvolvidos

Fonte: Adaptada de Carapetis JR et al. ⁹

2.2.2 Classificação

Uma classificação acurada do mecanismo do AVCi é indispensável para a avaliação do prognóstico e da taxa de recorrência, além de guiar as estratégias de prevenção secundária. O sistema *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) ³⁷ é a ferramenta mais utilizada para categorizar os subtipos de AVCi e é baseada no quadro clínico e em exames de imagem cerebral (tomografia/ressonância), cardíaco (ecocardiograma), das artérias (doppler das artérias extra-cranianas, arteriografia) e exames laboratoriais. Inclui 5 categorias: Aterosclerose de grandes artérias; Cardioembolia; Oclusão de pequenas artérias (lacunar); AVCi de outras etiologias e AVCi de etiologia indeterminada, (investigação inconclusiva ou duas ou mais categorias).

O sistema TOAST foi desenvolvido na década de 90, utilizando a clínica e os exames existentes na época do diagnóstico. Recentes avanços em imagem e epidemiologia tornaram possível se chegar no mecanismo etiológico mais provável. O sistema *Stop Stroke Study Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (SSS-TOAST) ³⁸ é composto pelos cinco subtipos de AVCi da classificação TOAST mas dividiu cada subtipo em três subcategorias: “evidente”, “provável” e “possível”. Baseado neste algoritmo, em 2007, foi publicada a versão automatizada do sistema SSS-TOAST chamada *Causative Classification System* (CCS) a fim de facilitar a utilização multicêntrica da escala³⁹. Trata-se de um sistema de classificação acessado na internet, baseado em questionário (<http://ccs.martinos.org> ou <http://ccs.mgh.harvard.edu>). Através de caixas de seleção assinaladas para avaliação clínica e de exames complementares, o sistema faz uma avaliação automatizada que resulta no subtipo do AVCi além da descrição da sua classificação.

2.2.3 Acidente vascular cerebral cardioembólico

O AVCi cardioembólico é responsável por aproximadamente 20% a 30% de todos os AVCi. Geralmente é mais incapacitante do que mecanismos não embólicos de AVC, dada a propensão a oclusão de grandes vasos intracranianos, resultando em áreas maiores de isquemia cerebral. Pode resultar de doença cardíaca valvar e de outros mecanismos como FA, trombo ventricular, defeitos cardíacos estruturais, ateroma do arco aórtico e infarto agudo do miocárdio ⁴⁰.

A apresentação clínica é tipicamente súbita, com déficits máximos no início e, às vezes, uma rápida recuperação devido à instabilidade do material embólico e restabelecimento do fluxo arterial. Infartos corticais múltiplos em diferentes distribuições vasculares deve levantar suspeitas sobre uma fonte cardioembólica (Figura 6). O acometimento de circulação posterior também ocorre geralmente como resultado de cardioembolismo. Embora não exista nenhum padrão de imagem patognomônica no AVCi cardioembólico, um infarto cortical distal em forma de cunha que envolve um grande território arterial na tomografia ou ressonância cerebral é um achado comum (Figura 7). A imagem também pode mostrar um padrão clássico de vários focos de isquemia sugerindo uma chuva de êmbolos ou a migração distal de um êmbolo após a sua fragmentação ⁴¹.



Figure 6: Tomografia de crânio demonstrando múltiplas áreas de isquemia acometendo os territórios das artérias cerebral média direita e esquerda (setas brancas).

Fonte: Compilado de exames realizado durante a pesquisa clínica



Figure 7: Tomografia de crânio demonstrando área de isquemia acometendo região cortical e subcortical de artéria cerebral média esquerda (seta branca).

Fonte: Compilado de exames realizado durante a pesquisa clínica

2.3 Mecanismos do Acidente Vascular Cerebral Cardioembólico na Cardiopatia Reumática Crônica

2.3.1 Doença valvar mitral

A valvopatia mitral é a manifestação mais frequente da CRC e a mais relacionada com episódios embólicos. A embolização sistêmica ocorre em 10 a 20% dos pacientes com EM e 75% dos casos manifestando com embolização cerebral⁴². O aparelho valvar mitral envolve os folhetos, cordoalha tendinosa, músculos papilares e anel mitral. A valva mitral normal é uma estrutura complexa cujos componentes têm que permitir que grande fluxo de sangue passe do AE para o ventrículo esquerdo (VE). A EM é uma obstrução do fluxo sanguíneo no nível da valva mitral, como resultado de uma anormalidade no aparato mitral, o que prejudica a abertura valvar normalmente durante o enchimento diastólico do VE. Nos adultos normais, a área transversal do orifício da valva mitral é de 4 a 6 cm². Quando o orifício é reduzido a, aproximadamente, 2 cm², o sangue só pode fluir do átrio para o VE, se impulsionado por um gradiente de pressão. Quando a abertura da valva mitral é reduzida abaixo de 1 cm², o gradiente de pressão é de cerca de 20 mmHg. Isso significa que, em caso de pressão diastólica

ventricular esquerda normal, a pressão atrial esquerda média de aproximadamente 25 mmHg é necessária para a manutenção do débito cardíaco de repouso normal⁴³.

A sobrecarga crônica de pressão do AE secundária ao acometimento valvar reumático leva a crescimento atrial e maior predisposição ao desenvolvimento de FA e remodelamento atrial. Há descrição em estudos prévios de que a alteração do tamanho, da função e da forma do AE podem aumentar o risco tromboembólico⁴⁴⁻⁴⁸. Apesar da ocorrência de AVCi na CRC estar fortemente relacionada a EM e FA concomitante, há descrição em alguns estudos de que 20% dos episódios ocorrem em ritmo sinusal. Anormalidades do substrato atrial foram recentemente associadas ao risco de AVC, independentemente da FA^{47, 49}.

Enquanto a presença de EM tem sido relatada como um fator de risco para AVCi na CRC, a regurgitação mitral moderada ou importante pode desempenhar um papel protetor para eventos embólicos⁵⁰. Wanishawad et al.⁵¹ mostraram que 14,3% dos pacientes com EM reumática pura desenvolveram trombo no AE, enquanto que nenhum dos pacientes com regurgitação mitral reumática predominante apresentaram trombo no AE. Os autores sugeriram que a regurgitação mitral moderada ou importante poderia ter um papel protetor na formação de trombos no AE nos pacientes com valvopatia mitral reumática em ritmo sinusal.

2.3.2 Remodelamento atrial

O remodelamento atrial esquerdo refere-se a uma adaptação dos miócitos cardíacos para manter a homeostase contra fatores estressores externos. Os estressores atriais mais comuns são a sobrecarga de volume e pressão do AE⁵². A EM impõe importante sobrecarga de pressão do AE. As respostas adaptativas incluem aumento, hipertrofia, necrose e apoptose de miócitos, levando a importantes alterações estruturais, funcionais, elétricas, metabólicas e neuro-hormonais. Aumento no peptídeo natriurético atrial, no peptídeo natriurético cerebral, na angiotensina II, na aldosterona e hiperinervação simpática foram descritos no processo de remodelamento atrial. A dilatação atrial esquerda é a principal característica do remodelamento estrutural do AE⁵².

O ecocardiograma desempenha um papel importante para ajudar a identificar o remodelamento do atrial esquerdo e o provável mecanismo do AVCi. Diversos estudos demonstraram que o tamanho do AE determinado ecocardiograficamente é um fator de risco potencial para AVCi na CRC⁴⁵⁻⁴⁸. O remodelamento do AE é complexo, pois pode ocorrer

não somente um aumento no tamanho, mas também diferenças na morfologia e no formato do AE. Tradicionalmente, o tamanho do AE tem sido avaliado predominantemente como uma dimensão única ou como volumes sem levar em conta a forma 3D. Nunes et al. (2014)⁴⁴ demonstraram que AE mais esférico foi associado ao aumento do risco de eventos cerebrovasculares isquêmicos nos pacientes com EM em ritmo sinusal. O formato mais esférico pode impactar a dinâmica do fluxo no AE, predispor a maior estagnação do fluxo e consequentemente um maior potencial para a formação de trombo. Além disso, o remodelamento da forma mais esférica pode resultar em estresse desfavorável da parede atrial, predispondo o desenvolvimento de arritmias, principalmente a FA. Da mesma forma, as medidas de reserva de função contrátil do AE também foram associadas ao AVCi independentemente da FA^{44, 47, 49}.

2.3.3 Fibrilação atrial

Outra consequência importante da EM é a maior propensão para o desenvolvimento de FA, arritmia cardíaca significativa mais comum e um importante fator de risco para AVCi nos pacientes com CRC. Cerca de 1 em cada 5 pessoas com CRC sintomática desenvolvem FA¹⁹. Idade avançada, inflamação e a pressão atrial esquerda cronicamente aumentada provocam remodelamento atrial e são fatores causais importantes. A FA leva à contração ineficaz dos átrios e está associada ao aumento do AE. Isso resulta em estase de sangue e aumento da propensão para a formação de trombo no AE e no apêndice atrial, com subsequente embolização no cérebro. Avaliação histológica de tecido do apêndice atrial esquerdo mostrou que pacientes com FA têm mais fibrose do que pacientes que mantêm ritmo sinusal⁵³.

Aproximadamente 40 a 75% dos indivíduos com EM apresentam FA¹⁸. Entre indivíduos com doença sintomática, FA está associada com mortalidade 40% maior, independente de outros marcadores prognósticos. O risco de AVC aumenta 2 vezes (2,4% vs 1,2% em 24 meses)⁵⁴. Os AVCs secundários à FA tendem a ser mais graves, resultando em maior incapacidade e mortalidade.

O tratamento da FA na CRC é direcionado para a doença valvar subjacente. Restauração e manutenção do ritmo sinusal é preferido para os jovens⁵⁵. Embora em alguns casos de EM a manutenção do ritmo sinusal possa ser possível após valvoplastia mitral percutânea (VMP), pode não ser bem-sucedida em doença de longa data e AE muito

aumentado. A amiodarona pode ser usada após cardioversão elétrica para manutenção do ritmo, mas dada sua toxicidade, seu uso a longo prazo é discutível. Sendo assim, o controle da frequência cardíaca da FA com betabloqueadores e bloqueadores de cálcio não dihidropiridínicos continua sendo a base do tratamento farmacológico¹⁶.

A explicação mecanicista predominante para a associação entre a FA e o AVCi tem sido o fato de que a FA provoca perda da contração atrial e estase de sangue, o que estimula o desenvolvimento de trombo e sua embolização para o cérebro. Estudos mais recentes têm sugerido que a relação entre FA e AVCi parece ser mais complexa do que atualmente é apreciada. O estudo ASSERT⁵⁶ avaliou a relação temporal entre os episódios de FA assintomáticas (detectadas através da monitorização do marcapasso implantado) e AVC. Entre os pacientes deste estudo que tiveram FA e AVC, 31% não apresentaram evidência de FA durante uma mediana de 8 meses de monitoramento contínuo do ritmo cardíaco antes do AVC e só manifestaram FA pela primeira vez após o AVC. Isso reforça a teoria de que outros fatores atriais além da FA podem contribuir no tromboembolismo e a FA pode ser um marcador tardio dessas outras anormalidades atriais trombogênicas.

O trombo no AE é relatado em 33% dos pacientes com EM e FA, sendo melhor visualizado pelo ecocardiograma transesofágico^{57, 58}. A incidência relatada de trombo no AE nos pacientes em ritmo sinusal é de 0,1% na população geral e consideravelmente maior nos pacientes com EM reumática em ritmo sinusal (2,4 a 13,5%)⁴⁷.

O apêndice atrial esquerdo é um pequeno saco muscular da parede atrial e geralmente possui uma estrutura multilobulada. O fluxo sanguíneo efetivo na cavidade do apêndice impede a formação de trombos, mas doença valvar reumática e FA podem causar disfunção do apêndice atrial esquerdo, predispondo a formação de trombos e eventos embólicos sistêmicos^{59 60}. Há relato de disfunção do apêndice atrial esquerdo em pacientes com EM reumática mesmo em ritmo sinusal quando comparado com indivíduos saudáveis⁶¹.

Outra alteração observada no AE dos pacientes com valvopatia mitral reumática é a presença de contraste espontâneo no ecocardiograma (CEE). É definido como a presença de imagem semelhante a fumaça com um movimento característico de turbilhão de sangue na ecocardiografia (Figura 8). Resulta da agregação do componente celular do sangue nas situações com estase sanguínea e baixa velocidade da corrente sanguínea. O CEE é comumente observado no AE e causado principalmente por EM e FA. No entanto, Kasliwal et al.⁶² determinaram a presença de CEE em 45% dos pacientes com EM em ritmo sinusal e Belen et al⁶³ relataram 36,6%. Os mecanismos responsáveis pelo estado protrombótico nestes

pacientes permanecem pouco compreendidos. As implicações clínicas do CEE são sua associação com formação de trombos no AE e ao subsequente tromboembolismo sistêmico. De fato, o CEE é um preditor independente de embolização arterial sistêmica em pacientes com EM reumática.^{45, 47, 64-66.}

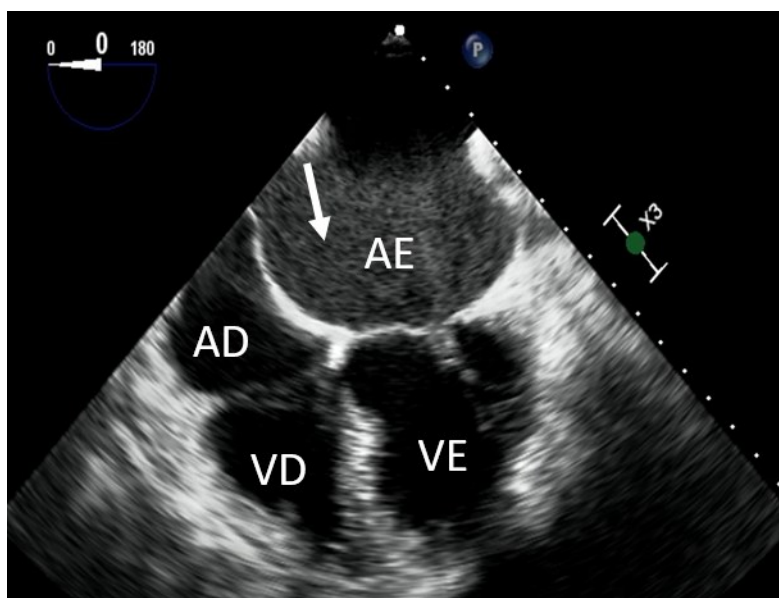


Figure 8: Imagem ao ecocardiograma transesofágico demonstrando a presença de contraste espontâneo no interior do átrio esquerdo (seta branca).

Fonte: Compilado de exames realizado durante a pesquisa clínica.

Existe uma relação estabelecida entre estado inflamatório e protrombótico. A inflamação pode contribuir para lesão endotelial e trombose atrial. Foi determinada uma relação entre a proteína C reativa ultrasensível, um determinante de inflamação utilizado na prática clínica, e a presença de CEE no AE⁶³. Alguns estudos demonstraram não haver correlação entre o grau da EM e o risco tromboembólico. É possível que o remodelamento estrutural subjacente do miocárdio atrial ocorra independentemente do estresse hemodinâmico relacionado a disfunção da válvula mitral. Miocardite reumática crônica pode ser responsável pela dilatação e alteração do substrato eletrofisiológico que predispõe a FA e ao tromboembolismo^{67, 68}.

Anormalidades no sistema de coagulação têm sido descritas na EM reumática. São relatados alterações na atividade plaquetária, aumento na concentração de fibrinopeptídeo A, completo trombina-antitrombina III e D dímero, além de mudanças na atividade fibrinolítica. Essas mudanças provavelmente se originam no AE ou na circulação pulmonar e estão pouco relacionadas com a gravidade da doença^{18, 69, 70}. Anticoagulação e VMP reduzem

a hipercoagulabilidade, o que pode explicar a possível redução de AVCi após valvoplastia^{18, 45}.

O aumento da atividade de coagulação na CRC pode estar aumentado não apenas naqueles pacientes com FA, mas também em pacientes com EM em ritmo sinusal. Topaloglu et al⁷¹ descreveram ativação aumentada da coagulação, ativação plaquetária e disfunção endotelial associada a presença de CEE no AE em pacientes com EM reumática em ritmo sinusal. Outro estudo sugeriu que o volume plaquetário médio elevado em pacientes com EM reumática em comparação com indivíduos normais poderia ser um possível mecanismo de tromboembolismo⁷². A diminuição da capacidade fibrinolítica global em pacientes com EM em ritmo sinusal também pode aumentar o risco de formação de trombo e embolia sistêmica⁷³.

Os principais mecanismos envolvidos no AVCi associados à CRC estão sumarizados na Figura 9.

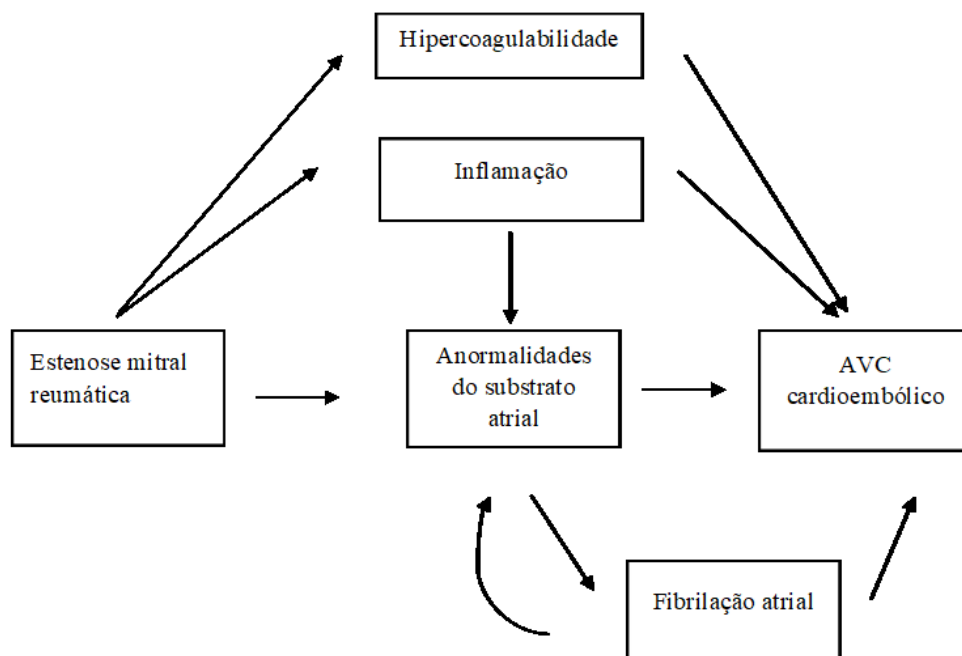


Figure 9: Principais mecanismos do acidente vascular isquêmico na cardiopatia reumática crônica.

Fonte: Elaborada pelo autor.

2.4 Estratégias de Prevenção do Acidente Vascular Cerebral

2.4.1 Anticoagulação

Existem dados limitados para avaliar o risco de AVCi por CRC. Nenhuma ferramenta de estratificação de risco foi validada ou estão disponíveis ensaios clínicos randomizados avaliando a eficácia e a segurança da anticoagulação oral para orientar as decisões de anticoagulação. Mesmo assim, são prescritos rotineiramente anticoagulantes orais na prática clínica. A varfarina, um antagonista da vitamina K, é o medicamento de escolha para anticoagulação nos pacientes com EM reumática. Como sua absorção é afetada pela dieta, sua dose deve ser regularmente ajustada através da dosagem do RNI (Relação Normalizada Internacional).

O risco de AVCi é maior com EM e FA (cerca de 4 %/ano) e esse grupo provavelmente apresenta a indicação mais precisa de anticoagulação⁷⁴. Episódios transitórios de FA (FA paroxística) também poderiam predispor os pacientes a aumento de eventos embólicos e a abordagem da anticoagulação deve ser semelhante entre pacientes com FA paroxística e FA persistente⁷⁵. O diagnóstico de FA paroxística pode ser desafiador, pois frequentemente é assintomática e detectada pela primeira vez quando os pacientes apresentam um AVCi. Os pacientes com CRC e trombo no AE ou relato prévio de evento embólico também apresentam indicação de anticoagulação. Os anticoagulantes não dependentes de vitamina K foram considerados nas diretrizes mais recentes para pacientes que desenvolvem FA em doenças valvares aórticas ou regurgitação mitral (rivaroxabana, apixabana, edoxabana e dabigatrana)^{76, 77}. No entanto, sua utilização permanece contraindicada na EM moderada ou grave, pois esses pacientes foram excluídos dos estudos anteriores e a eficácia desses anticoagulantes precisa ser determinada em estudos posteriores.

Os benefícios da anticoagulação nos pacientes portadores de CRC, principalmente EM, em ritmo sinusal, são incertos e existem poucos dados na literatura sobre o risco e os preditores de eventos cardioembólicos nesses pacientes.

2.4.2 Valvoplastia mitral percutânea

A VMP é o procedimento de escolha para intervenção na EM⁷⁸. O princípio básico da VMP é a abertura valvar pela insuflação de balão sobre as comissuras da valva mitral, desfazendo sua fusão⁷⁸. O espessamento, a rigidez, a calcificação (especialmente comissural) e a patologia subvalvar são determinantes dos resultados da valvoplastia¹⁸.

Pesquisas recentes avaliaram a eficácia da VMP em reduzir eventos embólicos. A maioria dos estudos que avaliou o AE antes e após VMP mostrou redução do volume do AE e melhora da função atrial após VMP^{79, 80}. Dessa forma, o remodelamento atrial com redução do volume e melhora da função após VMP pode contribuir para melhores desfechos clínicos em longo prazo, especialmente com potencial redução dos eventos embólicos. Embora a VMP pode não afetar a persistência da FA¹⁸, essa intervenção foi associada com redução de eventos embólicos em 402 pacientes com EM e FA⁴⁵. Kang et al⁸¹ avaliaram a eficácia da VMP comparada ao manejo conservador na prevenção de embolia. Os autores concluíram que VMP precoce em pacientes assintomáticos com EM moderada foi associada a diminuição de eventos embólicos.

3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O AVCi é uma complicação grave da CRC com grande impacto sócio econômico, especialmente por acometer uma população jovem na fase produtiva da vida. Apesar das diretrizes atuais recomendarem anticoagulação para prevenção do AVCi em pacientes com CRC de alto risco para eventos tromboembólicos, a prevalência dessa complicação continua elevada. A FA constitui um importante fator de risco para AVCi com indicação para anticoagulação. Entretanto, o papel da FA na etiologia do AVCi é complexo e parece ser modulado por outros fatores. Estudos recentes enfatizam que a FA possa ser um marcador tardio de anormalidades atriais trombogênicas e que outros fatores atriais e sistêmicos estão envolvidos na predisposição dos pacientes com CRC a eventos embólicos. Dessa forma, o melhor entendimento dos preditores de AVCi na CRC permitirão identificar pacientes de alto risco para eventos embólicos e orientar estratégias terapêuticas de prevenção dessa complicação. O presente estudo foi desenhado para investigar os fatores associados ao AVCi em uma grande população com CRC na era atual de tratamento guiada por diretrizes clínicas nacionais e internacionais.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência e os fatores associados ao acidente vascular cerebral isquêmico em pacientes com CRC.

4.2 Objetivos específicos

- a) classificar o AVCi de acordo com a apresentação clínica, possível etiologia e funcionalidade.
- b) determinar a prevalência e identificar variáveis clínicas e ecocardiográficas associadas à ocorrência de AVCi na CRC.
- c) identificar os preditores de AVCi no seguimento.

5 MÉTODOS

5.1 Avaliação Neurológica

A classificação clínica do AVC foi realizada pelos critérios de Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP)⁸². Segundo esse critério, o AVCi pode ser dividido em quatro classes: 1) isquemia parcial da circulação anterior; 2) isquemia total da circulação anterior ;3) isquemia lacunar ;4) isquemia da circulação posterior.

A classificação etiológica foi baseada no critério SSS-TOAST³⁸ e realizada através da classificação CCS disponível no site (<http://ccs.mgh.harvard.edu>)³⁹.

Para a avaliação de funcionalidade foi utilizada a Escala de Rankin modificada (ERm)⁸³. Basicamente a escala avalia a capacidade de o indivíduo realizar atividades de vida diária. A escala varia de 0 a 6, sendo que escores mais altos estão associados a sequelas mais graves e comprometimento funcional. Por exemplo, o escore zero representa recuperação completa e não prejudica a funcionalidade após o AVC, enquanto o escore igual a seis refere-se à morte.

5.2 Definição de Desfechos

5.2.1 À entrada no estudo:

AVCi prévio: definido como déficit neurológico focal de início súbito com duração > 24 horas e posteriormente confirmado por avaliação neurológica e neuroimagem, quando indicado ⁷ anteriormente à entrada no estudo.

AIT prévio: definido com déficit neurológico focal de início súbito com duração < 24 horas.

Fibrilação atrial: definida por história clínica de FA persistente ou FA paroxística, confirmada por eletrocardiograma de 12 derivações ou através do registro eletrocardiográfico de 24h (Holter 24hs).

5.2.2 Durante o seguimento

AVCi no longo prazo foi definido como um episódio novo de AVCi ou sua recorrência durante o período de seguimento.

Os dados de seguimento foram obtidos durante a consulta clínica de acompanhamento.

5.3 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional prospectivo que incluiu consecutivamente pacientes com CRC encaminhados ao centro de atendimento terciário do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), no período de setembro de 2010 a agosto de 2018. O acompanhamento ambulatorial dos pacientes foi realizado no Ambulatório Bias Fortes (anexo do hospital) e os ecocardiogramas realizados no setor de ecocardiografia do hospital, no 5º andar. Os exames de neuroimagem (tomografia e ressonância), doppler de carótidas, eletrocardiograma (ECG) e holter de 24h, foram realizados na rede pública ou privada de acordo com a demanda clínica durante avaliação cardiológica e neurológica.

5.4 Pacientes

5.4.1 Critérios de inclusão

a) Pacientes com CRC que apresentaram acometimento da valva mitral isolada ou associada às outras lesões valvares.

b) Concordância voluntária e por escrito de participação do estudo.

5.4.2 Critérios de exclusão

a) Pacientes com idade < 18 anos.

b) Presença de AVC de etiologia não isquêmica (AVC hemorrágico intraparenquimatoso ou AVC secundário a hemorragia subaracnóidea).

c) Doenças sistêmicas com manifestações neurológicas.

5.5 Recrutamento dos pacientes

Os pacientes com diagnóstico de CRC caracterizada por estenose ou insuficiência, em diferentes estágios evolutivos da doença, que estavam em acompanhamento no ambulatório Bias Fortes do Hospital das Clínicas da UFMG, sem distinção de cor, classes ou grupos sociais, foram elegíveis para o estudo. Os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e convidados a participar deste. Ao concordarem, os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) em que autorizaram a utilização no estudo de seus dados clínicos, exames cardiológicos e neurológicos. Não houve qualquer tipo de alteração no tratamento em virtude do presente estudo. A indicação ou não de anticoagulação foi realizada pela equipe médica assistente seguindo as recomendações das diretrizes atuais para tratamento das doenças valvares e avaliando individualmente os pacientes.

Após inclusão no estudo, foi realizado cuidadoso exame clínico de cada paciente com o objetivo de se estabelecer a gravidade da valvopatia subjacente e presença de complicações, como FA e necessidade de intervenção valvar, passado de FRA, uso atual de medicações e realização de profilaxia secundária com penicilina benzatina.

A presença de AVCi prévio foi cuidadosamente avaliada, assim como evidências de outros eventos tromboembólicos. Os pacientes com diagnóstico ou suspeita de AVCi foram encaminhados para avaliação neurológica por um neurologista participante do estudo.

Todos os pacientes realizaram ecodopplercardiograma transtorácico de acordo com as diretrizes atuais, fornecendo não somente dados para a pesquisa, mas também parâmetros necessários para a abordagem clínica do paciente. Os pacientes com diagnóstico prévio de AVCi foram submetidos ao ecocardiograma transesofágico para pesquisa de trombos em apêndice atrial esquerdo e avaliação de CEE, conforme recomendações^{22, 40}.

Os dados coletados foram inseridos em Protocolo de Pesquisa que se encontra no Apêndice B.

5.6 Pesquisa e Normatização Bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de ferramentas de busca utilizando-se as seguintes palavras-chaves: “Rheumatic heart disease”, “stroke”, “atrial fibrillation”, “predictors of stroke”, “epidemiology”. A base de dados consultada foi o portal de literatura biomédica Publicações médicas (PUBMED), disponível na internet. Os artigos incluídos como referências bibliográficas foram escolhidos após pesquisa de publicações indexadas nas áreas de interesse.

5.7 Análise Estatística

As variáveis contínuas foram relatadas como média \pm desvio-padrão e comparadas pelo teste t não pareado de Student, enquanto as variáveis categóricas foram expressas em números absolutos (porcentagem) e comparadas pelo teste do qui-quadrado.

A análise de regressão logística foi usada para determinar os fatores de risco independentes para AVCi. Para explorar possíveis preditores, foi realizada análise univariada de variáveis demográficas, clínicas e ecocardiográficas. Preditores independentes foram obtidos através da análise de regressão logística multivariada. Variáveis relevantes pré-especificadas associadas ao AVCi na CRC, incluindo idade, sexo, FA, área valvar mitral, gradientes de pressão transmitral, volume do AE, grau de regurgitação mitral e uso de anticoagulante. Interações foram estudadas entre variáveis significativas na análise multivariável.

A análise multivariada de riscos proporcionais de Cox foi usada para identificar fatores de risco independentes para a ocorrência de AVCi em longo prazo. As possíveis variáveis preditivas de AVCi incluídas na análise de Cox foram: idade, classe funcional de acordo com *New York Heart Association* (NYHA), FA, AVC prévio, área valvar mitral, gradiente médio transvalvar e volume do AE. As variáveis foram verificadas quanto à colinearidade e as covariáveis obviamente interdependentes não foram usadas simultaneamente em nenhuma das análises. Para a análise do AVCi, os pacientes submetidos à intervenção valvar ou falecidos foram censurados no momento do evento. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada usando o Statistical Package for the Social Sciences for Windows, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

5.8 Aspectos Éticos

O presente estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, projeto: 3.586.751 (Apêndice C).

6 RESULTADOS (ARTIGO)

Ischemic stroke in rheumatic heart disease: risk factors and impact on clinical outcomes

Marcelle Cristina da Silva Bastos Vasconcelos, MD¹; Luiz Paulo Bastos Vasconcelos, MD¹; Victor Teatini Ribeiro, MD¹; Carolina Freitas Campos¹, Francisco Biagio Murta e Di Flora, MD¹, Lara Ferreira de Abreu; Jose Luiz Padilha da Silva, PhD²; William Antonio de Magalhães Esteves, MD, PhD¹; Antonio Lucio Teixeira, MD, PhD^{1,3}, Maria Carmo P. Nunes MD, PhD¹.

¹ Post Graduation Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

² Department of Statistics, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

³ Neuropsychiatry Program, UT Health Science Center at Houston, USA.

Corresponding author: Maria do Carmo Pereira Nunes.

School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, 30130100, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Tel: +55 31 34099746; fax: + 55 31 34099746.

Email: mcarmo@waymail.com.br

Cover title: Ischemic stroke in rheumatic heart disease

Total number of tables and figures: Tables 4; Figures 2

Keywords: stroke; rheumatic heart disease; mitral stenosis; atrial fibrillation; echocardiography

Subject Terms for use as search terms across online journals article collections database: Epidemiology, Risk Factors, Valvular Heart Disease, Cerebrovascular Disease/Stroke, Ischemic Stroke

Word count: 3695

Abstract

Background and purpose: Ischemic stroke is a severe complication of rheumatic heart disease (RHD), which may result in major disability and death. This study aimed to identify the prevalence and factors associated with ischemic stroke in a large population of RHD patients. The predictors of stroke on follow-up were also assessed.

Methods: A total of 515 patients with RHD were enrolled between September 2010 and August 2019. RHD was diagnosed using clinical and echocardiographic criteria. A structured clinical and neurological assessment was performed to determine the causes and classification of stroke. The primary endpoint was defined as the first ischemic stroke or recurrence of stroke during follow-up.

Results: The mean age was 46 ± 12 years, with a predominance of women (85%). The most frequent valve lesion was mixed mitral (80%). At the time of enrollment, stroke was diagnosed in 92 patients (18%), with anterior circulation infarction being the most frequent topography (72%). The factors associated with prior ischemic stroke were atrial fibrillation (adjusted odds ratio [OR] 7.239, confidence interval [CI] 95% 02.899- 17.525) and transvalvular mean gradient (adjusted OR 0.926, 95% CI 0.870-0.985). There was an interaction between the presence of atrial fibrillation and use of anticoagulants. During the mean follow-up of 3.8 years, 23 patients (4.5%) had stroke with an overall incidence of 1.3 events / 100 patient-years. Independent predictors of ischemic stroke during follow-up were prior stroke (adjusted hazard ratio [HR] 5.113, 95% CI 2.101-12.445) and age (adjusted HR 1.054, 95% CI 1.018-1.093). Other adverse events occurred in 139 patients, including 34 deaths and 105 valve interventions.

Conclusions: Atrial fibrillation was an important factor associated with stroke even after adjustment for anticoagulation. Prior stroke and older age were predictors of long-term stroke in this population. Strategies for identification of RHD patients at increased risk of cardioembolic events are needed to optimize stroke prevention.

Keywords: Stroke; Rheumatic heart disease; Atrial Fibrillation

Introduction

Rheumatic heart disease (RHD) remains an important public health problem, particularly in low- and middle-income countries.¹ According to the most recent estimates, there are nearly 33.4 million people with RHD worldwide, contributing to about 319,400 deaths every year.² Systemic thromboembolism manifestation, especially ischemic stroke, is a severe clinical complication of RHD, causing significant morbidity and mortality.³ It is estimated that at least 3-7.5% of new strokes each year worldwide are directly related to RHD.⁴ However, robust data about incidence, prevalence and case-fatality of stroke in RHD population are scarce.⁵

Cardioembolism is seen as the main pathophysiological mechanism of ischemic stroke in RHD. The valve lesion most frequently associated with stroke is mitral stenosis, in which left atrial enlargement predisposes stagnant blood flow, spontaneous echo contrast, thrombus formation, and, as consequence, embolic events. Additionally, left atrial dilation increases the risk of atrial fibrillation which also contributes to arterial thromboembolism.^{6, 7} However, embolic events do not appear to be directly related to the severity of RHD, and it can be the first clinical presentation of the disease in asymptomatic patients.⁸

Although atrial fibrillation has been associated with an increased risk for stroke in patients with RHD, the temporal relationship between stroke and atrial fibrillation is likely mediated by shared underlying mechanisms that contribute for left atrial remodeling and dysfunction. Actually, whether the risk of stroke is mediated by atrial fibrillation itself or by other atrial factors, including size, shape, function, and proinflammatory or prothrombotic state with atrial fibrillation being a marker of thrombogenic atrial abnormalities, is a matter of debate.⁹

Current evidence-based guidelines strongly recommend anticoagulation therapy for patients with RHD and concomitant atrial fibrillation, left atrial thrombus or previous embolic event.¹⁰⁻¹² Despite efforts for primary and secondary prevention, stroke remains a major concern among patients with RHD.⁵ In this context, the search for other factors associated

with ischemic stroke in patients with RHD is of great importance to guide more effective prevention strategies in this population.

The current study sought to assess the prevalence of ischemic stroke in a large cohort of patients with RHD and to assess potential factors associated with stroke. Additionally, we aimed to identify the predictors of occurrence of stroke during a follow-up period.

Methods

Study population

This is a prospective study that included consecutive patients with RHD referred to a tertiary-care center at Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil, from September 2010 to August 2019.

RHD was diagnosed using standard clinical and echocardiography criteria.^{13, 14} We enrolled patients > 18 years-old who had rheumatic valvar disease, including a wide spectrum of RHD severity. Patients who had hemorrhagic strokes and ischemic stroke clearly associated with non-rheumatic disease, such as subarachnoid hemorrhage, were excluded from the study.

Clinical and echocardiographic data were systematically collected to assess stroke occurrence and to determine potential variables associated with ischemic stroke. Detailed history was obtained from all patients, including information on sociodemographic data, New York Heart Association (NYHA) functional class, comorbid diseases and use of medication. Atrial fibrillation was defined as a history of persistent or paroxysmal atrial fibrillation, supported by past 12-lead electrocardiogram or 24-hour electrocardiographic recording.

We inquired all patients about well-established previous diagnosis of stroke and invited those who had a consistent stroke history for a structured neurological assessment performed by the

study neurologist. Neurological evaluation included the revision of medical history, a comprehensive neurological examination and proper evaluation of neuroimaging and other recorded tests.

All patients gave written informed consent, and the study protocol was approved by the institutional ethics committee (No. 3.586.751).

Stroke definition and classification

Ischemic stroke at baseline was defined as a sudden onset of focal neurologic deficit that lasted >24 hours and confirmed by neurological evaluation and neuroimaging prior to enrollment into the study.¹⁰ Transient ischemic attack (TIA) was defined as any focal neurologic deficit consistent with ischemia in a vascular territory, that lasted < 24 hours.

The etiological classification was performed using the Causative Classification System for Ischemic Stroke (CCS),¹⁵ a web-based algorithm available at <http://ccs.mgh.harvard.edu>. The probabilistic decision support algorithm integrates clinical, imaging, and laboratory information from the stroke work-up using evidence-based criteria. This system identifies the most likely causative etiology with higher reliability and validity as compared with other available methods.¹⁶⁻¹⁸ CCS stratifies stroke etiology into the following five major categories: large artery atherosclerosis, cardiac-embolism, small artery occlusion, uncommon causes, and undetermined causes. Each of the subtypes is classified as ‘evident,’ ‘probable,’ and ‘possible’.

We also described the prevalence of clinically identifiable subgroups of cerebral infarction according to the Oxfordshire classification.¹⁹ According to this classification, strokes are classified based on their topography and clinical symptoms. They may be designated as total anterior circulation infarcts (TACI), partial anterior circulation infarcts (PACI), lacunar infarcts (LACI) and posterior circulation infarcts (POCI).

Stroke functional outcome was also obtained using the modified Rankin Scale at enrollment.²⁰ The Rankin Scale score ranges from 0 (complete recovery or no functional impairment) to 6 (death), with higher scores associated with more severe sequelae and functional impairment.

Echocardiographic Evaluation

Transthoracic echocardiography was performed using standard protocols. Left atrial volume was assessed by the biplane area-length method from apical 4- and 2-chamber views. Measurements were obtained at end-systole from the frame preceding mitral valve opening, and the volume was indexed for body surface area. Left ventricular ejection fraction was calculated according to the modified Simpson.²¹ The tricuspid regurgitant velocity was recorded with continuous-wave Doppler imaging and used to determine the systolic pulmonary artery pressure using the modified Bernoulli equation. Imaging of cardiac valves were recorded in paraesternal long axis, short axis view at aortic valve, mitral valve level, apical 4-chamber, 5-chamber and 2-chamber view to evaluate severity of valvular dysfunction based on morphology, color flow imaging, continuous wave doppler signals as recommended.^{13,21} Planimetry of mitral valve orifice was performed at the level of the leaflets tips in parasternal short-axis view. Transmitral gradients were also calculated. Transesophageal echocardiography was performed in a subset of patients at the time of enrollment into the study (n = 265). The left atrial appendage was visualized in multiple planes, including a continuous sweep from 0 to 180 degrees with short- and long-axis, were obtained from the mid-esophageal view. The presence of thrombus in either left atrium or left atrial appendage was diagnosed as a clearly defined echo-dense intracavitary mass distinct from the underlying endocardium and pectinate muscles and seen in at least 2 views. The presence of spontaneous echo contrast in the left atrium and left atrial appendage was diagnosed by the presence of swirling dynamic smoke-like echoes within the atrial cavity that

was distinct from white noise artifact. Left atrial appendage emptying velocity was measured using pulsed Doppler with the sample volume placed 1 cm inside the orifice of left atrial appendage.²²

Endpoint definition

The primary endpoint was defined as the first ischemic stroke in patients without history of stroke or TIA or recurrence of stroke in those with past stroke or TIA during the follow-up period. Outcome data were obtained from regular follow-up appointments and by reviewing medical records. Patients who underwent mitral valve intervention or died were censored at the time of the event.

Statistical Analysis

Categorical variables, expressed as numbers and percentages, were compared using chi-squared test, whereas continuous data, expressed as mean \pm SD were compared using Student's unpaired or the Mann-Whitney U test, as appropriate.

Logistic regression analysis was used to determine the independent risk factors for stroke. To explore potential predictors, univariable analysis of demographical, clinical and echocardiographic variables was performed. Independent predictors were obtained by performing multivariable logistic regression analysis. Pre-specified relevant variables associated with stroke in RHD, including age, sex, atrial fibrillation, mitral valve area, transmitral pressure gradients, left atrial volume, mitral regurgitation degree, and use of anticoagulant. Interactions were studied between significant variables in multivariable analysis.

Multivariate Cox proportional-hazards analysis was used to identify independent risk factors for stroke on follow-up. The potential predictive variables of stroke included in the Cox analysis were age, NYHA functional class, atrial fibrillation, prior stroke, mitral valve area, transvalvular mean gradient, and left atrial volume. The variables were checked for collinearity and clearly interdependent covariates were not used simultaneously in any of the analyses. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Results

A total of 515 patients was enrolled in the study, being 438 women (85%) a mean age of 46 ± 12 years. Ninety-two patients had a well-defined history of stroke and/or TIA at the time of enrollment into the study, with a prevalence of 18%. We evaluated 83 of these 92 patients. Among them, 17 presented TIA and 66 had persistent neurological deficits (Table 1). Clinical, imaging and laboratory data from the remaining 9 patients with prior stroke were recorded from medical charts available.

Strokes were classified according to etiology, location and functionality (Table 1). The most frequent clinical topography was PACI (66%), followed by LACI (15%) and POCI (5%). According to the CCS TOAST algorithm, 42% of the patients were classified as evident and probable cardioembolism, 7% patients were classified as possibly other causes and 15% undetermined causes or unclassified (Figure 1, A and B). At the time of clinical evaluation, a significant proportion of patients had a modified Rankin scale of 2 or 3 (41%).

Atrial fibrillation was detected in 155 patients (30%) at the time of enrollment. Demographic and clinical characteristics of the patients according to the presence or not of ischemic stroke

are summarized in Table 2. The mean age of the ischemic stroke group was significantly higher group than the non-ischemic stroke group. Most of the patients were in NYHA classes I or II (67%), whereas 170 (33%) patients were in NYHA classes III or IV. As compared to patients without ischemic stroke, patients with ischemic stroke had higher frequency of hypertension (39%), diabetes mellitus (9%) and atrial fibrillation (47%). At the time of inclusion, 347 (67%) were on diuretics, 59 (11%) on digoxin, 155 (30%) on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, 66 (13%) on aspirin. As expected, oral anticoagulant use was significantly higher in those who had ischemic stroke at enrollment (70%).

Echocardiographic characteristics of the patients are shown in Table 2. The majority of the patients had mixed mitral valve disease with mitral stenosis as a predominant lesion associated with mild mitral regurgitation (80%). The left atrial was severely dilated with mean volume of 60 mL/m² (Figure 1, C). Fifty-six patients had significant mitral regurgitation, whereas 57 patients (11%) displayed pure mitral stenosis. Leaflets thickening of aortic valve were detected in 232 (45%) with aortic stenosis in 125 (24%), mild aortic regurgitation in 267 (52%), and moderate in 26 (5%) of the patients. Ten patients (2%) had mitral and tricuspid valves affected by the rheumatic process, and 21 (4%) had the 3 valves affected, including tricuspid valve. Regarding the tricuspid valve, the predominant lesion was insufficiency associated with involvement of the other valves.

There was no association between the pattern of valve involvement (including the severity of stenosis as evaluated by valve area) and stroke. However, transmitral pressure gradients were lower in the stroke compared with non-stroke group. The left ventricular ejection fraction was 63 ± 7% and was similar between patients with and without stroke. Left atrial enlargement, measured by either anteroposterior diameter or volume was not associated with stroke.

Systolic pulmonary artery pressure was similar between the groups. Spontaneous echo contrast (Figure 1, D) was detected in 65 (71%) of the patients with stroke and the mean left atrial appendage emptying velocity was lower in the stroke group compared with non-stroke patients (19.9 ± 6.1 vs 22.8 ± 9.1 cm/s).

Associated factors with ischemic stroke at enrollment

Several clinical and echocardiographic variables were tested for a possible association with ischemic stroke. In univariable analysis, age, female sex, hypertension, diabetes mellitus, previous valvuloplasty, atrial fibrillation, anticoagulation therapy, left atrial volume, peak and mean mitral gradient, tricuspid regurgitation maximum velocity and right ventricular systolic velocity were associated with stroke.

In multivariate analysis, adjusted for age and sex, the presence of atrial fibrillation (adjusted OR 7.239, 95% CI 02.899-17.525) was an important factor associated with prior stroke. Atrial fibrillation effect was possibly mediated through its interaction with oral anticoagulation. In patients who were on oral anticoagulation at the time of enrollment, the rate of prior stroke was lower in patients who were in atrial fibrillation compared with those who were in sinus rhythm (30.2% versus 49.1%). Mean transmitral gradient were also associated with prior stroke (Table 4).

Predictors of the occurrence of stroke during the follow-up

During a mean follow-up of 3.8 years (median of 3.4 years, range, 1 month to 8.6 years), stroke occurred in 23 patients (4.5%), with the overall incidence of 1.3 strokes per 100 patient-years. Of 23 patients, 15 had a recurrent cerebrovascular event. Patients' demographics and association with stroke are presented in Table 5. Prior stroke was an important predictor of stroke on the follow-up (adjusted hazard ratio [HR] 5.113; 95% CI

2.101-12.455; $p < 0.001$). The stroke-free survival rate was lower for patients who had prior stroke compared with those who did not have stroke at enrollment (Figure 2). The Kaplan-Meier curves showed a gradual increase in stroke rates on the follow-up, which was not associated with RHD severity. Also, the presence of permanent atrial fibrillation at baseline was not associated with the occurrence of stroke at follow-up, after adjustment for anticoagulation therapy. Age was an independent predictor of stroke on the follow-up (HR 1.054; 95% CI 1.018-1.093; $p = 0.003$).

Other adverse clinical events observed during the course of the follow-up included 87 mitral valve replacements, 18 percutaneous mitral valvuloplasty, and 34 deaths (26 cardiovascular-related deaths). Additionally, during the follow-up 28 patients developed atrial fibrillation, of whom two had stroke. Prior stroke was not associated with valve intervention or death. Long-term data were not obtained from 27 patients (5%) who were lost on follow-up.

Discussion

Ischemic stroke remains one of the most devastating complications of RHD with high morbidity and mortality rates. Even RHD being a significant health problem in developing countries, limited knowledge on stroke in those patients is currently available.^{3, 23} In this study, we investigated the prevalence and the factors associated with ischemic stroke in RHD. The results showed a prevalence of 18% that can be considered high in the current era when oral anticoagulants are widely available and theoretically effective for the prophylaxis of ischemic stroke.⁵ The factors associated with stroke were atrial fibrillation and mean transmitral gradient, a marker of left atrial function.

In this cohort of RHD, we also examined the incidence and predictors of stroke on a median follow-up of three years. The incidence of stroke was 1.3 strokes per 100 patient-years, predicted by prior stroke and older age. Improved ability to identify those patients who are at increased risk of stroke may allow improving the evidence-based use of oral anticoagulation in RHD patients, especially in the subset of patients with atrial fibrillation.

Some studies assessing the prevalence of stroke in RHD patients have shown significant variability according to patients populations and countries or regions.^{4, 5, 24, 25} For instance, the stroke prevalence in RHD population ranged from 3.8% to 14.5% among low and middle income African and Asian countries.²⁴ The current study showed a higher stroke prevalence among RHD patients compared with others, which may be related to our sample clinical characteristics, especially the high frequency of mitral stenosis.

The REMEDY study²⁶ (Global Rheumatic Heart Disease Registry) enrolled 3,343 patients from 12 African countries, India and Yemen to assess the presentation, complications and treatment of RHD. The reported incidence was 1.7 % over a two-year follow-up (8.45/1000 patient-years), and previous stroke (HR 2.71, 95% CI 1.18-6.39) and older age were the only significant predictors of stroke. In our single center study comprising more than 500 patients, we found an overall incidence of 1.3 stroke per 100 patient-years, with age and previous stroke as predictors of stroke as in the REMEDY study.

Consistent with previous studies^{25, 27, 28}, we found that atrial fibrillation is strongly associated with ischemic stroke. The risk of stroke in patients with non-rheumatic chronic atrial fibrillation is 5-fold higher than controls with sinus rhythm, with 4-5% annual incidence of stroke in the former population.²⁹ The risk increases 17-fold when the etiology of atrial fibrillation is RHD.²⁹ It is estimated that around 40-50% of patients with RHD develop atrial fibrillation during the course of the disease.^{30, 31} In our study, the overall prevalence of atrial

fibrillation was 30%, being significantly higher in ischemic stroke patients (26% vs 47%, respectively). The interaction between atrial fibrillation and anticoagulation shows that the association of atrial fibrillation and prior stroke seems to depend on the use of anticoagulants. This finding highlights the benefits of anticoagulant therapy for management of valvular atrial fibrillation.

Despite the well-known therapeutic effect of oral anticoagulant in atrial fibrillation, underuse of oral anticoagulation has been well recognized.^{24, 25} In the REMEDY study, oral anticoagulation was used in only 70% of patients with RHD and atrial fibrillation and just over a quarter (27.4%) had an International Normalized Ratio in therapeutic range.^{24, 32} These data show that patients with RHD are suboptimally managed despite the availability of simple and effective preventive and management strategies, contributing to an increased risk of stroke. In our population, all patients with atrial fibrillation or with a prior embolic event were on anticoagulation therapy at enrollment.

Ischemic stroke has also been observed in patients with rheumatic mitral valve disease in sinus rhythm, but at lower rates than in those who are in atrial fibrillation. A previous study has shown that 20% of embolic episodes may occur in patients with sinus rhythm.³³ In our study, 10% of the patients with stroke were in sinus rhythm at the time of enrollment. Several studies have attempted to find the mechanism of thromboembolism development in patients with RHD in sinus rhythm. Left atrial contractile dysfunction has been described in more frequently in RHD patients in sinus rhythm compared with healthy subjects.³⁴ Decreased global fibrinolytic capacity in RHD patients with sinus rhythm could also increase the risk of thrombus formation and systemic embolism³⁵ alongside platelet dysfunction.³⁶ Additionally, patients in sinus rhythm may display transient asymptomatic episodes of atrial fibrillation detected only on ambulatory electrocardiographic monitoring, which may potentially increase the risk for systemic embolism.^{27, 28, 37}

Although atrial fibrillation is associated with an increased risk of stroke, the relationship between stroke and atrial fibrillation is probably mediated by other atrial conditions such as inflammation, fibrosis, prothrombotic status, resulting from atrial remodeling of RHD. It has been proposed that atrial fibrillation may be a late marker of these changes.⁹ It is complex to determine whether stroke in atrial fibrillation patients is attributable to the arrhythmia itself or whether it is related to structural atrial changes resulting from RHD. Structural remodeling of the left atrium is often observed in patients with mitral valve disease, recognized mainly on echocardiography. The increase in the upstream pressure leads to progressive enlargement of the left atrium with marked individual variability. The geometric pattern of left atrial enlargement is heterogeneous, which explains why left atrial remodeling is better assessed by the evaluation of left atrial volume rather than one-dimensional diameter. Several studies have shown that left atrial enlargement is associated with increased incidence of stroke.^{32, 38-40} Nunes et al⁸ have shown that in RHD patients with rheumatic mitral valve disease in sinus rhythm, left atrial shape is a powerful predictor of cerebrovascular events. Pressure overload on the atrium induces not only left atrial dilatation but also myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis, which further influence the remodeling pattern. Non-invasive imaging assessment of atrial fibrosis also suggests an association of the degree of fibrosis and the occurrence of atrial fibrillation during follow-up in patients with rheumatic mitral valve disease.⁴¹ Smaller left atrial reservoir function was also associated with an increased risk for stroke.^{8, 42}

In the current study, the predominant valvular lesion was mitral stenosis. Ischemic stroke was not related to the severity of mitral stenosis assessed by valve area, which is line with previous studies.^{28, 33} On the other hand, our study shows that the mean transmitral gradient is inversely related to the occurrence of stroke, likely related to atrial contractile function.

One study in Turkey reported that the rate of silent cerebral infarctions in patients with rheumatic mitral valve disease was 24.5%.⁴³ The incidence was markedly higher in patients with atrial fibrillation or in patients with left atrial dimension > 4cm. Since we observed that prior stroke is an important predictor for new ischemic events and given the frequent association of silent cerebral infarction in patients with rheumatic mitral valve disease, neuroimaging screening might play a role in high-risk groups.

Study limitations

This was a single-center study from a large tertiary hospital, having inherent selection biases, thereby limiting its generalizability. Silent cerebral infarction was not assessed. The status of anticoagulation therapy at the time of stroke was unknown, preventing us to definitely conclude on the protective effect of anticoagulation against stroke at study enrollment. Paroxysmal atrial fibrillation attacks could not be completely excluded by Holter monitoring and atrial fibrillation may have caused stroke in some patients without atrial fibrillation diagnosis. Finally, transesophageal echocardiography was not performed in all patients to comprehensively assess spontaneous echo contrast and left atrial appendage velocities, which are well-established risk factors for stroke.

Conclusions

In a wide spectrum of RHD severity, the presence of atrial fibrillation was an important factor associated with stroke, after adjustment for anticoagulant therapy. In the follow-up, prior stroke and age were predictors of stroke. Strategies for early identification of the patients who are at increased risk of stroke are highly needed to guide patient management and prevention of stroke.

Acknowledgments: This study was partly funded by grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasília, Brazil), FAPEMIG (Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais) and CNPq (National Council for Scientific and Technological Development). MCPN and ALT are CNPq scholarship recipients.

Sources of Funding:

This study was partly funded by grants from CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasília, Brazil), FAPEMIG (Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais) and CNPq (National Council for Scientific and Technological Development). MCPN and ALT are CNPq scholarship recipients. ALT is funded by the UTHealth Houston Department of Psychiatry.

Disclosures:

The authors declared that no conflict of interest exists

References

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2012;379:953-964
2. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713-722
3. Wood AD, Mannu GS, Clark AB, Tiamkao S, Kongbunkiat K, Bettencourt-Silva JH, et al. Rheumatic mitral valve disease is associated with worse outcomes in stroke: A thailand national database study. *Stroke*. 2016;47:2695-2701
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group a streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;5:685-694
5. Wang D, Liu M, Lin S, Hao Z, Tao W, Chen X, et al. Stroke and rheumatic heart disease: A systematic review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1575-1582
6. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Annals of internal medicine*. 1998;128:885-889
7. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC, Yacoub M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2016;387:1335-1346
8. Nunes MC, Handschumacher MD, Levine RA, Barbosa MM, Carvalho VT, Esteves WA, et al. Role of la shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: Mechanistic insights from 3d echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:453-461
9. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model. *Stroke*. 2016;47:895-900
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236
11. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 aha/acc focused update of the 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159-e1195
13. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:297-309
14. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2015;131:1806-1818
15. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of stroke system. *Stroke*. 2007;38:2979-2984

16. Arsava E, Ballabio E, Benner T, Cole J, Delgado-Martinez M, Dichgans M, et al. The causative classification of stroke system: An international reliability and optimization study. *Neurology*. 2010;75:1277-1284
17. McArdle PF, Kittner SJ, Ay H, Brown RD, Jr., Meschia JF, Rundek T, et al. Agreement between toast and ccs ischemic stroke classification: The ninds sign study. *Neurology*. 2014;83:1653-1660
18. Arsava EM, Helenius J, Avery R, Sorgun MH, Kim GM, Pontes-Neto OM, et al. Assessment of the predictive validity of etiologic stroke classification. *JAMA neurology*. 2017;74:419-426
19. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337:1521-1526
20. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the national institutes of health stroke scale, modified rankin scale and barthel index in brazil: The role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:119-122
21. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463
22. Goldberg YH, Gordon SC, Spevack DM, Gordon GM. Disparities in emptying velocity within the left atrial appendage. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11:290-295
23. Wang D, Liu M, Hao Z, Tao W, Lin S, Zhang S, et al. Features of acute ischemic stroke with rheumatic heart disease in a hospitalized chinese population. *Stroke*. 2012;43:2853-2857
24. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *Eur Heart J*. 2015;36:1115-1122a
25. Negi PC, Mahajan K, Rana V, Sondhi S, Mahajan N, Rathour S, et al. Clinical characteristics, complications, and treatment practices in patients with rhd: 6-year results from hp-rhd registry. *Glob Heart*. 2018;13:267-274 e262
26. Zuhlke L, Karthikeyan G, Engel ME, Rangarajan S, Mackie P, Cupido-Katya Mauff B, et al. Clinical outcomes in 3343 children and adults with rheumatic heart disease from 14 low- and middle-income countries: Two-year follow-up of the global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *Circulation*. 2016;134:1456-1466
27. Gupta A, Bhatia R, Sharma G, Prasad K, Singh MB, Vibha D. Predictors of ischemic stroke in rheumatic heart disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2810-2815
28. Karthikeyan G, Ananthakrishnan R, Devasenapathy N, Narang R, Yadav R, Seth S, et al. Transient, subclinical atrial fibrillation and risk of systemic embolism in patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2014;114:869-874
29. Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. *Stroke*. 1990;21:4-13
30. Diker E ea. Prevalence and predictors of atrial fibrillation in rheumatic valvular heart disease. *Am J Cardiol*. 77:96-98

31. Kim HJ, Cho GY, Kim YJ, Kim HK, Lee SP, Kim HL, et al. Development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral valve disease in sinus rhythm. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:735-742
32. He VY, Condon JR, Ralph AP, Zhao Y, Roberts K, de Dassel JL, et al. Long-term outcomes from acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A data-linkage and survival analysis approach. *Circulation*. 2016;134:222-232
33. Coulshed N EE, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970;32:26-34
34. Golbasi Z, Cicek D, Canbay A, Ucar O, Bayol H, Aydogdu S. Left atrial appendage function in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2002;3:39-43
35. Atalar E, Ozmen F, Haznedaroglu I, Ozer N, Aksoyek S, Ovunc K, et al. Impaired fibrinolytic capacity in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation and nonrheumatic atrial fibrillation. *International journal of hematology*. 2002;76:192-195
36. Yavuz B, Ertugrul DT, Yalcin AA, Kucukazman M, Ata N, Dal K. Increased mean platelet volume in rheumatic mitral stenosis: A possible factor for thromboembolic events. *Journal of cardiology*. 2009;53:204-207
37. Ramsdale DR AN, et al. . Holter monitoring in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *European Heart Journal*. 1987;8:164-170
38. Conradie C SR, Marx JD. <left atrial size- a risk factor for left atrial thrombi in mitral stenosis. *Clin cardiol Clin Cardiol*. 1995;18:518-520
39. Keenan NG, Cuffe C, Cimadevilla C, Brochet E, Lepage L, Detaint D, et al. Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2010;106:1152-1156
40. Manjunath CN, Srinivasa KH, Panneerselvam A, Prabhavathi B, Ravindranath KS, Rangan K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with rheumatic mitral stenosis and sinus rhythm: A transesophageal echocardiographic study. *Echocardiography*. 2011;28:457-460
41. Iung B, Leenhardt A, Extramiana F. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Heart*. 2018;104:1062-1068
42. Russo C, Jin Z, Liu R, Iwata S, Tugcu A, Yoshita M, et al. La volumes and reservoir function are associated with subclinical cerebrovascular disease: The cabl (cardiovascular abnormalities and brain lesions) study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:313-323
43. Akdemir I, Dagdelen S, Yuce M, Davutoglu V, Akcay M, Akdemir N, et al. Silent brain infarction in patients with rheumatic mitral stenosis. *Japanese heart journal*. 2002;43:137-144

Table 1. Classification of stroke population according to clinical, etiologic and functional characteristics

Classification *	Stroke patients (n/%)
Clinical †	
Lacunar infarcts	10 (15)
Partial anterior circulation infarcts	44 (66)
Total anterior circulation infarcts	4 (6)
Posterior circulation infarcts	3 (5)
Lacunar and posterior circulation infarcts	2 (3)
Partial anterior and posterior circulation infarcts	3 (5)
Total	66
Etiologic ‡	
Evident and probable cardioembolism	32 (42)
Possible cardioembolism	27 (36)
Large artery atherosclerosis probable	3 (4)
Small artery occlusion probable	2 (3)
Unclassified	2 (3)
Undetermined causes §	9 (12)
Total	75
Functional (Modified Rankin Scale)	
0 and 1	26 (39)
2 and 3	27 (41)
4 and 5	4 (6)
6	9 (14)
Total	66

* 17 patients were classified as TIA

†Clinical classification of stroke according Oxford Community Stroke Project

‡Etiologic classification of stroke according Causative Classification System

§ In 9 patients, neurological examination was not performed (6 had already died at the time of evaluation and 3 could not be found by phone) and the stroke was classified based on their medical charts.

|| Functional classification of stroke according Modified Rankin Scale

Table 2. Baseline characteristics of the overall RHD patient population according to the presence of stroke

Variables	No stroke (n=423)	Stroke (n=92)	P-value
Clinical data*			
Age (years)	45.6 ± 12.6	48.8 ± 11.6	0.028
Female	357 (84)	81 (88)	0.374
NYHA functional class III/IV	140 (33)	34 (37)	0.368
Hypertension	103 (27)	33 (39)	0.022
Diabetes mellitus	10 (2)	8 (9)	0.003
Atrial fibrillation†	112 (26)	43 (47)	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	116.8 ± 15.4	119.8 ± 18.5	0.120
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.0 ± 10.4	77.3 ± 12.6	0.113
Heart rate (beats/min)	69.8 ± 14.0	71.4 ± 11.5	0.311
Medications			
Anticoagulants ‡ (warfarin)	119 (28)	64 (70)	<0.001
Aspirin	52 (13)	14 (15)	0.469
Beta-blocker	301 (72)	68 (77)	0.474
Diuretics	284 (69)	63 (70)	0.834
ACE inhibitors	73 (18)	28 (31)	0.005
Echocardiographic data			
LVEDd (mm)	48.7 ± 5.8	48.0 ± 6.7	0.285
LVESd (mm)	31.5 ± 5.0	31.7 ± 6.1	0.848
LV ejection fraction (%)	63.3 ± 7.4	61.9 ± 8.0	0.108
LA diameter (mm)	50.1 ± 6.6	50.8 ± 8.3	0.385
LA volume (mL/m ²)	58.7 ± 22.6	65.5 ± 34.9	0.084
Mitral valve area (cm ²)	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.3	0.211
Peak gradient (mmHg)	18.3 ± 7.2	16.2 ± 6.0	0.011
Mean gradient mm Hg	10.1 ± 4.9	8.7 ± 4.3	0.011
SPAP (mm Hg)	45.9 ± 17.7	43.5 ± 16.3	0.306
RV peak velocity (cm/s) §	10.6 ± 2.2	9.5 ± 1.9	<0.001
Spontaneous echo contrast	200 (47)	65 (71)	0.013
LAA emptying velocity (cm/s) #	22.8 ± 9.1	19.9 ± 6.1	0.034

*Data are expressed as the mean value \pm SD or number (percentage) of patients.

† Atrial fibrillation at the time of enrollment into the study.

‡ Anticoagulation therapy at the time of enrollment into the study.

§ RV peak velocity at the tricuspid annulus

|| This variable was available in 265 patients

LAA emptying velocity was obtained in 146 patients

ACE inhibitors = angiotensin-converting-enzyme inhibitor; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; LVEDd = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESd = left ventricular end-systolic diameter; NYHA = New York Heart Association; SPAP = systolic pulmonary artery pressure

Table 3. Factors associated with previous stroke in patients with RHD: univariable and multivariable logistic regression model

Variables *	Unadjusted odds ratio (95% CI)	P value	Adjusted odds ratio (95% CI)	P value
Age (years)	1.020 (1.002-1.039)	0.029
Female	1.361 (0.688-2.693)	0.376
Hypertension	1.759 (1.082-2.860)	0.023
Diabetes mellitus	3.901 (1.494-10.188)	0.005
Previous PMV	1.848 (1.139-2.999)	0.013
Atrial fibrillation	2.437 (1.534-3.872)	<0.001	7.239 (02.899-17.525)	<0.001
Oral anticoagulants	5.782 (3.534-9.458)	<0.001	13.527 (6.766-27.740)	<0.001
LA volume (mL/m ²)	1.009 (1.001-1.017)	0.030
LVEF (%)	0.977 (0.949-1.005)	0.109
MV area (cm ²)	1.423 (0.819-2.473)	0.211
Peak gradient (mmHg)	0.955 (0.921-0.990)	0.012
Mean gradient (mmHg)	0.933 (0.884-0.985)	0.012	0.926 (0.870-0.985)	0.014
Echo score	1.151 (0.986-1.343)	0.074
TR velocity (m/s)	0.670 (0.451-0.996)	0.048
RV velocity† (cm/s)	0.788 (0.703-0.884)	<0.001
Moderate/severe MR	0.869 (0.409-1.843)	0.714
AF and anticoagulants ‡	0.058 (0.019-0.180)	<0.001

* Abbreviations as in Table 2 and Table 3. PMV= percutaneous mitral valvuloplasty. † Peak systolic velocity at the tricuspid annulus ‡ Interaction between AF and anticoagulants

Table 4. Predictors of stroke during the follow-up

Variables *	Univariable			Multivariable		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age	1.062	1.028 – 1.098	<0.001	1.054	1.018-1.093	0.003
NYHA functional class	1.625	1.028 - 2.569	0.038
Atrial fibrillation	3.792	1.650 – 8.712	0.002
Prior stroke	6.943	2.926 - 16.473	<0.001	5.113	2.101-12.445	<0.001
Anticoagulants	3.113	1.345 – 7.205	0.008
Mean gradient (mmHg)	0.892	0.802 – 0.993	0.037
Mitral valve area (cm ²)	1.391	0.540 - 3.5851	0.494
LA volume (mL/m ²)	0.999	0.981 - 1.018	0.999
RA area (cm ²)	1.088	1.006 - 1.178	0.036
MR severity	0.840	0.346 – 2.044	0.701
TR severity	1.380	0.728 – 2.614	0.324

* Abbreviations as in Table 2 and Table 3

Figure legends

Figure 10.

A: Cranial computerized tomography revealing an extensive area of cerebral ischemia comprising both cortical and subcortical regions of the left middle cerebral artery (white arrow).

B: Cranial computerized tomography showing multiple areas of cerebral ischemia affecting both right and left middle cerebral artery territories (white arrows).

C: Transthoracic echocardiography at apical four-chamber view demonstrating thickening of the mitral valve leaflets with severely dilated left atrium associated with atrial fibrillation.

D: Transesophageal echocardiographic image showing dense spontaneous echo contrast (SEC) inside the dilated left atrium.

LA = left atrium; LV = left ventricle; RA = right atrium; RV = right ventricle.

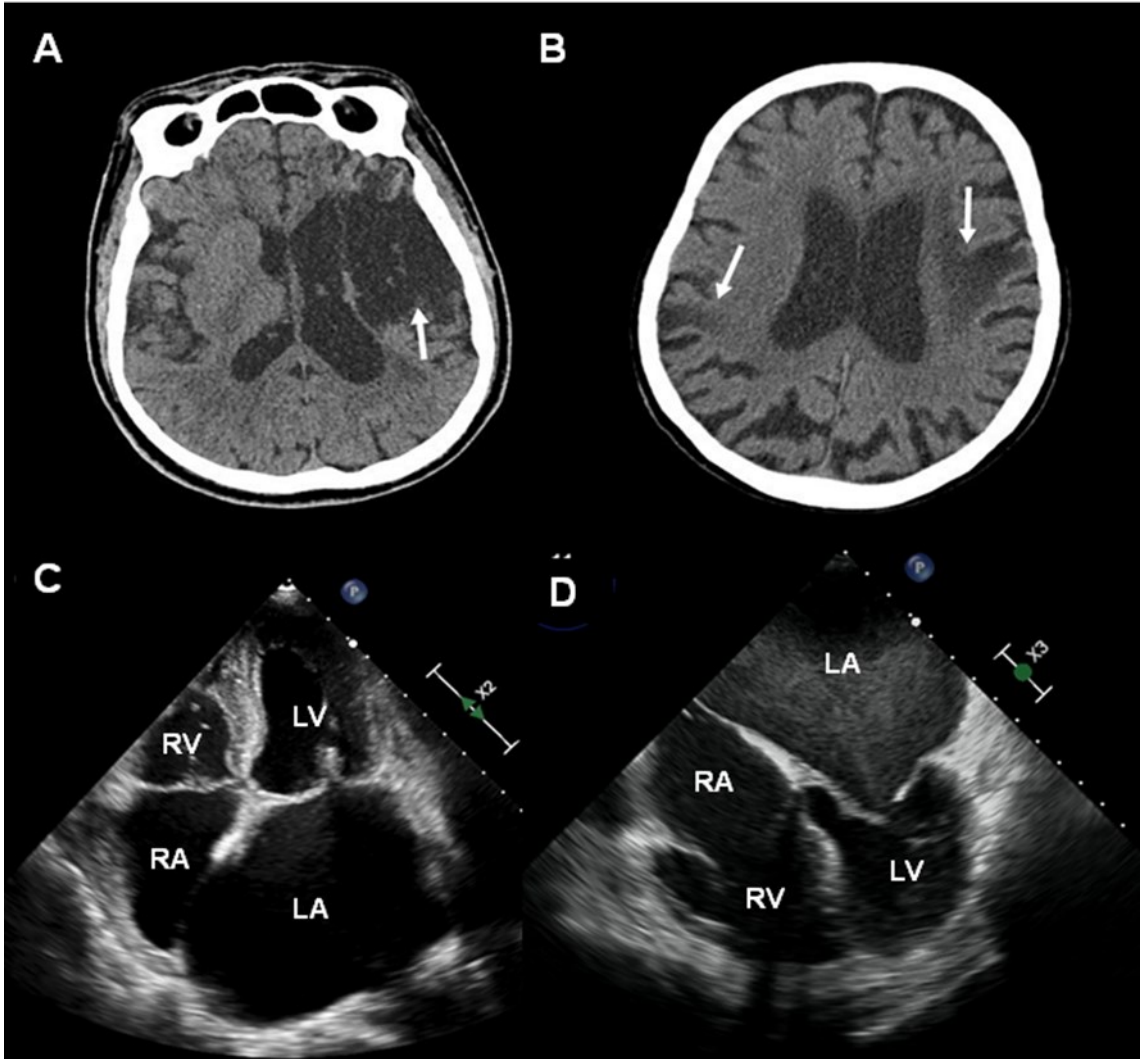
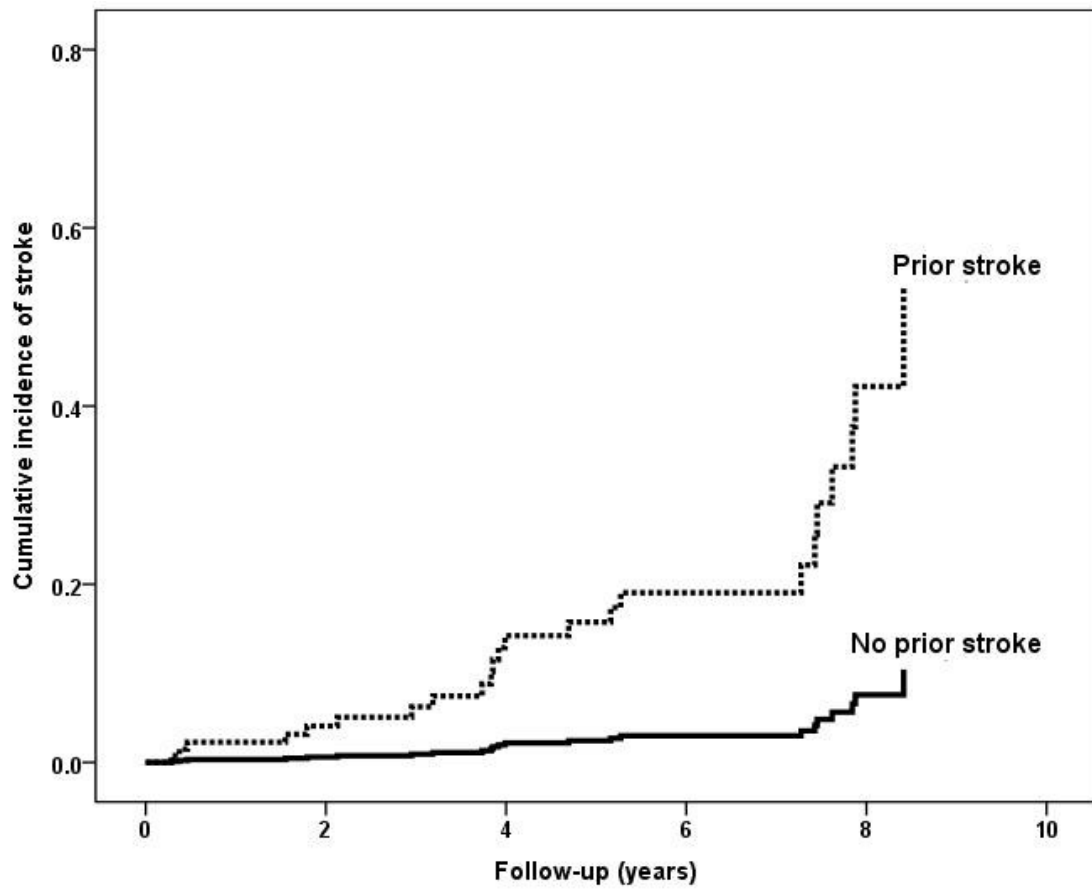


Figure 2: Cumulative incidence of stroke according to the presence of prior stroke at enrollment into the study in patients with rheumatic heart disease.



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O AVCi é uma das complicações mais devastadoras da CRC com altas taxas de morbimortalidade. Os resultados do nosso estudo mostraram que a presença de FA é um importante fator associado ao AVCi, mesmo após ajuste para terapia anticoagulante. Não sabemos se o desenvolvimento de FA aumenta diretamente o risco de AVCi ou se essa arritmia é um marcador de disfunção atrial já estabelecida e com potencial trombogênico. Cerca de 10% dos nossos pacientes apresentaram AVCi em ritmo sinusal, o que torna ainda mais relevante a busca por outros fatores de risco além da FA. Durante o seguimento, os preditores para ocorrência de novo AVCi ou recorrência do AVCi foram a idade e AVCi anterior. Acreditamos que o melhor entendimento dos preditores de AVCi na CRC permitirão identificar pacientes de alto risco para eventos embólicos e orientar estratégias terapêuticas de prevenção dessa complicação.

REFERÊNCIAS

1. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.
2. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2012;379:953-964.
3. Remenyi B, ElGuindy A, Smith SC, Yacoub M, Holmes DR. Valvular aspects of rheumatic heart disease. *The Lancet*. 2016;387:1335-1346.
4. Wang D, Liu M, Lin S, Hao Z, Tao W, Chen X, et al. Stroke and rheumatic heart disease: A systematic review of observational studies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:1575-1582.
5. Conradie C, Schall R, Marx JD. Left atrial size--a risk factor for left atrial thrombi in mitral stenosis. *Clin Cardiol*. 1995;18:518-520.
6. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970;32:26-34.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236.
8. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med*. 2017;377:713-722.
9. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group a streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005;5:685-694.
10. Braga A, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, Mota CCC, Santos CCL, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93 1-18.
11. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in brazil: Trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133:422-433.
12. Beaton A, Aliku T, Dewyer A, Jacobs M, Jiang J, Longenecker CT, et al. Latent rheumatic heart disease: Identifying the children at highest risk of unfavorable outcome. *Circulation*. 2017;136:2233-2244.

13. Nascimento BR, Nunes MC, Lopes EL, Rezende VM, Landay T, Ribeiro AL, et al. Rheumatic heart disease echocardiographic screening: Approaching practical and affordable solutions. *Heart*. 2016;102:658-664.
14. WHO. Executive board, 141st session: Resolutions and decisions, annexes, summary records geneva: World health organization. 2017.
15. Leal M, Passos LSA, Guarconi FV, Aguiar JMS, Silva R, Paula TMN, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: Recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180041
16. Watkins DA, Beaton AZ, Carapetis JR, Karthikeyan G, Mayosi BM, Wyber R, et al. Rheumatic heart disease worldwide: Jacc scientific expert panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1397-1416.
17. Sliwa K, Carrington M, Mayosi BM, Zigiariadis E, Mvungi R, Stewart S. Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban african adults: Insights from the heart of soweto study. *Eur Heart J*. 2010;31:719-727.
18. Chandrashekhar Y, Westaby S, Narula J. Mitral stenosis. *The Lancet*. 2009;374:1271-1283.
19. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, et al. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The global rheumatic heart disease registry (the remedy study). *Eur Heart J*. 2015;36:1115-1122^a.
20. Figueiredo ET, Azevedo L, Rezende ML, Alves CG. Rheumatic fever: A disease without color. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113:345-354.
21. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, et al. Revision of the jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2015;131:1806-1818
22. Remenyi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World heart federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease--an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:297-309.
23. Zuhlke LJ, Beaton A, Engel ME, Hugo-Hamman CT, Karthikeyan G, Katzenellenbogen JM, et al. Group a streptococcus, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: Epidemiology and clinical considerations. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19:15.
24. Nascimento BR, Beaton AZ, Nunes MC, Diamantino AC, Carmo GA, Oliveira KK, et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in brazilian schoolchildren: Data from the provar study. *Int J Cardiol*. 2016;219:439-445.
25. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012;125:3127-3132.

26. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *N Engl J Med*. 2007;357:470-476.
27. Rothenbuhler M, O'Sullivan CJ, Stortecky S, Stefanini GG, Spitzer E, Estill J, et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: A systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *The Lancet. Global health*. 2014;2:e717-726.
28. Steer AC, Carapetis JR, Dale JB, Fraser JD, Good MF, Guilherme L, et al. Status of research and development of vaccines for streptococcus pyogenes. *Vaccine*. 2016;34:2953-2958
29. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002:Cd002227.
30. Webb RH, Grant C, Harnden A. Acute rheumatic fever. *BMJ*. 2015;351:h3443.
31. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014;148:e1-e132.
32. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg*. 2011;76:S85-90.
33. Fuster V, Voute J, Hunn M, Smith SC, Jr. Low priority of cardiovascular and chronic diseases on the global health agenda: A cause for concern. *Circulation*. 2007;116:1966-1970.
34. Lotufo PA. Stroke is still a neglected disease in brazil. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2015;133:457-459.
35. Lotufo PA. Stroke in brazil: A neglected disease. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*. 2005;123:3-4.
36. Gupta A, Bhatia R, Sharma G, Prasad K, Singh MB, Vibha D. Predictors of ischemic stroke in rheumatic heart disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2810-2815.
37. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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;24:35-41.
38. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:688-697.

39. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: The causative classification of stroke system. *Stroke*. 2007;38:2979-2984.
40. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2017;23:111-132.
41. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res*. 2017;120:514-526.
42. Coulshed N EE, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. . *Br Heart J*. 1970;32:26-34.
43. Otto CM BRDvcILP, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. . Braunwald tratado de doenças cardiovasculares. São paulo: Elsevier. 2010: 1713-1733.
44. Nunes MC, Handschumacher MD, Levine RA, Barbosa MM, Carvalho VT, Esteves WA, et al. Role of la shape in predicting embolic cerebrovascular events in mitral stenosis: Mechanistic insights from 3d echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:453-461.
45. Chiang CW, Lo SK, Ko YS, Cheng NJ, Lin PJ, Chang CH. Predictors of systemic embolism in patients with mitral stenosis. A prospective study. *Annals of internal medicine*. 1998;128:885-889.
46. Keenan NG, Cuff C, Cimadevilla C, Brochet E, Lepage L, Detaint D, et al. Usefulness of left atrial volume versus diameter to assess thromboembolic risk in mitral stenosis. *Am J Cardiol*. 2010;106:1152-1156.
47. Manjunath CN, Srinivasa KH, Panneerselvam A, Prabhavathi B, Ravindranath KS, Rangan K, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with rheumatic mitral stenosis and sinus rhythm: A transesophageal echocardiographic study. *Echocardiography*. 2011;28:457-460.
48. Agarwal AK, Venugopalan P. Left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis in sinus rhythm: Relationship to mitral valve and left atrial measurements. *Int J Cardiol*. 2001;77:63-68.
49. Kim HJ, Cho GY, Kim YJ, Kim HK, Lee SP, Kim HL, et al. Development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral valve disease in sinus rhythm. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015;31:735-742.
50. Kaymaz C, Özdemir N, Erentuğ V, Şişmanoğlu M, Yakut C, Özkan M. Location, size, and morphologic characteristics of left atrial thrombi as assessed by transesophageal echocardiography in relation to systemic embolism in patients with rheumatic mitral valve disease. *The American Journal of Cardiology*. 2003;91:765-769.
51. Wanishawad C, Weathers LB, Puavilai W. Mitral regurgitation and left atrial thrombus in rheumatic mitral valve disease. A clinicopathologic study. *Chest*. 1995;108:677-681.

52. Casacalang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1-11.
53. Sharma S, Sharma G, Hote M, Devagourou V, Kesari V, Arava S, et al. Light and electron microscopic features of surgically excised left atrial appendage in rheumatic heart disease patients with atrial fibrillation and sinus rhythm. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23:319-326.
54. He VY, Condon JR, Ralph AP, Zhao Y, Roberts K, de Dassel JL, et al. Long-term outcomes from acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: A data-linkage and survival analysis approach. *Circulation.* 2016;134:222-232.
55. Hu CL, Jiang H, Tang QZ, Zhang QH, Chen JB, Huang CX, et al. Comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation after percutaneous mitral balloon valvotomy: A randomised controlled study. *Heart.* 2006;92:1096-1101.
56. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med.* 2012;366:120-129.
57. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Annals of internal medicine.* 1995;123:817-822.
58. Srimannarayana J, Varma RS, Satheesh S, Anilkumar R, Balachander J. Prevalence of left atrial thrombus in rheumatic mitral stenosis with atrial fibrillation and its response to anticoagulation: A transesophageal echocardiographic study. *Indian heart journal.* 2003;55:358-361.
59. Al-Saady NM, Obel OA, Camm AJ. Left atrial appendage: Structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999;82:547-554.
60. Ozer N, Tokgozoglul, Ovunc K, Kabakci G, Aksoyek S, Aytemir K, et al. Left atrial appendage function in patients with cardioembolic stroke in sinus rhythm and atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:661-665.
61. Golbasi Z, Cicek D, Canbay A, Ucar O, Bayol H, Aydogdu S. Left atrial appendage function in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology.* 2002;3:39-43.
62. Bernstein NE, Demopoulos LA, Tunick PA, Rosenzweig BP, Kronzon I. Correlates of spontaneous echo contrast in patients with mitral stenosis and normal sinus rhythm. *American heart journal.* 1994;128:287-292.
63. Belen E, Ozal E, Pusuroglu H. Association of the cha2ds2-vasc score with left atrial spontaneous echo contrast: A cross-sectional study of patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Heart Vessels.* 2016;31:1537-1543.

64. Daniel WG, Nellessen U, Schroder E, Nonnast-Daniel B, Bednarski P, Nikutta P, et al. Left atrial spontaneous echo contrast in mitral valve disease: An indicator for an increased thromboembolic risk. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:1204-1211.
65. de Belder MA, Lovat LB, Tourikis L, Leech G, Camm A. Left atrial spontaneous contrast echoes--markers of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 1993;14:326-335.
66. Vigna C, de Rito V, Criconia GM, Russo A, Testa M, Fanelli R, et al. Left atrial thrombus and spontaneous echo-contrast in nonanticoagulated mitral stenosis. A transesophageal echocardiographic study. *Chest*. 1993;103:348-352.
67. Shriki J, Talkin B, Thomas IC, Farvid A, Colletti PM. Delayed gadolinium enhancement in the atrial wall: A novel finding in 3 patients with rheumatic heart disease. *Texas Heart Institute journal*. 2011;38:56-60.
68. Choi EY, Yoon SJ, Lim SH, Choi BW, Ha JW, Shin DH, et al. Detection of myocardial involvement of rheumatic heart disease with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2006;113:e36-38.
69. Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H, et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:107-112.
70. Peverill RE, Harper RW, Gelman J, Gan TE, Harris G, Smolich JJ. Determinants of increased regional left atrial coagulation activity in patients with mitral stenosis. *Circulation*. 1996;94:331-339.
71. Topaloglu S, Boyaci A, Ayaz S, Yilmaz S, Yanik O, Ozdemir O, et al. Coagulation, fibrinolytic system activation and endothelial dysfunction in patients with mitral stenosis and sinus rhythm. *Angiology*. 2007;58:85-91.
72. Yavuz B, Ertugrul DT, Yalcin AA, Kucukazman M, Ata N, Dal K. Increased mean platelet volume in rheumatic mitral stenosis: A possible factor for thromboembolic events. *Journal of cardiology*. 2009;53:204-207.
73. Atalar E, Ozmen F, Haznedaroglu I, Ozer N, Aksoyek S, Ovunc K, et al. Impaired fibrinolytic capacity in rheumatic mitral stenosis with or without atrial fibrillation and nonrheumatic atrial fibrillation. *International journal of hematology*. 2002;76:192-195.
74. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, Commerford P, Avezum A, Pais P, et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: The re-ly atrial fibrillation registry. *Circulation*. 2014;129:1568-1576.
75. Karthikeyan G, Ananthakrishnan R, Devasenapathy N, Narang R, Yadav R, Seth S, et al. Transient, subclinical atrial fibrillation and risk of systemic embolism in patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 2014;114:869-874.

76. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, et al. 2017 aha/acc focused update of the 2014 aha/acc guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159-e1195.
77. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 esc/eacts guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.
78. Inoue K, Owaki T, Nakamura T, Kitamura F, Miyamoto N. Clinical application of transvenous mitral commissurotomy by a new balloon catheter. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1984;87:394-402.
79. Adavane S, Santhosh S, Karthikeyan S, Balachander J, Rajagopal S, Gobu P, et al. Decrease in left atrium volume after successful balloon mitral valvuloplasty: An echocardiographic and hemodynamic study. *Echocardiography*. 2011;28:154-160.
80. Vieira ML, Silva MC, Wagner CR, Dallan LA, Kajita LJ, Oliveira WA, et al. Left atrium reverse remodeling in patients with mitral valve stenosis after percutaneous valvuloplasty: A 2- and 3-dimensional echocardiographic study. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*. 2013;66:17-23.
81. Kang DH, Lee CH, Kim DH, Yun SC, Song JM, Lee CW, et al. Early percutaneous mitral commissurotomy vs. Conventional management in asymptomatic moderate mitral stenosis. *Eur Heart J*. 2012;33:1511-1517.
82. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet (London, England)*. 1991;337:1521-1526.
83. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Menezes DF, Mariano DC, et al. Validation of the national institutes of health stroke scale, modified rankin scale and barthel index in brazil: The role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:119-122.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Introdução

Seu médico já lhe informou sobre a pesquisa que estamos realizando para avaliar a presença de acidente vascular cerebral (AVC) e/ou outras doenças neurológicas e psiquiátricas e seus determinantes em pacientes que têm cardiopatia reumática.

Você tem a condição conhecida como cardiopatia reumática e está sendo convidado a participar do estudo que visa identificar a presença de doenças neurológicas (incluindo o AVC) e doenças psiquiátricas, além de investigar suas causas. Nós convidaremos todos os pacientes acompanhados no ambulatório de cardiologia que sabidamente têm cardiopatia reumática e possam ter estas outras condições de saúde. Se concordar em participar, você será convidado a ser avaliado por neurologista que fará uma série de testes para verificar se você tem algumas destas doenças.

Título do Projeto de Pesquisa:

“CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, COMORBIDADES E SEUS DETERMINANTES”

Descrição do Projeto de Pesquisa

A cardiopatia reumática crônica é uma doença cardíaca que ocorre em pacientes com febre reumática. A febre reumática ocorre devido complicações de infecções de garganta causadas por uma bactéria conhecida como estreptococos. Além da cardiopatia reumática, a febre reumática pode causar inflamação nas articulações (joelhos, por exemplo), lesões de pele e problemas neurológicos.

A cardiopatia reumática é caracterizada principalmente pelo acometimento inflamatório das valvas cardíacas. Esta inflamação das valvas cardíacas pode mudar a sua estrutura e funcionamento, levando a uma série de complicações de saúde, incluindo o AVC. A doença valvar pode predispor a formação de trombos dentro do coração, que pode se desprender e se ser levado junto com a circulação do sangue para alguma pequena artéria que irriga o cérebro e obstruí-la. A falha na circulação cerebral, leva a uma isquemia e morte de neurônios, o que caracteriza o AVC (“derrame”).

Apesar de sabermos da relação do AVC com a cardiopatia reumática, ainda não sabemos com certeza quais são os fatores presentes no coração que levam a formar os trombos e

causar o AVC. Neste estudo, pretendemos verificar quais alterações presentes no coração que podem causar o AVC.

Além do AVC, outras doenças neurológicas podem ocorrer na cardiopatia reumática. Assim como a febre reumática pode levar a inflamação no coração, ela também pode levar a inflamação de algumas estruturas do cérebro.

Em crianças e adolescentes sabemos que a febre reumática pode levar a uma doença chamada coreia de Sydenham (caracterizadas por movimentos contínuos e involuntários), tiques (“manias” de fazer movimentos repetitivos), sintomas de dificuldades de atenção e raciocínio, além de sintomas de ansiedade, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (a pessoa tem ideias repetidas de limpar, organizar, conferir, dentre outros e necessidade de fazê-los para não ficar ansioso).

Na cardiopatia reumática crônica percebemos a presença destes problemas neurológicos em alguns adultos, assim como nas crianças e adolescentes, porém mais discretos. Por isso, podem não ser valorizados no dia-a-dia pelos médicos. Além disso, também não sabemos quais são os motivos que fazem com que essas doenças e sintomas neurológicos e psiquiátricos fiquem persistentes até os pacientes atingirem a idade adulta.

Objetivo

Nossa intenção com esse estudo é:

- 1) estudar presença do AVC e as causas que podem levar ao aumento do número de casos de AVC na cardiopatia reumática e
- 2) verificar a presença das demais doenças neurológicas e psiquiátricas nos pacientes com cardiopatia reumática e tentar entender quais são os motivos de persistirem mesmo após atingirem a idade adulta.

Procedimentos

Para a execução desta pesquisa você será avaliado por neurologista treinado para detectar o AVC e os demais problemas neurológicos e psiquiátricos. Ele fará perguntas sobre sua saúde, fará alguns testes de memória e fará exame físico. Adicionalmente avaliaremos exames complementares, tais como tomografia ou ressonância de crânio. Todos os dados serão registrados em formulário próprio.

Riscos e desconfortos

Nós avaliaremos somente os exames que rotineiramente são realizados no AVC e para as demais doenças neurológicas e psiquiátricas. Provavelmente vocês já os possui quando passou pela consulta no ambulatório de cardiopatia reumática ou por algum neurologista. Deveremos apenas analisa-los. Portanto, a pesquisa não trará nenhum risco ou desconforto para você.

Benefícios

No caso de diagnosticarmos AVC e definir suas causas, verificaremos a necessidade de ajuste nas medicações em que você faz uso para melhorar a prevenção de novos eventos. Poderemos encaminhar você para acompanhamento contínuo com neurologista, fisioterapeuta, fonoaudiólogo e demais profissionais para reabilitação.

No caso de diagnóstico de demais doenças neurológicas e psiquiátricas, você será encaminhado para acompanhamento especializado.

Além disso, com este estudo você estará ajudando a descoberta de novos conhecimentos médicos, que poderão no futuro resultar na prevenção de um número grande de AVCs (derrames) no Brasil (e em todas as regiões onde a cardiopatia reumática é comum).

Participação voluntária

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você pode desistir de participar a qualquer momento. Como estamos fazendo apenas um convite, caso você não queira participar ou resolva retirar-se do estudo, isto não trará prejuízo à continuação de seu cuidado e tratamento.

Você pode perguntar aos investigadores qualquer questão relacionada ao estudo. Os pesquisadores se comprometem a proporcionar-lhe informações quando necessário.

Confidencialidade

Toda informação obtida sobre você será mantida em poder do pesquisador principal. Apenas pessoas envolvidas neste estudo terão acesso a estas informações. Dados de identificação pessoal serão removidos das fichas, relativas ao estudo, e guardadas em arquivo separado. Todo o esforço será feito no sentido de manter a confidencialidade das informações.

Este termo de consentimento será obtido pelo pesquisador, Dr. Luiz Paulo Bastos Vasconcelos e permanecerá em seu poder até o final da pesquisa.

Contato com o pesquisador

Pode ser feito pelo telefone 34099438 (Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG) com o pesquisador principal (Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes). Também poderá ser feito o contato com o Comitê de Ética e Pesquisa Humana, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, CEP: 31.270-901 – BH-MG, Telefax (31) 34094592-email: coep@prpq.ufmg.br

Consentimento

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida o contrário. Confirmo que recebi uma segunda via desse documento.

Belo Horizonte, _____ de _____ de ____ - ____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. do pesquisador: _____

Ass. Da testemunha: _____

APENDICE B- Protocolos de avaliação

AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA

Nome:						
Data de inclusão no estudo:			Número no estudo:			
Endereço:						
Cidade:			Outros telefones:			
Telefone fixo:			Telefone cel:			
Nascimento:		Idade:	1- Feminino ()	2- Masculino ()		
Raça:	1- Branco ()	2- Negro ()	3- Pardo ()	3- Asiático ()	4- Outras ()	
Escolaridade (em anos completos):		Ocupação:		Fonte de renda:		
				Situação Previdenciária:		
Peso (Kg):		Altura (cm):		Superfície corporal (m ²):		

História Clínica:

CF NYHA:	1- Classe I ()	2- Classe II ()	3- Classe III ()	4- Classe IV ()			
Hemoptise:	1- Sim ()		0- Não ()				
Precordialgia:	1- Sim ()		0- Não ()				
Disfunção VD:	1- Sim ()		0- Não ()				
Eventos embólicos:	0- Não ()	1- Pulmon. ()	2- AIT ()	3- AVC ()	4- Sistêmica ()	5- Outros ()	
Data do evento:	Recorrência:		0- Sim ()		1- Não ()		
Plastia percutânea prévia:	0- Não ()	1- Uma ()	2- Duas ou mais ()		Data último procedimento:		
Plastia aberta prévia:	0- Não ()	1- Uma ()	2- Duas ou mais ()		Data último procedimento:		
Co-morbidades:	0- Não ()	1- HAS ()	2- DM ()	3- DCC ()	4- Outras () Quais:		
Episódios prévios de FA paroxística:	1- Sim ()		0- Não ()				
Medicações atuais:	IECA:		1- Sim ()		0- Não ()		
	Diuréticos:		1- Sim ()		0- Não ()		
	Beta-bloqueadores:		1- Sim ()		0- Não ()		
	Digitálicos:		1- Sim ()		0- Não ()		
	BRA:		1- Sim ()		0- Não ()		
	Espironolactona:		1- Sim ()		0- Não ()		
	Anticoagulantes	0- Não ()	1- varfarina ()	2- dabigatran ()	3- rivaroxa ban ()	4- apixaban ()	5 – outros ()
	Bloqueador canal de Ca:	1- Sim ()		0- Não ()			
	Inibidor plaquetário:	0- Não ()	1- AAS ()	2- clopidogrel ()	3- outros ()		
	Penicilina benzatina:	1- Sim ()			0- Não ()		
	Corticóides:	1- Sim ()			0- Não ()		
	Anti-inflamatórios:	1- Sim ()			0- Não ()		
	Triptanos:	1- Sim ()			0- Não ()		

	Analgésicos Simples:	1- Sim ()				0- Não ()			
	Estatinas:	0- Não ()	1- sinvastatina ()	2- atorvastatina ()	3- rosuvastatina ()	4- outras ()			
	Anticonvulsivantes:	0- Não ()	1- carbamazepina ()	2- fenobarbital ()	3- fenitoína ()	4- valproato ()	5- outros ()		
	Antidepressivos:	0- Não ()	1- fluoxetina ()	2- amitriptilina ()	3- citalopram ()	4- sertralina ()	5- outros ()		
	Neurolépticos:	0- Não ()	1- haloperidol ()	2- clorpromazina ()	3- risperidona ()	4- quetiapina ()	5- outros ()		
	Outros:	1- Sim ()				0- Não ()			
Profilaxia secundária (penicilina benzatina):		1- Sim ()	0- Não ()		Data início:				
					Por quanto tempo:				
					Qual intervalo:				
Amigdalites de repetição:		1- Sim ()	0- Não ()						
F. reumática em irmãos:		1- Sim ()	0- Não ()						
Data do diagnóstico da doença reumática:			Idade:			Data:			
Data do diagnóstico do acometimento cardíaco:			Idade:			Data:			
Manifestações da febre reumática:	0- Não ()	1- Cardite ()	2- Artrite ()	3- Coreia ()	4- Eritema marginatum ()	5- Nódulos subcutâneos ()	6- Duas ou mais () Quais:		
Comentários:									

Exame físico cardiovascular:

FC (bpm):	Pulso arterial regular: 1- Sim () 0- Não ()
PAS (mmHg):	PAD (mmHg):

Eletrocardiograma:

Data:			
Ritmo:	1- Sinusal ()	2- Fibrilação atrial ()	3- Outros ()

Holter de 24h:

Realizado: 1- Sim () 0- Não ()			
Data:			
Ritmo:	1- Sinusal ()	2- Fibrilação atrial ()	3- FA paroxística ()

Dados Ecocardiográficos:

Diâmetro VD (mm)	AVM planimetria (cm ²)
AO (mm)	AVM PHT (cm ²)
AE Antero-Posterior Eixo longo (mm):	Mobilidade folhetos (1-4)
AE latero-lateral 4 câmaras (mm):	Espessamento folhetos (1-4)
AE latero-lateral 2 câmaras (mm):	Aparato subvalvar (1-4)
AAE V1:	Calcificação (1-4)
AAE V2:	Gradiente máx. mitral (mmHg)
Contraste atrial espontâneo:	Gradiente méd. mitral (mmHg)
Rampa de inclinação da onda E(cm/s ²)	TVI VM (cm)

Volume AE (ml)		AVA Bernoulli (cm ²)	
Volume AE ind. (ml/m ²)		Gradiente máx. aórtico (mmHg)	
dVSVE (mm)		Gradiente méd. aórtico (mmHg)	
DdVE (mm)		TVI VAo (cm)	
DsVE (mm)		TVI VSVE (cm)	
SIV (mm)		Reg. aórtica PHT (ms)	
PP (mm)		Reg. tricúspide (m/s)	
FEVE (%)		VCI repouso (mm)	
FEVE Simpson (%)		VCI inspiração (mm)	
AD área (cm ²)		Varição: 1- < 50% () 2- > 50% ()	
AD volume ind. (ml/m ²)		PAD estimada (mmHg)	
VD área frac. diást. (cm ²)		Gradiente máx. tricúspide (mmHg)	
VD área frac. sist. (cm ²)		Gradiente méd. tricúspide (mmHg)	
VD Doppler Tec. e' (cm/s)			
VD Doppler Tec. a' (cm/s)			
VD Doppler Tec. S (cm/s)			
TAPSE (mm)			
Índice Tei: A: B:			
Função VD:	1- Normal ()	2- Leve ()	3- Moderada () 4- Grave ()
Acometimento reumático:	1- VM ()	2- VM e VAo ()	3- VM, VAo, VT () 4- VM e VT ()
Regurgitação mitral:	0- Não ()	1- Leve ()	2- Moderada () 3- Grave ()
Regurgitação tricúspide:	0- Não ()	1- Leve ()	2- Moderada () 3- Grave ()
Regurgitação tricúspide:	1- Reumática ()		2- Funcional ()
Regurgitação aórtica:	0- Não ()	1- Leve ()	2- Moderada () 3- Grave ()
Lesão predominante:	1- EM ()	2- IM ()	3- DLM bal. () 4- EAo () 5- IAo () 6- DLAo bal. ()

AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA

Histórico de manifestações neurológicas

Eventos embólicos no SNC:	1- AIT ()	2- AVC ()	
Data do evento:	Recorrência:	1- Sim () 0- Não ()	
Déficits Neurológicos relacionados ao AVE ou AIT:	1- Manifestações cognitivas:		
	a) Sonolência ou estupor	1- Sim ()	0- Não ()
	b) Desorientação tempo/espaço ()	1- Sim ()	0- Não ()
	c) Afasia de expressão ()	1- Sim ()	0- Não ()
	d) Afasia receptiva ()	1- Sim ()	0- Não ()
	e) Dificuldades de memória ()	1- Sim ()	0- Não ()
	f) Dificuldades de executar tarefas ()	1- Sim ()	0- Não ()
	g) Outras ()	1- Sim () Qual:	0- Não ()
	2- Acometimento de nervos cranianos	1- Sim () Qual:	0- Não ()
	3- Hemiparesia/hemiplegia	1- Sim () Qual lado:	0- Não ()
4- Percepção de desequilíbrio e/ou instabilidade postural	1- Sim () Quais:	0- Não ()	

	5- Percepção de dificuldades na coordenação dos movimentos	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	6- Percepção de movimentos involuntários	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	7- Percepção de alentecimento dos movimentos	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	10- Alterações da marcha	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	11- Alterações Sensitivas	1- Sim () Comentário:	0- Não ()

Manifestações neurológicas nos pacientes SEM AVE ou AIT	1- Coreia Você já observou movimentos involuntários em membros, tronco, pescoço ou na face?	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	2- Tiques a) Você já observou movimentos repetitivos característicos, impossíveis de serem inibidos por sua vontade, em alguma parte do corpo? b) Além dos movimentos característicos, você tem dificuldades de inibir o desejo de fazer sons repetitivos com a voz ou falar palavões, por exemplo?	1- Sim () Comentário:	0- Não ()
	3- Sintomas Obsessivos Compulsivos a) Você apresenta idéias recorrentes a respeito de limpeza, assepsia, conferência ou preocupações com algo específico no qual vc mesmo acha exagerado mas não consegue inibir? b) Você geralmente você pratica algumas ações	1- Sim () Comentário:	0- Não ()

	repetitivas para aliviar a tensão destas idéias, tais como: lavar as mãos ou confeit as portas?		
4- Sintomas Depressivos	1- Sim () Comentário:	0- Não ()	
a) No último mês, você sentiu-se muitas vezes triste, deprimido ou sem esperança?			
b) No último mês você sentiu pouco interesse ou prazer na realização de atividades que normalmente gostava de fazer?			
5- Sintomas de Ansiedade	1- Sim () Comentário:	0- Não ()	
a) Você tem preocupações excessivas e pensamentos intrusivos?			
b) Você tem sofrido ou tendo dificuldades no dia a dia devido suas preocupações?			
4 – Crises epilépticas	1- Sim () Comentário:	0- Não ()	
Você já apresentou perda da consciência ou crises de convulsão?			
5- Cefaleia	1- Sim () Comentário:	0- Não ()	
Você apresenta crises de dor de cabeça limitantes e de forte intensidade?			
6- Migrânea	1- Sim () Comentário:	0- Não ()	
Observar critérios de Migrânea segundo ICHD – 3 beta			
7- Queixas cognitivas	1- Sim () Comentário:	0- Não ()	
Você apresenta dificuldades de se concentrar, dificuldades de memória, alguma dificuldade de raciocinar ou realizar suas atividades cotidianas?			

Presença de algum critério de exclusão (projeto AVC):

CRITÉRIO	1- SIM	0- NÃO
Outra Cardiopatia que não a reumática	()	()
Manipulação Valvar Cirúrgica	()	()
AVC hemorrágico secundário a HSA	()	()
Outras causas conhecidas (específicas) de AVCi	()	()

Presença de algum critério de exclusão (projeto manifestações neuropsiquiátricas):

CRITÉRIO	1- SIM	0- NÃO	
Outra Cardiopatia que não a reumática	()	()	

Exame neurológico:

Função Avaliada			Observações:
Mini-Mental	___ / 30		
Nervos Cranianos	1- Oftálmico	D() E ()	
	2- Ótico	D() E ()	
	3- Oculomotor	D() E ()	
	4- Troclear	D() E ()	
	5- Trigêmio	D() E ()	
	6- Abducente	D() E ()	
	7- Facial	D() E ()	
	8- Vestibulo-coclear	D() E ()	
	9- Glossofaríngeo	D() E ()	
	10- Vago	D() E ()	
	11- Acessório	D() E ()	
	12- Hipoglosso	D() E ()	
Aspectos Cognitivos	1- Afasia de expressão	1- Sim() 0- Não()	
	2- Afasia receptiva	1- Sim() 0- Não()	
	3- Apraxia ideomotora	1- Sim() 0- Não()	
	4- Agnosia	1- Sim() 0- Não()	
	5- Negligência motora	D() E ()	
	6- Negligência sensitiva (heminégligência)	D() E ()	
Motricidade	1- Hemiparesia proporcionada	D() E ()	
	2- Hemiparesia predomínio crural	D() E ()	
	3- Hemiparesia predomínio braquial	D() E ()	
	4- Hemiplegia	D() E ()	
	5- Monoplegia MMSS	D() E ()	
	6- Monoplegia MMSS	D() E ()	
Sensibilidade	1- Hipoestesia tátil, térmica ou dolorosa	D() E ()	
	2- Hiperestesia tátil, térmica ou dolorosa	D() E ()	
	3- Alteração de sensibilidade profunda (tato epicrítico, vibração e propriocepção)	D() E ()	

Manifestações Extrapiramidais	1- Coréia	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	2- Parkinsonismo	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	3- Distonia	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	4- Mioclonia	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
	5 - Tremor	D() E () Segmentar () Generalizada ()	
Sinais cerebelares	1- Ataxia axial	1- Sim() 0- Não()	
	2- Ataxia apendicular	1- Sim() 0- Não()	
Marcha	1- Marcha hemiparética	D() E ()	
	2- Marcha atáxica espinhal (sensitiva)	1- Sim() 0- Não()	
	3- Marcha atáxica cerebelar	1- Sim() 0- Não()	
	4- Marcha parkinsoniana	1- Sim() 0- Não()	
	5 - Marcha de pequenos passos	1- Sim() 0- Não()	

Dados doppler de carótidas e vertebrais:

Data:		
Artéria	Grau de Obstrução do fluxo	Sinais de Placa Complicada
A. carótida comum D		1- Sim() 0- Não()
A. carótida interna D		1- Sim() 0- Não()
Bulbo carotídeo D		1- Sim() 0- Não()
A. carótida comum E		1- Sim() 0- Não()
A. carótida interna E		1- Sim() 0- Não()
Bulbo carotídeo E		1- Sim() 0- Não()
A. vertebral D		1- Sim() 0- Não()
A. Vertebral E		1- Sim() 0- Não()

Dados ressonância magnética de crânio:

Data:		
Local anatômico da Lesão		Comentários
Totalidade de Circulação Anterior D	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACA D	1- Sim() 0- Não()	
Território total de ACM D	1- Sim() 0- Não()	

Capsula interna D	1- Sim() 0- Não()	
Corora radiada D	1- Sim() 0- Não()	
Núcleos da base D	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACP D	1- Sim() 0- Não()	
Totalidade de Circulação Anterior E	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACA E	1- Sim() 0- Não()	
Território total de ACM E	1- Sim() 0- Não()	
Capsula interna E	1- Sim() 0- Não()	
Corora radiada E	1- Sim() 0- Não()	
Núcleos da base E	1- Sim() 0- Não()	
Território de ACP E	1- Sim() 0- Não()	
Vermis Cerebelar	1- Sim() 0- Não()	
Hemisferio cerebelar D	1- Sim() 0- Não()	
Hemisfério cerebelar E	1- Sim() 0- Não()	
Mesencéfalo	1- Sim() 0- Não()	
Ponte	1- Sim() 0- Não()	
Bulbo	1- Sim() 0- Não()	

Tomografia computadorizada de crânio (escore de aspects):

Data:		
Escore de ASPECTS	Grau de Obstrução do fluxo	Comentários
≤ 7	1- Sim () 0- Não ()	Escore numérico:
≥ 7	1- Sim () 0- Não ()	Escore numérico

Diagnóstico:

Cardiógico:
Neurológico: - Topográfico: - Sindrômico: - Etiológico:
Diagnóstico Psiquiátrico:

Classificação:

1- Classificação de Bamford

Síndrome Vascular	Presença	Comentários
Infartos Lacunares (LACI)	1- Sim() 0- Não()	
Infartos totais da Circulação Anterior (TACI)	1- Sim() 0- Não()	
Infartos Parciais da Circulação Anterior (LACI)	1- Sim() 0- Não()	
Infartos da Circulação Posterior (POCI)	1- Sim() 0- Não()	

2- Classificação TOAST/CCS

Etiologia	Presença	Dados Complementares
Aterosclerose de Grandes Vasos	1- Sim() 0- Não()	Trombótico () Embólico ()
Evento Cardioembólico	1- Sim() 0- Não()	Causa emboligênica:
Oclusão de Pequenos Vasos	1- Sim() 0- Não()	
Determinado por outras causas específicas	1- Sim() 0- Não()	Descrever causa:
Etiologia indeterminada	1- Sim() 0- Não()	2 ou mais causas identificadas () Avaliação negativa () Avaliação Incompleta ()

3- Escala de Rankin Modificada

Score	Classificação	Descrição	Assinalar Score adequado
0	Assintomático	Regressão dos sintomas	
1	Sintomas sem incapacidade	Capaz de realizar suas tarefas e todas atividades habituais prévias	
2	Incapacidade leve	Incapaz de realizar todas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda	
3	Incapacidade moderada	Requer ajuda para suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa	
4	Incapacidade moderada a grave	Incapacidade de andar sem ajuda, incapacidade de realizar suas atividades sem ajuda	
5	Incapacidade grave	Limitado à cama, incontinência, requer cuidados de enfermeiros e atenção constante	
6	Óbito	-	

PROTOCOLO DE SEGUIMENTO

Nome:		Data:
Rua:		Cidade:
Telefones:	Fixo:	Contato:
Médico assistente		

EXAME CLÍNICO

Classe Funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV	
Piora da Classe func.	1-Não ()		2- Sim ()		
Eventos embólicos	1 – () Não	2- () AIT	3 - AVC ()	4 – Sistêmico ()	
Data do evento					
Recorrência do evento	1-Não ()	2- Sim ()	Data		
Internação por ICC	1-Não ()	2- Sim ()	Data		
Cirurgia troca valvar	1-Não ()	2- Sim ()	Data		
Hospital onde operou					
Plastia valvar mitral	1-Não ()	2- Sim ()	Data		
Hospital					
Fibrilação atrial	1-Não ()	2- Parox ()	3- Recente ()	4- Crônica ()	
Morte	1-Não ()	2- Sim ()	Data		
Mecanismo da morte					
Data do último Eco HC	Data:				
Comentários					

APÊNDICE C – Parecer Ético

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA: MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, COMORBIDADES E SEUS DETERMINANTES

Pesquisador: Maria do Carmo Pereira Nunes

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19822819.2.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.586.751

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de coorte contemporâneo que visa avaliar a prevalência e incidência de complicações neurológicas e psiquiátricas em sujeitos com diagnóstico de cardiopatia reumática crônica. Os autores relatam que transtornos neuropsiquiátricos vem sendo descritos nessa população, todavia ainda não se conhece a real incidência desses transtornos e seus fatores determinantes. O estudo será realizado no ambulatório de Cardiopatia Reumática do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da UFMG. Serão incluídos sujeitos maiores de 18 anos e com diagnóstico confirmado de cardiopatia reumática e que apresentem acometimento da valva mitral isolada ou associada a outras lesões valvares. Os sujeitos que apresentarem cardiopatia de etiologia reumática não comprovada, acidente vascular cerebral prévio de origem cardioembólica não reumática, hemorragia subaracnóide com comprometimento de sistema nervoso central prévio, diagnóstico de coreia de outra etiologia que não reumática. Serão incluídos 257 sujeitos (não ha cálculo de amostra descrito). O estudo será um estudo observacional com avaliação basal realizada através de entrevista estruturada realizada por neurologista. O acompanhamento dos pacientes será feito através do acompanhamento do prontuário com preenchimento de um instrumento padronizado e validado de acompanhamento. Serão anotados exames e diagnósticos dos pacientes. Não há descrição de quanto tempo durará o seguimento dos participantes.

Continuação do Parecer: 3.586.751

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos do estudo são estudar presença do AVC e as causas que podem levar ao aumento do número de casos de AVC na cardiopatia reumática e verificar a presença das demais doenças neurológicas e psiquiátricas nos pacientes com cardiopatia reumática e tentar entender quais são os motivos de persistirem mesmo após atingirem a idade adulta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios do projeto estão bem descritos no TCLE. Por trata-se de um estudo observacional os riscos são reduzidos. A avaliação neurológica costuma ser longa e pode gerar cansaço nos participantes. Esta situação está explicada no TCLE.

A avaliação neurológica dos participantes possibilitará o diagnóstico de situações clínicas previamente não identificadas ou a elucidação de situações clínicas de diagnóstico duvidoso. Nestes casos, será realizado o encaminhamento do participante do estudo para o adequado manejo clínico e elaboração de melhor estratégia preventiva.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa relevante que tem o potencial de acrescentar informações novas e relevantes ao conhecimento atual sobre a febre reumática. Ademais, o estudo tem um benefício direto e relevante aos seus participantes. Os pesquisadores ofereceram manejo e encaminhamento das patologias encontradas na avaliação dos participantes.

O projeto será realizado apenas na UFMG seu mérito foi avaliado pela câmara departamental tendo o estudo sido aprovado pelo parecer CLM-036-19.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O estudo apresenta os seguintes termos:

Mencionar se os termos estão adequados.

- 1) Folha de rosto preenchida e assinada.
- 2) Aprovação da Câmara Departamental (parecer CLM-036-19)
- 4) Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa com aprovação do projeto.
- 5) Instrumentos de coleta de dados descritos no projeto completo
- 6) Projeto completo
- 7) TCLE – o TCLE deve deixar claro o tempo de duração do estudo para o participante; entretanto na área contato com o pesquisador deve ficar claro que o contato sobre as dúvidas referentes ao

Continuação do Parecer: 3.586.751

projeto devem ser esclarecidas com o pesquisador e as dúvidas éticas devem ser esclarecidas com o COEP

Recomendações:

Ajustar o TCLE:

- 1) deixar claro o tempo de duração do estudo para o participante
- 2) na área contato com o pesquisador deve ficar claro que o contato sobre as dúvidas referentes ao projeto devem ser esclarecidas com o pesquisador e as dúvidas éticas devem ser esclarecidas com o COEP

Este Comitê confia que as mudanças indicadas nas recomendações serão realizadas pelos pesquisadores.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na condição de se atender as recomendações solicitadas, sou favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1309345.pdf	27/08/2019 11:37:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_consetimento_atualizado.pdf	27/08/2019 11:34:38	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	COEP.pdf	13/08/2019 15:22:51	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.586.751

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Departamento.pdf	13/08/2019 15:22:08	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_GEP.pdf	13/08/2019 15:16:49	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_da_Unidade_Funcional.pdf	13/08/2019 15:15:35	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	13/08/2019 15:14:27	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.PDF	13/08/2019 15:11:55	Maria do Carmo Pereira Nunes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 19 de Setembro de 2019

Assinado por:

Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))