

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

MOYSÉS PEDRO AMOURY NADER

**NÓDULOS DE ASCHOFF EM ÁTRIOS DE PACIENTES COM
CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA**

Belo Horizonte

2015

MOYSÉS PEDRO AMOURY NADER

**NÓDULOS DE ASCHOFF EM ÁTRIOS DE PACIENTES COM
CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Cicatrização.

Orientador: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes.

Coorientadora: Prof^a Leila Massaroni.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2015

N135n Nader, Moysés Pedro Amoury.
Nódulos de Aschoff em átrios de pacientes com cardiopatia reumática crônica [manuscrito]. / Moysés Pedro Amoury Nader. - - Belo Horizonte: 2015.
51f.: il.
Orientador: Tarcizo Afonso Nunes.
Coorientador: Leila Massaroni.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Cardiopatia Reumática. 2. Doenças Reumáticas. 3. Nódulo Reumático. 4. Coração. 5. Biópsia. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Nunes, Tarcizo Afonso. II. Massaroni, Leila. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WG 240

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITORIA

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Vice-Reitora: Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof^a. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Dr. Humberto José Alves

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE MEDICINA

Coordenador: Prof^a Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora: Prof^a Ana Cristina Cortes

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Chefe: Prof. Dr. Renato Santiago Gomes

Subchefe: Prof. Dr. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. José Renan da Cunha Melo (**coordenador**)

Prof^a. Dr^a. Ivana Duval de Araújo (**subcoordenadora**)

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Maria Isabel T. D. Correa

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

José Carlos Souza Vilela: representante discente

Ao meu pai, "*in memoriam*",
e à minha mãe,
que não mediram esforços em favor
do meu desenvolvimento moral, cultural e intelectual.

A minha esposa, Maria das Graças,
mãe e companheira insubstituível há longa data,
que sempre esteve ao meu lado
incentivando e apoiando as minhas investidas científicas.

A minhas filhas, Belisa e Stephanie,
e recentemente a minha neta, Sophia,
que são a grande luz do túnel da minha vida.

HOMENAGEM ESPECIAL

Ao Professor Tarcizo Afonso Nunes, meu orientador, que não mediu esforços para que concluíssemos esta pesquisa.

À Professora Leila Massaroni, minha coorientadora, que sabiamente sempre me incentivou nos momentos difíceis do desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Schariff Moysés, que foi o responsável por me introduzir nesta formidável especialidade que é a cirurgia cardíaca.

Ao Professor Antonio Roberto Carraretto, que muito me ajudou no desenvolvimento deste estudo.

À Professora Sigmar Aurea Cabral Pereira, pela importante colaboração na conclusão deste estudo.

Ao Professor e cirurgião Berilurdes Wallacy Garcia e aos cirurgiões Pedro Luiz Moysés da Silva e João Sérgio Aschauer Cristo, que contribuíram decisivamente para este trabalho e que sempre souberam entender minhas ausências às cirurgias em benefício desta dissertação.

Ao Professor Paulo Roberto Merçon de Varga, patologista, pilar fundamental no desenvolvimento desta pesquisa, pois foi responsável pela realização dos exames histopatológicos.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor João Florêncio de Abreu Baptista, chefe do Departamento de Clínica Cirúrgica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), pelo incentivo a este trabalho.

Aos colegas Marco Célio Brocco, Sigmar Aurea Cabral Pereira, Patrícia Lyra Frasson e Isabela Quintaes, que estiveram juntos comigo em várias viagens a Belo Horizonte.

Às residentes do Programa Multiprofissional em Alta Complexidade Cardiovascular, Alice Vieira Morelatto e Aline Pandolfi Basso, peças importantes no desenvolvimento desta dissertação.

Aos colegas Lucas Marino, Néelson Fundão e Raniê Ralph Gaburro Teixeira, pela participação neste projeto científico.

À Professora Valéria Valim, chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, pela colaboração nos protocolos pré-operatórios.

À Sr^a. Magda Roquette, pela importante colaboração na redação e formatação deste texto.

Ao Professor Rubens Sérgio Rasseli, ex-Reitor da Universidade Federal do Espírito Santo, pela ajuda estratégica no desenvolvimento do nosso projeto.

RESUMO

OBJETIVO: relatar a frequência de doença reumática em atividade no apêndice atrial dos pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença crônica e sua correlação com a idade e gênero; identificar se as possíveis complicações intra e pós-operatórias e a localização do acometimento valvar estão relacionados à doença reumática em atividade. **MÉTODO:** estudo observacional prospectivo realizado no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2014, em 72 pacientes com diagnóstico pré-operatório clínico, laboratorial e de imagem de cardiopatia reumática crônica. A idade variou entre 25 e 77 anos (média 47,24 anos), sendo que 40 pacientes eram do gênero feminino e 32 do gênero masculino. Foram incluídos pacientes com doença uni ou multivalvular, independentemente se primeira cirurgia ou reoperação, idade ou gênero. Durante a operação para tratamento da doença valvular foram realizadas biópsias do apêndice atrial para a pesquisa de nódulos de Aschoff. A obtenção dos espécimes foi feita mediante excisão de fragmentos do apêndice atrial após pericardiotomia e avaliação da anatomia cardíaca. As amostras foram acondicionadas em formaldeído e encaminhadas para estudo histopatológico. **RESULTADOS:** nódulos de Aschoff foram diagnosticados em sete pacientes (9,72%), sendo que seis (85%) com doença reumática mitral isolada e um (15%) com doença mitroaórtica. Ocorreram quatro óbitos: três nas reoperações e um na primeira operação. Eventos não fatais como sangramento leve, infecção respiratória, fibrilação atrial, distúrbio do equilíbrio hidroeletrólítico, assistência ventilatória prolongada e insuficiência renal foram verificados em dois pacientes. **CONCLUSÕES:** a doença reumática em atividade foi diagnosticada em aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença reumática crônica, mais frequente em indivíduos mais jovens e com frequência semelhante nos dois gêneros, assim como não influenciou na incidência de complicações intra e pós-operatórias e não mostrou relação com a localização da doença.

Palavras-chave: Coração. Doença reumática crônica. Nódulos de Aschoff. Biópsia do apêndice atrial.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To assess the prevalence of rheumatic disease activity in atrial appendage (auricle) of patients with a preoperative diagnosis of chronic disease and its correlation with age and gender; assess whether intra and postoperative complications as well as location of valve involvement would be related to the presence of rheumatic disease activity. **METHOD:** An observational and prospective study conducted from January 2012 to January 2014 in 72 patients with clinical, laboratory and imaging diagnosis of chronic rheumatic heart disease preoperative. The age ranged between 25 and 77 years (mean 47.24 years), and 40 patients were female and 32 were male. Were included patients with uni- or multi valvar disease, first surgery or reoperation, despite age and gender. During surgery for treatment of valvular heart disease atrial appendages biopsies for research Aschoff bodies were taken. The specimens were obtaining through excision of atrial appendages fragments after pericardiotomy and evaluation of the anatomy of the heart. The samples were stored in formaldehyde and sent for histopathology. **RESULTS:** Aschoff nodules were diagnosed in seven patients (9.72%). Six (85%) patients had isolated rheumatic mitral disease and one (15%) had mitral and aortic disease. There were four deaths. Three in the re-operations group and one in the first operation group. Nonfatal events as mild bleeding, respiratory tract infection, atrial fibrillation, electrolyte balance disorder, prolonged ventilatory support and renal failure occurred in two patients. **CONCLUSIONS:** Acute rheumatic disease was detected in approximately 10% of patients with preoperative diagnosis of chronic rheumatic disease, was more frequent in younger individuals, with no difference concerning the gender. The presence of rheumatic disease activity had no influence in the incidence of intra- and postoperative complications, and no relation to first surgery or reoperations, location of valve involvement and the type of operation (valvuloplasty or prosthesis).

Key words: Heart. Chronic rheumatic heart disease. Aschoff bodies. Atrial appendages biopsies.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

- Figura 1 - Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, válvula mitral, mostrando área com abundante exsudato inflamatório , neoformação vascular 27
- Figura 2 - Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, fragmento do apêndice atrial, mostrando neovascularização, exsudato predominantemente de histiócitos e colágeno..... 28
- Figura 3 - Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, fragmento do apêndice atrial mostrando grande espessamento por fibrose, transformação fibrinoide e transformação mucoide..... 28
- Figura 4. Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, fragmento do apêndice atrial mostrando granuloma de Aschoff 29

Gráfico

- Gráfico 1 - Distribuição da idade segundo grupos..... 48

Quadros

- Quadro 1 - Exames complementares de rotina..... 22
- Quadro 2 - Exames laboratoriais específicos..... 22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis relacionadas à doença e aos procedimentos cirúrgicos.....	21
Tabela 2 - Relação da idade e gênero dos pacientes com nódulos de Aschoff.....	30
Tabela 3 - Estatísticas descritivas da idade dos pacientes segundo a existência ou não de Aschoff.....	30
Tabela 4 - Relação entre nódulos de ASCHOFF e as variáveis relacionadas aos procedimentos cirúrgicos e a localização da doença.....	31
Tabela 5 - Publicações sobre a frequência de nódulos de Aschoff na cardiopatia valvular à necropsia	33
Tabela 6 - Estatísticas descritivas da idade segundo a existência ou não de Aschoff.....	48
Tabela 7 - Resultados do teste de normalidade (p-valores) para a idade.....	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Aórtica
A+lco	Aórtico + insuficiência coronariana
AHA	<i>American Heart Association</i>
ASO	Antiestreptolisina O
AVC	Acidente vascular cerebral
CFM	Conselho Federal de Medicina
CIA	Comunicação interatrial
DRA	Doença reumática aguda
EBGA	Estreptococos β -hemolítico do grupo A
ECG	Ecocardiograma
EM	Estenose mitral
FAN	Fator antinuclear
FEM	Feminino
FR	Febre reumática
G	Gramma
HE	Hematoxilina eosina
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes
ICo	Insuficiência coronariana
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
M	Mitral
M+Cia	Mitral + comunicação interatrial
M+lco	Mitral + insuficiência coronariana
MA	Mitroaórtico
MASC	Masculino
mm	Milímetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
R	Reoperação

RM	Revascularização miocárdica
RX	Raios-X
SAP	Serviço de Anatomia Patológica
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 JUSTIFICATIVA	18
3 OBJETIVOS.....	19
4 MÉTODO.....	20
4.1 Paciente.....	20
4.1.1 Critérios de inclusão.....	20
4.1.2 Critérios de exclusão.....	20
4.1.3 Casuística e características da amostra.....	21
4.2 Métodos.....	22
4.2.1 Avaliação pré-operatória.....	22
4.2.2 Procedimento cirúrgico e coleta do espécime do apêndice atrial.....	23
4.2.3 Avaliação intra e pós-operatória.....	23
4.2.4 Exame histopatológico.....	24
4.3 Variáveis estudadas e métodos estatísticos.....	26
5 RESULTADOS.....	27
5.1 Doença reumática em atividade em pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença reumática crônica.....	27
5.2 Correlação entre doença reumática em atividade com a idade e o gênero.....	29
5.3 Relação entre doença reumática em atividade e variáveis relacionadas aos procedimentos cirúrgicos e localização do acometimento valvular.....	30
6 DISCUSSÃO.....	33

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011.

7 CONCLUSÕES.....	37
REFERÊNCIAS.....	38
APÊNDICES E ANEXOS.....	40

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática é uma complicação tardia, não supurativa, de infecção orofaríngea pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBGA) em indivíduos com resposta aberrante do seu sistema imunológico, principalmente na faixa de cinco a 15 anos de idade (ARGÜELLES *et al.*, 2002). Estima-se que 0,3 a 3,0% dos indivíduos infectados por cepas de estreptococo sabidamente reumatogênicas irão desenvolver doença reumática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003) e aproximadamente um a dois terços deles desenvolverão cardiopatia reumática (CARAPETIS *et al.*, 2005; CARAPETIS; McDONALD; WILSON 2005). A história social revela, com frequência, baixo nível socioeconômico dos pacientes.

Nos países desenvolvidos, a doença reumática tornou-se pouco frequente, enquanto em países em desenvolvimento ela continua tendo grande importância econômica e social, uma vez que é a principal causa de doença cardíaca e morte por doença cardiovascular em crianças e adolescentes. Apesar da gradativa redução da incidência e da morbidade dos surtos ativos, essa doença persiste e fazem-se necessários mais estudos (KEARNS *et al.*, 2010; MARIJON *et al.*, 2009).

Os critérios diagnósticos da doença reumática foram definidos por William Cheadle (1889) e rotulados como principais: poliartrite, cardite, coreia, eritema *marginatum* e nódulos subcutâneos. Em 1944, o médico americano T. Duckett Jones associou a esses critérios os sinais menores inflamatórios, tais como febre, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS) e níveis elevados de proteína C reativa (PCR). Esses critérios foram modificados ao longo dos anos, sendo que em 1992 a *American Heart Association* (AHA) e em 2003 a Organização Mundial de Saúde (OMS) realizaram as últimas revisões dos critérios de Jones. Consideraram como manifestações maiores cardite, poliartrite, coreia de Sydenham, eritema marginado e nódulos subcutâneos. As manifestações menores foram estabelecidas como febre, artralgia, aumento do

intervalo P-R ao eletrocardiograma (ECG), história prévia de febre reumática ou doença reumática cardíaca e elevação da VHS. O aumento da antiestreptolisina O (ASO), da PCR e a cultura de orofaringe positiva são evidências de infecção pregressa por EBGA (CHOPRA; GULWANI, 2007).

Durante a fase aguda da doença reumática, os exames laboratoriais têm por finalidade diagnosticar reação inflamatória e infecção estreptocócica prévia, confirmar o diagnóstico de cardite e excluir outras afecções (SAXENA, 2002). Essas são compostas por VHS, PCR e mucoproteínas. Embora não sejam específicas, elas estão presentes em todos os pacientes com processo reumático agudo não suprimido pelo uso de anti-inflamatórios (ZABRISKIE, 1985).

O mecanismo molecular evidenciado pela reação cruzada humoral e celular entre antígenos do estreptococo e as proteínas do tecido cardíaco é considerado o principal envolvido na patogênese da doença reumática cardíaca (SAMPAIO, *et al.*, 2007). Linfócitos T infiltrantes na lesão cardíaca reconhecem peptídeos da proteína M do estreptococo e proteínas do tecido cardíaco, que desencadeia o processo inflamatório localizado e causa lesões irreversíveis, principalmente nas valvas mitral, mitral e aórtica e aórtica isolada. Nódulos de Aschoff, sinal patognômico da doença, são caracterizados por necrose fibrinoide central e por histiócitos modificados, também chamados de células gigantes de Anitschkow (VIRMANI; ROBERTS, 1977).

A cardite pode atingir as três camadas do coração, o epicárdio, o endocárdio e o miocárdio, acometendo tanto os bordos valvares quanto o aparelho subvalvar. O endocárdio é a área mais acometida, em mais de 90% dos casos. A cardite reumática é, em nosso meio, a causa mais frequente da cardiopatia adquirida na infância (ARGUELLES *et al.*, 2002; DECOURT, 1972).

Desde que Aschoff, em 1904, descreveu lesões no coração, passaram então a ser conhecidas como nódulos ou corpúsculos de Aschoff. Essas lesões têm sido investigadas à necropsia ou em biópsias durante a operação de pacientes com doença valvular cardíaca reumática (SARAIVA *et al.*, 2001). Os nódulos ou

corpúsculos de Aschoff são mais frequentemente observados no endocárdio do apêndice atrial e no endocárdio valvar.

2 JUSTIFICATIVA

Em dois pacientes com diagnóstico de doença valvular reumática crônica, submetidos ao tratamento cirúrgico da valvula mitral no Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital Universitário da Universidade Federal do Espírito Santo, partes do apêndice atrial foram lesadas durante manuseio do coração e excisadas. A histopatologia desses fragmentos diagnosticou a presença de nódulos de Aschoff nos espécimes. Esses pacientes apresentaram no pós-operatório, febre, taquicardia de difícil controle com períodos intermitentes de bloqueio atrioventricular de 1º grau, cardiomegalia e titulações elevadas de ASO e PCR. Um paciente apresentou falência miocárdica aguda e evoluiu para óbito em 48 horas. Essas manifestações sugeriram doença reumática em atividade.

Diante desses fatos, surgiram alguns questionamentos: os resultados dessas biópsias seriam fatos isolados? Outros pacientes poderiam apresentar resultados semelhantes? Haveria relação entre os sinais de doença ativa e o quadro clínico pós-operatório?

3 OBJETIVOS

- a) Relatar a frequência de doença reumática em atividade no apêndice atrial dos pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença crônica.
- b) Identificar se os sinais de doença reumática em atividade influenciam nas intercorrências intra e pós-operatórias e se há alguma relação entre a atividade reumática e a localização do acometimento valvular, a idade e o gênero.

4 MÉTODO

Trata-se de estudo observacional, prospectivo, realizado em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea para tratamento das afecções reumáticas crônicas, uni ou multivalvulares, no Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES), no período de janeiro de 2012 a janeiro de 2014. Os pacientes foram atendidos nos ambulatórios de cirurgia cardíaca ou cardiologia do HUCAM e operados aleatoriamente por um dos quatro cirurgiões do serviço. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFES (227/11) e pela Câmara Departamental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais em 05/05/2012. Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

4.1 Paciente

4.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com indicação de tratamento cirúrgico das sequelas valvulares decorrentes da cardite reumática crônica, independente do gênero, idade, primeira cirurgia ou reoperação(ões), troca(s) valvular(es) ou plastia(s), associadas ou não a cardiopatias congênitas e ou coronariopatias.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença reumática aguda, endocardite bacteriana, doença valvular mixomatosa, doença valvular isquêmica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e os que, nos

últimos 90 dias, apresentaram febre, artralgia de qualquer natureza com calor e/ou rubor e com dificuldade de movimentação.

4.1.3 Casuística e características da amostra

A casuística foi composta de 72 pacientes, sendo 42 do gênero feminino e 30 do gênero masculino. A idade variou entre 25 e 77 anos, média de $47,24 \pm 12,26$ anos. Foram submetidos à primeira cirurgia 57 pacientes e 15 à reoperações; 44 pacientes apresentavam acometimento somente da válvula mitral; 20 tinham lesões combinadas mitroaórticas, mitrocoronarianas, aórtico-coronarianas e mitral com comunicação interatrial; e oito exibiam lesões somente da válvula aórtica. Em 54 pacientes foram implantadas próteses mecânicas ou biológicas e em 18 foi empregada a técnica de plastia valvular (TAB. 1).

TABELA 1 – Variáveis relacionadas à doença e aos procedimentos cirúrgicos

Variáveis	Pacientes (n=72)	
	Número absoluto	%
Condição Cirúrgica		
Primeira cirurgia	57	79,16
Reoperação	15	20,84
Acometimento		
Mitral	44	61,11
Mitroaórtico / Mitral+ICo / Mitral+CIA	20	27,77
Aórtico	8	11,12
Tipo de Intervenção Valvular		
Plastia	18	25
Prótese	54	75

Fonte: dados do estudo.

4.2 Métodos

4.2.1 Avaliação pré-operatória

A avaliação clínica pré-operatória foi endereçada a todos os órgãos e com especial atenção para a constatação de febre, taquicardia, arritmias e/ou sopros cardíacos e de outros sinais de alterações cardíacas e/ou cardite. A propedêutica pré-operatória foi complementada por meio de exames, em conformidade com protocolos dos serviços de cirurgia cardíaca, reumatologia e cardiologia (QUADROS 1 e 2).

QUADRO 1 - Exames complementares de rotina

ECG	Hemograma
RX do tórax	Coagulograma
EcoDopplercardiograma transtorácico	Glicemia de jejum
EcoDoppler de carótidas*	Nitrogênio ureico
Cinecoronariografia**	Creatinina
	Urina tipo I
	Classificação sanguínea

* Nos pacientes acima de 60 anos. ** Nos pacientes acima de 40 anos. ECG: eletrocardiograma; Fonte: Protocolos dos Serviços de Cardiologia e Cirurgia Cardíaca HUCAM/UFES.

QUADRO 2 - Exames laboratoriais específicos

Diagnóstico de cardite aguda	Diagnóstico diferencial
Antiestreptolisina O	FAN – fator antinuclear
Mucoproteínas	Fator reumatoide
Proteína C Reativa	Anticardiolipinas IgG e IgM
Swab de orofaringe	
VHS	

VHS: velocidade de hemossedimentação; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; FAN: fator antinuclear.

Fonte: Protocolo do Serviço de Reumatologia HUCAM/UFES.

4.2.2 Procedimento cirúrgico e coleta do espécime do apêndice atrial

Os pacientes foram submetidos à anestesia geral, observando-se os critérios da resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) 1802/2006. Em seguida, realizaram-se esternotomia mediana, pericardiotomia com reparo dos seus bordos, exposição do coração com avaliação da sua anatomia e coleta de material do apêndice atrial da seguinte maneira: aplicaram-se duas suturas em bolsa com poliéster trançado siliconizado 2-0 em torno do apêndice atrial e seccionou-se o fragmento por meio de tesoura. Os espécimes foram imediatamente fixados em formaldeído a 4% (formol a 10%) em recipientes individuais (um para cada espécime), devidamente identificados com a sua origem, a data do procedimento e o número do caso, e foram enviados ao serviço de anatomia patológica.

Seguiram-se heparinização na dose de 3,5 mg/kg de peso e instalação do circuito circulação extracorpórea. Foram utilizados oxigenadores de membrana, fluxo anterógrado, hipotermia leve/moderada e parada cardioplégica com o uso de solução cristalóide hipotérmica St. Thomas. Ao término da operação, foram realizados os procedimentos seguintes: retirado o ar das cavidades cardíacas; reaquecimento dos pacientes; retomados os batimentos cardíacos; concluída a circulação extracorpórea; retiradas as cânulas; e a atriotomia foi ocluída com os fios das suturas aplicados previamente.

4.2.3 Avaliações intra e pós-operatórias

No intra-operatório e no pós-operatório, os pacientes foram avaliados quanto às intercorrências como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), óbito, sítio do acometimento valvular, sinais de doença reumática em atividade, arritmias, alterações da coagulação e do equilíbrio hidroeletrólítico.

4.2.4 Exame histopatológico

Os espécimes consistiram de fragmentos do apêndice atrial, e em dois casos de fragmentos ou folhetos valvares que foram examinados por um único patologista, seguindo procedimentos e critérios diagnósticos padronizados. Cada espécime foi examinado individualmente, fotografado e descrito quanto à sua constituição anatômica, dimensões e lesões. Os achados foram anotados em protocolo especialmente elaborado para garantir o registro sistemático da ausência ou presença de todas as lesões, principalmente os nódulos de Aschoff.

Espécimes excessivamente calcificados foram emergidos em líquido de Bouin por vários dias para descalcificação. Os tecidos foram dissecados quando os espécimes continham prótese(s) metálica(s) ou bioprótese(s).

Cada espécime foi posicionado, dispondo a base para baixo e o vértice para cima (átrio) ou a superfície convexa, atrial ou aórtica (valvular) para cima e seccionado verticalmente. Todas as fatias de cada espécime foram dispostas ordenadamente sobre placa de alumínio e pré-incluídas em ágar. O bloco de ágar foi aparado e acondicionado em cassetes para processamento histológico. Todos os espécimes de todos os casos foram totalmente incluídos (amostra exaustiva) para processamento histológico rotineiro.

Após o processamento, os espécimes foram incluídos em blocos de parafina e estes submetidos à microtomia, preparando-se secções de 5 micrômetros, e as lâminas coradas pela hematoxilina-eosina (HE).

A histopatologia foi realizada em microscópio óptico de ensino Olympus com cinco cabeças. Os achados macro e microscópicos de todos os casos foram registrados conforme protocolo prévio:

- a) **Fragmento do apêndice atrial**, dimensões - peso (g), comprimento da base (mm), largura da base (mm), altura (mm); epicárdio, miocárdio, endocárdio, lúmen; lesões localizadas;

- b) **Válvula atrioventricular**, dimensões - peso (g), diâmetro laterolateral (mm); comprimento da base de inserção (mm), comprimento (corda) da borda livre (mm), extensão (mm), espessura máxima (mm); cor, consistência, superfície atrial, superfície ventricular, borda, cordoalhas; lesões localizadas: fibrose, calcificação, trombose, outras.

A definição **operacional** de cada achado foi empregada para definir as características da inflamação:

- a) **Existência**: cada achado foi registrado segundo escala de existência qualificada de quatro categorias - 0, ausência; +/3+, discreto, pouco; ++/3+, moderado; +++/3+, muito.
- b) **Transformação mucoide**: aparência mucoide mais conspícua que o habitual para o interstício mucoso valvular caracterizado por expansão, tênue cor cinza-azulado e afastamento de fibras (FIG. 1).
- c) **Transformação fibrinoide**: eosinofilia do interstício, tendendo ao vermelho, mais intensa (saturada) que a eosinofilia do colágeno, finamente granulada, mas sem as características fibrilas da fibrina.
- d) **Ateroma**: macrófagos vacuolados e/ou estruturas com aparência de agulhas compatíveis com imagem negativa de colesterol.
- e) **Célula de Anitschkow**: macrófagos com forma estrelada, citoplasma eosinofílico ou anofílico, densamente corado.
- f) **Granuloma de Aschoff**: aglomerado mais ou menos bem delimitado, formado por pelo menos cinco células de Anitschkow.
- g) **Fibrose**: aumento da quantidade de fibroblastos.
- h) **Esclerose**: aumento da quantidade de colágeno reconhecido por sua cor mais eosinofílica, homogênea ou fibrilar.
- i) **Calcificação**: material basofílico, irregular.
- j) **Trombose**: massa de material formado por fibrina e células sanguíneas.

4.3 Variáveis estudadas e métodos estatísticos

As variáveis estudadas foram: sinais de doença reumática aguda (DRA), gênero e idade dos pacientes. As variáveis categóricas foram expressas pelos números absolutos e percentuais. A distribuição da idade foi avaliada mediante a determinação de suas medidas de posição central e variabilidade.

Para cruzamento entre variáveis categóricas, a técnica estatística usada para análise foram as tabelas cruzadas com teste qui-quadrado. Uma tabela cruzada mostra o número de casos em cada categoria, definida por dois ou mais grupos de variáveis categóricas. O teste qui-quadrado testa a hipótese de que as variáveis em uma tabela cruzada são independentes, ou seja, não há relação entre elas. Quando se tem p-valor significativo ($<0,050$), rejeita-se essa hipótese, ou seja, há alguma relação entre essas variáveis. O teste qui-quadrado não é executado quando se têm células com resultados esperados inferiores a cinco para a hipótese nula, em cuja situação será utilizado o teste exato de Fisher (para tabelas 2x2) ou a razão da máxima verossimilhança caso a variável de exposição admita mais de duas categorias.

Para avaliação da idade entre os grupos foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney, pois houve quebra da hipótese de normalidade no grupo com Aschoff.

O nível de significância adotado foi de 5% (0,050).

5 RESULTADOS

5.1 Doença reumática em atividade em pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença reumática crônica

Entre os 72 pacientes com doença reumática crônica, foram diagnosticados corpúsculos de Aschoff em sete (9,72%), por meio da análise histopatológica de fragmentos do apêndice atrial, sendo essa presença classificada como moderada (++)/3+ (Figuras. 1, 2, 3 e 4).

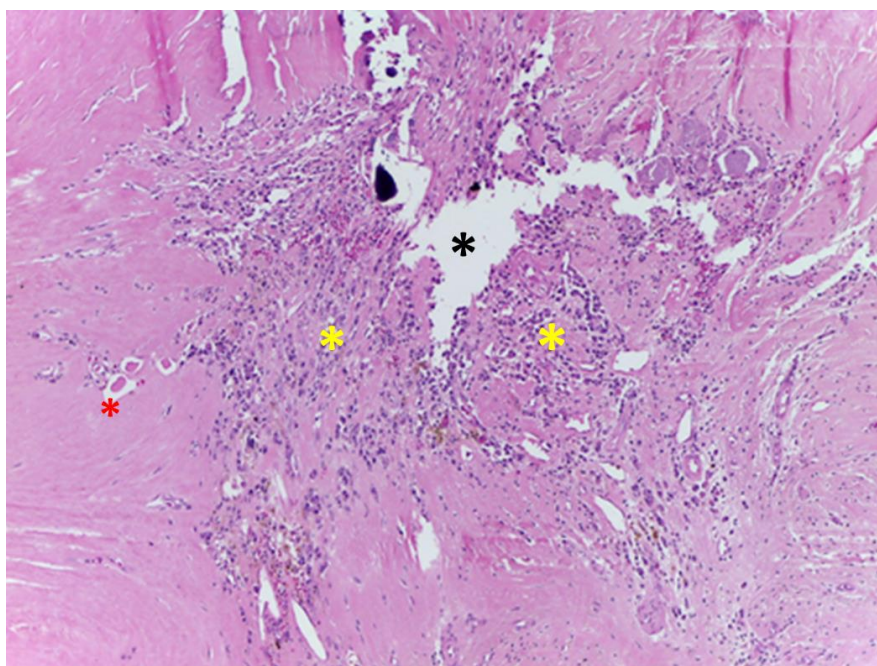


Figura 1. Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, válvula mitral, mostrando área com abundante exsudato inflamatório (*), neoformação vascular (*).

O espaço claro corresponde à fratura artefactual do espécime (*).
Fonte: biópsia do paciente.

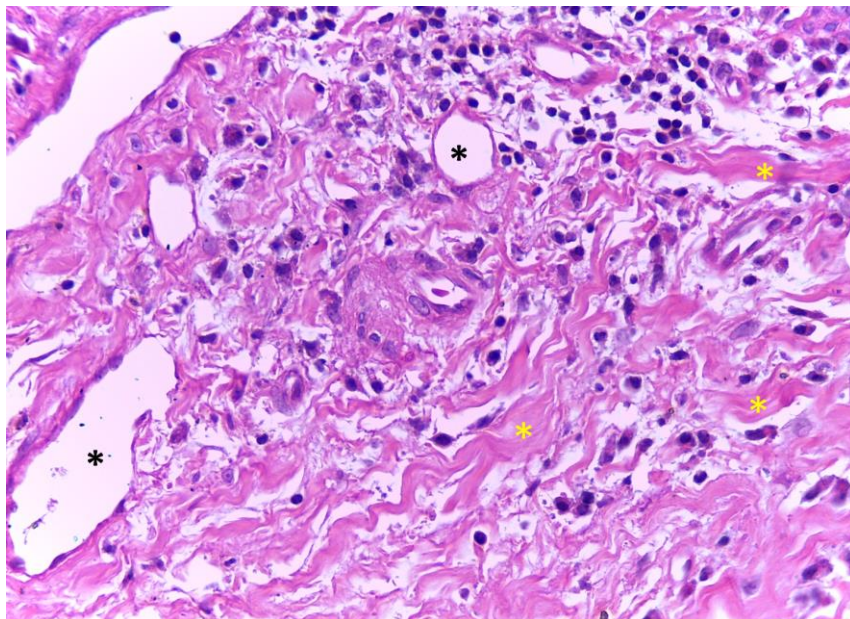


Figura 2. Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, fragmento do apêndice atrial, mostrando neovascularização (*), exsudato predominantemente de histiócitos e colágeno (*).

Fonte: biópsia do paciente.

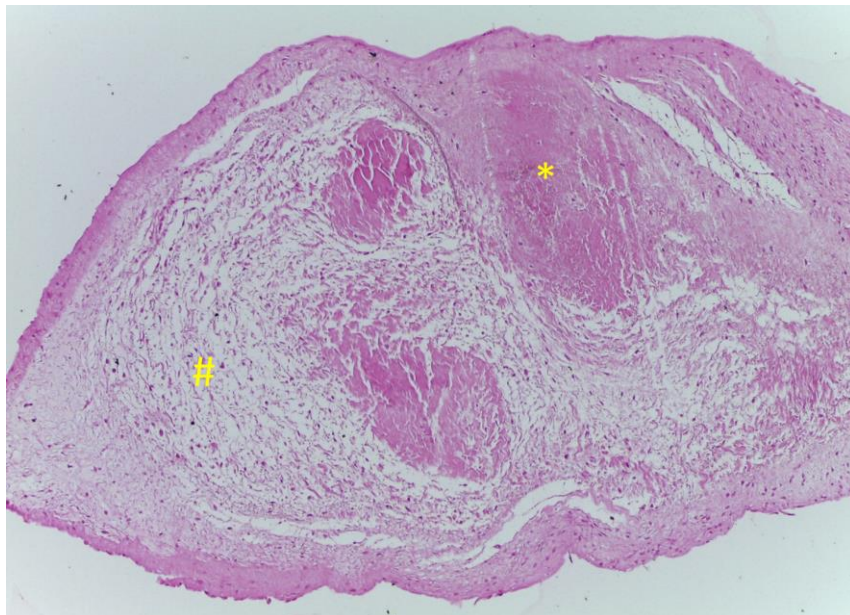


Figura 3. Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, fragmento do apêndice atrial, mostrando grande espessamento por fibrose (*), transformação fibrinoide e transformação mucoide (#).

Fonte: biópsia do paciente.

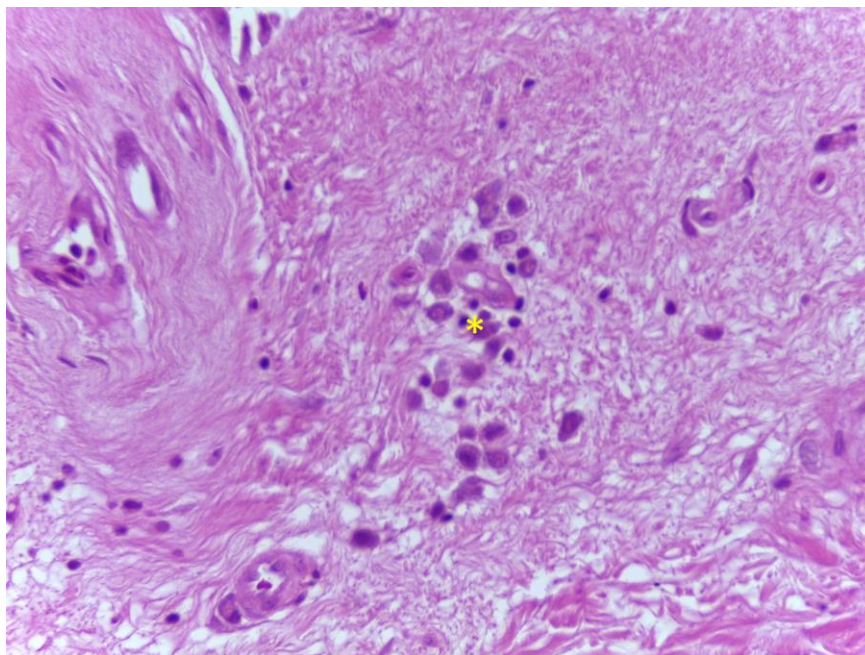


Figura 4. Fotomicrografia, hematoxilina e eosina, fragmento do apêndice atrial mostrando granuloma de Aschoff (*).

Fonte: biópsia do paciente.

Tanto nos espécimes do apêndice atrial quanto nos dois fragmentos valvulares, as lesões nem sempre foram conspíquas e representadas mais por inflamação crônica inespecífica e fibrose epicárdica. Entretanto, observaram-se lesões indicativas de atividade, moderadas e esparsamente distribuídas. Transformações mucoides e fibrinoides foram registradas em 25 e 32%, respectivamente. Algumas células de Anitschkow isoladas foram detectadas em 10%.

5.2 Correlação entre doença reumática em atividade com a idade e o gênero

Dos sete pacientes com nódulos de Aschoff nas análises histopatológicas dos fragmentos do apêndice atrial, quatro (57,1%) eram do gênero masculino e três (42,9%) do feminino. Seis pacientes encontravam-se na faixa etária entre 25 e 45 anos e um na faixa etária dos 46 e 77 anos. Os sinais de doença aguda foram mais frequentes nas faixas etárias mais jovens em comparação com faixas etárias mais avançadas, com diferença significativa ($p=0,04$), entretanto, não houve diferença entre os gêneros ($p=0,44$) (TAB. 2).

TABELA 2 – Relação da idade e gênero dos pacientes com nódulos de Aschoff

Variáveis	ASCHOFF (n= 7)				p-valor
	Sim		Não		
	N	%	n	%	
Faixa etária					
Menos de 45 anos	6	85,7	26	40,0	0,040*
46 anos ou mais	1	14,3	39	60,0	
Gênero					
Masculino	4	57,1	26	40,0	0,440*
Feminino	3	42,9	39	60,0	

* Teste exato de Fisher.

Quando a idade foi comparada sem categorização, verificou-se que o nódulo de Aschoff foi encontrado no grupo de indivíduos mais jovens, com diferença significativa ($p=0,008$) (TAB. 3).

TABELA 3 - Estatísticas descritivas da idade dos pacientes segundo a existência ou não de Aschoff

ASCHOFF	Idade		Desvio-padrão	p-valor
	Mediana	Média		
Sim	31,00	36,43	15,25	0,008*
Não	47,00	48,40	11,44	

Teste de Mann-Whitney.
 $p < 0,05$ significativo

5.3 Relação entre doença reumática em atividade e variáveis relacionadas aos procedimentos cirúrgicos e localização do acometimento valvular

A avaliação dos 72 pacientes com diagnóstico inicial de doença reumática crônica submetidos ao tratamento cirúrgico valvular mostrou que não houve relação entre o número de operações, a localização do acometimento e o tipo de operação valvular (plastia ou prótese) e a doença reumática em atividade ($p>0,05$). Houve quatro (5,50%) óbitos e, entre estes, em apenas um paciente foi diagnosticada

doença reumática em atividade. Os demais estavam acometidos por doença reumática crônica, sem diferença significativa ($p=0,342$) (TAB. 4).

TABELA 4 - Relação entre nódulos de ASCHOFF e as variáveis relacionadas aos procedimentos cirúrgicos e a localização da doença

Variáveis	ASCHOFF				p-valor
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Número de operações					
Primeira	6	85,7	51	78,5	1,000*
Reoperação	1	14,3	14	21,5	
Acometimento valvular					
Mitral	6	85,7	38	58,5	0,525**
Mitroaórtico	1	14,3	10	15,4	
Aórtico	-	-	8	12,3	
Mitral + insuficiência coronariana	-	-	5	7,7	
Aórtico + insuficiência coronariana	-	-	3	4,6	
Mitral + CIA	-	-	1	1,5	
Plastia valvular					
Sim	3	42,9	15	23,1	0,356*
Não	4	57,1	50	76,9	
Uso de prótese					
Não	3	42,9	15	23,1	0,309**
Sim	4	57,1	43	66,2	
Prótese + revascularização	-	-	7	10,8	
AVC	-	-	-	-	
Óbito					
Sim	1	14,3	3	4,6	0,342*
Não	6	85,7	62	95,4	
Total	7	100,0	65	100,0	

* Teste exato de Fisher. ** Razão da máxima verossimilhança.

Complicações menores como sangramento leve, hidrotórax, alterações do equilíbrio hidroeletrolítico, assistência ventilatória prolongada, infecção do trato respiratório e fibrilação atrial foram pouco frequentes, de baixa morbidade. Essas complicações ocorreram em pacientes sem diagnóstico de doença reumática aguda.

6 DISCUSSÃO

Desde que em 1904 o patologista alemão Ludwig Aschoff descreveu alterações histológicas no coração e, posteriormente, Paul Rudolf Geipel detectou-as, essas lesões tornaram-se conhecidas como nódulos de Aschoff. Esses nódulos têm sido estudados em necropsias ou em biópsias de átrios dos pacientes com cardiopatia valvular reumática (ARGUELLES *et al.*, 2002). Os primeiros grandes estudos tiveram início em 1934 e foram encontradas 11 publicações com 518 pacientes avaliados à necropsia até 1961. O percentual de nódulos de Aschoff variou entre 9 e 84% (média 42%) (TAB. 5).

TABELA 5 - Publicações sobre a frequência de nódulos de Aschoff na cardiopatia valvular à necropsia

Primeiro Autor	Ano	Número Pacientes	Número (%) com Aschoff	Número (%) Pacientes com EM*
Rothschild	1934 (2)	161	95 (59)	-
McKeown	1945 (3)	18	15 (84)	12 (67)
Pinniger	1951 (4)	19	6 (31)	19 (100)
Waalder	1952 (5)	16	5 (31)	16 (100)
McKeown	1953 (6)	92	22 (25)	92 (100)
Decker	1953 (7)	22	6 (27)	22 (100)
Thomas	1953 (8)	40	29 (72)	40 (100)
Luse	1954 (9)	28	3 (11)	28 (100)
Tedeschi	1955 (10)	22	2 (9)	22 (100)
Lannigan	1959 (11)	76	27 (35)	76 (100)
Ruebner	1961 (12)	24	8 (33)	24 (100)
Total		518	218 (42)	343 / 358 (96)

Fonte: adaptado de Roberts e Virmani (1978). *EM = estenose mitral.

Em 1977, Virmani e Roberts encontraram nódulos de Aschoff em 11 pacientes (2%) em 543 necropsias. Chopra *et al.* (1988) publicaram estudo em 37 pacientes submetidos à valvotomia mitral fechada e diagnosticaram nódulos de Aschoff em 71,4% daqueles com até 20 anos e em 53,3% dos que tinham mais de 20 anos. Entretanto, várias pesquisas não forneceram informações clínicas suficientes

sobre os pacientes com nódulos de Aschoff, poucos descreveram a frequência e a distribuição no coração e nenhum forneceu informações sobre o número de válvulas envolvidas anatômica ou funcionalmente além da válvula mitral (VIRMANI; ROBERTS, 1977).

O número de publicações sobre esse tema é reduzido. Isso poderia ser atribuído ao fato de ser a cardiopatia reumática uma doença pouco frequente nos países desenvolvidos e muito ocorrente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Nesses países, a profilaxia do surto inicial de febre reumática, baseada no tratamento adequado das infecções estreptocócicas e na melhoria das condições socioeconômicas, ainda se mostra inexistente ou inadequada. Há que se ressaltar que o uso mais frequente de penicilina nos últimos anos pode ter reduzido os repetidos ataques da doença reumática aguda (KARTHIKEYAN G *et al.*, 2009).

A presente pesquisa foi realizada em pacientes cirúrgicos, enquanto a maioria dos estudos contemplou análises à necropsia (TAB 5). Foram incluídos pacientes acima de 25 anos de idade, dos dois gêneros, se primeira cirurgia ou reoperações, assim como aqueles com comprometimento isolado mitral (quase que exclusivamente estenose), mitroaórtico e/ou mitroaórtico-coronariano e aórtico isolado. Os nódulos de Aschoff foram inicialmente usados como diagnóstico de estenose mitral, pelo menos funcionalmente. Dos sete pacientes com nódulos de Aschoff, seis (85,71%) apresentaram estenose mitral isolada. Em um foi diagnosticada lesão mitroaórtica combinada, com predominância de estenose aórtica grave e regurgitação mitral e com sinais de doença reumática em atividade. Nenhum paciente da casuística com diagnóstico de nódulos de Aschoff tinha lesões anatômicas restritas à válvula aórtica. Ainda que séries históricas representem informações pouco consistentes, não foram encontradas publicações acusando corpúsculos de Aschoff associados às lesões valvulares aórticas isoladas (ROBERTS; VIRMANI, 1978).

Entre os sete pacientes com corpúsculos de Aschoff, cinco (71,4%) exibiram história pregressa de febre reumática aguda. Ainda que a literatura sugira que

essa evidência possa ser um dado controverso, a frequência de história positiva de febre reumática em nossa série foi diferente entre pacientes com doença valvular mitral e aqueles com doença valvular aórtica. Entre os oito pacientes com doença valvular aórtica, apenas um apresentou história pregressa positiva de febre reumática. Portanto, será que nos pacientes com doença cardíaca valvular crônica a história pregressa de febre reumática aguda poderia indicar o envolvimento anatômico difuso da válvula mitral, com ou sem alteração funcional? (VIRMANI; ROBERTS, 1977).

A possível relação entre os sinais de doença em atividade e as complicações intra e pós-operatória não se confirmou. Ao analisar os quatro óbitos (5,5%), verificou-se que um ocorreu por sangramento excessivo no grupo dos pacientes com diagnóstico de estenose mitral isolada, em sua primeira cirurgia, e sem diagnóstico de nódulos de Aschoff. Os outros três óbitos ocorreram nas reoperações em pacientes com doença mitroaórtica. Um óbito foi devido a infarto agudo do miocárdio e com diagnóstico de nódulos de Aschoff. Entretanto, deveu-se à embolia cálcica intraoperatória ao se excisar a válvula aórtica intensamente calcificada, cujo diagnóstico foi confirmado pelo exame anatomopatológico.

Um óbito por sepse e o outro por choque hemorrágico pertenciam ao grupo das reoperações, nos quais não foi diagnosticada doença reumática aguda, inclusive à histopatologia.

É importante ressaltar que, na relação entre a idade e os nódulos de Aschoff, observou-se que esses nódulos foram encontrados em seis dos sete pacientes na faixa etária abaixo de 46 anos, com diferença significativa em comparação com os pacientes de faixa etária superior. Estes dados estão em conformidade com os da literatura (ROBERTS; VIRMANI, 1978).

Os critérios de inclusão e os de exclusão estabelecidos pelos protocolos da Reumatologia e Cardiologia possibilitaram que apenas 72 pacientes com diagnóstico de doença valvular crônica pudessem ser avaliados no período.

Estudo multicêntrico abrangendo maior número de pacientes poderia acrescentar novos resultados e conclusões.

Na perspectiva de um novo projeto de estudo, continuando nessa linha de pesquisa, poderiam ser incluídas biópsias sistemáticas do endocárdio ventricular e da válvula mitral associadas à biópsia do apêndice atrial. Provavelmente esse procedimento poderia proporcionar mais conhecimento sobre os nódulos de Aschoff, ampliar sua detecção e sua importância clínica. Além dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos nesta investigação, poderiam ser incluídos pacientes com acometimento reumático mitral isolado e ampliada a faixa etária, uma vez que na presente casuística foram encontrados pacientes com acometimento mitroaórtico e até mesmo reumático-coronariano com idade de 25 anos ou mais.

Por outro lado, vale ressaltar que o uso mais frequente de penicilina nos pacientes tem prevenido ataques repetidos de febre reumática aguda, gerando, por conseguinte, diminuição do número de pacientes com cardiopatia valvular reumática crônica (KEARNS *et al.*, 2010), dificultando, assim, novas pesquisas com casuística numerosa, o que torna fundamental a opção por estudos multicêntricos.

7 CONCLUSÕES

Conforme o resultado deste estudo, concluiu-se que:

- a) A doença reumática em atividade foi diagnosticada em aproximadamente 10% dos pacientes com diagnóstico pré-operatório de doença reumática crônica.

- b) A doença reumática em atividade não influenciou na incidência de complicações intra e pós-operatórias, não mostrou relação com a localização da doença, foi mais frequente em indivíduos mais jovens e com frequência semelhante nos dois gêneros.

REFERÊNCIAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA) Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. JAMA, v. 268, n. 15, p. 2069-73, Oct. 1992.

ARGÜELLES, E.; MESQUITA, E.T. Indicação cirúrgica nas valvulopatias crônicas mitrais e aórticas. In: Atualização em Febre Reumática e Doenças Valvulares do Coração. Rio de Janeiro: Revinter, p. 143-58, 2002.

CARAPETIS, J.R.; STEER, A.C.; MULHOLLAND, E.K.; WEBER, M. The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis, v. 5, p. 685-94, 2005.

CARAPETIS, J.R.; McDONALD, M.; WILSON, N.J. Acute rheumatic fever. Lancet, v. 366, n. 9480, p. 155-68, Jul. 2005.

CHOPRA, P.; NARULA, J.; KUMAR, A.S.; SACHDEVA, S.; BHATIA, M.L. Immunohistochemical characterisation of Aschoff nodules and endomyocardial inflammatory infiltrates in left atrial appendages from patients with chronic rheumatic heart disease. Int J Cardiol, v. 20, n. 1, p. 99-105, jul. 1988.

CHOPRA, P.; GULWANI, H. Pathology and pathogenesis of rheumatic heart disease. Indian J Pathol Microbiol, v. 50, n. 4, p. 685-97, Oct. 2007.

DECOURT, L.V. Doença reumática. 2ª ed. São Paulo: Savier, 1972.

KARTHIKEYAN, G.; MAYOSI, B.M. Is primary prevention of rheumatic fever the missing link in the control of rheumatic heart disease in Africa? Circulation, v. 120, n. 8, p. 709-13, Aug. 2009.

KEARNS, T.M.; SCHULTZ, R.; McDONALD, V.; ANDREWS, R.M. Prophylactic penicillin by the full moon: a novel approach in Central Australia that may help to reduce the risk of rheumatic heart disease. Rural Remote Health, v.10, n. 3, p. 1464, Jul-Sep. 2010.

MARIJON, E.; CELERMAJER, D.S.; TAFFLET, M.; EL-HAOU, S.; JANI, D.N.; FERREIRA, B. *et al.* Rheumatic heart disease screening by echocardiography: the inadequacy of World Health Organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. *Circulation*, v. 120, n. 8, p. 663-8, Aug. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coordenação de doenças crônico-degenerativas: incidência da febre reumática no Brasil.** Brasília-DF: MS, 2003.

ROBERTS, W.C.; VIRMANI, R. Aschoff bodies at necropsy in valvular heart disease. Evidence from an analysis of 543 patients over 14 years of age that rheumatic heart disease, at least anatomically, is a disease of the mitral valve. *Circulation*, v.57, n. 4, p. 803-7, Apr. 1978.

SAMPAIO, R.O.; FAE, K.C.; DEMARCHI, L.M.; POMERANTZEFF, P.M.; AIELLO, V.D.; SPINA, G.S. *et al.* Rheumatic heart disease: 15 years of clinical and immunological follow-up. *Vasc Health Risk Manag*, v. 3, n. 6, p. 1007-17, Dec. 2007.

SARAIVA, L.R.; PARENTE, G.B.; LIRA, V. Aschoff nodules and myocardial fibrosis in papillary muscle of the left ventricle. *Arq Bras Cardiol*, v. 77, n. 3, p. 285, Sep. 2001.

SAXENA, A. Diagnosis of rheumatic fever: current status of Jones Criteria and role of echocardiography. *Indian J Pediatr*, v. 67, n.3 (suppl), s11-14, Mar. 2000.

VIRMANI, R.; ROBERTS, W.C. Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and in papillary muscles. Frequency and clinical significance. *Circulation*, v. 55, n. 4, p. 559-63, Apr. 1977.

ZABRISKIE, J.B. Rheumatic fever. *Circulation*, v. 71, p. 1077-87, 1985.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Caracterização dos nódulos de Aschoff e do infiltrado inflamatório endomiocárdico do apêndice atrial dos pacientes portadores de cardiopatia valvar reumática crônica.

Nome do pesquisador principal: Prof. Moysés Pedro Amoury Nader

Nome dos colaboradores: Prof. e cirurgião cardíaco Berilurdes Wallace Garcia

Cirurgião cardíaco Pedro Luiz Moysés da Silva

Cirurgião cardíaco João Sérgio Aschauer Cristo

Graduandos do curso de medicina Lucas Marino, Nelson Fundão e Ranie G.

Teixeira

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Folha de informação:

Você foi convidado para participar de um estudo. O estudo está sendo conduzido pelo Prof. Moysés Pedro Amoury Nader e colaboradores. O prof. Moysés pertence ao departamento de Clínica Cirúrgica do CCS da Universidade Federal do Espírito Santo. Você terá que decidir se deseja ou não participar.

Este documento possui dois objetivos. Primeiro, dar informações específicas sobre o estudo que está sendo desenvolvido e sobre os potenciais benefícios e riscos envolvidos na participação, para que você possa expressar o seu livre consentimento em participar. Em segundo lugar, este documento descreve quais informações serão obtidas sobre você durante o estudo, como estas informações serão utilizadas e quem terá acesso a elas.

Por favor, use o tempo necessário para decidir. Leia este termo de consentimento com atenção e pergunte ao Coordenador do estudo, ou a alguém de sua equipe, qualquer dúvida que você possa ter. Caso você concorde em participar do estudo, você será convidado a assinar este termo na última página.

1. Porque este estudo está sendo realizado?

- Este estudo está sendo realizado para que se possa conhecer um pouco mais sobre a doença reumática.

2. Quem deve participar deste estudo?

Todos os pacientes que forem se submeter a cirurgia cardíaca no HUCAM e que concordarem em participar do mesmo.

3. O que deverei fazer?

O Coordenador do estudo ou um de seus colaboradores irá colher sua história médica através do seu prontuário do Hospital das Clínicas de da UFES. Você não receberá nenhum medicamento experimental no estudo. O Coordenador do estudo ou alguém de sua equipe poderá realizar algumas ou todas as atividades descritas a seguir:

- Revisar junto com você este termo de consentimento e pedir que você o assine caso queira participar do estudo;
- Caso você decida participar serão realizados os exames pré operatórios rotineiros e alguns específicos para o referido estudo. Seguidamente, durante a cirurgia será realizada uma biópsia de um pequeno ponto do seu coração, no mesmo local utilizado para a realização da sua cirurgia.

4. Por quanto tempo eu participarei do estudo?

Você irá participar do projeto de estudo apenas durante o seu período de internação hospitalar.

5. Quantas pessoas irão participar do estudo?

Cerca de 80 pacientes com necessidades de cirurgia cardiovascular irão participar deste projeto de estudo.

6. Que efeitos indesejáveis (ruins) podem ocorrer comigo por participar deste estudo?

Nenhum risco adicional será causado a você, caso decida participar do estudo.

7. Que benefícios posso esperar por participar deste estudo?

Como este estudo não irá oferecer recursos para tratamento imediato, nenhum benefício direto é esperado. No entanto, a ciência pode se beneficiar das informações que serão obtidas para desenvolvermos melhores meios diagnósticos e tratamentos cirúrgicos cada vez mais adequados e precisos.

8. Quais informações que me identifiquem serão coletadas pelo Coordenador do estudo e/ou alguém de sua equipe?

As informações são:

- Nome completo
- Filiação
- Data de nascimento;
- Datas relativas ao tratamento médico;
- Histórico médico e de saúde, coletas de amostra de sangue ambulatoriais e/ou hospitalares no dia da internação, assim como um rápido, indolor exame da sua cavidade oral- boca.

9. A quem o Coordenador do estudo e sua equipe fornecerão estas informações e o que eles farão com elas?

O Coordenador do estudo e sua equipe não fornecerão suas informações pessoais para outros. Pode ocorrer a necessidade de compartilhar algumas informações com o Comitê de Ética ou com Agências Regulatórias Nacionais, Estaduais ou Municipais. Nesses casos, seus dados serão codificados e incluirão apenas:

- As iniciais de seu nome;
- Data de seu nascimento; e
- Datas do seu tratamento.

10. Eu receberei informações relativas a mim, obtidas a partir deste estudo?

Sim. Quando o estudo estiver terminado, os dados obtidos estarão disponíveis para que você possa sultá-los quando assim desejar.

11. Eu serei pago?

Você não terá despesas com relação ao estudo (com exames e demais procedimentos) e também não receberá pagamento pela participação neste estudo.

12. A quem devo procurar se tiver dúvidas?

Quaisquer dúvidas poderão ser esclarecidas com o Pesquisador Responsável, Prof. Moysés Nader no Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes – Hospital das Clínicas, ou através do telefone (27) 33357185. .

13. Eu posso me recusar a participar do estudo?

Sim. Sua participação no estudo é voluntária. Você pode decidir não participar dele. Você também pode desistir de participar a qualquer momento avisando ao Coordenador do estudo e/ou a sua equipe.

14. Posso participar deste estudo se eu não assinar este termo?

Não. Se decidir não assinar este termo de consentimento, você não poderá participar do estudo. Você receberá uma cópia assinada deste formulário de consentimento se for participar da pesquisa.

Eu li e entendi este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todas as minhas dúvidas foram respondidas. Decidi participar deste estudo voluntariamente.

Nome do paciente: _____
Assinatura da paciente: _____ Data: ___/___/___

Nome da testemunha*: _____
Assinatura da testemunha*: _____ Data: ___/___/___

Nome da pessoa que conduziu a revisão do consentimento: _____
Assinatura da pessoa que conduziu a revisão do consentimento: _____ Data: ___/___/___

* A assinatura da testemunha só se fará necessária, se o paciente tiver um responsável legal e/ou for incapaz de ler e/ou fornecer consentimento por escrito.

APÊNDICE B - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO				
NOME			Nº	
DATA NASC		REGISTRO		
PESO		SEXO	COR	
ALTURA		TEL CONTATO		
DIAG. PRÉ-OPERATÓRIO				
CIRURGIA PROPOSTA				
DATA CIRURGIA		DATA INTERNAÇÃO		
EXAMES				
DATA COLETA		REG LAB	REG PAT	
PRÉ-OPERATÓRIO				
GERAIS				
Hb		ECG		
Htc				
LEUCO				
Plaquetas				
Ureia				
Creatina		RX TORAX		
Glicemia				
ABO/Rh				
EAS				
TAP				
PTTK				
DOPPLER CARÓTIDA		CORONARIOGRAFIA		
ESPECÍFICOS				
ASLO				
Proteína C reativa				
Mucoproteína				
VHS				
SWAB				

DIAG. DIFERENCIAL	
FAN	
Fator reumatoide	
Anticardiol IgM	
Anticardiol IgG	
PÓS-OPERATÓRIO	
HISTOPATOLÓGICO	

APÊNDICE C - PLANILHA DOS PACIENTES

PACIENTE	IDADE	SEXO	CIRURGIA	ACOMETIMENTO	PLASTIA	PRÓTESE	CAUSA ÓBITO	ASCHOFF
AMS	48	M	P	M		X		
AO	40	M	P	M		X		
ALM	38	M	P	A	X			
AB	37	F	P	MA		X		
AJS	48	M	R	M		X		
AF	54	F	R	A		X		
AP	41	F	P	M	X			
ALCN	53	F	P	M		X		
ARS	29	F	P	M	X			+
AN	54	M	P	M	X			
CSF	58	M	P	A		X		
CAFM	50	M	R	M		X		
CAEJ	30	F	P	M		X		+
CRAS	25	F	P	MA		X		
CSR	40	F	R	M		X		
DGS	65	F	P	M+lco		X + RM		
EFO	36	M	P	M		X		
EPS	55	F	P	A+ lco	X			
EJAM	43	F	P	M		X		
ES	42	F	P	M	X			
FCA	37	M	P	M	X			+
HAT	66	F	P	M+ICo		X + RM		
JSS	31	F	P	M		X		+
JGS	50	M	R	MA		X	SEPSE	
JA	68	M	P	M+ICo		X + RM		
JMM	61	M	P	M		X		
JDCP	44	F	P	M		X		
LSMB	36	M	P	M	X			
LG	38	M	P	MA		X		
LB	53	M	P	A		X		
MAJ	48	F	P	M		X	SANGRAMENTO	
MAC	45	F	P	M		X		
MPS	60	F	R	MA		X		
MGSG	60	F	P	A		X		
MEPS	43	F	R	M+CIA		X		
MJFB	66	F	P	M	X			
MJGO	50	F	P	A		X		
MCSM	47	F	R	MA		X	SANGRAMENTO	
MFL	47	F	P	M	X			
MSC	45	F	P	M		X		

MOC	45	F	R	A		X		
MRS	49	F	R	M		X		
MVM	56	M	P	A		X		
MPL	68	M	P	A+Ico		X + RM		
NMC	46	F	P	M	X			
NM	33	M	P	M	X			+
OPP	40	F	P	M		X		
RCS	25	M	P	M		X		+
RMSF	41	F	P	M		X		
RPSB	42	F	P	M	X			
RB	29	F	P	M	X			
SASD	40	F	R	M	X			
TT	30	F	P	M	X			
VOF	64	M	P	M+ICo		X + RM		
VDS	30	F	R	M		X		
WCB	54	M	P	M+Ico		X + RM		
WJS	29	F	P	M	X			
AVO	39	F	R	MA		X		
ECS	43	F	P	M		X		
LAE	45	F	P	M	X			
JP	63	M	P	MA		X		
LAS	63	M	P	A+Ico		X + RM		
SDVD	38	F	P	M		X		
CR	77	M	R	M		X		
JNTC	53	F	P	M		X		
VCC	40	M	P	M		X		
RNA	67	M	P	MA		X		
AJS	48	M	P	M		X		
DJR	70	M	R	MA		X	IAM TRANSOP.	+
CDC	69	M	P	M		X		
JGP	47	M	P	MA		X		
DS	37	F	P	M		X		

Acometimento: M = mitral; MA = mitroaórtica; A = aórtico; M+Ico = mitral + insuficiência coronariana; A+Ico = aórtico + insuficiência coronariana; M+Cia = mitral + comunicação interatrial. Cirurgia: P = primeira; R = reoperação.

APÊNDICE D - ANÁLISE EXPLORATÓRIA DA IDADE PARA SABER QUAL TESTE UTILIZAR: TESTE PARAMÉTRICO OU NÃO PARAMÉTRICO

Para testar a diferença entre uma variável métrica entre dois grupos, no caso quem tem e não tem ASCHOFF, geralmente seria utilizado o teste t para médias, mas para se aplicar tal teste, alguns requisitos são necessários, o principal deles a variável a ser testada tem que ter distribuição normal (GAUSS).

Então, primeiro faz-se uma análise exploratória dos dados para saber se o teste t pode ser aplicado. Nessa parte calculam-se estatísticas descritivas (para verificação de altos desvios), gráficos para a exploração dos dados (a fim de se saber algo sobre a distribuição dos mesmos como sua assimetria, presença ou não de *outliers*) e o teste de normalidade dos dados.

Os gráficos construídos são do tipo “*box-plot*”. Esses gráficos são muito utilizados para se observar o comportamento das variáveis e mostram o centro (mediana) da distribuição dos dados, a dispersão e distribuição dos dados e a presença ou não de *outliers*.

É aplicado também um teste de normalidade de Shapiro-Wilk (que é utilizado para amostras com menos de 50 indivíduos). A hipótese a ser testada é de que os dados têm distribuição normal. Quando o p-valor for menor que 0,050, rejeita-se essa hipótese, ou seja, os dados não são distribuídos normalmente.

O nível de significância adotado foi de 5% (0,050).

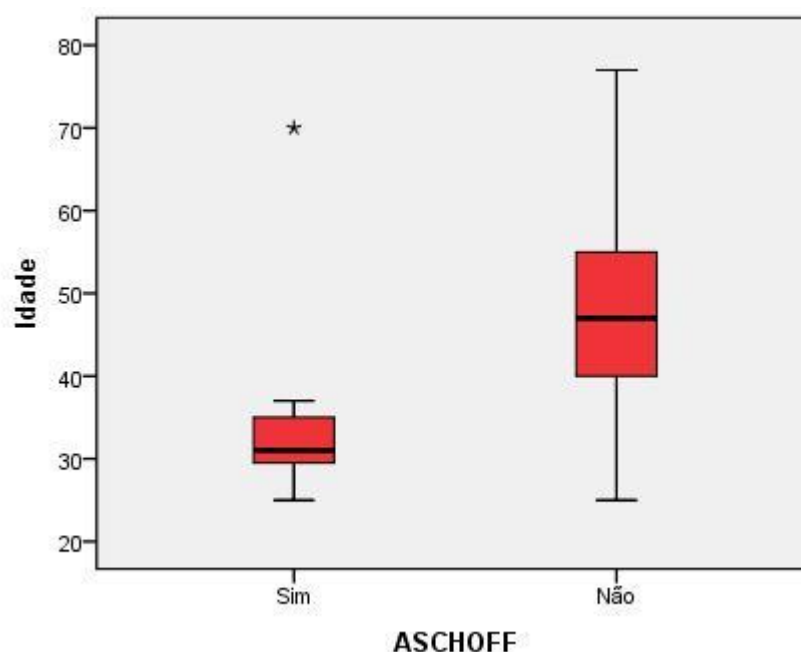
Quando os pressupostos são quebrados, é aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

APÊNDICE E - TABELAS 6 E 7 E GRÁFICO 1

TABELA 6 – Estatísticas descritivas da idade segundo a existência ou não de Aschoff

ASCHOFF	N	Menor Valor	Maior Valor	Mediana	Média	Desvio-padrão
Sim	7	25	70	31,00	36,43	15,25
Não	65	25	77	47,00	48,40	11,44
Total	72	25	77	45,50	47,24	12,26

GRÁFICO 1 - Distribuição da idade segundo grupos



Observam-se, pelos gráficos, assimetria e presença de um valor discrepante (*outlier*) no grupo com ASCHOFF. Agora se aplica o teste de normalidade (Shapiro-Wilk).

TABELA 7 – Resultados do teste de normalidade (p-valores) para a idade

ASCHOFF	p-valor
Sim	0,002*
Não	0,191

* p-valor < 0,050, rejeita-se a hipótese de normalidade.

ANEXO A - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 04 de Outubro de 2011.

De: Prof. Dr. Adauto Emmerich Oliveira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde


Para: Prof. (a) Tarcizo Afonso Nunes
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado
**“Caracterização Histopatológica nos Nódulos de Aschoff e do Infiltrado
Inflamatório Endomiocárdico do Apêndice Atrial dos pacientes com Cardiopatia
Valvar Reumática Crônica”.**

Senhor (a) Pesquisador (a),



Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa nº. 227/11 intitulado **“Caracterização Histopatológica nos Nódulos de Aschoff e do Infiltrado Inflamatório Endomiocárdico do Apêndice Atrial dos pacientes com Cardiopatia Valvar Reumática Crônica”** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 28 de setembro de 2011.

Lembramos que, cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente,


Coordenador do
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/UFES

ANEXO B – ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA	
---	---	---

ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DO ALUNO MOYSES PEDRO AMOURY NADER

Realizou-se, no dia 22 de junho de 2015, às 14:00 horas, Auditório Amílcar Viana, sala 062 andar térreo da Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *Nódulos de Aschoff em átrios de pacientes com cardiopatia reumática crônica*, apresentada por MOYSES PEDRO AMOURY NADER, número de registro 2012656417, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Tarcizo Afonso Nunes - Orientador (UFMG), Prof(a). Antônio Roberto Carraretto (UFES), Prof(a). Cleonice de Carvalho Coelho Mota (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada


Reprovada

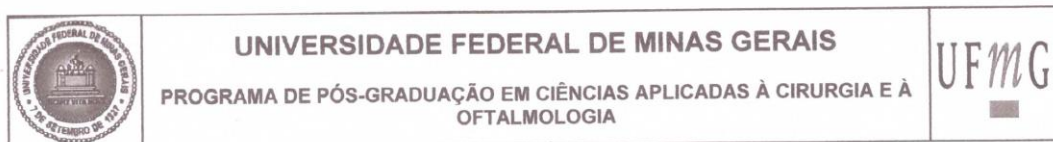
Lavramos a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão. Belo Horizonte, 22 de junho de 2015.

Prof(a). Tarcizo Afonso Nunes – Orientador (FM-UFMG)

Prof(a). Antônio Roberto Carraretto (UFES)

Prof(a). Cleonice de Carvalho Coelho Mota (FM-UFMG)


 CONFERE COM ORIGINAL
 Centro de Pós-Graduação
 Faculdade de Medicina - UFMG

ANEXO C – FOLHA DE APROVAÇÃO**FOLHA DE APROVAÇÃO**

NÓDULOS DE ASCHOFF EM ÁTRIOS DE PACIENTES COM CARDIOPATIA REUMÁTICA CRÔNICA.

MOYSES PEDRO AMOURY NADER

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração CICATRIZAÇÃO .

Aprovada em 22 de junho de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Tarcizo Afonso Nunes - Orientador
UFMG


Prof(a). Antonio Roberto Carraretto
UFES


Prof(a). Cleonice de Carvalho Coelho Mota
UFMG

Belo Horizonte, 22 de junho de 2015.