



Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de especialização – Ultrassonografia Cardiovascular

**Projecto de Investigação:
Impacto da Infecção do Vírus da Imunodeficiência
Humana na Deformação Miocárdica**

Relatório de Estágio

Daniela Alexandra Monteiro da Silva

2011



Mestrado em Tecnologia de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular

Área de especialização – Ultrassonografia Cardiovascular

**Projecto de Investigação:
Impacto da Infecção do Vírus da Imunodeficiência
Humana na Deformação Miocárdica**

Relatório de Estágio

Mestrando: Daniela Alexandra Monteiro da Silva

Orientador: Dra. Lígia Mendes, Assistente Hospitalar de Cardiologia do
Centro Hospitalar de Setúbal, EPE

Índice Geral

Parte I: Relatório de Projecto de Investigação

Índice Geral.....	i
Índice de gráficos, imagens e tabelas.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	vii
1 Introdução	- 1 -
2 Enquadramento Teórico e Definições.....	- 4 -
2.1 A Imunodeficiência Adquirida	- 4 -
2.1.1 Definição, Sintomas e Diagnóstico.....	- 4 -
2.1.2 Terapêutica.....	- 6 -
2.1.3 Envolvimento cardíaco e Factores de risco cardiovasculares.....	- 6 -
2.2 A Ecocardiografia.....	- 8 -
2.2.1 Avaliação da função ventricular esquerda.....	- 9 -
2.2.2 Avaliação das Velocidades Miocárdicas e Deformação Miocárdica.....	- 9 -
3 Metodologia.....	- 15 -
3.1 Tipo de estudo	- 15 -
3.2 População e Amostra.....	- 15 -
Critérios de Inclusão.....	- 15 -
Critérios de Exclusão	- 15 -
3.3 Método de recolha de dados	- 16 -
3.4 Análise estatística	- 18 -
3.5 Recursos.....	- 19 -
3.6 Questões éticas e legais	- 19 -
4 Resultados e Discussão.....	- 21 -
4.1 Resultados	- 21 -
4.1.1 Análise Descritiva.....	- 21 -
4.1.2 Análise Comparativa	- 23 -
4.1.3 Análise Correlacional	- 24 -
4.2 Discussão de resultados	- 31 -
5 Considerações finais	- 36 -
6 Referências bibliográficas	- 37 -
7 Apêndices	viii

Apêndice 1:.....	viii
Parte II: Relatório de Estágio	
1 Introdução	- 45 -
1.1 Caracterização do local de estágio.....	- 46 -
2 Enquadramento científico do Estágio	- 48 -
3 Descrição das actividades desenvolvidas	- 51 -
3.1 Ecocardiografia transtorácica	- 52 -
3.2 Ecocardiografia transesofágica	- 53 -
3.3 Ecocardiografia de sobrecarga.....	- 54 -
4 Análise e Apreciação Crítica do Estágio.....	- 56 -
5 Considerações finais	- 57 -
6 Bibliografia	- 58 -

Índice de gráficos, imagens e tabelas

Índice de gráficos

Gráfico 1: Habitantes infectados com VIH/SIDA em Portugal.....	- 4 -
Gráfico 2: Variabilidade intra-observador para o A <i>strain rate</i> médio.....	- 29 -
Gráfico 3: Variabilidade intra-observador para o E <i>strain rate</i> médio.....	- 29 -
Gráfico 4: Variabilidade intra-observador para o S <i>strain rate</i> médio.....	- 30 -
Gráfico 5: Variabilidade intra-observador para o 2D <i>strain</i> longitudinal médio.....	- 30 -
Gráfico 6: Variabilidade intra-observador para o 2D <i>strain</i> radial médio.....	- 30 -
Gráfico 7: Variabilidade intra-observador para o 2D <i>strain</i> circunferencial médio.....	- 30 -
Gráfico 8: Variabilidade inter-observador A <i>strain rate</i> médio.....	- 30 -
Gráfico 9: Variabilidade inter-observador E <i>strain rate</i> médio.....	- 30 -
Gráfico 10: Variabilidade inter-observador S <i>strain rate</i> médio.....	- 31 -
Gráfico 11: Variabilidade inter-observador 2D <i>strain</i> longitudinal médio.....	- 31 -
Gráfico 12: Variabilidade inter-observador 2D <i>strain</i> radial médio.....	- 31 -
Gráfico 13: Variabilidade inter-observador 2D <i>strain</i> circunferencial médio.....	- 31 -
Gráfico 14: Casuística por tipo de Ecocardiograma.....	- 51 -
Gráfico 15: Casuística por proveniência do pedido de Ecocardiograma.....	- 52 -
Gráfico 16: Casuística de achados ecocardiográficos.....	- 53 -
Gráfico 17: Casuística de indicação para ETE.....	- 54 -
Gráfico 18: Casuística da Ecocardiografia de sobrecarga.....	- 55 -

Índice de Imagens

Imagem 1: Distribuição mundial de infectados com VIH/SIDA (2009).....	- 1 -
Imagem 2: Esquema explicativo da replicação do VIH.....	- 5 -
Imagem 3: Medicamento anti-retroviral (zidovudine).....	- 6 -
Imagem 4: Cálculo da Fracção de Ejeção pelo método de Simpson.....	- 9 -
Imagem 5: Distribuição do miocárdio em 3 planos.....	- 10 -
Imagem 6: Espectro de doppler tecidual pulsado.....	- 10 -
Imagem 7: SR por doppler tecidual.....	- 12 -
Imagem 8: Speckles do miocárdio.....	- 12 -

Imagem 9: Strain longitudinal por speckle tracking	- 13 -
Imagem 10: Protocolo da Dobutamina para ecocardiografia de sobrecarga	- 49 -
Imagem 11: Protocolo do Dipiridamol para ecocardiografia de sobrecarga	- 49 -

Índice de tabelas

Tabela 1: Categorias clínicas do HIV/SIDA	- 5 -
Tabela 2: Patologias cardiovasculares estudadas nos seropositivos, nível de risco e efeito da HAART	- 7 -
Tabela 3: Características demográficas, clínicas e ecocardiográficas da amostra de seropositivos	- 22 -
Tabela 4: Análise comparativa das características demográficas entre seropositivos e grupo de controlo	- 23 -
Tabela 5: Análise comparativa entre os valores de <i>strain</i> e <i>strain rate</i> do grupo de seropositivos e grupo de controlo	- 24 -
Tabela 6: Análise de correlação entre os parâmetros de avaliação da diástolia e parâmetros clínicos e laboratoriais	- 24 -
Tabela 7: Análise de correlação entre <i>strain</i> e <i>strain rate</i> e parâmetros clínicos e laboratoriais	- 25 -
Tabela 8: Análise de correlação parâmetros de avaliação de função diastólica e de deformação miocárdica com tipos de medicação anti-retroviral	- 27 -
Tabela 9: Análise de correlação entre parâmetros de avaliação de função diastólica e de deformação miocárdica com fazer ou não terapêutica e carga viral (detectável ou não) -	28 -
Tabela 10: Análise de correlação entre parâmetros de avaliação de função sistólica e de deformação miocárdica com parâmetros clínicos e laboratoriais	- 29 -
Tabela 11: Organização das horas de estágio	- 51 -

PARTE I: PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

Impacto da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência
Humana na Deformação Miocárdica

Agradecimentos

Durante a realização desta investigação pude contar com o apoio de diversas pessoas que se disponibilizaram de forma desinteressada a colaborar.

Quero começar por agradecer à Dra. Lúcia Mendes, orientadora desta investigação, pelo apoio incondicional ao longo de todo este processo, pela sua grande disponibilidade e partilha de saber. O meu muito obrigada porque sem ela todo este caminho teria sido, com muita certeza, mais acidentado.

Ao Dr. Leonel Bernardino, responsável pelo laboratório de Ecocardiografia do Hospital de São Bernardo E.P.E., por me ter disponibilizado sem restrições e com total confiança todo o equipamento para a realização deste estudo e, por desde o início, me ter feito sentir bem-vinda.

Agradeço também Dr. José Poças, chefe de serviço de Infeciologia, e toda a equipa médica pela disponibilidade em colaborar com este estudo, referenciando os seus doentes seropositivos para serem incluídos nesta investigação.

Quero ainda agradecer à técnica. Carla Antunes, ao pessoal auxiliar (Ondina Sá, Cláudia Murilhas) e administrativo (Ana Bonaparte, Patrícia Silva) por toda a sua colaboração, disponibilidade, apoio e por me terem acolhido de braços abertos.

Um último agradecimento a todos os doentes que aceitaram e disponibilizaram algum do seu tempo para participar neste estudo, e aos que se ofereceram para participar como grupo de controlo.

Introdução e objectivos: A deformação miocárdica ainda não se encontra estudada em indivíduos infectados com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) assintomáticos. O principal objectivo deste estudo foi avaliar a deformação miocárdica nesta população e correlacioná-la com o estado imunitário e o tipo de tratamento.

Métodos: Incluídos 50 indivíduos VIH e 20 indivíduos saudáveis emparelhados para o sexo, idade e características clínicas. O ecocardiograma convencional e a avaliação da função diastólica foram determinados segundo as recomendações vigentes. Obteve-se o *strain rate* dos segmentos basais com Doppler tecidual (TDI) cor (*strain rate* sistólico (SR_S), *strain rate* diastólico precoce (SR_E) e tardio (SR_A)). O *strain* longitudinal, radial e circunferencial foram adquiridos por 2D *speckle tracking*. Foram analisadas as diferenças entre os grupos.

Resultados: Tinham infecção há 10 ± 5 anos, a contagem de CD4 foi 579 ± 286 células/mm³, 32% tinham carga viral detectável, 86% cumpriam terapêutica. Um doente tinha disfunção diastólica (grau 1). Com diferenças para a onda E mitral (grupo VIH $0,72 \pm 0,17$ m/s vs grupo controlo $0,84 \pm 0,16$ m/s, $p=0,01$), *strain* longitudinal ($-19,5 \pm 1,9\%$ vs $-21 \pm 2\%$, $p=0,005$), SR_S ($-1,1 \pm 0,28$ s⁻¹ vs $-1,3 \pm 0,28$ s⁻¹, $p=0,02$) e SR_E ($1,8 \pm 0,4$ s⁻¹ vs $2,2 \pm 0,4$ s⁻¹, $p<0,001$). Não foram encontradas correlações fortes entre os dados clínicos, laboratoriais e os parâmetros de deformação miocárdica.

Conclusão: Numa população seropositiva assintomática, apenas as novas técnicas ecocardiográficas conseguem detectar alterações de deformação miocárdica, quando comparados com um grupo de controlo, podendo revelar envolvimento miocárdico num estadio muito precoce.

Palavras-chave: VIH, mecânica miocárdica, deformação miocárdica, *speckle tracking*, doppler tecidual cor

Background and objective: Myocardial deformation isn't well studied for asymptomatic HIV-infected patients, with no cardiovascular risk factors. The aim of this study was to evaluate myocardial deformation in that population and determine the impact of different interplayers.

Methods: Included 50 asymptomatic HIV-infected subjects and 20 age, gender and clinical matched control. Conventional echocardiogram and assessment of diastolic dysfunction was performed according to the present guidelines. Strain rate of basal segments were assessed by color tissue Doppler and determined systolic strain rate, early diastolic strain rate and late diastolic strain rate. Longitudinal, radial and circumferential strain were assessed by 2D speckle tracking in apical and short axis views respectively. Echocardiographic differences between groups were determined.

Results: The longevity of disease was 10 ± 5 years, CD4 count was 579 ± 286 cells/mm³, 32% had detectable virus load, 86% were on active treatment. One HIV-infected patient had a diastolic dysfunction (grade 1). With differences between groups for: E wave strain (HIV group $0,72 \pm 0,7$ m/s vs. control group $0,84 \pm 0,16$ m/s, $p=0,01$), longitudinal strain ($-19,5 \pm 1,9\%$ vs. $-21 \pm 2\%$, $p=0,05$), S strain rate ($-1,1 \pm 0,28$ s⁻¹ vs. $-1,3 \pm 0,0,28$ s⁻¹, $p=0,02$) and E strain rate ($1,8 \pm 0,4$ s⁻¹ vs. $2,2 \pm 0,4$ s⁻¹). No clinical or laboratorial data had strong correlations with myocardial deformations parameters.

Conclusion: In a HIV-infected population with no cardiovascular symptoms or risk factors, only the new echocardiographic methodologies detect myocardial deformation differences compared with a matched control group, revealing disease in a very early stage.

Key words: HIV infection, myocardium mechanics, myocardium deformation, speckle tracking, color tissue Doppler.

1 Introdução

Este projecto de investigação insere-se no âmbito do 3º semestre, Estágio/ Projecto, do Mestrado de Tecnologias de Diagnóstico e Intervenção Cardiovascular, da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Trata-se de um estudo desenvolvido no Hospital de S. Bernardo E.P.E. em Setúbal na área da ecocardiografia transtorácica que tem por tema o impacto da infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) na deformação miocárdica.

O VIH e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foram identificados há quase 30 anos e desde aí, tornaram-se um grave problema de saúde globalizado, atingindo cerca de 33.3 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ (Imagem 1).

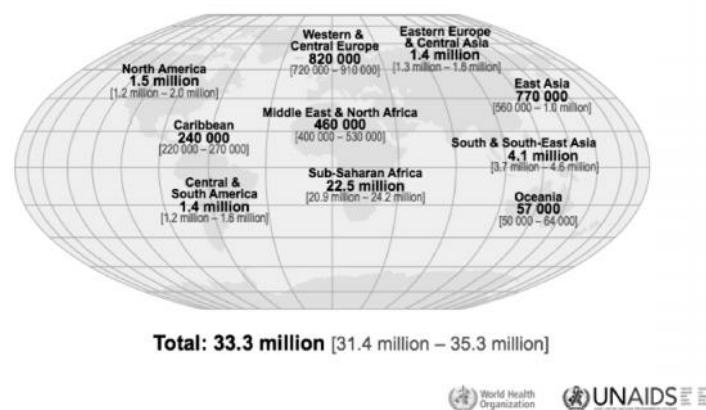


Imagem 1: Distribuição mundial de infectados com VIH/SIDA (2009). Fonte: <http://www.unaids.org>

O envolvimento cardiovascular nos doentes seropositivos e com SIDA está amplamente descrito na literatura e nos últimos anos a mortalidade e morbilidade relacionada com doenças cardiovasculares tem vindo a aumentar.²

A ecocardiografia é uma técnica muito útil no diagnóstico de patologias cardíacas e actualmente é possível diagnosticar patologia quer em doentes sintomáticos como nos assintomáticos. Com as novas técnicas ecocardiográficas de avaliação da função e deformação miocárdica, como o *strain* e *strain rate (SR)* por TDI e *speckle tracking*, já foram identificadas alterações subclínicas em patologias como a diabetes Mellitus e a Hipertensão Arterial (HTA).³ Com este trabalho pretendeu-se compreender se estas duas técnicas possibilitam a identificação de alterações miocárdicas subclínicas nos doentes seropositivos, dado que a detecção num estadio tão precoce poderá ser útil para estratificação prognóstica com implicações terapêuticas.⁴

Com esta ideia em mente delineou-se como objectivo geral deste trabalho avaliar a deformação miocárdica, calculada por *speckle tracking* e TDI cor, e alterações hemodinâmicas em indivíduos com VIH assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular, e correlacioná-las com parâmetros clínicos específicos da infecção.

Para se atingir este objectivo foram colocadas as seguintes hipóteses:

- Os indivíduos seropositivos têm valores de *strain* diminuídos comparativamente à população saudável;
- Os indivíduos seropositivos têm valores de *SR* diminuídos comparativamente à população saudável;
- Quanto maior for a longevidade da infecção VIH menores os valores de *strain*;
- Quanto maior for a longevidade da infecção VIH menores os valores de *SR*;
- Quanto maior a carga viral da infecção VIH menores os valores de *strain*;
- Quanto maior a carga viral da infecção VIH menores os valores de *SR*;
- Quanto menor os valores de CD4 dos indivíduos infectados menores os valores de *strain*;
- Quanto menor os valores de CD4 dos indivíduos infectados menores os valores de *SR*;
- A terapêutica anti-retroviral altamente activa (HAART) diminui os valores de *strain*;
- A HAART diminui os valores de *SR*;
- Quanto maior o número de fármacos HAART menores os valores de 2D *strain*;
- Quanto maior o número de fármacos HAART menores os valores de *SR*;
- Cargas virais mais elevadas levam à diminuição da função diastólica;
- Menores contagens de células CD4 levam à diminuição da função diastólica;
- Quanto maior for a longevidade da infecção VIH pior a função diastólica.

Com a confirmação ou rejeição das hipóteses pretendeu-se, além do objectivo geral, atingir os seguintes objectivos específicos:

1. Avaliar a deformação miocárdica através da avaliação do *SR* por TDI cor e *strain* por *speckle tracking* dos indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular;
2. Verificar se existem diferenças significativas entre a deformação miocárdica e função diastólica de indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular e indivíduos saudáveis.
3. Avaliar a diástolia, tendo como referencia o fluxo transmitral e as velocidades longitudinais diastólicas precoces avaliadas no anel mitral lateral e septal,

aquiridas por Doppler tecidual pulsado (TDI_p) dos indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular.

4. Correlacionar o tempo de duração da doença com os valores de *2D strain* e *SR* dos indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular;
5. Correlacionar os valores da carga viral com os valores de *2D strain* e *SR* dos indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular;
6. Correlacionar os valores de células CD4 com os valores de *2D strain* e *SR* dos indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular;
7. Correlacionar o tipo e número de fármacos HAART com valores de *2D strain* e *SR* dos indivíduos seropositivos assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular;

2 Enquadramento Teórico e Definições

2.1 A Imunodeficiência Adquirida

2.1.1 Definição, Sintomas e Diagnóstico

A infecção por VIH/SIDA é um problema de saúde pública a nível global, com maior incidência na África Subsaariana, sendo a principal causa de morte em jovens adultos nos Estados Unidos da América (EUA) e nalguns países Europeus. Segundo o relatório de 2009 da Nações Unidas, os casos de infecção por VIH aumentaram cerca de 30% nos EUA e Europa Ocidental, e Portugal é um dos países da União Europeia onde se estima que haja o maior número relativo de pessoas infectadas (cerca de 42.000 pessoas) com um tendencial aumento nos últimos anos ¹(Gráfico 1).

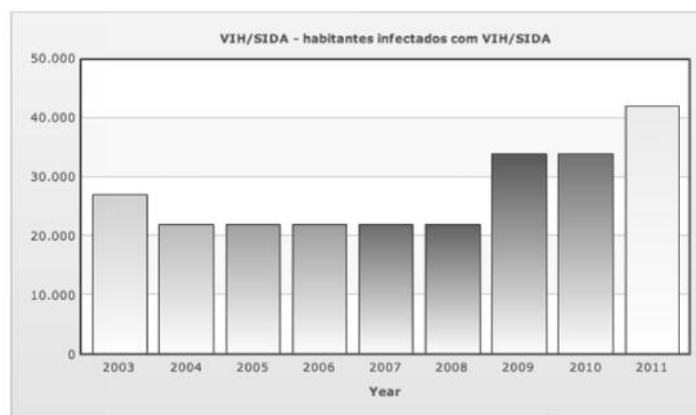


Gráfico 1: Habitantes infectados com VIH/SIDA em Portugal.

Fonte: <http://www.unaids.org>

O VIH é um retrovírus da sub-família *Lentovirinae*, que engloba os retrovírus de doenças não neoplásicas, de evolução lenta e degenerativa e estão identificadas duas estirpes, o VIH-1 e VIH-2.^{5 6} A infecção ocorre pelo contacto com sangue, sémen, fluidos vaginais e leite materno contaminados.⁷ O VIH entra em circulação e liga-se às glicoproteínas CD4 presentes na membrana extracelular das células T (sistema imunitário).⁵ O ciclo da infecção encontra-se esquematizado na Imagem 2.

A infecção pelo VIH é constituída por quatro fases distintas. A fase da infecção aguda, que ocorre cerca de 4 semanas após o contágio, cujos sintomas se assemelham a sintomas gripais. A segunda fase, que pode durar cerca de 10 a 15 anos, o vírus continua a replicar-se, mas o seropositivo é assintomático, dado que o organismo consegue repor completamente todas as células T destruídas pelo vírus. Na terceira fase da infecção ocorre uma diminuição da quantidade de células T, porque o organismo é incapaz de repor à mesma velocidade a que são destruídas, caracterizando-se por uma imunodepressão

moderada, e o seropositivo começa a evidenciar sinais e sintomas como emagrecimento, suores nocturnos, febres e diarreias prolongadas. Na última fase a contagem de células T é extremamente baixa (<200) e/ou surge uma doença reveladora de um estado de imunodepressão grave, de que são exemplo a tuberculose e a pneumonia, diagnosticando-se SIDA.^{5 7 8 9}

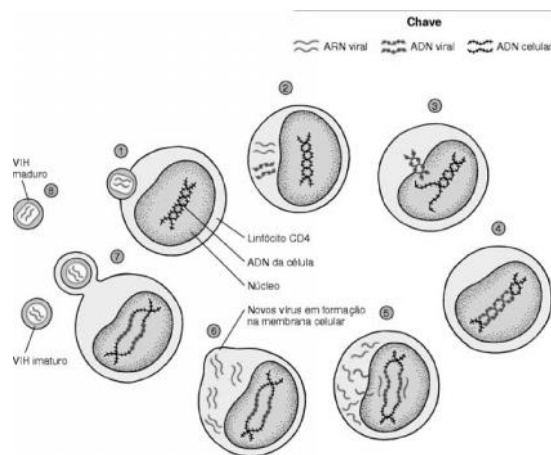


Imagem 2: Esquema explicativo da replicação do VIH. Fonte: http://www.notapositiva.com/trab_estudantes/trab_estudantes/biologia/biologia_trabalhos/sida.htm

O diagnóstico de infecção por VIH é feito com ELISA (*Enzime Linked Immuno-Sorbent Assay*) e faz-se a confirmação pelo teste *Western Blot*. Na fase inicial da infecção por

VIH, um ELISA negativo pode não significar a inexistência de infecção, sendo necessária a repetição dos testes quatro a seis semanas e três meses após a primeira análise.^{7 10}

Segundo a classificação do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) revista em 1993 a Imunodeficiência humana divide-se em 3 categorias clínicas e suas subclasses (Tabela 1):

Tabela 1: Categorias clínicas do HIV/SIDA

Células CD4	Categoria clínica		
	A	B	C
≥ 500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
<200/mm ³	A3	B3	C3

Nota: As áreas a sombreado correspondem a categorias clínicas de SIDA. Adaptado de: http://www.aids-ed.org/aidsetc?page=cg-205_hiv_classification

A categoria A corresponde à infecção VIH assintomática, linfadenopatia generalizada persistente (nódulos >1 cm, mais de 3 meses em locais extrainguinais), sintomatologia de primo infecção por VIH, sintomas constitucionais, emagrecimento e suores.

A categoria B corresponde a doentes sintomáticos: excluem-se as situações da categoria C (exemplos são: angiomatose bacilar, candidose vulvovaginal e orofaríngea, displasia cervical, febre, diarreia superior a 1 mês, perda ponderal superior a 10%).

A categoria C corresponde a: candidose: esofágica, traqueal, brônquica, coccidiomycose extrapulmonar, cryptococose extrapulmonar, neoplasia do colo uterino, cryptosporidiose crônica, infecção por citomegalovirus, fígado, baço, retinite, Encefalopatia de VIH, Pneumonia de repetição, histoplasmose disseminada, isosporíase crônica, Tuberculose, pneumocistose, neoplasias (síndrome Kaposi, linfomas).¹¹

2.1.2 Terapêutica

Com o aparecimento de terapêutica anti-retroviral, especialmente a introdução em 1996 da HAART, houve uma redução significativa da mortalidade e morbidade.

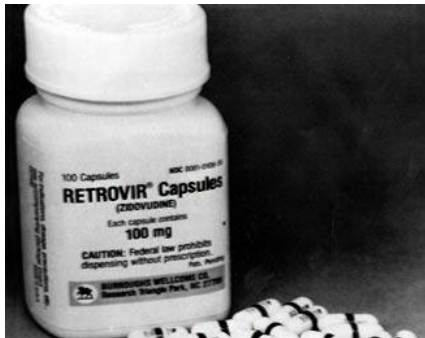


Imagem 3: Medicamento anti-retroviral (zidovudine). Fonte: <http://specials.msn.com/A-List/Lifestyle/30-years-of-fighting-AIDS>

A HAART é a combinação de fármacos anti-retrovirais (Imagem 3) mais eficaz, com diminuição drástica da replicação celular do VIH. Os efeitos secundários associados a esta terapêutica são o aparecimento da síndrome metabólica (alterações do metabolismo de lípidos e glicose), anomalias da homeostase da glicose, a HTA, dislipidemias, a lipodistrofia e a perda de massa óssea.⁹

Os fármacos anti-retrovirais dividem-se em seis tipos:

- Inibidores da transcriptase reversa (NRTIs): **lamivudine, abacavir, zidovudine, stavudine, zalcitabine, didanosine, emtricitabine, tenofovir**
- Inibidores da transcriptase reversa não nucleósida (NNRTIs): **efavirenz, nevirapine, etravirine**
- Inibidores da protease (PIs): **fosamprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, darunavir**
- Inibidores de fusão ou de entrada: **enfuvirtide**
- Inibidores da Integrase (IIs): **raltegravir**
- Antagonista do receptor da CCR5 (CCR5RA): **maraviroc**.¹²

2.1.3 Envolvimento cardíaco e factores de risco cardiovasculares

O envolvimento cardiovascular nos doentes com VIH/SIDA (Tabela 2) foi reconhecido logo no início da epidemia, quando em 1983 foi identificado um sarcoma de *Kaposi* miocárdio. Além das razões infecciosas, a etiologia da lesão cardiovascular ainda não é totalmente conhecida, mas pode estar associada à possível toxicidade do VIH, resposta imunitária, deficiências nutricionais, HAART entre outros.¹³

As patologias cardíacas classicamente mais associadas à infecção são o derrame pericárdico, miocardiopatia dilatada, patologias valvulares, miocardite, endocardite, tumores cardíacos, sendo que, com o aumento da eficácia das terapêuticas profiláticas, as afecções infecciosas tornaram-se menos frequentes, e actualmente são mais comuns a doença coronária, HTA, hipertensão pulmonar e cardiotoxicidade induzida por drogas.^{4 13}

Tabela 2: Patologias cardiovasculares estudadas nos seropositivos, nível de risco e efeito da HAART

Patologias Cardiovasculares	Nível de risco nos seropositivos	Efeito da HAART na incidência
Doença Pericárdica (Restrepo et al., 2009)	11-17%/ano	Diminuiu
Patologia Miocárdica (Khunmawat et al., 2008; Sani, 2008)	16/1000 seropositivos	Diminuiu 7 vezes a incidência
Endocardite Infecciosa (Valencia e Miro, 2004)	5-20% de admissão hospitalar	Diminuiu
Doença coronária (Sabin et al., 2008; Barbaro et al., 2003)	6-15% de causa de morte	Aumentou
HTA (Thompson et al., 1992)	20-25% de prevalência	Aumentou
Hipertensão Pulmonar (Humbert et al., 1998)	1/ 200 seropositivos	Diminuiu
Trombose e Embolismo (Witz et al., 2000; Sugerman et al., 1996)	2% nos seropositivos	Aumentou com PIs

Adaptado de: Bahrdjav, A. et al. Cardiovascular manifestation of HIV – a review. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*

As miocardites ainda afectam uma percentagem relevante dos doentes com HIV/SIDA, apesar da redução significativa da sua incidência na era HAART. A etiologia pode estar associada a diferentes factores como infecções bacterianas e víricas, drogas e fármacos, (ex. zidovudine), deficiências nutricionais e processos mediados por citocinas pró-inflamatórias que originam a apoptose dos miócitos.^{13 14 15}

Tem-se vindo a observar um aumento da mortalidade e morbidade relacionada com eventos cardiovasculares isquémicos resultante, não só do incremento da longevidade do doente que aumenta a sua predisposição a este tipo de doenças, mas também associado aos efeitos secundários dos fármacos antiretrovirais.^{2 16} A doença coronária é responsável por cerca de 6 a 15% das mortes na população com HIV/SIDA^{13 15} e um estudo revelou um aumento dos enfartes agudos do miocárdio nos doentes sob HAART comparativamente à em população geral.¹⁶ É também conhecido que os doentes seropositivos têm um tipo de aterosclerose histologicamente distinto (hiperproliferação de músculo liso e fibras elásticas), de envolvimento circunferencial e distribuição difusa nos vasos, sendo a

imunodeficiência e imunoreconstituição factores para a aceleração do agravamento da aterosclerose.¹⁵

Outras definições:

A definição de hipertensão arterial sistémica segundo a JNC7 (*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*)¹⁷ é: tensão arterial sistólica >140 mmHg e tensão arterial diastólica >90 mmHg em doentes não diabéticos e tensão arterial sistólica >130 mmHg e tensão arterial diastólica > 80 mmHg em doentes diabéticos e insuficientes renais.

A definição das anomalias da homeostase da glicose é:

- Anomalia da Glicemia do Jejum - Glicose em jejum mais elevada do que o normal, mas menor do que diagnóstica de diabetes: Glicemia em jejum ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl;
- Tolerância Diminuída à Glicose - Após sobrecarga de 75 gramas de glicose oral, glicose do plasma maior do que o normal, mas menor que diagnóstica para diabetes Mellitus tipo 2. Na prova de tolerância à glicose oral às 2 horas: Glicemia ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl

O diagnóstico de síndrome metabólica (segundo a Federação Internacional de diabetes 2005) é estabelecido quando além da obesidade central (94 cm homem, 80 cm mulher de perímetro abdominal) ocorrem mais 2 dos seguintes critérios.¹⁸

- Triglicéridos séricos ≥ 150 mg/dl ou tratamento para a hipertrigliceridemia
- Colesterol-HDL < 40 mg/dl nos homens ou < 50 mg/dl nas mulheres, ou tratamento específico para a hipercolesterolemia
- Pressão arterial (PA) $\geq 130/85$ mm Hg, ou tratamento para a hipertensão
- Glicose plasmática em jejum ≥ 100 mg/dl ou diabetes Mellitus tipo 2

2.2 A Ecocardiografia

A ecocardiografia actual é um método de imagem muito versátil e permite obter informações não só sobre função e contractilidade, mas também sobre hemodinâmica, no doente crítico ou não, quantas vezes as necessárias, acessível à cabeceira do doente sem riscos acrescidos para o mesmo. Permite determinar o débito cardíaco,¹⁹⁻²² as pressões de enchimento,²³ a pressão sistólica da artéria pulmonar,²⁴ a pressão média da artéria pulmonar e as pressões venosas centrais^{24 25} com rigor crescente tendo arredado para segundo plano o cateterismo direito.

A ecocardiografia é uma ferramenta da avaliação cardiovascular enquadrada no seguimento do doente com HIV/SIDA, dado que o diagnóstico precoce e estratificação de risco nestes doentes tornaram-se relevantes, devido ao aumento da doença coronária após a introdução da HAART.¹³

2.2.1 Avaliação da função ventricular esquerda

A avaliação da função ventricular esquerda é imprescindível na abordagem inicial, não só do doente com insuficiência cardíaca, mas também dos doentes assintomáticos com factores de risco para desenvolver insuficiência cardíaca. Nestes últimos deve ser conhecida a função ventricular esquerda porque existem implicações terapêuticas, não só farmacológicas, mas também de intervenção como a implantação de CDI.²⁶ Muitos estudos demonstraram existir uma estreita relação entre a mortalidade e a disfunção ventricular esquerda^{27 28} e as várias sociedades, Americana, Europeia, Canadana e Australiana de Insuficiência Cardíaca recomendam o ecocardiograma como método de imagem de eleição para determinar a função ventricular.

O que se encontra actualmente vigente é a determinação da fracção de ejeção ventricular esquerda (FEVE) pelo método de Simpson modificado, por se tratar de uma

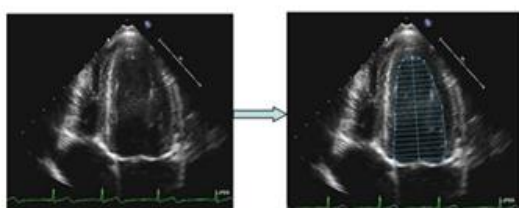
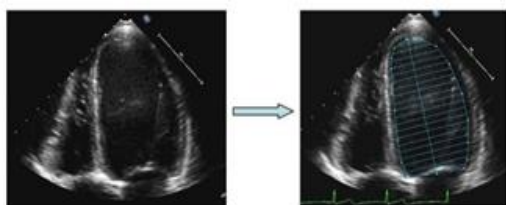


Imagem 4: Cálculo da Fracção de Ejeção pelo método de Simpson. Adaptado de: <http://www.stanford.edu>

metodologia amplamente difundida, fácil e validada em grandes ensaios clínicos, demonstrando impacto prognóstico.

Deve ser adquirida em dois planos, e devemos sempre indexar os volumes à área de superfície corporal (Imagem 4). No entanto 20% dos doentes na ecocardiografia fundamental e 10% na harmónica, não possuem janela acústica definida para determinar com acuidade volumes e FEVE, nestes casos devemos utilizar contraste ecocardiográfico, de forma a obter maior reprodutibilidade.²⁹ Aumenta a exequibilidade do exame para mais de 95% dos casos, possuindo

elevada correlação com a ressonância para determinação de FEVE.³⁰

2.2.2 Avaliação das Velocidades Miocárdicas e Deformação Miocárdica

Se a contractilidade estivesse apenas dependente do encurtamento do sarcómero a FEVE seria apenas de 30%. Mas, na verdade, a distribuição do miocárdio em três planos (médio - circunferencial, endocárdio - hélice em forma de mão direita e epicárdio - hélice em

forma de mão esquerda) (Imagem 5) permite a harmoniosa conjugação das diferentes deformações otimizando o trabalho cardíaco resultando numa FEVE superior a 55%. Porque o miocárdio é incompressível existe deformação simultânea em três planos (circunferencial, radial e longitudinal).³¹

Actualmente a ecocardiografia detém tecnologia, como o TDI e *speckle tracking*, que permite objectivar a velocidade e deslocamento do tecido e também a deformação através do *strain* e do *SR*. A avaliação ecocardiográfica da deformação miocárdica acrescenta valor discriminativo: detectando patologia em estádios muito iniciais, quantificando a função miocárdica, detectando alterações subtis ao longo do tempo, concretizando de forma mais rigorosa os tempos do ciclo cardíaco e diminuindo a variabilidade intra e inter observador.³¹

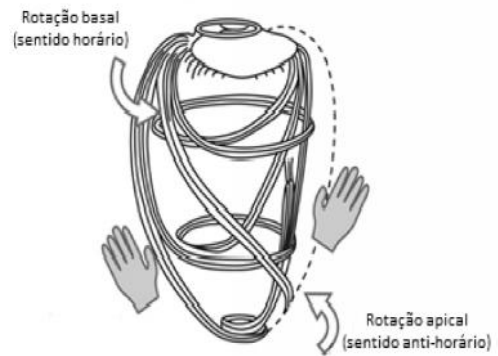


Imagem 5: Distribuição do miocárdio em 3 planos. Adaptado de: <http://synapse.koreamed.org>

Doppler tecidual

O TDI é uma modalidade ecocardiográfica que permite avaliar velocidade e deslocamento do tecido miocárdico através do efeito Doppler (diferença de frequência a que o ultrassom é emitido e depois recebido pelo transdutor). As velocidades podem ser calculadas e exibidas através de TDIp e TDI cor.³ Com o TDIp apenas são analisadas as velocidades no local da amostra (Imagem 6). As velocidades adquiridas a nível do anel mitral são indicadores da função ventricular esquerda e são consideradas normais velocidades sistólicas de $5,97 \pm 1,14$ s e $6,26 \pm 2,44$ s para o septo interventricular e parede lateral, respectivamente.³²

As suas principais limitações são a necessidade do correcto alinhamento do movimento da região de interesse e a existência de *pitfalls* como a translação e o *tethering* dos segmentos acinéticos.³³

O TDI cor permite captar as velocidades dos vários segmentos miocárdicos ao longo da profundidade de cada feixe de ultrassons. A imagem a cor é conseguida pela integração das velocidades obtidas por doppler, com a

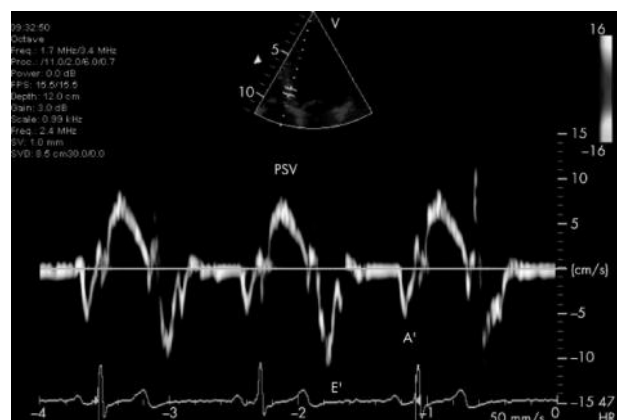


Imagem 6: Espectro de doppler tecidual pulsado. Fonte: <http://heart.bmj.com/content/93/11/1339.abstract>

imagem bidimensional em escala de cinzentos, de modo a que cada pixel corresponda a uma velocidade. A escala de cores está codificada entre um vermelho escuro para velocidades baixas e amarelo para velocidades altas que se aproximem do transdutor, e azul-escuro para baixas velocidades e azul-turquesa para velocidades altas que se afastem do transdutor. Após a obtenção das velocidades por TDI cor podemos calcular outros parâmetros como o deslocamento e a deformação miocárdica.³

O deslocamento pode ser representado por *tissue tracking*, que avalia a velocidade dos tecidos ao longo do tempo sendo codificado por uma banda de cor que representa o movimento durante a sístole (desde a telediástole à telesístole) tornando muito intuitivo a avaliação geral.^{3 34} No ventrículo esquerdo normal o deslocamento é menor no ápex e maior na base.³⁴

A deformação miocárdica é a alteração da geometria do ventrículo esquerdo desde a sístole e o retorno à geometria inicial na diástole, e ocorre em três dimensões: longitudinal, circunferencial e radial.³¹ É calculada a partir do *strain* e *SR*, técnicas que permitem distinguir entre o movimento passivo e activo das fibras miocárdicas.³⁵ O *strain* representa a deformação total do miocárdio num ciclo cardíaco e é expresso em percentagem.^{3 31 35} É negativo para encurtamento, positivo para espessamento e zero se não houver qualquer alteração.^{3 35} Como o coração tem uma deformação tridimensional, é necessário o cálculo do *strain* longitudinal (negativo) em plano apical, radial (positivo) e circunferencial (negativo) em plano paraesternal curto eixo.³⁵

O *SR* é a derivada temporal do *strain*, isto significa que, se o *strain* representa a deformação, o *SR* representa a velocidade dessa deformação (*strain* por unidade de tempo) e tem o mesmo sentido que o *strain* (negativo quando há encurtamento e positivo quando há alargamento).^{3 31 35} De acordo com o último consenso os valores considerados normais são 18,5% para o *strain* longitudinal e 44,5% para o *strain* radial e 1,00 s⁻¹ e 2,45 s⁻¹ para valores de *SR* longitudinal e radial.³⁶

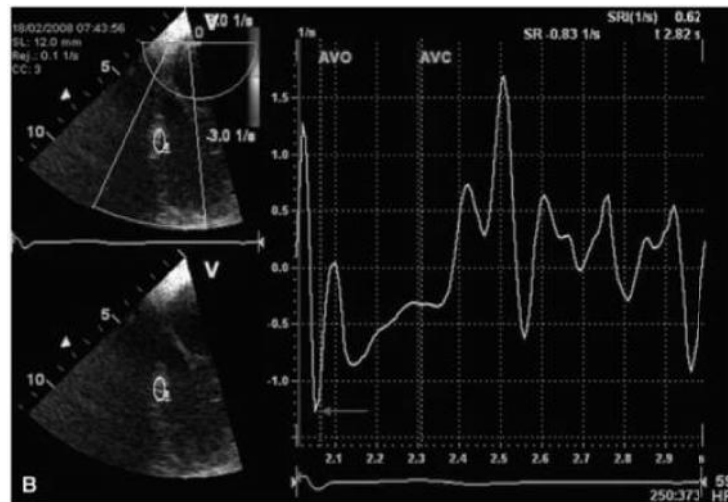


Imagem 7: Strain rate por Doppler tecidual. Fonte: <http://eurp.books.officelive.com/EURP20100408.aspx>

A avaliação da deformação por TDI cor é o método não invasivo com melhor resolução temporal avaliando com acuidade a deformação longitudinal e radial. É sensível aos estadios iniciais da isquémia revelando-se útil na avaliação de viabilidade e da disfunção contráctil inicial de múltiplas patologias.^{33 37 38} As suas limitações são as mesmas de todos os tipos de Doppler.²⁷

Speckle Tracking

Mais recentemente é possível a quantificação da deformação pela imagem bidimensional. Esta técnica é denominada por 2D *strain* ou deformação por *speckle tracking*.

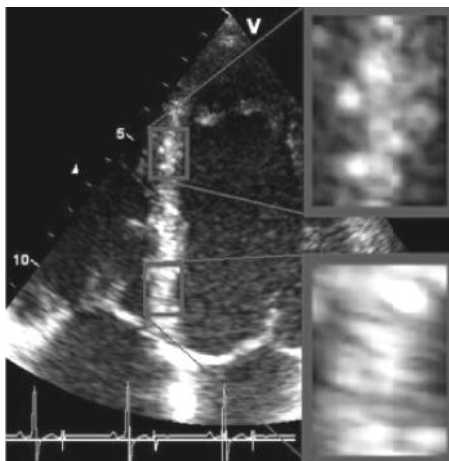


Imagem 8: Speckles do miocárdio
Fonte: <http://echotalk.blogspot.com>

O método em que se baseia o 2D *strain* é relativamente simples. Cada pequena amostra de miocárdio tem na imagem ecocardiográfica um padrão distinto em escala de cinzentos – o *speckle* (Imagem 8). Assumindo que estes *speckles* são como impressões digitais de cada porção do miocárdio e que não variam ao longo do ciclo cardíaco, é possível ao software marcá-los e segui-los “frame” a “frame”, avaliando a distância e a velocidade a que ocorre a variação no espaço (*strain* e *SR*).^{3 31} O 2D *strain* é independente do ângulo e tem a capacidade de seguir o *speckle* em várias direcções. É possível então avaliar deformação em duas direcções num só plano:

deformação longitudinal (Imagem 9) e transversa em apical, e deformação radial e circunferencial em eixo curto. Além dos parâmetros de deformação, com o 2D *strain* é possível obter também valores de rotação e torção do ventrículo esquerdo.³¹

É menos influenciado por artefactos que o *strain* por TDI cor, mas menos sensível para detectar patologia em fases iniciais. As principais limitações são os cones de sombra e as reverberações e o *strain* radial e transverso necessita de boa definição de endocárdio e, se a doença for de pequenos segmentos, pode não ser detectada porque o 2D *strain* avalia médias de segmentos maiores.³⁹

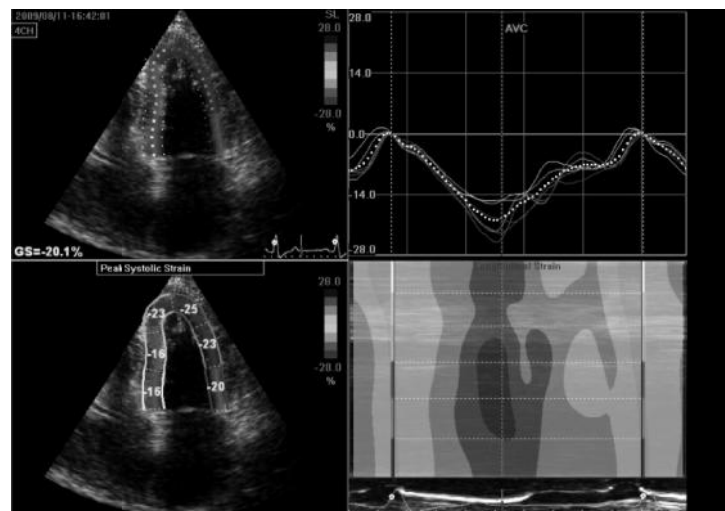


Imagem 9: *Strain* longitudinal por *speckle tracking*

2.2.2.1 Aplicações clínicas

As possíveis aplicações clínicas do estudo da deformação miocárdica estão a ser alvo de variadas investigações.³¹

Uma das aplicações é nas miocardiopatias. A avaliação da deformação miocárdica permite distinguir a miocardiopatia hipertrófica, uma das principais causas de morte súbita no desporto, da hipertrofia fisiológica que ocorre no coração dos atletas. Permite também a diferenciação entre a referida adaptação fisiológica ao desporto e a hipertrofia hipertensiva.³¹
³⁵ ⁴⁰ Distingue também a miocardiopatia dilatada e a secundária à doença de Chagas, na qual predominam as alterações regionais, ao contrario da primeira em que há uma diminuição global do *strain* e *SR*.⁴⁰

O cálculo do *strain* tem também vindo a ser utilizado na selecção de pacientes candidatos a terapêutica de ressincronização e durante o seguimento e optimização desta terapêutica. É possível identificar os intervalos de tempo entre a contracção dos vários segmentos miocárdicos dessincronos, sem interferência dos movimentos das paredes adjacentes e/ou opostas.³¹ ⁴⁰

Os parâmetros de deformação miocárdica são também de grande utilidade para o estudo da função ventricular esquerda sistólica e diastólica. Como já foi referido anteriormente, é possível a análise da função sistólica em toda a sua plenitude, na medida em que é possível a sua quantificação em todos os eixos: longitudinal, radial, circunferencial. É possível também o cálculo da torção e rotação do ventrículo esquerdo por 2D *strain*.³¹

A avaliação da função do ventrículo direito é ainda uma área com muito para explorar, tendo o *strain* e *SR* potencialmente um lugar de destaque na avaliação dos doentes com patologias, primárias ou secundárias, que afectam o ventrículo direito, como a hipertensão arterial pulmonar.^{3,31}

Devido há grande sensibilidade do *strain* e *SR* de detectar alterações na contractilidade miocárdica, vários estudos têm vindo a demonstrar a capacidade destas técnicas para a detecção de alterações subclínicas em doenças como a diabetes Mellitus, HTA, isquémia miocárdica, esclerose sistémica, amiloidose, a síndrome de Kawasaki e Duchenne, a cardiotoxicidade dos fármacos usados em quimioterapia, entre outras.³⁵

O estudo da viabilidade miocárdica com *strain* e *SR* acrescenta valor quantitativo ao ecocardiograma de sobrecarga.³ O seu aumento durante a sobrecarga é indicativo da existência de viabilidade dos miócitos,^{3,35} assim como a presença do duplo pico sistólico por *SR* é um marcador de necrose no exame de repouso.

3 Metodologia

3.1 Tipo de estudo

Este projecto é do tipo descritivo-correlacional já que visou “explorar e determinar a existência de relações entre variáveis, com vista a descrever essas relações”.⁴¹ Neste estudo compararam-se valores de *strain* e *SR* e indicadores de disfunção diastólica entre os grupos (saudáveis e seropositivos). Testou-se se no grupo de seropositivos existiam correlações entre os valores da deformação miocárdica e indicadores de função diastólica e características clínicas específicas da infecção por VIH.

É um estudo transversal, dado que os dados foram recolhidos num único momento a cada indivíduo da amostra e os dados foram obtidos após o início do estudo.⁴²

Será uma abordagem do tipo quantitativo. É um tipo de abordagem que constitui um “processo dedutivo pelo qual os dados numéricos fornecem conhecimentos objectivos no que concerne às variáveis em estudo”.⁴¹

3.2 População e Amostra

A população deste estudo é constituída pelos indivíduos seropositivos, seguidos na consulta de Infeciologia do Hospital de S. Bernardo, E.P.E., assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular.

A amostra deste estudo é constituída por 50 indivíduos da população acima referida. A técnica de amostragem foi do tipo não probabilística e de conveniência, dado que é constituída por indivíduos seropositivos da população seleccionada que aceitaram voluntariamente e após terem sido esclarecidos, ser recrutados para este estudo e que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão abaixo indicados.

Foi posteriormente recolhido um grupo de indivíduos saudáveis emparelhado com o grupo de seropositivos para os dados clínicos e demográficos.

Critérios de Inclusão

- Mais de 18 anos e menos de 55 anos
- Assintomáticos sob o ponto de vista cardiovascular
- Consentimento informado

Critérios de Exclusão

- Com febre
- Doença cardíaca conhecida (antecedentes de doença coronária estável ou instável)
- Dor torácica mesmo que atípica

- Hipertensão arterial
- Diabetes Mellitus tipo 2
- Dislipidémia
- Doença valvular significativa
- Doença renal crónica
- Doença hepática
- Classe C do CDC
- Grávidas
- Doentes tratados com interferão ou corticoides
- Analfabetos

3.3 Método de recolha de dados

Depois de referenciados pela equipa de Infeciologia, os seropositivos foram contactados telefonicamente e agendado o dia para a realização do ecocardiograma. Em todos os indivíduos foi efectuado um exame com análise 2D, Modo M, Doppler espectral, TDIp e TDI cor, com o doente em decúbito lateral esquerdo e em respiração superficial, utilizando os ecocardiógrafos Vivid 7 Dimension e Vivid S6 da GE® equipados com sonda de frequência variável (1.7 - 3 MHz). As imagens foram posteriormente analisadas na *workstation* EchoPac GE® e registada a informação numa tabela de recolha de dados.

O processo clínico informático foi consultado por um médico e registados os dados clínicos e demográficos.

Em todos os indivíduos foi ainda feita a medição a pressão arterial e realizado um electrocardiograma aquando da realização do ecocardiograma.

Protocolo de aquisição de dados

Avaliação por ecocardiografia convencional (2D e MM e Doppler espectral)

As dimensões das cavidades foram obtidas segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.^{43 44}

A FEVE foi obtida através da alteração da percentagem de volumes do ventrículo entre a sístole e a diástole em apical 2 e 4 câmaras, utilizando o método de Simpson modificado (média de 3 valores).

O fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo foi obtido através de fluxo Doppler espectral pulsado, com a amostra colocada imediatamente acima dos folhetos da mitral, sobre a corrente de fluxo. Mediu-se a velocidade máxima do enchimento rápido (E), a

velocidade máxima do fluxo dependente da contracção auricular (A), e obteve-se a razão E/A.

Avaliação por Doppler tecidual pulsado

A ecocardiografia com Doppler tecidual pulsado foi utilizada para análise da cinética longitudinal do anel mitral. Orientada pelo plano apical de quatro câmaras da ecocardiografia convencional, uma amostra com 5 mm foi colocada a nível do anel mitral, no local de união dos folhetos ao anel da válvula mitral. Procedeu-se à determinação da velocidade máxima da onda sistólica S (S'), onda diastólica precoce (E') e diastólica tardia (A') da parede lateral e septo interventricular. Foi calculada a razão e E/E'.

Avaliação por Doppler tecidual codificado por cor

Os fluxos pulsados e contínuos transvalvulares foram adquiridos, para temporização dos eventos do ciclo cardíaco. O ângulo de interrogação foi o menor possível e orientado paralelamente à região de interesse. A escala de velocidades foi ajustada para reduzir o aliasing, não comprometendo o número de imagens adquiridas por segundo (otimização para 150 fps).²⁸

Avaliação 2D-strain por speckle tracking

O ajuste realizado para o TDI cor é válido também para a realização de *speckle tracking*, com a diferença de não ser necessário o rigor de angulação e a *frame rate* de aquisição ser entre 46 e 96 fps, para obtenção de qualidade superior do *tracking*. Foram obtidas imagens de curto eixo ao nível da válvula mitral, dos músculos papilares, apex e em apical 4 câmaras, 2 câmaras e apical longo eixo. O *strain* longitudinal, circunferencial e radial foram obtidos off-line.

Avaliação da Função sisto-diastólica

Os parâmetros de avaliação da função sistólica foram os seguintes: volumes telesistólico e telediastólico do ventrículo esquerdo, fracção de ejeção, massa ventricular esquerda indexada, S' TDIp_{septal}, S' TDIp_{lateral}, média S' TDIp basal, 2D *strain* longitudinal médio, 2D *strain* radial médio ao nível dos músculos papilares, 2D *strain* circunferencial médio, 2D *strain* longitudinal médio do septo inferior, parede lateral, parede inferior, parede anterior, parede posterior e septo anterior, SR_S médio, SR_E médio, SR_A médio dos segmentos basais).

Os parâmetros de avaliação diastólica foram os seguintes: volume indexado da aurícula esquerda, velocidade máxima da onda E e A, razão E/A, E' TDIp (lateral, septal e médio) e E/E' médio. A função diastólica foi considerada normal quando, com função sistólica preservada, o volume da aurícula esquerda é inferior a 34 ml/m², E'_{lateral} maior ou igual 10

m/s e E'_{septal} maior ou igual 8 m/s. Classifica-se como disfunção diastólica grau I quando o volume da aurícula esquerda é superior a 34 ml/m², E'_{lateral} inferior a 10 m/s e E'_{septal} inferior a 8 m/s e E/E' médio é superior a 8; Grau II quando E/E' está entre 8 e 13 e Grau III quando é superior a 13.⁴⁵

3.4 Análise estatística

Iniciou-se a análise estatística pelo teste da normalidade e feita uma análise descritiva das variáveis. De seguida compararam-se os parâmetros demográficos (idade, género, raça, índice de massa corporal (IMC)), clínicos (pressão arterial sistólica e diastólica) e ecocardiográficos (volume indexado da aurícula esquerda, velocidade E do fluxo mitral, relação E/A mitral, E' média, E/E' média, S' médio do ventrículo esquerdo, massa ventricular esquerda indexada, fracção de ejeção, 2D *strain* longitudinal médio, 2D *strain* radial médio, 2D *strain* circunferencial médio, SR_S médio, SR_E médio, SR_A médio) entre o grupo de controlo e grupo de seropositivos. Por fim foi feita a correlação entre as variáveis ecocardiográficas (além das supracitadas E' lateral, A' lateral, E' septo, A' septo, S' lateral, S' septo, 2D *strain* longitudinal médio do septo inferior, parede lateral, parede inferior, parede anterior, parede posterior e septo anterior) com as variáveis pressão arterial sistólica, glicemia, índice de massa corporal, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol total, longevidade da infecção, antiretrovirais (NRTIs, NNRTIs, PIs, Inibidores de fusão ou de entrada, IIs, CCR5RA) sob tratamento, valor absoluto de virémia, virémia detectável, número absoluto de CD4, CD4 em quartis. Foi ainda feito um estudo da variabilidade intra e interobservador.

As variáveis categóricas foram expressas em frequência e respectiva percentagem, e comparadas com o teste de χ^2 e as variáveis numéricas foram expressas como média e desvio padrão.

Para verificar se existiam diferenças significativas entre as variáveis contínuas do grupo de infectados e grupo de controlo foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes.

Para a avaliação da correlação usou-se o teste de correlação de Pearson para as variáveis numéricas e o teste t de Student para amostras independentes para as variáveis categóricas versus numéricas. Para correlacionar os quartis da variável CD4 em *quartis* e as variáveis ecocardiográficas utilizou-se o teste *one-way* ANOVA.

A variabilidade intra e inter-observador foi feita recorrendo ao método de Bland-Altman⁴⁶ e expresso em percentagem. É calculado pela diferença absoluta dividida pela média das duas observações.

Consideraram-se estatisticamente significativos os resultados com valor de $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3.5 Recursos

A equipa de investigação foi constituída pelo aluno de mestrado, que realizou os exames supervisionado pelo médico orientador, que procedeu também à recolha os dados clínicos e demográficos sujeitos a sigilo profissional.

Os Ecocardiogramas foram realizados recorrendo aos ecocardiografos Vivid 7 Dimension e Vivid S6 da GE®, ambos equipados com sondas de frequência variável (1.7 - 3 MHz) e com tecnologia para execução de Doppler tecidual pulsado e codificado cor. A análise offline das imagens foi realizada na *workstation* EchoPac GE®. Foram usados consumíveis como gel condutor, papel, papel de marquesa, luvas.

3.6 Questões éticas e legais

Qualquer investigação efectuada levanta questões morais e éticas.⁴¹ Mas, de modo a serem respeitados todos os direitos legais e éticos dos sujeitos incluídos neste estudo foram tomadas certas medidas.

Os Directores de Serviço dos Serviços intervenientes (Dr. Luís Soares, Cardiologia, e Dr. José Poças, Infecçologia) tiveram conhecimento e aprovaram o protocolo de investigação.

O protocolo do estudo foi submetido a avaliação pela Comissão de Ética do Centro Hospital de Setúbal EPE, que o aprovou (Representante Dr. José Vinhas), por respeitar a Convenção de Helsínquia e se reger pelas *guidelines* ICH GCP (*International Conference on Harmonization for Good Clinical Practice*).

Todos os indivíduos incluídos neste estudo fizeram-no voluntariamente e após terem assinado um formulário de consentimento informado.

Os resultados são apresentados de modo a que nenhum dos participantes possa ser reconhecido por qualquer pessoa da equipa de investigação ou pelos leitores do relatório final de investigação, respeitando assim o direito ao anonimato e à confidencialidade de dados.

A execução dos ecocardiogramas, inerente à realização deste projecto, foi feita respeitando o Código Ético e Deontológico dos Cardiopneumologistas, que tem como princípios orientadores que “o Cardiopneumologista deve respeitar os direitos humanos, culminando na excelência do exercício profissional e na relação com os outros profissionais” e que todas “as intervenções do Cardiopneumologista são realizadas com a preocupação da

defesa da liberdade e da dignidade humana, considerando como valores universais na relação profissional:

- a igualdade;
- a liberdade responsável, com a capacidade de escolha, tendo em atenção o bem comum;
- a verdade e a justiça;
- o altruísmo e a solidariedade;
- a competência e o aperfeiçoamento profissional⁴⁷

4 Resultados e Discussão

4.1 Resultados

De quase 200 indivíduos sinalizados a partir das consultas de Infecçiology para participar neste estudo, apenas realizamos ecocardiograma a 50. Foram contactados 80, 3 foram excluídos clinicamente, um deles por ter sido diagnosticada estenose aórtica grave aquando da aquisição das imagens, e os restantes por terem recusado a assinatura do consentimento informado. A todos foi realizado um electrocardiograma, todos em ritmo sinusal e sem padrão de isquémia ou sobrecarga.

4.1.1 Análise Descritiva

As características demográficas, clínicas e ecocardiográficas da amostra encontram-se resumidas na Tabela 3.

A nossa amostra é maioritariamente constituída por indivíduos do género masculino (64%), com média de idade de 41 ± 6 anos. O IMC ($24\pm 4,7$ Kg/m²), pressão arterial (PA) sistólica (122 ± 12 mmHg), PA diastólica (78 ± 10 mmHg), glicemia (97 ± 13 mg/dl) e colesterol LDL (115 ± 28 mg/dl) têm valores médios dentro da normalidade.¹⁷

O maior tempo de infecção era 30 anos e o menor menos de um ano, mas em média os indivíduos tinham o diagnóstico de VIH-positivo há 10 ± 5 anos. A maioria dos indivíduos tinham contagem de CD4 superior a 500/mm³ (54%), com média de 579 ± 255 células/mm³. Apenas 32% da amostra apresentava valores de virémia detectáveis, sendo o máximo de 5371000 e o mínimo de <20 cópias/mm³. A maioria dos indivíduos (86%) estava sob HAART, em que 2 (4%) pacientes eram tratados apenas com um fármaco, 40 (80%), uma associação de dois fármacos, e apenas 1 (2%) medicado com três fármacos, sendo o fármaco mais comum na amostra (80%) os NRTIs. Os 7 doentes não medicados não preenchem os critérios clínicos os imunológicos do CDC para o início de HAART.

Tabela 3: Características demográficas, clínicas e ecocardiográficas da amostra de seropositivos

	População N=50		População N=50
Idade (anos)	41 ± 6	AE (ml/m²)	26 ± 6
Sexo masculino	32 (64%)	AD (cm²/m²)	8 ± 1,4
Raça Caucasiana	48 (96%)	Onda E (m/s)	0,72 ± 0,16
IMC (Kg/m²)	24 ± 4,7	Onda A (m/s)	0,57 ± 0,17
Longevidade Infecção (anos)	10 ± 5	E/A	1,33 ± 0,33
PA sistólica (mmHg)	122 ± 12	E' médio	0,12 ± 0,03
PA diastólica (mmHg)	78 ± 10	S' médio	0,09 ± 0,02
Glicémia (mg/dl)	97 ± 13	E/E'	5,7 ± 1,8
Colesterol LDL (mg/dl)	115 ± 28	FEjec (%)	60 ± 6
CD4>500/mm³	27 (54%)	VTD VE (ml/m²)	55 ± 9
200<CD4<500/mm³	18 (36%)	VTS VE (ml/m²)	23 ± 5
CD4<200/mm³	5 (10%)	Massa VE	76 ± 19
Virémia <20cópias	16 (32%)	2D strain Long (%)	-19,5 ± 1,9
NRTIs	40 (80%)	2D strain Rad (%)	54 ± 16
NNRTIs	10 (20%)	2D strain Circ (%)	-17,8 ± 3,5
PIs	34 (68%)	SR_S (s⁻¹)	-1,1 ± 0,3
Integrase I	1 (2%)	SR_E (s⁻¹)	1,8 ± 0,4
CCR5r A	1 (2%)	SR_A (s⁻¹)	1,2 ± 0,3
Sob terapêutica	43 (86%)	S' tricusp	0,13 ± 0,03

4.1.2 Análise Comparativa

A Tabela 4 ilustra a comparação dos dados demográficos entre o grupo de seropositivos e o grupo de controlo, não existindo diferenças significativas entre as duas amostras.

Tabela 4: Análise comparativa das características demográficas entre seropositivos e grupo de controlo

	Infetados HIV N=50	Grupo de controlo N=20	p
Idade (anos)	41 ± 6	39 ± 7	0,2
Sexo masculino	32 (64%)	12 (60%)	0,79
Raça Caucasiana	48 (96%)	19 (95%)	1
PA sistólica (mmHg)	122 ± 12	117 ± 11	0,13
PA diastólica (mmHg)	78 ± 10	80 ± 6	0,4
IMC (Kg/m²)	24 ± 5	26 ± 5	0,18

Análise da Ecocardiografia convencional

Comparando os dados obtidos por ecocardiografia convencional para a avaliação da função sistólica e diastólica, não se observaram diferenças significativas entre o grupo de seropositivos e o grupo de não infectados. De notar que apenas um dos seropositivos apresentou critérios para disfunção diastólica de grau I.

Análise de *Strain* e *Strain rate*

Na análise de 2D strain foi possível o *tracking* a 97% dos segmentos para o strain longitudinal, 98% para o radial e 96% para o circunferencial.

Obteve-se como médias para os diferentes tipos 2D strain analisados os seguintes valores: global longitudinal de $-19,5 \pm 1,9\%$, para o radial $54 \pm 16\%$ e para o circunferencial $-17,8 \pm 3,5\%$. Para o strain rate avaliado por Doppler tecidual obtivemos para o SR_S a média de $-1,1 \pm 0,28 \text{ s}^{-1}$, para SR_E $1,8 \pm 0,4 \text{ s}^{-1}$ e para o SR_A $1,2 \pm 0,3 \text{ s}^{-1}$. Estes valores, apesar de todos poderem ser considerados dentro da normalidade tendo em conta o último consenso,⁽⁴³⁾ quando comparados com os valores do grupo de controlo (Tabela 5), os valores revelaram-se ser significativamente mais baixos no grupo de seropositivos para o Strain global longitudinal ($p=0,005$), o SR_S ($p=0,02$) e SR_E ($p<0,001$).

Tabela 5: Análise comparativa entre os valores de *strain* e *strain rate* do grupo de seropositivos e grupo de controlo

	Infetados HIV N=50	Grupo de controlo N=20	p
2D <i>Strain</i> Longitudinal Médio (%)	-19,5 ± 1,9	-21 ± 1,9	0,005
2D <i>Strain</i> Radial Médio (%)	54 ± 16	48 ± 15	0,18
2D <i>Strain</i> Circunferencial Médio (%)	-17,8 ± 3,5	-17 ± 3	0,43
SR_S (s⁻¹)	-1,1 ± 0,3	-1,3 ± 0,28	0,02
SR_E (s⁻¹)	1,8 ± 0,4	2,2 ± 0,4	<0,001
SR_A (s⁻¹)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0,87

4.1.3 Análise Correlacional

Depois de verificar se haviam diferenças significativas entre os parâmetros de avaliação da deformação miocárdica entre a amostra de seropositivos e o grupo de controlo, seguiu-se a pesquisa de possíveis correlações entre os parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função diastólica e 2D *strain* e SR obtidos por TDI cor e os parâmetros clínicos e laboratoriais. Os resultados obtidos estão expostos na Tabela 6 e Tabela 7.

Tabela 6: Análise de correlação entre os parâmetros de avaliação da diástolia e parâmetros clínicos e laboratoriais

	Correlação	p
Razão E/A		
Idade	-0,33	0,22
PA sistólica	-0,07	0,60
IMC	-0,32	0,02
CD4	0,1	0,47
Virémia	-0,15	0,30
Long Infecção	-0,11	0,43
E' média		
Idade	-0,63	<0,001
PA sistólica	-0,31	0,02
IMC	-0,46	0,001
CD4	0,09	0,47
Virémia	-0,15	0,30
Long Infecção	-0,14	0,33

Tabela 6: Análise de correlação entre os parâmetros de avaliação da diástolia e parâmetros clínicos e laboratoriais (continuação)

E/E' média		
Idade	0,36	0,01
PA sistólica	0,22	0,12
IMC	0,46	0,001
CD4	-0,12	0,42
Virémia	-0,05	0,70
Long Infecção	-0,01	0,94

Tabela 7: Análise de correlação entre *strain* e *strain rate* e parâmetros clínicos e laboratoriais

	Correlação	p
Strain Global Longitudinal		
Idade	-0,20	0,15
PA sistólica	0,18	0,20
IMC	-0,04	0,78
CD4	-0,14	0,35
Virémia	0,05	0,74
Long Infecção	0,10	0,48
Strain Radial médio		
Idade	-0,14	0,34
PA sistólica	-0,03	0,85
IMC	0,002	0,98
CD4	0,09	0,53
Virémia	0,007	0,96
Long Infecção	-0,31	0,03
Strain Circunferencial médio		
Idade	-0,18	0,21
PA sistólica	-0,15	0,32
IMC	-0,31	0,03
CD4	-0,40	0,005
Virémia	0,16	0,26
Long Infecção	0,14	0,35
SR _S médio		
Idade	-0,095	0,51
PA sistólica	-0,25	0,08
IMC	-0,09	0,55
CD4	0,22	0,18
Virémia	-0,11	0,44
Long Infecção	-0,06	0,68

Tabela 7: Análise de correlação entre *strain* e *strain rate* e parâmetros clínicos e laboratoriais (continuação)

SR _E médio		
Idade	-0,26	0,07
PA sistólica	0,19	0,18
IMC	0,09	0,53
CD4	0,22	0,18
Virémia	-0,11	0,44
Long Infecção	-0,06	0,68
SR _A médio		
Idade	0,12	0,42
PA sistólica	0,095	0,51
IMC	0,21	0,14
CD4	0,12	0,40
Virémia	-0,25	0,08
Long Infecção	0,13	0,38

Como esperado as variáveis idade, pressão sistólica e IMC correlacionaram-se com os parâmetros de avaliação diastólica, mas não obtivemos qualquer correlação com as medidas de 2D strain e SR. Foi encontrada uma correlação fraca entre o strain radial médio e a longevidade da doença ($r=-0,31$; $p=0,03$), sem haver diferenças estatisticamente significativas para a longevidade dividida em quartis. Uma correlação mais consistente surgiu entre o 2D strain circunferencial médio e o estado imunológico do doente, traduzido pela variável contagem de CD4 ($r=0,41$; $p=0,005$), e também para a contagem CD4 dividida para categorias segundo o CDC (diferença entre grupos $p=0,049$).

Não se observou qualquer tipo de relação entre o tipo de fármacos utilizados no tratamento (Tabela 8), realizar ou não tratamento e a virémia (detectável ou não) com qualquer um dos parâmetros ecocardiográficos analisados (Tabela 9). Nenhum dos dados clínicos e laboratoriais mostrou correlação com o 2D strain longitudinal (mesmo quando testado para cada um dos territórios coronários) (Tabela 10) e o mesmo foi verdade para o SR e parâmetros de avaliação da função sistólica.

Tabela 8: Análise de correlação parâmetros de avaliação de função diastólica e de deformação miocárdica com tipos de medicação anti-retroviral

	NRTIs			NNRTIs			PIs		
	Sim (n=40)	Não (n=10)	p	Sim (n=10)	Não (n=40)	p	Sim (n=34)	Não (n=16)	p
Volume índice AE (ml/m²)	26,2± 6,5	25,4± 4,8	0,721	24,6± 5,9	26,4± 6,3	0,420	26,1± 6,6	25,9± 5,4	0,899
Relação E/A	1,28± 1,5	1,52± 0,3	0,044	1,25± 0,26	1,35± 0,35	0,397	1,29± 0,34	1,41± 0,32	0,242
Onda E' VE média	0,13± 0,03	0,13± 0,02	0,794	0,12± 0,02	0,13± 0,03	0,350	0,13± 0,03	0,13± 0,03	0,815
Relação E/E' média	5,8± 2,0	5,6± 1,0	0,694	5,89± 1,77	5,77± 1,91	0,856	5,79± 2,0	5,79± 1,6	1,000
2D strain longitudinal médio	-19,5± 1,9	-19,2 ±2,1	0,574	-18,9± 1,9	-19,7± 1,9	0,266	-19,6± 1,9	-19,4± 1,9	0,736
2D strain radial médio	51,7± 14,6	62,2 ±18,8	0,059	48,7± 12,2	55,0± 16,6	0,261	53,8± 15,9	53,7± 16,5	0,984
2D strain circunferencial médio	-18,3± 3,7	-16,2 ±2,7	0,099	-17,0± 3,8	-18,1± 3,5	0,395	-18,4± 3,6	-16,9± 3,3	0,144
SR_S	-1,1± 0,2	-1,2 ±0,4	0,611	-1,2± 0,23	-1,1± 0,29	0,357	-1,1± 0,3	-1,3± ,2	0,963
SR_E	1,8± 3,9	1,8 ±0,3	0,792	1,9± 0,5	1,8± 0,4	0,397	1,8± 0,4	1,8± 0,4	0,949
SR_A	1,2± 0,3	1,2± 0,3	0,977	1,2± 0,3	1,2± 0,3	0,482	1,2± 0,3	1,1± 0,2	0,636
2D strain longitudinal SIV inferior médio	-18,9± 2,6	-17,9± 2,8	0,295	-17,5± 1,7	-19,1± 2,8	0,113	-19,1± 2,7	-18,0± 2,3	0,191
2D strain longitudinal lateral médio	-19,7± 2,8	-18,9± 3,4	0,460	-18,6± 4,1	-19,8± 2,5	0,254	-19,7± 2,4	-19,2± 3,8	0,635
2D strain longitudinal inferior médio	-20,8± 3,2	-20,9± 2,6	0,905	-19,7± 1,9	-21,1± 3,3	0,192	-20,9± 3,4	-20,7± 2,5	0,842
2D strain longitudinal anterior médio	-19,9± 2,9	-19,2± 3,3	0,546	-19,7± 2,8	-19,7± 3,1	0,953	-19,5± 3,2	-20,1± 2,5	0,509
2D strain longitudinal posterior médio	-19,5± 1,9	-19,2± 3,3	0,462	-18,6± 2,5	-19,7± 1,9	0,136	-19,6± 1,9	-18,9± 2,3	0,315
2D strain longitudinal SIV anterior médio	-18,7± 3,7	-19,9± 2,5	0,356	-18,0± 2,8	-19,1± 3,7	0,410	-19,0± 4,0	-18,7± 2,6	0,788

Tabela 9: Análise de correlação entre parâmetros de avaliação de função diastólica e de deformação miocárdica com fazer ou não terapêutica e carga viral (detectável ou não)

	Sob terapêutica			Carga viral detectável		
	Sim (n=43)	Não (n=7)	p	Sim (n=16)	Não (n=34)	p
Volume índice AE (ml/m²)	25,8± 6,5	27,9± 4,3	0,574	25,8± 4,2	26,1± 7,0	0,892
Relação E/A	1,3± 0,35	1,6± 0,27	0,949	1,4± 0,42	1,30± 0,29	0,439
Onda E' VE média	0,1± 0,03	0,1± 0,02	0,374	0,1± 0,02	0,13± 0,03	0,731
Relação E/E' média	5,8± 2,0	5,5± 1,2	0,712	5,9± 2,4	5,75± 1,6	0,834
2D strain longitudinal médio	-19,5± 1,9	-19,7 ±2,1	0,766	-19,7± 1,9	-19,4± 2,0	0,659
2D strain radial médio	52,1± 15,0	63,7 ±19,0	0,075	58,1± 18,9	51,7± 14,1	0,190
2D strain circunferencial médio	-18,2± 3,6	-15,9 ±2,6	0,122	-16,7± 2,4	-18,4± 3,9	0,126
SR_S	-1,1± 0,3	-1,0 ±0,2	0,354	-1,1± 0,25	-1,2± 0,30	0,454
SR_E	1,8± 3,9	1,8 ±0,4	0,838	1,8± 0,3	1,8± 0,4	0,621
SR_A	1,2± 0,3	1,1± 0,3	0,481	1,1± 0,3	1,2± 0,3	0,368
2D strain longitudinal SIV inferior médio	-18,8± 2,6	-18,3± 3,1	0,685	-19,1± 2,9	-18,6± 2,2	0,571
2D strain longitudinal lateral médio	-19,5± 2,9	-19,6± 3,5	0,961	-19,8± 2,9	-19,4± 2,9	0,682
2D strain longitudinal inferior médio	-20,7± 3,2	-22,0± 2,5	0,324	-21,6± 2,6	-20,5± 3,3	0,280
2D strain longitudinal anterior médio	-19,6± 3,1	-20,3± 2,3	0,568	-20,1± 3,0	-19,5± 3,0	0,520
2D strain longitudinal posterior médio	-19,4± 2,1	-19,6± 1,9	0,855	-19,4± 1,6	-19,4± 2,2	0,890
2D strain longitudinal SIV anterior médio	-18,8± 3,7	-19,6± 2,4	0,581	-17,7± 4,4	-19,5± 2,9	0,111

Tabela 10: Análise de correlação entre parâmetros de avaliação de função sistólica e de deformação miocárdica com parâmetros clínicos e laboratoriais

	Idade	PA sistólica	IMC	CD4	Duração infecção	Virémia
S' médio VE	0,060	-0,004	0,115	-0,069	-0,017	-0,022
	p 0,677	p 0,978	p 0,427	p 0,632	p 0,906	p 0,881
Massa VE index	-0,027	0,031	0,038	0,115	0,114	-0,098
	p 0,853	p 0,830	p 0,795	p 0,427	p 0,430	p 0,497
2D strain longitudinal SIV inferior médio	-0,212	0,25	0,081	-0,020	0,064	0,089
	p 0,140	p 0,865	p 0,576	p 0,892	p 0,659	p 0,541
2D strain longitudinal lateral médio	-0,038	0,253	0,230	0,083	-0,040	0,066
	p 0,791	p 0,076	p 0,108	p 0,569	p 0,783	p 0,649
2D strain longitudinal inferior médio	-0,224	0,141	0,025	-0,048	0,081	-0,017
	p 0,118	p 0,329	p 0,861	p 0,738	p 0,577	p 0,906
2D strain longitudinal anterior médio	-0,109	0,365	-0,69	-0,110	0,23	0,065
	p 0,457	p 0,010	p 0,638	p 0,452	p 0,874	p 0,655
2D strain longitudinal posterior médio	-0,112	0,329	0,186	0,152	-0,027	0,032
	p 0,459	p 0,025	p 0,217	p 0,314	p 0,858	p 0,832
2D strain longitudinal SIV anterior médio	-0,157	0,291	-0,019	-0,048	0,047	0,063
	p 0,291	p 0,053	p 0,900	p 0,752	p 0,757	p 0,683

Avaliou-se da variabilidade intra e inter observador em 20 doentes cujos resultados estão exemplificados nos gráficos 2 a 13. Observando os gráficos de avaliação da variabilidade verificou-se uma distribuição uniforme acima e abaixo da linha de zero, que indica não existirem erros sistemáticos entre operadores e observações. A linha que representa a diferença entre médias indica adequada reprodutibilidade já que se aproxima de zero.

Gráfico 2: Variabilidade intra-observador para o A strain rate médio

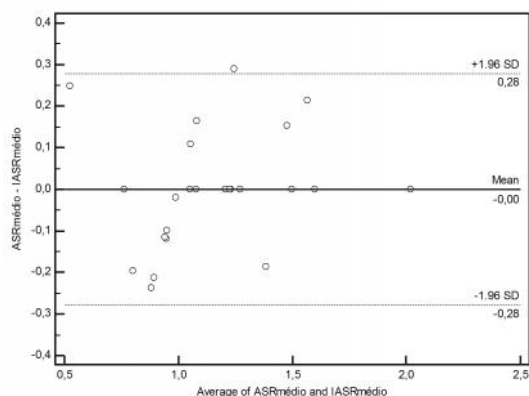


Gráfico 3: Variabilidade intra-observador para o E strain rate médio

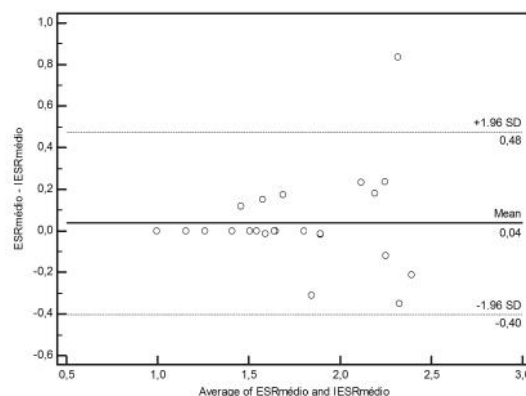


Gráfico 4: Variabilidade intra-observador para o S strain rate médio

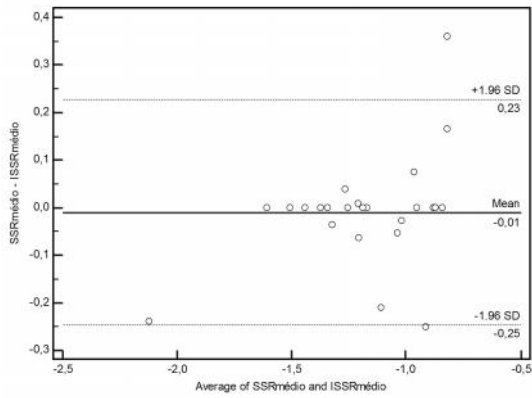


Gráfico 7: Variabilidade intra-observador para o 2D strain circunferencial médio

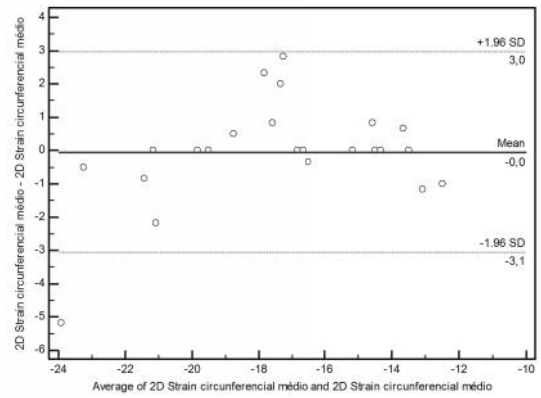


Gráfico 5: Variabilidade intra-observador para o 2D strain longitudinal médio

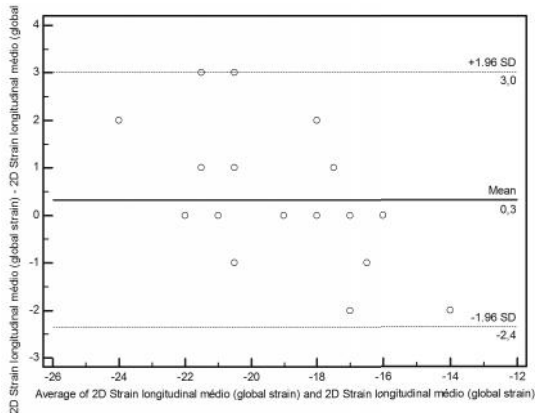


Gráfico 8: Variabilidade inter-observador A strain rate médio

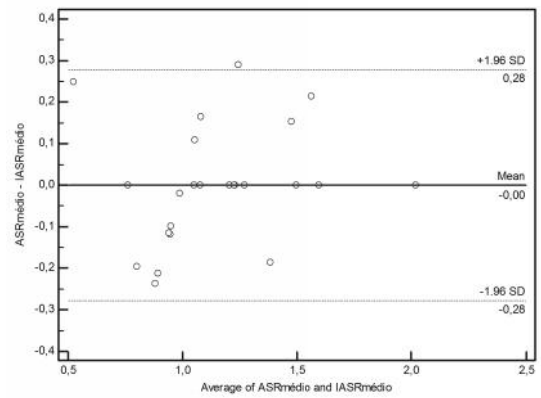


Gráfico 6: Variabilidade intra-observador para o 2D strain radial médio

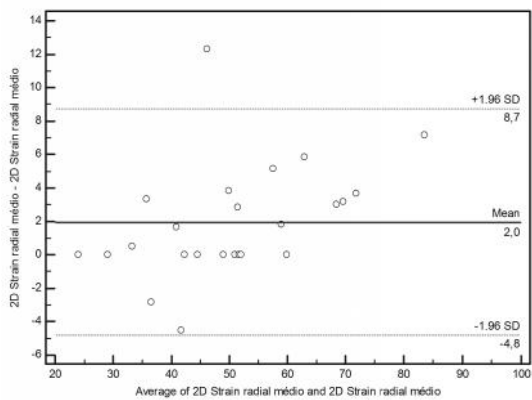


Gráfico 9: Variabilidade inter-observador E strain rate médio

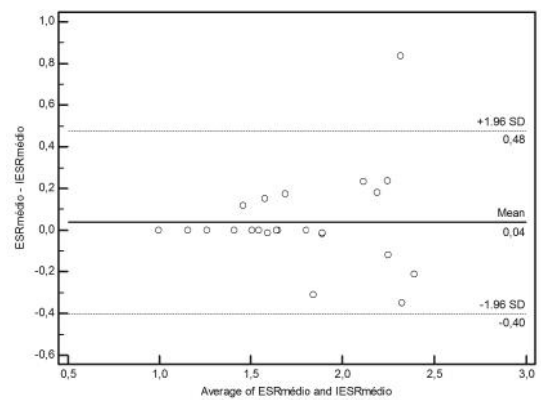


Gráfico 10: Variabilidade inter-observador S strain rate médio

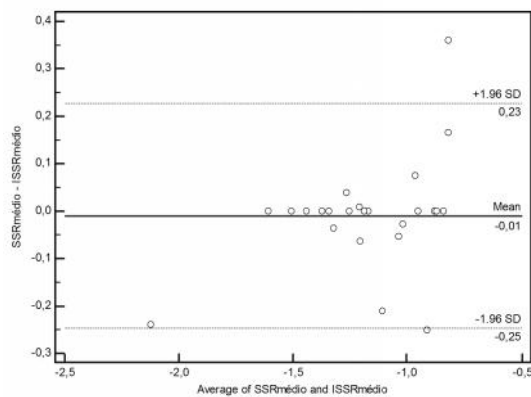


Gráfico 12: Variabilidade inter-observador 2D strain radial médio

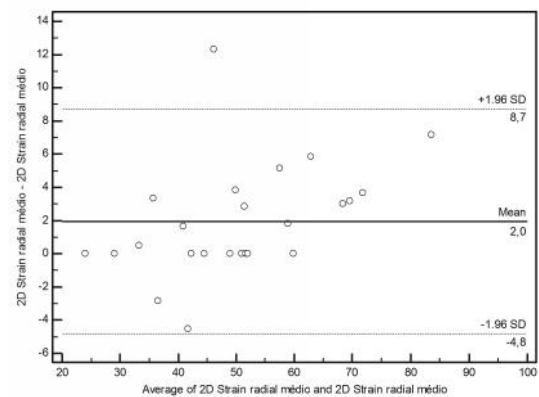


Gráfico 11: Variabilidade inter-observador 2D strain longitudinal médio

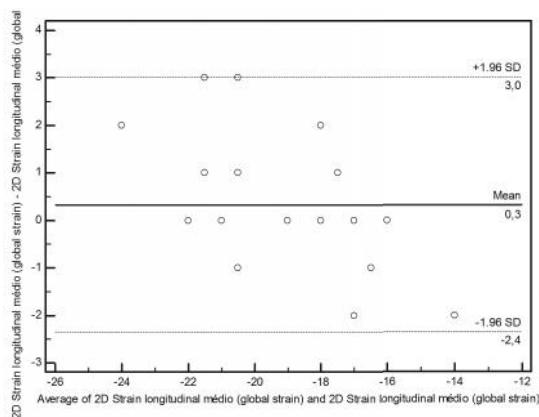
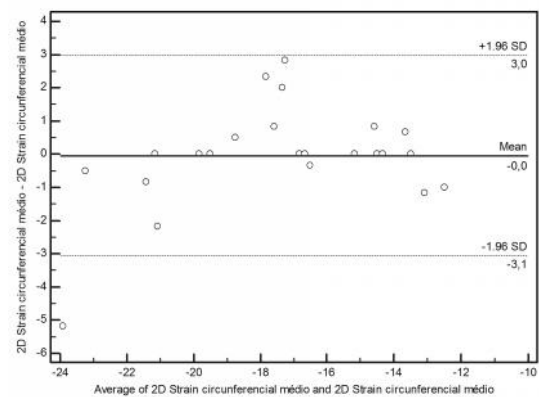


Gráfico 13: Variabilidade inter-observador 2D strain circunferencial médio



4.2 Discussão de resultados

Uma revisão da literatura revela que o nosso estudo é inovador porque avalia a mecânica miocárdica numa população seropositiva assintomática usando as novas técnicas ecocardiográficas 2D *strain* e *SR* derivado do TDI cor.

Apesar dos critérios de exclusão e inclusão, a amostra de indivíduos seropositivos revelou-se mais dependente da sua vontade de participar do que qualquer outro factor, facto que se tornou bastante notório pela quantidade de indivíduos elegíveis que declinaram participar.

Neste estudo excluíram-se os indivíduos com co-morbidades que por si só possam alterar a mecânica miocárdica, com o objectivo de evidenciar a ainda pouco esclarecida acção do VIH no miocárdio.

A análise descritiva da amostra revelou-a relativamente saudável (122 ± 12 mmHg para a pressão arterial sistólica, 97 ± 13 mg/dl para a glicemia, 115 ± 28 mg/dl para colesterol LDL, 90% com contagem CD4 > 200 células/mm³, apenas 32% com virémia detectável e

86% sob terapêutica HAART), bastante representativa da maioria da população seropositiva dos países desenvolvidos, tendencialmente saudável com aumentando da esperança média de vida⁴⁸ e com expectativa de igualar a da população não infectada.⁴⁹

Os estudos ecocardiográficos anteriores dedicados à população seropositiva, debruçam-se no estudo da função sistólica e diastólica por ecocardiografia bidimensional e Doppler espectral e os mais recentes⁵⁰⁻⁵³ usam o TDIp, mas nenhum classifica a disfunção diastólica usando as guidelines mais recentes.⁴³ Consequentemente, estes estudos revelam uma grande prevalência de disfunção diastólica na população infectada com VIH, concluindo que estes indivíduos teriam um maior risco cardiovascular directamente relacionado com a infecção. Mas o impacto do VIH e da sua terapêutica ainda não está totalmente esclarecido.

Neste estudo, quando comparados, a amostra de população seropositiva e um grupo de indivíduos saudáveis emparelhado para idade, raça, género, IMC e tensão arterial, não se observaram diferenças significativas quer para a função sistólica como para a diastólica, quando avaliadas por ecocardiografia convencional. A grande maioria dos estudos precedentes também não obtiveram diferenças na função sistólica, mas por outro lado mostraram grande prevalência de disfunção diastólica, como anteriormente já tinha sido referido. Para compreender esta discrepância é talvez importante analisar as diferenças entre a nossa amostra e os restantes estudos. A nossa população é relativamente saudável, sem co-morbilidades, ao contrário da amostra (689 indivíduos) utilizada por Reinsch *et al* para o *HIV-Heart Study*.⁵³ Estes últimos eram mais velhos (44 ± 10 anos $p=0,04$), 50% fumadores, 60% tinham dislipidémia, 7% tinham diabetes Mellitus conhecida e cerca de um terço eram hipertensos. Neste estudo a percentagem de indivíduos com disfunção diastólica foi de 48%, a tensão arterial, a dislipidémia, a diabetes, o IMC e a idade eram determinantes, mas o mesmo não acontecia com factores relacionados com a infecção como duração da doença, contagem CD4, virémia e tratamento.

Os resultados dos estudos de Nayak *et al*⁵² e Schuster *et al*⁵¹, que também usaram o TDIp para a avaliação da diastolia, são comparáveis aos estudo anterior. No primeiro, com uma amostra de 91 doentes, a prevalência de disfunção diastólica foi de 37%, eram indivíduos mais jovens que os deste estudo, quando avaliados os factores de risco cardiovascular, estes eram semelhantes ao da nossa amostra, mas tal como no *HIV-Heart Study*, não foram comparados com um grupo de controlo e a definição de disfunção diastólica não é a actual. O estudo de Schuster *et al* com uma amostra de 30 indivíduos, obteve disfunção diastólica em 64% dos indivíduos, no entanto é desconhecido o valor dos factores de risco na disfunção diastólica.

Existe um estudo recente,⁵⁴ também com significativa prevalência de disfunção diastólica, mas não pode ser comparado com o nosso estudo visto incluir também doentes

com SIDA. Numa sub-análise de um *landmark study*, o *SUN Study*⁵⁵ com 659 seropositivos, a disfunção diastólica correlacionou-se com o hsCRP (proteína C-reativa ultra sensível) e a presença de HTA (população heterogénea com factores de risco cardiovascular e comorbilidades). Hsue *et al*⁵⁰ obtiveram resultados semelhantes, onde o grupo de seropositivos tinha maior percentagem de hipertensos (26% vs 6%) e na análise multivariada a HTA, a idade e infecção por VIH aumentavam o risco dos doentes desenvolverem disfunção diastólica. No entanto não foi encontrada qualquer relação entre a contagem de CD4, virémia ou tipo de tratamento quando ajustados para a idade e HTA. De notar que não foram excluídos doentes com doença cardiovascular conhecida e outras comorbilidades como a diabetes Mellitus.

Se podemos facilmente justificar os diferentes resultados obtidos para a função diastólica no presente estudo face aos resultados dos estudos anteriores pela diferença das características das amostras estudadas (indivíduos mais velhos, com factores de risco cardiovascular ou doença cardíaca conhecida), o mesmo não é verdade para o recente estudo de Oliviero *et al*⁵⁶ com uma amostra constituída por seropositivos mais saudáveis que os do nosso estudo, com idade e valores de tensão arterial semelhantes, melhor controlo metabólico (glicose $p < 0,001$ e colesterol $p = 0,001$), um curto tempo de duração da infecção por VIH e sem terapêutica HAART. Oliviero *et al* encontraram em 30% um padrão de disfunção do relaxamento, assumindo que todo o padrão de enchimento diastólico anormal é sinónimo de disfunção diastólica em vez de aplicarem o actual algoritmo de diagnóstico e classificação da disfunção diastólica, que incorpora o volume indexado da aurícula esquerda e a razão E/E' média. Comparando os resultados do estudo de Oliviero *et al* com os nossos, pudemos verificar não existirem diferenças significativas (E' $0,13 \pm 0,08$ vs $0,12 \pm 0,03$, $p = 0,4$; E/E' $6,6 \pm 3,5$ vs $5,7 \pm 1,8$, $p = 0,12$). Infelizmente neste estudo não foi feita a medição do volume auricular esquerdo, mas parece indicar que uma população de indivíduos seropositivos mais saudável, sem factores de risco, não tem disfunção diastólica, quando esta é classificada recorrendo às guidelines actuais, as quais aplicámos na nossa metodologia.

O *speckle tracking* é uma técnica ecocardiográfica recente, que analisa o movimento do miocárdio pelo seguimento de marcadores acústicos, independente do ângulo, menos interferências de ruídos e baixa variabilidade intra e interobservador. O *strain* e *SR* são usados para estimar a deformação miocárdica. Porque o *shearing* aumenta do subepicardio para o subendocardio, origina maiores valores de *strain* no subendocardio. Esta região do miocárdio é analisada pelo *strain* longitudinal e, sendo a zona mais vulnerável, é a mais sensível à presença de doença miocárdica. Por outro lado, uma lesão transmural ou a evolução da doença miocárdica, origina disfunção no subepicárdio e mesomiocárdio

concomitantes, levando à diminuição do *strain* radial e circunferencial. Logicamente, a detecção de alterações da função longitudinal traduz a presença de doença miocárdica num estadio inicial.⁵⁷

O presente estudo é inovador na medida em que pretendeu avaliar ecocardiograficamente o *strain* e *SR*⁵⁸ de doentes seropositivos assintomáticos, sem evidência electrocardiográfica de isquémia ou sobrecarga miocárdica, sem factores de risco cardiovascular, e sem evidência de disfunção diastólica sob os parâmetros actuais. Apesar da média e desvio padrão do *strain* longitudinal, *SR*_S e *SR*_E da amostra de VIH-positivos estarem dentro dos parâmetros de normalidade estabelecidos no último consenso,⁴³ quando comparados com o grupo de não infectados, são estatisticamente mais baixos, revelando alterações mecânicas num estado precoce. Quando testada a correlação entre os dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos, as correlações obtidas foram estatisticamente muito fracas (longevidade da doença e *strain* radial $r=-0,31$, $p=0,03$; número de CD4 e *strain* circunferencial $r=-0,4$, $p=0,005$), sendo abusivo afirmar existir uma relação convincente entre factores relacionados com a infecção e os valores de deformação.

Ressalta-se que a disfunção diastólica não foi detectada com ecocardiografia convencional, mas a presença de *SR*_E mais baixos, comparados com o grupo de controlo, denota algum compromisso do relaxamento miocárdico. Devido ao grande número de indivíduos em que não foi possível a aquisição do plano apical de eixo curto, não foi exequível o cálculo da torção que seria um dado muito útil para clarificar a mecânica diastólica.

Os baixos valores de *strain* longitudinal e alterações de relaxamento são muito sensíveis, mas muito pouco específicos. Por isto, não se pode adiantar uma forte hipótese da explicação fisiopatológica para os resultados obtidos neste estudo. Não nos foi possível responder às inúmeras dúvidas que existem à volta da infecção por VIH e os seus efeitos no miocárdio:

- a prevalência da miocardiopatia dilatada nos doentes infectados (séries com valores entre 0 e 10%),
- marcadores celulares para o VIH (falta de receptores CD4 nos cardiomiócitos)²⁹ versus miocardite resultante da interacção entre as citocinas e as proteínas estruturais do VIH,^{14 15}
- o impacto específico, se existente, de fenómenos inerentes à infecção por VIH (activação imunitária),
- diminuição do colesterol HDL e aumento do colesterol LDL,

- estado pró-coagulação resultante de aumento da actividade (*up-regulation*) das citocinas pró-inflamatórias) ou se apenas representa um estado comum a todas a infecções crónicas,
- a real importância da toxicidade da terapêutica HAART (em particular os IP associados a lipodistrofia originando alterações metabólicas como resistência à insulina e dislipidémia).⁵⁹

Muito provavelmente a patogénese de alterações miocárdicas associadas à infecção pelo VIH é um fenómeno multifactorial.

Apesar de não termos encontrado possíveis explicações para a fisiopatologia, achamos o contributo deste trabalho relevante, pelo facto dos dados terem sido recolhidos tendo em contas as técnicas e recomendações ecocardiográficas mais recentes e pela amostra encontrada ser muito homogénea, representativa da realidade da população seropositiva que actualmente existe nos países desenvolvidos e ter sido comparada com uma amostra emparelhada de indivíduos não infectados.

As limitações e potenciais factores de erro são: a amostra ter um número pequeno de elementos, o facto de ser um estudo transversal e não longitudinal, que torna difícil a quantificação da exposição prévia a factores de risco. Outras limitações são a ausência de determinação de biomarcadores de infecção e a sua possível correlação com os achados.

5 Considerações finais

O velho paradigma nos indivíduos seropositivos (baixa fracção de ejeção, patologia valvular e pericárdica) mudou, e actualmente tem vindo a ser substituído pelo aumento da incidência de patologia coronária directamente dependente do aumento da longevidade desta população de doentes.

Nos países desenvolvidos a população de indivíduos seropositivos tornou-se mais saudável, e no âmbito das patologias cardiovasculares muito semelhantes à demais população, tendo os clínicos o papel de monitorizar e tratar combativamente os factores de risco. No entanto, na ausência de sintomas e sinais electrocardiográficos de isquémia ou sobrecarga, é prematuro recomendar estudos ecocardiográficos de rotina para seropositivos adultos, dado que estas novas metodologias de avaliação (*strain* e *SR*), ainda estão na esfera da investigação, necessitam de ser validadas as suas potencialidades clínicas e diagnósticas.

Seria interessante usar este projecto como base para futuros trabalhos, alargando o número de indivíduos em estudo e seguindo-os durante um período de tempo mais alargado, com objectivo de analisar os factores de risco a que estão sujeitos ao longo da vida e acrescentando a análise de biomarcadores.

6 Referências bibliográficas

1. UNAIDS. UNAIDS report 2010. *UNAIDS.org*. [Online] 2010. http://www.unaids.org/documents/20101123_FS_nawe_em_en.pdf.
2. Aguiar, Carlos. VIH e Medicina Cardiovascular - convergencia de saberes.[internet] *JAS Pharma Comunicação*. [cited 2011 Mar 10] <http://www.jasfarma.pt/artigo.php?publicacao=jpc&numero=6&artigo=6>.
3. Marwick,T.; Yu, C.M.; Sun, J.P. Editors. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Oxford: Blackwell Publishings, 2007.
4. Barbaro, G. Cardiovascular Manifestations of VIH Infection. *Circulation*. 2002. 106: 1420-1425.
5. Krings, P. e Neumann, T. VIH e doença cardíaca.[internet] *VIH medicine*. [Cited 2011 Aug 2] <http://VIHmedicine.AidsPortugal.com>.
6. Gomes, Perpétua. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2 (VIH-2).[internet] 3rd Virtual Aids Congress, 2003. [cited 2011 Feb 20] Available from: <http://www.aidscongress.net>.
7. Roche. Um site Educacional sobre a SIDA. [internet] Lisboa: Roche ;2011. [cited 2011 Feb 23] Available from: <http://www.roche.pt/sida>.
8. *VIH.com*. What is VIH?. [Internet] USA:VIH.com; 2000. [cited 2011 Feb 23]. Available from: <http://www.VIH.com/>.
9. Understandig HIV/AIDS. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* [internet] 2011. [cited 2011 Aug 2] Available in: <http://www.niaid.nih.gov/topics/HIVAIDS/Understanding/Pages/whatAreHIVAIDS.aspx>
10. HIV Basics. *HIV Info Source – NYU Medical Center*. [internet] New York 2009. [cited 2 Agosto 2011] Available in: <http://www.hivinfosource.org/hivis/hivbasics/results/index.html>
11. MMWR – Recomendations and Reports. *Centers of Disease Control and Preventions*.[internet] Atlanta 1998. [cited 2011 Aug 2] Available in: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
12. Prontuário - Antiretrovirais. [internet] *Infarmed 2011*. [Cited 28 Agosto 2011] Available in: <http://www.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=407>
13. Bahrdjav, A. et al. Cardiovascular manifestation of HIV – a review. *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*. 2009 Out. 1(1):11-16

14. Pozzan, G. et al. Diffuse-regressive alterations and apoptosis of myocytes: possible causes of myocardial dysfunction in HIV related miocardiopathy. *International Journal of Cardiovascular Medicine*. 2009 Feb, 123(1): 90-95
15. Monsuez, JJ. et al. Cytokines and HIV-associated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiovascular Medicine*. 2007 Aug, 120 (2): 150-157
16. Boccara F. et al. Coronary artery bypass graft in HIV-infected patients: a multicenter case control study; French Italian Study on coronary Artery disease in AIDS Patients (FRISCA-2). *Current HIV Research*. 2008 Jan. 6(1): 59-64
17. Services, U.S. Departement of Health and Human. The Seventh Report of the Joint National Commitee on Prevention, Detection and evaluation of Hight Blood Pressure. *National Heart Blood and Lung Institute*. [Internet] 2004. [Cited 2011 Mar 10.] Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>
18. Capeau J., Caron M., Boccara F. Pathogenesis of Antiretroviral Treatment. In: Barbaro G. Editors. *Cardiovascular Disease in Aids*. Verlag : Springer, 2008
19. Trindade P.T. et al. Automatic cardiac output measurement (ACOM): clinical applications of a new noninvasive tool. *International Journal Cardiovascular Imaging*. 1998 Jun; 14(3):147-154. [cited 2011 Mar 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813750>
20. Heimdal, A. Technical principles of tissue velocity and strain imaging method. In: T. Marwick, C. Yu e J. Sun editors. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Malden: Blackwell Publishing, 2007. P 3-16
21. Lewis J.F. e tal. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation*. 1984 Sep;70(3):425-431
22. Vermes E. et al. Validation of the measurement of cardiac output by acoustic quantification in patients with severe congestive heart failure. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2000 Sep; 93(9):1089-1095
23. Baumgartner H et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of American Society of Echocardiography*. 2009 Jan; 22(1):1-23.
24. Kircher B.J., Himelman R.B., Schiller N.B.. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *American Journal of Cardiology*. 1990 Aug 15; 66(4):493-496.

25. Lee K. S. et al. Echocardiographic assessment of right heart hemodynamic parameters. *Journal of American Society of Echocardiography*. 2007 Jun;20 (6):773-782.
26. Yu E H; Sloggett C E; Iwanochko R M; Rakowski H; Siu S C Feasibility and accuracy of left ventricular volumes and ejection fraction determination by fundamental, tissue harmonic, and intravenous contrast imaging in difficult-to-image patients. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2000;13(3):216-24.
27. Epstein AE et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *Circulation*. 2008 May 15; 117(21):350-408 [cited 2011 Mar 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Circulation.%202008%3B%20117%3Ae350-e408>
28. Quiñones MA Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. Journal of American College of Cardiology*. [internet] 2000 Apr; 35(5):1237-44. [cited 2011 Mar 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10758966>
29. Emond M, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2645-57.[cited 2011 Mar 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%20%20Circulation%201994%3B%2090%3A2645>.
30. Yong Y, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of contrast echocardiography on evaluation of cardiac function in technically very difficult patients in the intensive care unit. *American Journal of Cardiology*. 2002 Mar 15; 89(6):711-8.
31. Teske A. et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007 Aug 30; 5 (27). [cited 2011 Mar 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2000459/?tool=pubmed>
32. Nikitin *et al.* Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003 Sep, 9 (12): 906-921

33. Chan, J. et al. Differentiation of Subendocardial and Transmural Infarction Using Two-Dimensional Strain Rate Imaging to Assess Short-Axis and Long-Axis Myocardial Function. *Journal of The American College of Cardiology*. 2006 Oct 31; 10 (48):2026-2033 [cited 2011 Mar 10] Available from:<http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/48/10/2026.pdf>
34. C. Pan, R. Tissue Tracking Allows Rapid and Accurate Visual Evaluation of Left Ventricular Function. *European Journal of Echocardiography*. 2001; 2: 197–202
35. Dandel, M. et al. Strain and Strain rate Imaging by Echocardiography – Basic concepts and clinical applicability. *Current Cardiology Reviews*. 2009. 5 (2):133-148
36. Mor-Avi et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics:ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *Journal of American Society of Cardiology*. 2011 Mar, 24 (3): 277-313
37. Yu, Cheuk-Man et al, Tissue Doppler imaging - A new prognosticator for cardiovascular diseases. *Journal of The American College of Cardiology*. 2007 May 15; 49 (19): 1903-1914
38. Sun JP et al. Noninvasive quantification of regional myocardial function using Doppler-derived velocity, displacement, strain rate, and strain in healthy volunteers: effects of aging. *Journal American Society of Echocardiography*. 2004 Feb; 17(2):132-8.
39. McLean A.S. et al. Estimation of cardiac output by noninvasive echocardiographic techniques in the critically ill subject. *Anaesthetics Intensive Care*. 1997 Jun;25(3):250-254 [cited 2011 Mar 10] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9209605>
40. Castilho, J.M. O que sabemos sobre deformação miocárdica (strain e strain rate) [internet] *CETRUS 2010* [cited 2011 Aug 2] Available from: www.cetrus.com.br
41. Fortin, M. *O processo de investigação: da concepção à realização*. Loures: Lusociencia, 2009.
42. Gouveia de Oliveira, A. *Bioestatística, Epidmiologia e Investigação*. Lousã: Lidel, 2009.
43. Lang RM et al. Recommendations for chamber quantification: A report from 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. *Journal of American Society of Cardiology*. 2005 Dec, 18: 1440-1463

44. Mor-Avi et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *Journal of American Society of Cardiology*. 2011 Mar, 24 (3): 277-313
45. Nagueh SF et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of American Society of Cardiology*. 2009 Feb, 22(2): 107-133
46. Altman JM. Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading. *The Lancet*. 1995 Oct, 346 (8982): 1085-1087
47. Associação Portuguesa de Cardiopneumologistas. Código Ético e Deontológico da Associação Portuguesa dos Cardiopneumologistas [Internet]. Lisboa: APTEC; 2006 [cited 2011 Jul 20] Available from: <http://www.aptec.pt/conheca-aptec/codigo-etico-e-deontologico-.html>
48. Lohse, N et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Annals of Internal Medicine*. 2007 Jan, 146 (2): 87-95
49. Lewden, C et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *Journal of acquired deficiency syndromes*. 2007 Sept, 46 (1):72-77
50. Hsue, PY et al. Impact of HIV Infection of diastolic function at left ventricular mass. *Circulation Heart Failure*. Jan 2010, 3(1): 132-139
51. Schuster, I et al. Subclinical cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus-infected men receiving antiretroviral therapy. *American Journal of Cardiology*. 2008 Apr, 101 (8): 1213-1217
52. Nayak G. et al. Cardiac diastolic dysfunction is prevalent in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Apr, 23 (4): 231-238
53. Reinsch, K. et al. Prevalence of Cardiac Diastolic Dysfunction in HIV-infected Patients: Results of the HIV-HEART Study. *HIV Clinical Trials*. 2011 Mai-Jun, 11(3): 156-162
54. Luo, L et al. Assessment of cardiac diastolic dysfunction in HIV-infected people without cardiovascular symptoms in China. *International Journal of STD & AIDS*. 2010 Dec, 21(12): 814-818
55. Mondy KE et al. High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV-infected persons in the ERA of highly active antiretroviral therapy. *Clinical infectious disease: an official publication of the Infectious Diseases American Society*. 2011 Feb, 52 (3): 378-386

- 56.** Oliviero, U. et al. Impaired diastolic function in untreated human immunodeficiency virus infected patients.. *World Journal of Cardiology*. 2010 Apr 26.2(4):98-103
- 57.** Geyer, H. et al. Assessment of Myocardial Mechanics using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *Journal of American Society of Echocardiography*. 2010 Apr. 23(4): 351-359
- 58.** Lai, H. et al. HIV infection and abnormal regional ventricular function. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2009 Dec, 25(8): 809-817
- 59.** Reust CE. Common Adverse Effects of Antiretroviral Therapy for HIV Disease. *American Family Physician*. 2011 Jun, 83 (12): 1443-1451

7 Apêndices

Apêndice 1:

Tabela de caracterização de variáveis

Variável	Classificação	Escala	Unidades de medida
Género	Categórica	Dicotómica	-
Idade	Numérica; contínua	Métrica	Anos
IMC	Numérica contínua	Métrica	m ²
Raça	Categórica	Nominal	-
Nº Antiretrovirais	Numérica; discreta	Nominal	-
NRTIs	Categórica	Dicotómica	-
NNRTIs	Categórica	Dicotómica	-
PIs	Categórica	Dicotómica	-
Integrase I	Categórica	Dicotómica	-
CCR5r A	Categórica	Dicotómica	-
Duração da infecção	Quantitativa; contínua	Métrica	Anos
Virémia valor absoluto	Quantitativa; contínua	Métrica	Nº/ml
Virémia detéctavel (>20)	Categórica	Dicotómica	-
Número Absoluto de CD4	Quantitativa; contínua	Métrica	nº/ml
Número CD4 em quartis	Categórica;	Ordinal	nº/ml
Tensão arterial sistólica	Quantitativa; contínua	Métrica	mmHg
Tensão arterial diastólica	Quantitativa; contínua	Métrica	mmHg
Colesterol total	Quantitativa; contínua	Métrica	mg/dL
Colesterol HDL	Quantitativa; contínua	Métrica	mg/dL
Colesterol LDL	Quantitativa; contínua	Métrica	mg/dL
Glicemia jejum	Quantitativa; contínua	Métrica	mg/dL
Volume telesistólico	Quantitativa; contínua	Métrica	cm ³
Volume telediastólico	Quantitativa; contínua	Métrica	cm ³
Fracção de Ejecção	Quantitativa; contínua	Métrica	%
Massa VE indexada	Quantitativa; contínua	Métrica	g/m ²
S'TDIp (septal)	Quantitativa; contínua	Métrica	m/s
S'TDIp (lateral)	Quantitativa; contínua	Métrica	m/s
S'TDIp média	Quantitativa; contínua	Métrica	m/s
Média SR_s basal	Quantitativa; contínua	Métrica	1/s

Variável	Classificação	Escala	Unidades de medida
2D <i>strain</i> longitudinal médio	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> radial médio	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> circunferencial médio	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> longitudinal médio septo inferior	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> longitudinal médio parede inferior	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> longitudinal médio parede posterior	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> longitudinal médio parede lateral	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> longitudinal médio parede anterior	Quantitativa; contínua	Métrica	%
2D <i>strain</i> longitudinal médio septo anterior	Quantitativa; contínua	Métrica	%
Torção	Quantitativa; contínua	Métrica	%
Volume da aurícula esquerda	Quantitativa; contínua	Métrica	ml
E/A	Quantitativa; contínua	Métrica	-
A' média VE	Quantitativa; contínua	Métrica	m/s
E' média VE	Quantitativa; contínua	Métrica	m/s
E/E'	Quantitativa; contínua	Métrica	-
Média SR_A basal TDlc	Quantitativa; contínua	Métrica	s ⁻¹
Média SR_E basal TDlc	Quantitativa; contínua	Métrica	s ⁻¹

PARTE II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO

1 Introdução

Este estágio está inserido no âmbito do 2º ano do mestrado foi definido como um “trabalho de natureza profissional, centrado na aprendizagem e/ou aprofundamento numa actividade inovadora ou com aplicação inovadora exigindo conhecimento aprofundado dos conceitos e metodologias”.¹ Foi realizado no Hospital de S. Bernardo E.P.E. em Setúbal sob a orientação da Dr.ª Lígia Mendes e com duração de 240 horas, conforme o previsto no regulamento do Mestrado, divididas pelos meses de Abril a Julho.

O estágio foi realizado com a devida autorização da instituição hospitalar e com conhecimento do chefe de serviço de Cardiologia e médico responsável pelo Laboratório de Ecocardiografia. Todas as actividades técnicas e profissionais realizadas guiaram-se e respeitaram o código deontológico e ético dos Cardiopneumologistas que afirma que “as intervenções do Cardiopneumologista são realizadas com a preocupação da defesa da liberdade e da dignidade humana, considerando como valores universais na relação profissional: a igualdade; a liberdade responsável, com a capacidade de escolha, tendo em atenção o bem comum; a verdade e a justiça; o altruísmo e a solidariedade; a competência e o aperfeiçoamento profissional. Como princípios orientadores, o Cardiopneumologista deve respeitar os direitos humanos, culminando na excelência do exercício profissional e na relação com os outros profissionais”.²

As actividades centraram-se na ecocardiografia de adultos, com objectivo de permitir o contacto na prática clínica com metodologias ecocardiográficas actuais e abordadas na parte curricular do Mestrado, nomeadamente o TDI e todas as técnicas dele derivadas, *Speckle Tracking* e ecocardiografia de sobrecarga. Além disso serviu também para aprofundar e melhorar as metodologias de ecocardiografia convencional modo M, Doppler e bidimensional, e ecocardiografia transesofágica. Houve ainda o contacto com a ecocardiografia pediátrica.

O estágio possibilitou conhecer uma instituição hospitalar diferente do local de trabalho habitual, permitindo a proximidade com uma nova equipa de profissionais, médicos, técnicos e restantes profissionais de saúde com todo o seu *know-how*, possibilitando o enriquecimento pessoal e profissional. Além de tudo o mais, serviu para proceder à recolha de dados para a realização do projecto de investigação também integrado neste Mestrado.

Neste relatório está descrito o local do estágio, as actividades desenvolvidas, a análise e apreciação crítica e o contributo do estágio para o crescimento profissional.

1.1 Caracterização do local de estágio

Este estágio foi realizado no laboratório de Ecocardiografia, do Serviço de Cardiologia do Hospital de São Bernardo.

O Hospital de São Bernardo constitui, desde Dezembro de 2005 e juntamente com o Hospital Ortopédico de Sant'Iago do Outão, o Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E. É um hospital distrital localizado na cidade de Setúbal, tendo como área de influência todos os concelhos do distrito de Setúbal.^{3 4} Proporciona internamentos e consultas externas de inúmeras especialidades médicas, exames de diagnóstico, bloco operatório e serviço de urgência aberto permanentemente.⁴ Em 2010 o Hospital de São Bernardo obteve uma certificação de qualidade dos serviços prestados, sendo um hospital acreditado pela CHKS – Healthcare Accreditation and Quality Unit.

O serviço de Cardiologia deste hospital tem como missão prestar “cuidados cardiológicos terciários à população. Apoiar a Medicina Familiar do distrito, contribuindo para que esta possa prestar os seus cuidados do foro cardiológico com qualidade (prioritariamente cuidados de prevenção, ainda de diagnóstico precoce e orientação para o Serviço e finalmente de follow-up em alguns casos)”.⁴

Em regime de ambulatório estão disponíveis consultas de cardiologia, estruturadas em Cardiologia geral e outras mais orientadas para grupos específicos de população, como a consulta de HTA, doenças valvulares, insuficiência cardíaca, doença coronária, dislipidémias, arritmologia, follow-up de pacemaker e cardiodesfibriladores (CDI) e hipocoagulação. O regime de internamento é constituído por uma enfermaria de 12 camas e Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, com 6 camas e sala de internamentos rápidos (UNIR) com 5 camas. São constituintes do serviço também dois laboratórios de intervenção, sendo um dedicado a hemodinâmica e o outro à arritmologia e Pacing. Tem ainda uma clínica de insuficiência cardíaca, com consulta médica, de enfermagem, ensino e hospital dia. O serviço de Cardiologia apoia ainda a urgência hospitalar com meios humanos e técnicos, fazendo parte de uma rede de referência para hemodinâmica diagnóstica e de intervenção, CDI e electrofisiologia, para doentes oriundos do Hospital do Barreiro e Montijo. Neste Serviço estão disponíveis técnicas de diagnóstico e intervenção, invasivas e não invasivas, sendo elas: implantação de pacemakers, CDI e ressincronizadores, cateterismo cardíaco, angioplastia, electrocardiograma, provas de esforço com e sem consumo de O², registo de Holter, medição ambulatória da pressão arterial (MAPA), teste de TILT e Ecocardiografia. Em termos de recursos humanos, o Serviço de Cardiologia do Hospital de São Bernardo é constituído por 14 médicos, 25 Enfermeiros, 9 Técnicos de Cardiopneumologia, 15 assistentes operacionais e 6 assistentes técnicos.

O laboratório de ecocardiografia está dividido em duas salas e equipado com dois ecocardiografos marca GE[®], modelos Vivid S6 e Vivid 7. Ambos permitem realizar Modo M, bidimensional, Doppler espectral e cor, e Doppler Tecidual pulsado e cor. Existe também uma estação de trabalho igualmente marca GE[®] que permite armazenar os dados dos exames e fazer o seu tratamento *off-line*, como por exemplo, o cálculo de *strain* e *strain rate* por TDI cor ou *speckle tracking*. O laboratório de ecocardiografia realiza ecocardiografia transtorácica convencional (ETT), de exercício em tapete rolante, de sobrecarga farmacológica, com contraste e ecocardiograma transesofágico (ETE). O laboratório dá resposta a exames pedidos pelas consultas de cardiologia (geral, doenças valvulares, insuficiência cardíaca, etc.), restantes especialidades e pedidos externos, quer em regime de ambulatório ou internamento, e a utentes adultos e em idade pediátrica. No laboratório de ecocardiografia trabalham regularmente 5 médicos, 1 técnica de cardiopneumologia, 2 auxiliares e, quando necessário, tem apoio da equipa de enfermagem.

2 Enquadramento científico do Estágio

A ultrassonografia é um método de imagem que nos últimos 30 anos deu um grande salto em termos de tecnologia e aplicações.⁵ A ecocardiografia é uma técnica não invasiva de visualizar o coração, baseada nos princípios da ultrassonografia. A detecção dos ecos produzidos por um feixe de ultrassons (onda de som a alta frequência) originados quando o feixe entra em contacto com diferentes interfaces, permite construir imagens.⁶

A ecocardiografia tem várias modalidades que implicam diferentes abordagens ao doente: ETT, ETE e mais recentemente uma técnica invasiva, a ecocardiografia intracardíaca.

Este exame médico está indicado para o diagnóstico e seguimento de diversas situações clínicas como: doenças valvulares, próteses valvulares, cardiopatias congénitas, síndromes isquémicas quer agudas como crónicas, avaliação da função regional do ventrículo esquerdo, miocardiopatias, consequências cardíacas de doenças extra-cardíacas, entre muitas outras situações.⁷

A ETE tem aumentado o seu leque de aplicações. Actualmente tem utilidade não só no diagnóstico clínico (pesquisa de fonte cardioembólica no AVC, disseção aórtica, endocardite, trombos e massas intracardíacas, avaliação de próteses e válvulas, etc.), mas também para a monitorização de cirurgias cardíacas (p.e. plastia valvular mitral) e em procedimentos percutâneos (p.e. plastia mitral por balão, encerramento de comunicação interauricular e forámen oval patente-FOP).⁸

Outra modalidade ecocardiográfica é a ecocardiografia de sobrecarga. São utilizados dois tipos de indutores de sobrecarga: o exercício físico e os farmacológicos. O protocolo de exercício é feito com recurso a tapete rolante, bicicleta estática ou mais recentemente a marquesas especialmente construídas para este fim e que possuem pedais. Este método é o mais fisiológico, mas muitas vezes os pacientes com tolerância ao exercício não atingem a frequência cardíaca sub-máxima e acrescenta dificuldade na aquisição de imagens pela hiperventilação do doente, movimentos do tórax entre outros. Os protocolos de sobrecarga farmacológica permitem contornar estas limitações. Os dois protocolos usados são o da dobutamina e o do dipiridamol. Estes dois fármacos actuam de forma distinta. A dobutamina estimula os adrenoreceptores aumentando a necessidade do miocárdio por oxigénio, enquanto o dipiridamol estimula os receptores da adenosina levando a uma vasodilatação, originando um “roubo” de fluxo sanguíneo dos locais onde há placas ateroscleróticas para as artérias saudáveis, originando isquémia. O protocolo da dobutamina está contra-indicado em pacientes com taquiarritmias e HTA e o de dipiridamol em pacientes asmáticos e em bradiarritmias.⁹

Existem várias indicações para a realização da ecocardiografia de sobrecarga. São elas: diagnóstico de doença coronária, prognóstico de estratificação de isquemia de pacientes com diagnóstico de doença já estabelecido (p.e. infarte de miocárdio), estratificação de risco pré-operatório, avaliação de diagnóstico cardíaco de dispneia, avaliação pós revascularização, localização regional de isquemia, estratificação da gravidade de estenoses valvulares.⁹

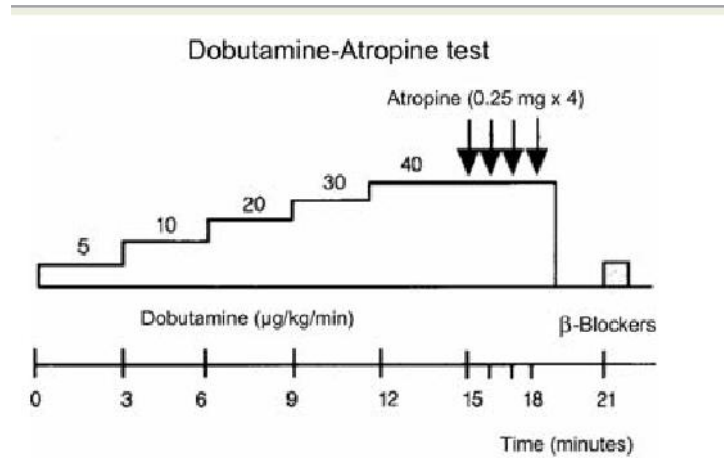


Imagem 10: Protocolo da dobutamina para ecocardiografia de sobrecarga Fonte: Sicari, R. et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement. European Heart Journal

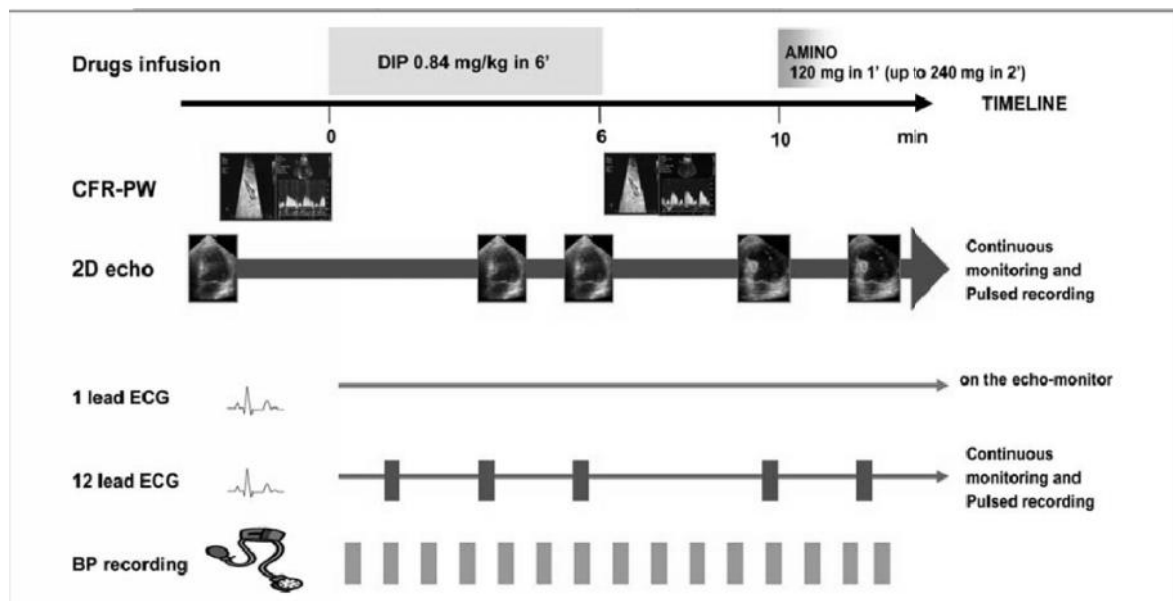


Imagem 11: Protocolo do dipiridamol para ecocardiografia de sobrecarga Fonte: Sicari, R. et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement. European Heart Journal

Na realização de um ecocardiograma existem várias metodologias aplicadas para a avaliação do paciente: o bidimensional que permite uma análise em tempo real da morfologia, patologia das estruturas cardíacas, o Modo M permite uma análise das estruturas num gráfico tempo-movimento com grande resolução temporal, o Doppler

espectral, pulsado e contínuo, e Doppler cor que permitem avaliar a presença ou ausência de fluxo e a sua direção velocidade e características.¹⁰

Mais recentemente têm aparecido novas metodologias ecocardiográficas. O TDI permite a quantificação das velocidades do miocárdio, sendo aplicado no estudo da função sistólica e diastólica, com o estudo da contractilidade segmentar e introduzindo o estudo da deformação miocárdica pelo cálculo do *strain* e *SR*. O *strain* bidimensional ou *strain* por *speckle tracking* é uma metodologia recente para a avaliação da deformação miocárdica e baseia-se no seguimento de uma amostra de píxeis (*speckle*) de um determinado local no miocárdio ao longo de uma série de *frames* durante o ciclo cardíaco. Esta técnica permite ultrapassar as limitações à análise dos segmentos apicais, relacionadas com o ângulo Doppler. O *strain* permite um estudo mais completo da função ventricular esquerda, dado que permite analisar a função longitudinal, radial, circunferencial.¹¹ A ecocardiografia 4D (transtorácica e transesofágica) é uma técnica recente com novas sondas que possibilitam uma aquisição volumétrica do coração. Permite visualizar vários planos em simultâneo e obter imagens em três dimensões com movimento.

A ecocardiografia tem vindo a evoluir ao longo dos anos e com o advento das novas técnicas e sua aplicação na prática clínica tem vindo cada vez mais a tornar-se um instrumento essencial para o diagnóstico e despiste de cardiopatias, follow-up e decisão terapêutica.

3 Descrição das actividades desenvolvidas

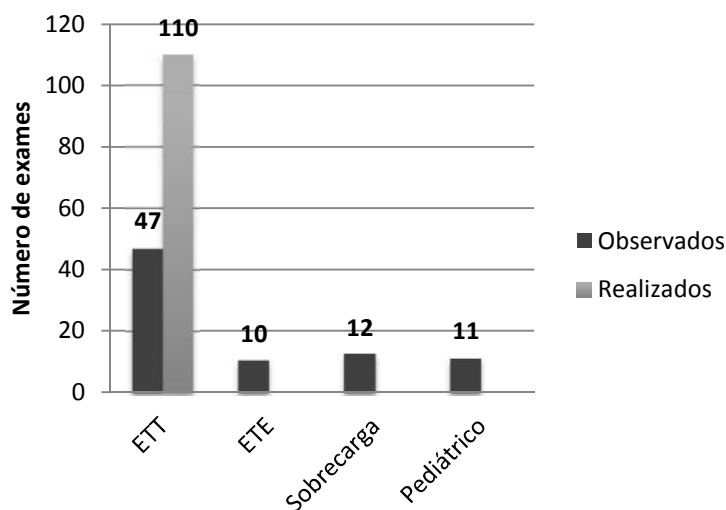
Este estágio teve início no mês de Abril de 2011 e *terminus* no mês de Julho do mesmo ano. O mês de Abril foi inteiramente dedicado ao estágio e, posteriormente agendadas duas tardes semanais, preferencialmente às quartas e sextas-feiras (Tabela 11). Neste estágio foi também integrada a realização dos exames e tratamento *off-line* com objectivo à constituição da amostra para o trabalho de investigação.

Tabela 11: Organização das horas de estágio

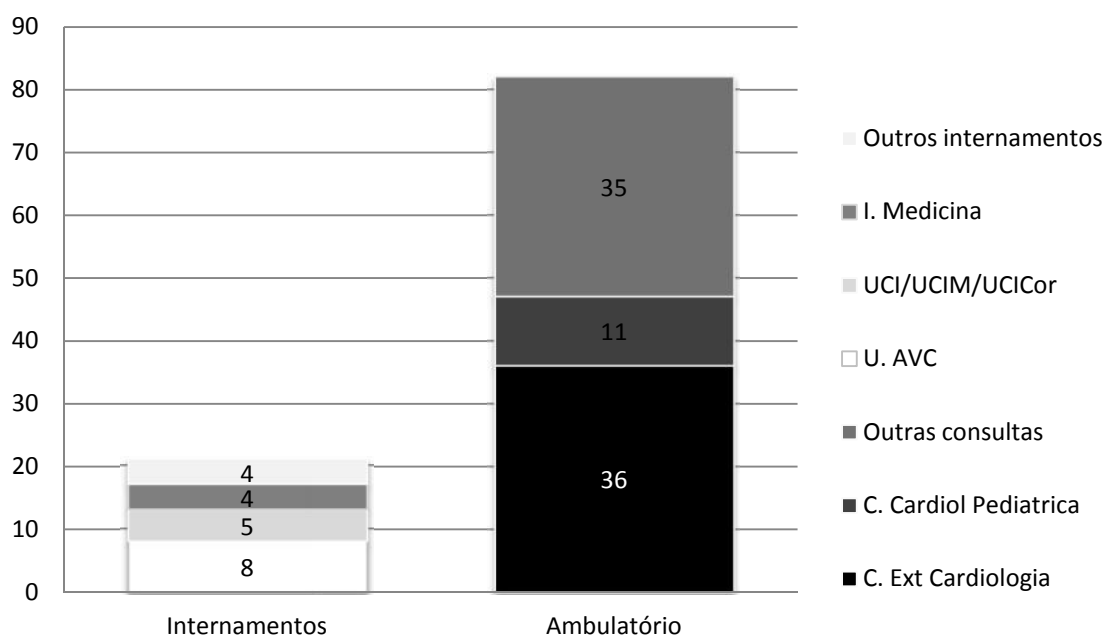
	Abril	Maió	Junho	Julho	Total
Horas/semana	40h	10h	10h	10h	240h
Horas/mês	160h	40h	40h	40h	

Durante o estágio houve contacto com a ecocardiografia transtorácica, transesofágica, de sobrecarga e ecocardiografia pediátrica, mas como se pode observar pelo Gráfico 14, foram maioritariamente observados e realizados ETT de adultos. No total dos exames realizados (110) estão incluídos os do projecto de investigação.

Gráfico 14: Casuística por tipo de Ecocardiograma



O laboratório de ecocardiografia, como já foi referido, dá resposta a exames originários de diversas proveniências, quer em regime de ambulatório quer internamentos. Durante o período de estágio os pedidos tiveram maioritariamente origem nas consultas externas, com destaque para a consulta externa de Cardiologia. A proveniência mais comum de internamentos foi a unidade de AVC.

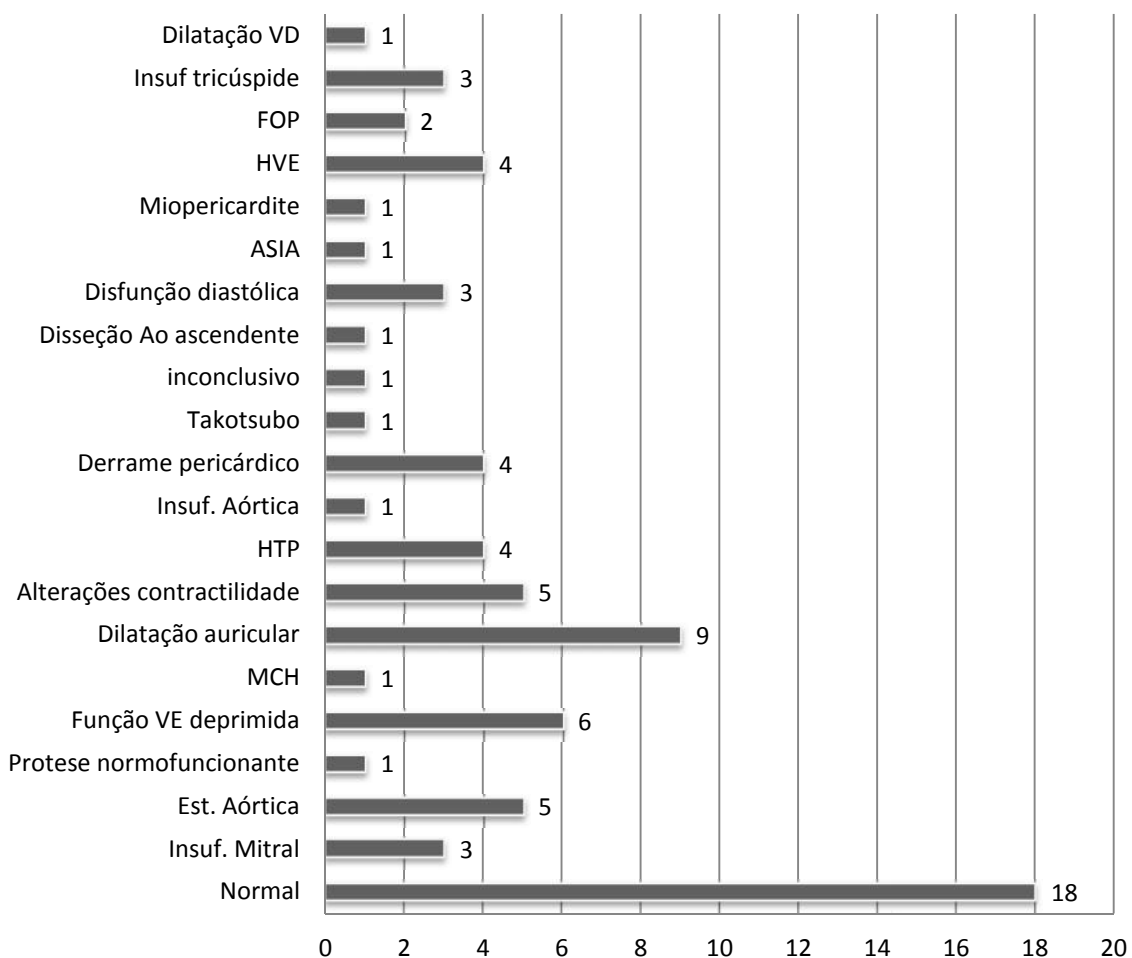
Gráfico 15: Casuística por proveniência do pedido de Ecocardiograma

Durante os primeiros dias de estágio foi feita uma integração para familiarização com os equipamentos e dinâmica do laboratório. Após esta integração a realização dos ETT foi feita de forma autónoma, com realização do relatório, supervisionados pela orientadora de estágio. Houve uma introdução à análise *off-line* do *strain* e *strain rate* por TDI e *speckle tracking*, pela orientadora de estágio, após o qual o cálculo destes parâmetros foi realizado e interpretado de forma autónoma.

3.1 Ecocardiografia transtorácica

Durante o estágio, entre exame observados e realizados, houve contacto com um total de 157 ETT de adultos e 11 de pediátricos (Gráfico 14).

No Gráfico 16 está expressa a casuística de dos diagnósticos encontrados nos ecocardiogramas transtorácicos de adultos. Não se incluíram nesta estatísticas os 91 ecocardiogramas realizados para a amostra do projecto de investigação. Destes, apenas um apresentava patologia cardíaca: válvula aórtica bicúspide com estenose grave. Em termos de achados patológicos o mais frequentemente encontrado foi dilatação auricular, com predomínio da dilatação auricular esquerda. O segundo achado mais frequente foi função ventricular esquerda diminuída, seguida das alterações da motilidade segmentar e da estenose aórtica. Destaco dois ecocardiogramas: o primeiro de uma paciente do sexo feminino, com 76 anos, internada na UCICor em que foi documentado um síndrome de *Takotsubo*, e o segundo de uma paciente também do sexo feminino, de 83 anos, do internamento de medicina em que foi encontrada uma dissecção da aorta ascendente não aguda.

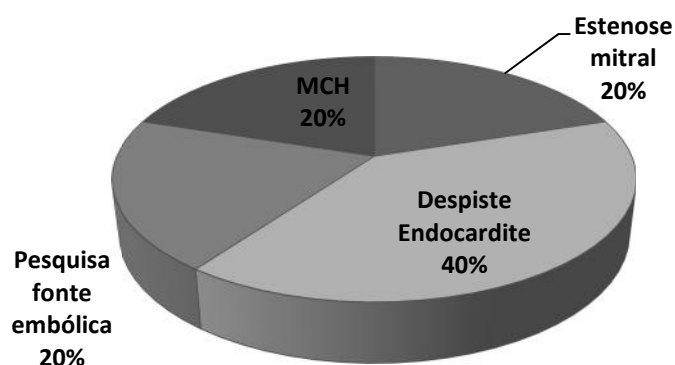
Gráfico 16: Casuística de achados ecocardiográficos

FOP:forâmen oval patente; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; ASIA: aneurisma do septo interauricular; HTP:hipertensão pulmonar, MCH: miocardiopatia hipertrófica

Os ecocardiogramas pediátricos observados eram oriundos da consulta de cardiologia pediátrica e de internamento. Os pacientes provenientes da consulta eram seguidos por: pós-cirurgia cardíaca por patologia congénita, seguimento de FOP, comunicações interauriculares (CIA) e interventriculares e estenose da artéria pulmonar ligeira. As crianças provenientes do internamento de neonatologia fizeram ecocardiograma para esclarecimentos de sopros. Evidencio um ecocardiograma feito a um paciente do género masculino já com 50 anos, mas que era seguido na consulta de cardiologia pediátrica, com diagnóstico de Tetralogia de Fallot e não operado.

3.2 Ecocardiografia transesofágica

Durante o estágio foram observados 10 ETE, a maioria (40%) para despiste de endocardite. As restantes indicações e respectivas percentagens estão expostas no Gráfico 17.

Gráfico 17: Casuística de indicação para ETE

Durante todos os ETE estavam presentes na sala um médico cardiologista para manusear a sonda ecocardiográfica, um técnico de cardiopneumologia para os controlos do ecocardiografo, um enfermeiro responsável pela administração de drogas, contraste e monitorização dos sinais vitais do doente, e um auxiliar para apoio. Os exames foram realizados no ecocardiografo Vivid 7 da GE® e com sonda multiplano da mesma marca.

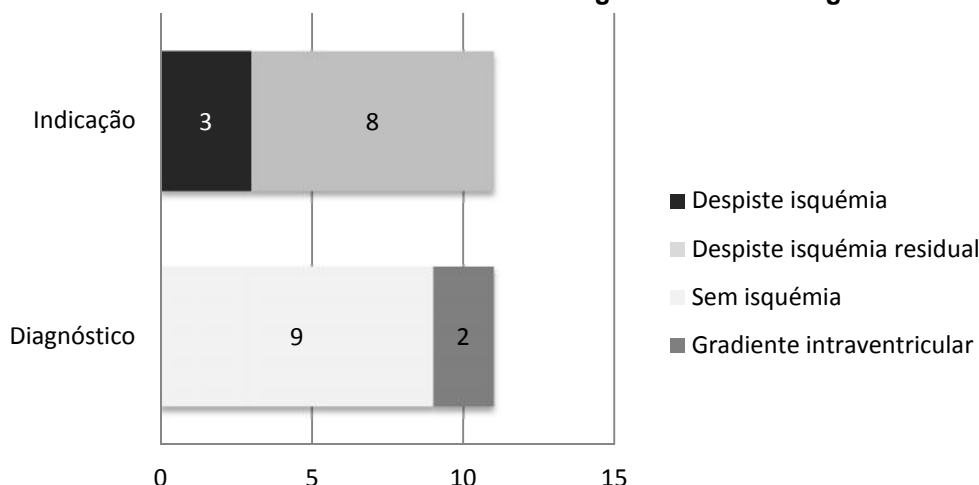
O ETE é feito com o doente em jejum, deitado em decúbito lateral esquerdo, monitorizado e com um acesso venoso. A cavidade bucal do paciente é examinada para verificar se existem lesões, todas as próteses dentárias móveis são retiradas e é colocado um bucal para evitar mordeduras na sonda. São administrados 4 mg de um antiemético, o Ondansetrom, xilocaína para ligeira anestesia da orofaringe e posteriormente um sedativo, o Midazolam (5 minutos depois). A sonda é feita avançar pelo esófago até a obtenção da imagem pretendida e seguidamente é manipulada para a aquisição de imagens em diversos planos segundo a patologia a esclarecer e feita injeção de contraste com soro salino agitado para excluir ou confirmar FOP ou CIA. O exame é realizado no menor tempo possível para evitar possíveis lesões por manipulação e aquecimento da sonda.

Num dos pacientes submetidos a ETE registou-se um episódio auto-limitado de taquicardia ventricular que levou à interrupção do exame.

Após a realização do exame a sonda é limpa e desinfectada por submersão em solução de Cidex® Opa por 10 minutos.

3.3 Ecocardiografia de sobrecarga

No durante o estágio observaram-se 12 ecocardiogramas de sobrecarga. Os pacientes realizaram o exame para despiste de isquémia, primária ou residual (pós angioplastia). Todos os exames foram negativos para alterações isquémicas, mas 2 dos pacientes desenvolveram gradiente intraventricular (Gráfico 18).

Gráfico 18: Casuística da ecocardiografia de sobrecarga

Para a realização dos ecocardiogramas de sobrecarga a equipa foi composta por um cardiologista para aquisição de imagens e realização do relatório, um técnico de cardiopneumologia para monitorização electrocardiográfica, um enfermeiro para administração de drogas e um auxiliar para apoio. Os pacientes foram deitados em decúbito lateral esquerdo, colocado um acesso venoso para a administração de drogas e estavam permanentemente conectados a um electrocardiógrafo de para a realização de electrocardiograma de 12 derivações.

Todos os exames foram de sobrecarga farmacológica com dobutamina, 60% com o protocolo standard e 40% com o protocolo rápido.

No protocolo standard foi administrada uma dose inicial de 5 µg/kg/min que aumenta sucessivamente para 10, 20, 30 e 40 µg/kg/min (doses administradas em perfusão) a cada estadio de 3 minutos. Se após o último estadio não houvesse indução de isquémia e a frequência cardíaca fosse inferior a 85% da frequência teórica máxima calculada para cada paciente (220-idade) administraram-se 4 doses em bólus de 0,45 mg de atropina espaçadas de 1 minuto.⁽⁹⁾ No protocolo rápido começou-se com uma dose inicial de 10 µg/kg/min e logo administrada atropina no final do segundo estadio.¹² Independentemente do protocolo utilizado foram sempre realizadas aquisições de imagens em repouso em três planos (longitudinal, apical quarto e duas câmaras) e repetidas essas aquisições durante os vários estádios do protocolo. Essas imagens eram visualizadas em *quad-screen* emparelhadas com as imagens de repouso. Durante os estadios foram também feitas medições da tensão arterial e feitos electrocardiogramas a cada transição de estadio. No final do protocolo, caso fosse necessário, foi administrada uma dose de esmolol para antagonizar os efeitos da dobutamina.

Em nenhum dos ecocardiogramas de sobrecarga foram registadas complicações.

4 Análise e Apreciação Crítica do Estágio

Depois de todo o enriquecimento teórico acerca de conceitos e técnicas proporcionado pelos dois semestres anteriores, o estágio permitiu colmatar a necessidade de aplicação prática de alguns desses conceitos, técnicas e metodologias, dado que na minha prática profissional do dia-a-dia não me é possível fazê-lo por limitações inerentes ao equipamento e casuística.

Ressalto como aspectos mais positivos e gratificantes, o contacto com técnicas e metodologias não existentes no meu local de trabalho (p.e. ecocardiografia de sobrecarga, *strain/strain rate*, pediátrico), laboratório equipado com ecocardiografos de última geração e a possibilidade de juntamente com o estágio fazer recolha da amostra, dado que o Hospital de S. Bernardo E.P.E. serve uma grande população de seropositivos.

Como aspectos menos favoráveis indico o número de ecocardiogramas de sobrecarga e transesófagicos observados ter sido um pouco escasso por motivos inerentes à dinâmica do serviço (operadores de férias, poucos pedidos) e o meio físico do laboratório de ecocardiografia não ser o mais favorável (instalações provisórias).

5 Considerações finais

Como disse Leonardo DaVinci “A sabedoria é filha da experiência”. Este estágio possibilitou transpor para a prática os conceitos teóricos e metodologias abordados na parte curricular, tendo-se revelado essencial na medida em que facultou o *know-how* para a realização projecto de investigação, que de outra forma não poderia ter sido concretizado.

Assim, após concluído o estágio, foram adquiridas as seguintes competências:

- Autonomia no manuseamento de equipamento e software de última geração e tratamento *off-line* dos dados (ecocardiografo Vivid 7 da GE e respectiva workstation);
- Aplicação correcta e, segundo as guidelines seguidas pelo local de estágio (American Society of Echocardiography), das técnicas de TDI pulsado e cor e *speckle tracking*, mas também no ecocardiograma convencional;
- Interpretação correcta dos dados fornecidos pelas técnicas supra citadas (velocidades miocárdicas, valores *strain/strain rate*, etc.);
- Realização de forma autónoma de relatórios de ecocardiograma, com posterior supervisão da orientadora de estágio;
- Contacto com a aplicação dos protocolos da ecocardiografia de sobrecarga e respectiva interpretação de resultados;
- Contacto com a ecocardiografia pediátrica e patologias congénitas.

Além das competências técnicas adquiridas é de destacar que este estágio permitiu também um crescimento em termos humanos e éticos, na medida em que no âmbito da aquisição dos dados para o trabalho de investigação houve contacto com a população de seropositivos, com a compreensão de que, apesar de toda a informação disponível, ainda são sujeitos a fortes preconceitos e discriminação social.

6 Bibliografia

1. Escola Superior de Tecnologias da Saúde. Regulamento do Ciclo de Estudos Conducente ao Grau de Mestre da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. [internet] Lisboa: ESTeSL; 2011 [cited 2011 Aug 20] Available from:<http://www.estesl.ipl.pt>
2. Associação Portuguesa de Cardiopneumologistas. Código Ético e Deontológico da Associação Portuguesa dos Cardiopneumologistas [Internet]. Lisboa: APTEC; 2006 [cited 2011 Jul 20] Available from: <http://www.aptec.pt/conheca-aptec/codigo-etico-e-deontologico-.html>
3. Centro Hospitalar de Setúbal, EPE [internet] Setúbal: CHS, EPE.,2011 [cited 2011 Jul 20] Available from: <http://www.chs.min-saude.pt/>
4. Portal da Saúde, 2011-Hospital São Bernardo (Centro Hospitalar de Setúbal, EPE) [internet] Lisboa: Ministério da Saúde, 2010 [cited 2011 Jul 20] Available from: <http://www.min-saude.pt/Portal/servicos/prestadoresV2/?providerid=215>
5. Azevedo,J. Principios físicos do estudo doppler, doppler tecidual e deformação miocárdica. In: Cardim, N. editors. *Ecocardiografia transtorácica*. Lidel; Lisboa; 2009. P 40-47
6. Echo in context. *Two-Dimensional Scanning*. [internet] Duke University Center: 2000 [cited 2011 Mar 8] Available from: http://www.echoincontext.com/begin/skillB_02.asp
7. Cheitlin, M et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article. *Circulation*. 2003 Oct. 108:1146-1162
8. Peterson, G. et al. Transesophageal Echocardiography: Clinical Indications and Applications. *Circulation*. 2003 May 20. 107(19):2398-2402
9. Sicari, R. et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) *European Heart Journal*. 2009 Feb. 30(3): 278-289
10. Anderson, B. *Ecocardiography-the normal examination and ecocardiographic measurements* MGA Grafics: Brisbane; 2004
11. Citro, R. et al. Tissue Doppler and strain imaging: anything left in the echo-lab?*Cardiovascular Ultrassond*.2008 Oct 30; 54(6): 1-12
12. San Román, J. et al. Diagnostic accuracy of a new shorter dobutamina infusion protocol in stress echocardiography .*Heart*. 2003 Sep; 89(9):1089–1090