

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Pedro Francisco Santos Madeira Guimarães Ramos
**Troponina e Peptídeo Natriurético tipo B no
prognóstico da Estenose Valvular Aórtica**
Troponin and B-type Natriuretic Peptide in the
prognosis of Aortic Valve Stenosis

Março, 2018

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Pedro Francisco Santos Madeira Guimarães Ramos
Troponina e Peptídeo Natriurético tipo B no
prognóstico da Estenose Valvular Aórtica
Troponin and B-type Natriuretic Peptide in the
prognosis of Aortic Valve Stenosis

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Medicina Interna/Cardiologia

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor José Pedro Lopes Nunes**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Revista Portuguesa de Cardiologia:**

março, 2018

FMUP

CICLO DE ESTUDOS INTEGRADO DE MESTRADO EM MEDICINA

Projetos de Opção do 6.º ano curricular – Ano letivo de 2016/2017

Nome: Pedro Francisco Santos Madeira Guimarães Ramos

Número: 201202193

Ano: 6.º ano

Telemóvel: 919105452

e-mail: pedro1mb@hotmail.com

Tipo de Projeto:

- Dissertação

- Monografia

Título: "Troponina e Peptídeo Natriurético tipo B no prognóstico da Estenose Valvular Aórtica"

Área: Medicina Interna / Cardiologia

Declaro, sob compromisso de honra, já ter procedido à entrega em suporte digital ou papel ao Arguente.

Declaro ainda que tenho conhecimento de que o não cumprimento do supra mencionado resulta na impossibilidade de apresentar o trabalho em prova pública.

Data: 19/03/18

Pedro Francisco Ramos

(assinatura do estudante)

NOME

Pedro Francisco Santos Madeira Guimarães Namay

NÚMERO DE ESTUDANTE

201202193

E-MAIL

pedro1mb@hotmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Medicina Interna / Cardiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

"Tropenima e Peptídeo Nutricional tipo B na prognóstica de Estenose Valvular Aórtica"

ORIENTADOR

José Pedro Lopes Nunes

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Francisco Namay

Dedicatória

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e incansável ao longo de todos estes anos, sem eles nenhuma conquista seria possível.

Aos meus amigos, pelas boas memórias criadas ao longo destes anos.

Agradeço ainda Professor Doutor José Pedro Lopes Nunes pela disponibilidade demonstrada ao longo da elaboração do trabalho.

“Troponina e Peptídeo Natriurético tipo B no prognóstico da Estenose Valvular Aórtica”

“Troponin and B-type Natriuretic Peptide in the prognosis of Aortic Valve Stenosis”

Autor: Pedro Francisco Santos Madeira Guimarães Ramos

Proveniência: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Não financiado

Contato: Pedro1mb@hotmail.com

Abstract:

Background: Aortic valve stenosis (AS) is an increasingly prevalent condition. Some patients with AS have increased plasma values of cardiac biomarkers. The aim of the present review was to analyze the prognostic value of major biomarkers in AS.

Methods: 11 articles regarding the potential use of Cardiac Troponin and B-type Natriuretic Peptide (BNP) in the prognosis of AS were identified.

Results: Both Troponin and BNP levels showed a correlation with myocardial structure and function as well as with morbidity/mortality, demonstrating prognostic utility in patients with AS.

Conclusion: Both biomarkers may be of use in managing patients with AS, namely in determining the optimal timing for surgical intervention. In fact, Cardiac Troponin and BNP have become useful tools in risk stratification and therapeutic management in AS patients, and both are readily available in clinical practice.

Resumo

Background: A Estenose Valvular Aórtica (EA) é uma patologia cada vez mais prevalente. Alguns pacientes com EA têm elevação dos níveis plasmáticos de biomarcadores cardíacos. O objetivo da presente revisão foi analisar o valor prognóstico de biomarcadores cardíacos major na EA.

Métodos: Foram identificados 11 artigos sobre o potencial uso de Troponina Cardíaca e Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) no prognóstico de EA.

Resultados: Tanto os níveis de Troponina como os de BNP demonstraram correlações com a estrutura e a função miocárdicas, assim como com morbidade/mortalidade, demonstrando utilidade prognóstica em pacientes com EA.

Conclusões: Ambos os biomarcadores poderão ser utilizados na abordagem a doentes com EA, nomeadamente para determinar o timing ideal para intervenção cirúrgica. De facto, Troponina Cardíaca e o BNP demonstraram ser ferramentas uteis na estratificação de risco e na abordagem terapêutica em pacientes com EA, estando ambos prontamente disponíveis para uso na prática clínica.

Palavras-Chave

Estenose Aórtica; Peptídeo Natriurético do tipo B; Troponina de alta sensibilidade;

Aortic Stenosis; B-type Natriuretic Peptide; High sensitivity

Siglas

EA- Estenose Aórtica; BNP- Peptídeo Natriurético tipo B; NT-proBNP- Fração N-terminal do Peptídeo Natriurético tipo B; hs-TnT- Troponina T de alta sensibilidade; hs-TnI- Troponina I de alta sensibilidade; IC- Insuficiência Cardíaca; MACE- Eventos cardiovasculares adversos major.

Introdução

A Estenose Aórtica constitui a forma mais comum de doença valvular cardíaca no mundo ocidental e espera –se que a sua prevalência duplique nas próximas 2 décadas devido ao aumento da esperança média de vida que se antecipa[1]. Esta doença partilha com a aterosclerose bastantes semelhanças no que toca a fatores de risco e a progressão da doença[2].

As *guidelines* atuais advogam a substituição de válvula aórtica (Gold-Standard atual para tratamento Estenose Aórtica) em pacientes com sintomas e com grau de estenose grave[3]. Nos pacientes sem

condições para uma cirurgia major como esta ou com alto risco operatório, a implantação de válvula aórtica transcáteter (TAVI) tem vindo a tornar-se uma alternativa viável e estabelecida[4].

Existe, porém, uma fraca correlação entre a severidade da estenose e o surgimento de sintomas, associado a mau prognóstico, tornando o *management* de doentes assintomáticos controversa, sendo difícil decidir o *timing* ótimo para intervenção cirúrgica, assim como estimar o prognóstico nestes doentes. Desta forma, o estabelecimento de um marcador objetivo e facilmente mensurável é potencialmente útil para prever precocemente o prognóstico na Estenose Aórtica.

Esta discrepância entre o aparecimento de sintomatologia e a gravidade da EA parece dever-se à heterogeneidade na resposta hipertrófica ao aumento da pós carga na Estenose Aórtica, a qual, por si só, representa um fator independente de mau prognóstico[5]. Inicialmente, tal resposta é adaptativa e permite manter a performance de ejeção cardíaca mas, a longo prazo acaba por se tornar descompensatória (com a progressiva morte de cardiomiócitos e substituição por fibrose) e leva ao início de sintomas, ao desenvolvimento de eventos cardíacos adversos e a IC[6].

As Troponinas cardíacas compõem um conjunto de proteínas estruturais presentes nos cardiomiócitos, a sua concentração sérica é considerada altamente específica como marcador de lesão miocárdica. Existem atualmente dois principais tipos de troponinas com

interesse clínico: Troponina T(cTnT) e Troponina I(cTnI) constituem proteínas reguladoras que controlam a interação entre Miosina e Actina mediada pelo cálcio. A cTnI foi, de facto, encontrada apenas no miocárdio, no que concerne a cTnT parece ser expressa em pequeno grau no músculo esquelético o que parece ter pouco efeito em termos de modificação de especificidade em ensaios clínicos[7].

Avanços tecnológicos recentes aumentaram dramaticamente a sensibilidade, permitindo grande precisão de deteção de troponina em concentrações plasmáticas extremamente baixas. Assim sendo, tem sido colocada a hipótese de utilizar tais troponinas de alta sensibilidade como um marcador precoce de descompensação ventricular esquerda e como marcador de prognóstico para eventos adversos em doentes com estenose aórtica[8] assim como na monitorização de resposta ao tratamento, tanto no SVA como na TAVI.

O BNP constitui uma hormona cardíaca libertada pelo miocárdio auricular e ventricular em resposta a um aumento de pressão intracardíaca. A pré-pro-forma é clivada no pro-peptídeo N-terminal e na forma madura de BNP. O BNP é biologicamente ativo, induzindo natriurese, diurese e vasodilatação. Devido à sua maior semi-vida, os níveis plasmáticos de NT-proBNP são, tipicamente, 5-10 vezes superiores aos do BNP[9].

O Peptídeo Natriurético tipo-B(BNP) e a sua forma N-terminal plasmática estão aumentados em diversas entidades cardíacas e

predizem mau prognóstico na IC sistólica e diastólica, doença coronária aguda ou crónica e no embolismo pulmonar. Para além disso, os peptídeos natriuréticos auxiliam na avaliação de sintomas de ICC e a diferenciar entre dispneia de causa cardíaca e não cardíaca. Especula-se, portanto, sobre a utilidade destes marcadores numa potencial estratificação do risco de eventos adversos em doentes com Estenose Aórtica assintomática, na decisão do timing de intervenção ideal, assim como no seu valor prognóstico pré e pós intervenção terapêutica. De referir ainda que os níveis de BNP podem variar com o aumento da idade (potencial fator de confundimento), obesidade, insuficiência renal crónica, cirrose e DPOC[10].

Em suma, a existência de biomarcadores robustos poderia potencialmente eliminar a necessidade de exames imagiológicos dispendiosos para vigilância por rotina e auxiliar na tomada de decisão quanto ao *timing* para intervenção em doentes com Estenose Aórtica, assim como estimar o risco de eventos adversos em *follow-up*[11].

Métodos

Foi consultada a base de dados Pubmed com as *querys* "Troponin" AND "Aortic Valve Stenosis" e "B-type Natriuretic Peptide" AND "Aortic Valve Stenosis". Foram encontrados respetivamente 438 e 250 artigos, perfazendo um total de 686 artigos dos quais 12 foram selecionados e objeto de análise nesta dissertação.

Estudos

“Prognostic usefulness of circulating High-sensitivity Troponin T in Aortic Stenosis and relation to ecocardiographic indexes of cardiac function and anatomy”(2011)

(Rosjo et al. 2011)

Neste estudo, 57 pacientes referenciados para um centro de cirurgia cardiotorácica em Oslo com Estenose aórtica moderada a grave foram incluídos. Foram obtidos parâmetros ecocardiográficos e amostras sanguíneas de cada paciente na mesma instância. Foram excluídos todos os pacientes com regurgitação aórtica de grau ≥ 3 . Os dados clínicos e de *follow-up* foram obtidos diretamente dos pacientes ou por registos e a classe funcional NYHA foi decidida por um comité de dois cardiologistas.

A ecocardiografia demonstrou, em todos os pacientes, evidência de Estenose Aórtica moderada a grave com hipertrofia miocárdica, mas com dimensões auricular e ventricular relativamente preservadas. Os níveis de hs-TnT correlacionaram-se positivamente com as dimensões e massa ventriculares esquerdas, pico de velocidade de fluxo, com o gradiente de pressão trans-valvular e com a dimensão da parede posterior tele-diastólica.

Dos 57 pacientes, 30 foram submetidos a cirurgia de substituição de válvula aórtica, sendo que os níveis de hsTnT não se encontraram aumentados neste subgrupo de doentes em comparação com os restantes.

Durante o *follow-up*, numa análise multivariate regression, o valor de $hsTnT > 0.027 \mu g/L$ foi associada de forma independente com mortalidade.

O estudo concluiu, portanto, que: níveis de hs-TnT são universalmente detetáveis em pacientes com Estenose aórtica moderada/grave; Massa e função sistólica do VE, expressa como diminuição da fração de ejeção são determinantes independentes dos níveis plasmáticos de hs-TnT em pacientes do EA; Os níveis elevados de hs-TnT estão associados a com pior prognóstico na Estenose Aórtico. Em suma, níveis de hs-TnT aumentados parecem representar um forte preditor de prognóstico na Estenose aórtica.

Limitações: A amostra de pacientes que entrou no estudo foi pequena. E a doença cardíaca isquémica não terá sido apropriadamente excluída.

“High-Sensitive troponin and N-terminal-Brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis” (2012)

(Solberg, Ole Geir et al. 2012)

Neste estudo, foram avaliados 136 pacientes com estenose aórtica. Foram obtidos parâmetros ecocardiográficos e amostras sanguíneas de cada paciente. Para além disso os pacientes foram submetidos a angiografia coronária para identificar doença arterial coronária concomitante (definida como obstrução >50% do lúmen em pelo menos um vaso. Foram definidos como critérios de exclusão a presença de regurgitação aórtica ou mitral severa e creatinina sérica >150µmol/L.

Os níveis séricos de Troponina T de alta sensibilidade (hsTnT) e N-terminal pro-BNP (NTproBNP) foram medidos e comparados, em cada doente, com as medições ecocardiográficas: Enquanto a hsTnT não demonstrou correlação com o gradiente de pressão aórtico, os níveis de NT-proBNP correlacionaram-se positivamente com este gradiente e inversamente com a área valvular aórtica. Ambos os biomarcadores se correlacionaram significativamente com os diversos parâmetros de função miocárdica.

Durante o *follow-up* médio de 37 meses, 29 pacientes morreram: dentro do grupo de “Não sobreviventes” verificou-se que, para além de terem maior idade, maior prevalência de DM tipo 2, de fibrilação auricular e

de insuficiência renal, adicionalmente caracterizavam-se por apresentarem níveis marcadamente mais altos tanto de hsTnT como de NTproBNP. Análise estatística adicional identificou a presença de DM e a combinação de hsTnT e NT-proBNP elevados como preditores significativos de mortalidade por todas as causas.

O presente estudo concluiu, portanto, que os biomarcadores hsTnT e NT-proBNP têm potencial para providenciar informação prognóstica adicional aos parâmetros ecocardiográficos estabelecidos. De facto, a hsTnT demonstrou ser o mais forte marcador prognóstico e principalmente a combinação de hsTnT e NT-proBNP parece ter especial valor prognóstico em pacientes com EA sintomática. Assim sendo, estes marcadores poderão vir a ser valiosos na estratificação do risco de eventos adversos na EA avançada, particularmente se combinados.

Limitações: A amostra de pacientes foi relativamente pequena, tendo a quantidade de eventos adversos registados sido também, naturalmente, diminuta.

“Preserved prognostic value of preinterventional troponin I levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis” (2013)

(Chorianonopoulus Et al. 2013)

Os autores deste estudo propuseram-se a esclarecer se a TAVI afetaria o valor prognóstico pré-operatório da Troponina T de alta sensibilidade (hsTnT).

Foi conduzido um estudo prospetivo com a inclusão de 198 pacientes com o diagnóstico de EA severa e com subsequente TAVI transfemoral realizada sem intercorrências em que se analisou o impacto dos níveis hsTnT pré-intervenção nos seus níveis pós-intervenção e no *outcome* pós TAVI. Todos os pacientes foram submetidos a cateterismo para verificar a EA e para identificar a possível presença de doença cardíaca isquémica (DCI), sendo que, em doentes com DCI em múltiplos vasos a TAVI foi adiada, para que pudessem ser submetidos a revascularização completa.

Foram obtidas amostras sanguíneas, de cada paciente, imediatamente antes da TAVI, 4, 12 e 24h e subsequentemente diariamente até 14 dias após TAVI.

Os níveis máximos e AUC (área de baixo da curva) de hs-cTnT durante os 14 dias correlacionaram-se de forma significativa com a hs-TnT de base ($P=0,0001$). Em contraste, não foi encontrada qualquer

relação significativa entre o pico de hs-TnT e descompensação cardíaca pós-TAVI e entre os níveis de hs-TnT e o índice de regurgitação aórtico. Pacientes com uma subida de mais de 10x de hs-TnT pós-TAVI não demonstraram maior mortalidade aos 30 dias de follow-up, no entanto este grupo de pacientes demonstrou uma tendência para maior para complicações peri-procedimento. Em contraponto, os níveis base de hs-TnT foram fortes preditores de mortalidade a 1 ano. O pico pós-TAVI de hs-TnT demonstrou estar altamente dependente dos valores basais.

O estudo concluiu, portanto, que os níveis de troponina T foram preditores significativos de mortalidade durante o *follow-up* pós-TAVI. Estes níveis dependem, muito provavelmente, não só do compromisso hemodinâmico, mas também de alterações estruturais no miocárdio que são fator de mau prognóstico conhecidos em doentes. Estes mantiveram-se significativamente correlacionados com *outcomes* adversos durante 12 meses de *follow-up*.

“High-sensitivity troponin T is a prognostic marker for patients with aortic stenosis after valve replacement surgery” (2013)

(Toshinobu et al.2013)

O presente estudo propôs-se a utilizar as novas troponinas de alta sensibilidade medidas pré-cirurgia relacionando-se os valores obtidos com os eventos cardiovasculares adversos pós-SVA.

Foram incluídos no estudo os pacientes submetidos, entre Julho de 2003 e Outubro de 2010, a substituição valvular aórtica no Hospital Jichi Medical University, num total de 60. Antes da intervenção cirúrgica, todos os pacientes realizaram cateterismo cardíaco e ecocardiografia para estimar a fração de ejeção do VE, a área valvular aórtica e o gradiente de pressão trans-valvular. Antes do cateterismo foram recolhidas amostras sanguíneas. Foram excluídos todos aqueles com doença arterial coronária(DAC), síndrome coronário agudo, regurgitação aórtica severa, doença mitral associada, com lesão renal aguda e doentes inoperáveis.

Após SVA os doentes foram seguidos regularmente a cada 4-8 semanas tendo sido considerado o *end-point* primário a ocorrência de MACE definidos como: readmissão hospitalar por ICC, arritmias fatais e todas as causas de morte.

Após um período médio de *follow-up* de 922 dias, os pacientes foram divididos em três tercís consoante os níveis de hs-TnT (T1, T2 e T3). A incidência de IC e MACE em T3 foi significativamente superior à registada em T2 e T1. A análise por curva Kaplan-Meier revelou diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de MACE entre os grupos.

Em suma, o estudo concluiu que os níveis plasmáticos de hsTnT pré-operatórios foram preditores independentes de MACE em doentes do EA severa após SVA. Desta forma, o estudo afirma que este novo biomarcador poderá ser útil para prever MACE, pós-SVA, em doentes com EA severa e que mais estudos serão necessários para clarificar o papel exato desta troponina de alta sensibilidade na fisiopatologia da EA severa.

Limitações: A medição de hs-TnT foi feita apenas antes da SVA. Poderá ser útil, em *follow-up* pós operatório, ir monitorizando os seus níveis plasmáticos, de forma a melhor perceber a relação entre os níveis de hs-TnT e a ocorrência de MACE. Para além disto, o estudo usou uma amostra relativamente pequena, onde o número de MACE ocorridos foi limitada.

“High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcome in patients with Aortic Stenosis” (2014)

(Chin et al. 2014)

Duas coortes foram formadas com doentes com estenose aórtica, de leve a severa. Na 1º coorte determinou-se a associação entre os níveis plasmáticos de hs-TnI e as alterações estruturais e funcionais ventriculares esquerdas por ressonância magnética (RM) cardíaca (coorte de mecanismo). A 2º coorte examinou o papel, em termos de prognóstico, da concentração plasmática de hs-TnI em pacientes com EA.

Resultados:

- Os níveis de hs-TnI encontrara-se acima do limite de deteção em 98% dos pacientes com EA e aumentados em ambas as coortes, em comparação com controlos saudáveis.
- As concentrações plasmáticas de hs-TnI correlacionaram-se com índices de massa VE, independentemente da presença de DCI.
- Pacientes com evidência de fibrose miocárdica na RM cardíaco com realce com gadolínio tinham um aumento de cerca de 2x na hs-TnI plasmática comparada com os doentes sem os mesmos achados da ressonância.

- Concentrações mais elevadas de hs-TnI associaram-se a um risco aumentado de necessidade de SVA e a maior risco de mortalidade.

Em suma, os autores do presente estudos acreditam, face à evidencia provida pelo mesmo, que os níveis plasmáticos de troponina I de alta sensibilidade têm potencial como biomarcador acessível, barato e objetivo de descompensação precoce do VE e promissor preditor para intervenção cirúrgica assim como uma poderosa ferramenta de prognóstico na EA

“Natriuretic Peptides Predict Symptom-free Survival and Postoperative Outcome in Severe Aortic Stenosis”

(Berger-Klein et. Al 2004)

Os autores do presente estudo propuseram-se a testar 2 hipóteses: os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos são preditores de sobrevivência assintomática em doentes com EA severa; os níveis plasmáticos pré-operatórios de peptídeos natriuréticos predizem os *outcomes* pós-operatórios, considerando a morbilidade e a mortalidade, em doentes com EA.

Um total de 130 pacientes referenciados para um centro de doença valvular com EA severa foram incluídos neste estudo prospetivo.

Foram excluídos todos aqueles com níveis de creatinina $>2.5\text{mg/mL}$, enfarte do miocárdio nos últimos 6 meses, com regurgitação mitral moderada ou grave ou doentes com doença pulmonar severa. Para além disto, cardiologistas experientes determinaram como sintomáticos ou assintomáticos os doentes incluídos enquadrando-os de acordo com a classificação NYHA. 87 pacientes foram classificados como sintomáticos e 43 como assintomáticos.

Dados clínicos, ecocardiográficos e níveis neurohormonais foram obtidos na primeira visita dos pacientes ao centro, ou seja, no início do protocolo do estudo. Considerou-se indicação para cirurgia a presença de sintomas ou a diminuição de função VE em doentes assintomáticos e os pacientes intervencionados foram reavaliados entre 3 a 6 meses após SVA. Os pacientes assintomáticos foram instruídos para reportar imediatamente o aparecimento de sintomatologia. Os doentes que se mantiveram assintomáticos e com função VE preservada foram reavaliados com intervalos de 6 meses.

Resultados:

- Os níveis basais plasmáticos de peptídeos natriuréticos aumentaram de acordo com a classe NYHA, à entrada no estudo. Apenas entre as classes I e II não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, tendo-se verificado diferenças significativas entre as restantes classes NYHA para todos os 3 peptídeos natriuréticos testados (BNP, NT-BNP e NT-ANP)

($p < 0.0001$). Os níveis destes 3 biomarcadores correlacionaram-se inversamente com a FE do VE.

- Durante um *follow-up* médio de 377 ± 150 dias, 14 dos 43 pacientes assintomáticos desenvolveram sintomas, verificando-se que estes apresentavam níveis plasmáticos de BNP e NT-BNP basais mais elevados.
- Através de análise de *Kaplan-Meier* determinou-se que os peptídeos natriuréticos foram preditores significativos de sobrevida assintomática: para níveis de $\text{BNP} < 130 \text{pg/mL}$ a sobrevida sem sintomas foi de 100% a 3 meses, $90 \pm 7\%$ a 6 e 9 meses, $66 \pm 16\%$ a 12 meses ($p < 0,05$) em comparação com $94 \pm 5\%$, $64 \pm 12\%$, $45 \pm 14\%$ e $34 \pm 14\%$ respetivamente para $\text{BNP} \geq 130 \text{pg/mL}$. Resultados equivalentes foram encontrados na mesma análise para NT-BNP e NT-ANP.
- Após análise univariável os níveis de BNP ($p < 0.05$), NT-BNP ($p < 0.001$) e NT-ANP ($p < 0.01$) no pré-operatório assim como a classe NYHA ($p < 0.01$) e FE ($p < 0.01$) foram preditores significativos de sobrevida, contrastando com a idade, a presença de doença coronária isquémica e a área valvular aórtica que não atingiram significância estatística. No entanto, após análise de multivariáveis, apenas o NT-BNP pré-operatório permaneceu preditor independente de sobrevida pós-operatória. Este demonstrou também ser o único preditor independente para o estado sintomatológico pós-operatório.

O presente estudo concluiu, portanto, que os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos fornecem importante informação prognóstica em doentes com EA severa para além da informação clínica e ecocardiográfica. O NT-BNP é um preditor de sobrevida sem sintomas em pacientes assintomáticos e os seus níveis pré-operatórios predizem o *outcome* pós-operatório, no que toca a sobrevida e a estado sintomatológico, de uma forma independente.

Desta forma, estes biomarcadores neurohormonais, nomeadamente se medidos de forma regular a cada 6-9 meses, poderão ganhar particular relevância na determinação do *timing* ideal para cirurgia eletiva em pacientes assintomáticos com EA severa, ajudando a selecionar, deste subgrupo, aqueles que irão efetivamente beneficiar de uma estratégia invasiva antes do surgimento de sintomatologia.

Limitações: Apesar de do número consideravelmente grande de pacientes incluídos no estudo, os subgrupos de doentes assintomáticos com diferentes níveis de peptídeos natriuréticos plasmáticos permaneceu relativamente pequena. Assim, segundo os autores, são necessários mais estudos, com grupos de pacientes mais extensos para determinar qual a neurohormona com maior poder preditor e quais os *cut-offs* ótimos para indicação para cirurgia.

“Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal ventricular function: role of B-type natriuretic peptide”

(Lim et al. 2004)

No presente estudo prospetivo foram incluídos 70 pacientes referenciados, entre junho de 2001 e junho de 2002, para um centro de ecocardiografia para avaliação de EA. Os critérios de inclusão foram: EA severa isolada (área valvular aórtica $<1\text{cm}^2$) com função sistólica VE normal (fração de encurtamento VE $\geq 30\%$ sem alterações na motilidade segmentar da parede VE. Foram excluídos todos aqueles com regurgitação aórtica moderada ou severa ou qualquer outra valvulopatia. De todos os doentes foram obtidos parâmetros ecocardiográficos com *doppler* e amostras sanguíneas para determinação dos níveis de BNP, em ambos os casos no início do seguimento. Para além disso foi recolhida, através de questionário, a informação clínica e estabelecida a classe funcional NYHA de cada paciente. O *endpoint* clínico definidor de *outcome* foi morte de causa cardiovascular (morte súbita; morte por IC; morte pós-operatória).

Após obtenção de resultados verificou-se que os níveis de BNP se encontravam elevados de acordo com a classe funcional NYHA. A regressão logística integrando multivariáveis que incluiu os níveis de BNP e a área valvular aórtica revelou que apenas os valores de BNP seriam preditores de EA sintomática (odds ratio=3.4, $p<0.01$). A sensibilidade e

especificidade do BNP para a deteção de pacientes sintomáticos foi avaliada por análise de curvas ROC: o valor *cut-off* ideal determinado para a deteção de sintomas foi de 66pg/dL.

Os dados de um *follow-up* médio de 308 dias revelaram ainda que dos 17 pacientes assintomáticos, 4 desenvolveram sintomas e foram submetidos a SVA e 1 paciente morreu de morte súbita. Da população total incluída no estudo, 43 pacientes foram submetidos a SVA e 10 acabaram por morrer de causas cardiovasculares. Após uma análise com multivariáveis apenas os níveis de BNP se encontraram significativamente correlacionados com mortalidade cardiovascular.

Em suma, o presente estudo, verificou que, não só os níveis de BNP são altamente precisos para separar doentes sintomáticos de assintomáticos com diferenças significativas entre classes funcionais NYHA, mas também que a elevação dos seus níveis plasmáticos estará fortemente associada a mau prognóstico tanto em doentes sintomáticos como assintomáticos, sendo um preditor independente de morte cardiovascular.

Desta forma, os autores do estudo concluíram que a medição dos níveis séricos de BNP poderá constituir um teste simples e reproduzível que poderá complementar os testes imagiológicos e a avaliação clínica, na determinação do risco de eventos adversos em pacientes com EA severa.

“Usefulness of an Elevated B-type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Aortic Stenosis Treated Without Surgery”

(Nessmith et al.2005)

No presente estudo os seus autores colocaram a seguinte hipótese: o Peptídeo Natriurético tipo B constitui um preditor de sobrevida em pacientes com EA significativa tratada medicamente, sem recurso a cirurgia.

Foram incluídos no estudo 124 pacientes com EA que foram submetidos a avaliação clínica feita por cardiologistas, avaliação ecocardiográfica, e determinação dos níveis de BNP sérico de julho de 2001 até Março de 2003 no Wake Forest University Baptist Medical Center. Os pacientes foram considerados sintomáticos se apresentassem sintomas de angina, síncope, e IC (Classe NYHA II ou superior).

Todos os pacientes que foram submetidos a SVA, sintomáticos ou assintomáticos, foram retirados do estudo no momento da cirurgia.

RESULTADOS

- Os pacientes com sintomas demonstraram maior probabilidade de ter doença arterial coronária, FE diminuídas, áreas valvulares aórticas mais baixas, e níveis mais elevados de BNP sérico.

- O BNP foi preditor da presença de sintomas. O *likelihood ratio* máximo encontrou-se associado a níveis de BNP de 190pg/mL, com uma sensibilidade de 79% e especificidade de 88% a reconhecer pacientes sintomáticos. Os níveis de BNP foram significativamente mais elevados em pacientes com sintomas classe II de IC (655 ± 753 pg/mL) do que em assintomáticos (187 ± 193 pg/dL) ($p<0.001$).
- O *follow-up* médio foi de 292 ± 276 dias, 44 mortes foram observadas. Quando a população do estudo foi estratificada em tercios de acordo com os níveis de BNP, de 296 e 891pg/mL, a mortalidade a 1 ano para os tercios mais baixo, médio e mais alto foram respetivamente 6%, 34% e 60%, ($p<0,001$). Após ajuste para a presença de sintomas, o valor preditivo do BNP manteve-se com correlação significativa com risco aumentado de morte.

Os autores do presente estudo concluíram que os achados do mesmo acrescentaram a estudos prévios na medida em que determinou que os níveis de BNP predizem a sobrevida em doentes com EA tratados sem cirurgia e que o BNP fornece informação prognóstica para além da consideração de sintomas entre outras variáveis clínicas.

“Prognostic Effect of Long-Axis Left Ventricular Dysfunction and B-type Natriuretic Peptide Levels in Assintomatic Aortic Stenosis”

(Lancellotti et al. 2010)

Neste estudo foram incluídos pacientes assintomáticos com EA severa selecionados prospectivamente a partir de um laboratório de ecocardiografia. Todos os 126 doentes respeitavam os seguintes critérios: EA moderada a severa com área valvular $\leq 1,2\text{cm}^2$; ausência de sintomatologia aferida pelo médico assistente; fração de ejeção do VE preservada ($\geq 55\%$) medida por ecocardiografia; sem outras valvulopatias clinicamente significativas (mais do que ligeiras); ritmo sinusal ; creatinina sérica $\leq 1.6\text{mg/L}$.

Todos os pacientes foram avaliados através de ecocardiografia *Doppler* na qual se destacou a medição de parâmetros de função diastólica. Foram determinadas as velocidades de pico do enchimento ventricular precoce (E) e tardio (A), o tempo de desaceleração e o tempo de relaxamento isovolumétrico. Foram ainda obtidos através de *Doppler* as velocidade de pico durante a diástole precoce (Ea) e tardia (Aa) obtida ao nível do anulo mitral septal e lateral, medidos separadamente e depois feita a sua média. O rácio E/Ea foi subsequentemente calculado.

Foram recolhidas amostras sanguíneas para medição dos níveis plasmáticos de BNP antes da ecocardiografia e após 10 minutos de descanso em posição de supino.

Foram ainda efetuados testes de exercício em bicicleta limitados por sintomas. O exercício foi interrompido assim que a frequência cardíaca máxima para a idade foi atingida ou aquando do surgimento de sintomas, hipotensão ou arritmias ventriculares.

A informação no *follow-up* foi obtida através de entrevistas com os pacientes, familiares ou médicos assistentes a cada 6-12 meses tendo-se aferido particularmente o desenvolvimento de sintomas, o submetimento a SVA ou a ocorrência de morte que foram considerados os *endpoints* do presente estudo.

Durante o *follow-up* médio de 20.3 ± 18.7 meses, o *endpoint* ocorreu em 62 pacientes: 6 pacientes morreram, 3 subitamente e 3 por IC progressiva, 48 pacientes foram submetidos a SVA pelo aparecimento de sintomas ou por fibrilhação auricular de novo e outros 8 desenvolveram sintomas tendo recusado intervenção cirúrgica. Os pacientes nos quais o *endpoint* ocorreu tinham uma menor área valvular aórtica, menores velocidades sistólica e diastólica registadas por Doppler anular aórtico, maiores rácios E/Ea e aurícula esquerda com maiores dimensões na ecocardiografia. Para além disso, estes apresentavam maiores níveis plasmáticos de BNP e a resposta ao exercício foi mais frequentemente anómala. Após regressão de Cox com múltiplas variáveis, a análise demonstrou que os únicos parâmetros independentemente associados com a ocorrência de *outcome* foram os níveis plasmáticos de BNP, o género, particularmente o feminino, o

índice de área auricular esquerda, o rácio E/Ea e a velocidade anular sistólica e diastólica na ecocardiografia *Doppler*.

Os autores do estudo concluíram, então, que os níveis de BNP e a imagem ecocardiográfica *Doppler* têm valor prognóstico adicional, comparando com os parâmetros clínicos e imagiológicos clássicos, em casos de EA severa.

“Usefulness of plasma B-type Natriuretic Peptide in the Assessment of Disease Severity and Prediction of Outcome after Aortic Valve Replacement in Patients with Severe Aortic Stenosis” (2011)

(Iwahashi et al. 2011)

O presente estudo propôs-se a avaliar não só o significado diagnóstico dos níveis de BNP na EA severa, mas também a sua utilidade como preditor prognóstico após SVA, ao comparar variáveis clínicas, analíticas, ecocardiográficas e hemodinâmicas.

Foram incluídos no estudo 109 pacientes com EA severa isolada, tendo sido excluídos doentes com insuficiência renal, EAM prévio, regurgitação aórtica ou mitral não ligeira, fibrilhação ou flutter auricular.

Estes doentes foram estudados prospectivamente e a sua classe NYHA foi determinada por um grupo de cardiologistas. Foram obtidos dos pacientes em condição estável: variáveis clínicas e hemodinâmicas, dados ecocardiográficos e níveis de BNP plasmáticos.

Os doentes foram referenciados para cirurgia aquando do surgimento de sintomas relacionados com EA ou disfunção VE de acordo com as *guidelines* do American College of Cardiology/American Heart Association independentemente dos níveis de BNP. Dos 94 pacientes que sobreviveram à cirurgia de SVA, 88 foram avaliados clinicamente e por ecocardiografia durante o follow-up de rotina. O *endpoint* primário do estudo foi a ocorrência de eventos adversos cardíacos cerebrovasculares major.

Os níveis pré-operatórios de BNP encontravam-se aumentados de acordo com a classe NYHA. Correlacionaram-se positivamente com alguns dados ecocardiográficos como Volume telediastólico, diâmetro tele-sistólico e negativamente com fração de ejeção VE, encurtamento fracional do VE e área valvular aórtica. No entanto a correlação mais forte encontrada foi entre níveis de BNP e o Índice de massa VE.

Em relação aos dados obtidos no *follow-up*, verificou-se que os pacientes com níveis mais altos de BNP pré-operatórios, mantiveram-se sintomáticos apesar de terem sido submetido a SVA com sucesso. Classe NYHA pós-operatória correlacionou-se significativamente com os níveis de BNP pré-operatória. Também de referir que os doentes com mais complicações pós-operatórias precoces tinham níveis de BNP pré-operatórios mais altos comparados àqueles com complicações tardias ($143 \pm 157,5 \text{ pg/mL}$ vs $492,5 \pm 563,5 \text{ pg/mL}$). Após múltiplas regressões logísticas e análise de multivariáveis, o BNP foi o único preditor

independente de complicações pós-SVA. No follow-up estes doentes com BNP>312pg/mL tiveram menos tempo de sobrevivência sem complicações do que aqueles com BNP mais baixo, tendo o aumento de BNP sido definido como o preditor mais importante de re-hospitalização a 3 anos pós-SVA.

Em suma, os principais achados deste estudo foram que os níveis de BNP plasmáticos obtidos refletiram a massa do VE, a função sistólica e a classe NYHA, e que o BNP elevado (>312 pg/mL) esteve significativamente associado a pior prognóstico em pacientes com EA severa isolada pós-SVA estando ligado a maior risco de MACE. Tendo tudo isto em conta, os autores concluem que o BNP, como marcador acessível e reproduzível, poderá ser útil na estratificação de risco em pacientes com EA, em conjunto com os parâmetros e ecocardiográficos já estabelecidos.

“B-type Natriuretic Peptide Clinical Activation in Aortic Stenosis” (2014)

(Clavel et al.2014)

Os autores justificaram o seguinte estudo com o facto de alguma análise sugerir que, as relações entre níveis de BNP e o prognóstico na EA sugeridas por estudos prévios, possam estar a ser sobre-enfatizadas

por estarem a ser analisadas em grupos relativamente pequenos maioritariamente sintomáticos. Para além disso, os valores de BNP ajustados para a idade e sexo não foram tidos em conta e, portanto, o uso de BNP como marcador prognóstico para EA, não estão validados adequadamente para o uso na prática clínica e incluído em *guidelines*.

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi estabelecer uma ligação entre os valores de BNP medidos no diagnóstico, nomeadamente a sua ativação clínica, e a mortalidade após o diagnóstico de EA moderada a severa. Foi, então, iniciado um programa de medição sistemática e seriada de níveis de BNP com concomitante avaliação por ecocardiografia com *Doppler* no qual participaram 1953 pacientes diagnósticos com EA moderada/severa. Como *endpoints* primário e secundário do estudo foram definidos respetivamente a mortalidade global após diagnóstico e a mortalidade durante o tratamento médico (durante o *follow-up* até à cirurgia de SVA, se realizada)

Durante o *follow-up* médio de 3.8 ± 2.4 anos, registaram-se 828 SVAs e 1070 mortes. Numa primeira análise *ln* BNP e rácio *ln* BNP, expressas como variáveis contínuas, encontraram-se associadas a um aumento de mortalidade global. Após ajustamento para múltiplas variáveis, *ln* BNP e rácio *ln* BNP demonstraram ser preditores independentes de mortalidade após o diagnóstico de EA. A ativação clínica do BNP foi também associada independentemente com aumento de

mortalidade. A taxa de sobrevivência 8 anos após diagnóstico foi $62\pm 3\%$ em pacientes com rácio de BNP dentro do normal, *versus* aqueles com ativação clínica de BNP que registaram apenas $24\pm 2\%$.

Em relação à mortalidade durante o tratamento médico, os resultados foram similares, com ln BNP e rácio ln BNP a serem preditores independente de mortalidade.

Neste estudo foi possível aferir que tendo em conta a variância de expressão de BNP com a idade e sexo, os limites normais dos níveis de BNP podem, portanto, ser individualizados a cada paciente. Para além disso, o facto de a amostra de pacientes ter sido quase de 2000 participantes permitiu fortalecer a ideia que este biomarcador fornece um valor adicional prognóstico na EA.

Em suma, o presente estudo concluiu que a ativação clínica de BNP, com níveis aumentados e individualizados para cada paciente, previu independentemente a taxa de sobrevida destes. Adicionalmente, enquanto os níveis de BNP são determinantes quantitativos de sobrevida, o rácio de BNP aumentado, representando maior ativação clínica de BNP, indicou maior risco de mortalidade após diagnóstico de EA. Desta forma, a ativação clínica de BNP poderá indicar, com uma simples análise sanguínea, alterações ventriculares decorrentes que poderão vir a contribuir para a mortalidade, representando uma potencial ferramenta útil na prática clínica, como indicador de risco para eventos adversos, no tratamento de doentes

com EA, mesmo assintomática e poderá vir a ser incluído em *guidelines* para a estratificação deste mesmo risco.

“Sinergistic utility of Brain Natriuretic Peptide and Left Ventricular Strain in Patients with Significant Aortic Stenosis” (2016)

(Goodman et al. 2016)

Estudos anteriores já teriam estabelecido a utilidade do BNP na estratificação de risco na EA. Estes estudos concluíram que os níveis de BNP se correlacionam com sobrevida assintomática, classe NYHA e com a sobrevida global. O *strain* longitudinal global VE (LV-GLS) é uma medida quantitativa de disfunção precoce do VE, permitindo a avaliação das fibras miocárdicas subendocárdicas sensíveis a stress da parede e a isquemia na EA. Desta forma, o presente estudo procurou determinar a utilidade prognóstica dos níveis de BNP plasmático e do LV-GLS numa população de doentes com EA significativa com fração de ejeção VE(LVEF) preservada.

Este estudo de coorte retrospectivo incluiu 537 pacientes com ecocardiograma efetuado entre Janeiro de 2017 e 2018, documentando uma área valvular aórtica (AVA) $\leq 1.3\text{cm}^2$, LVEF $\geq 50\%$, sem doença tricúspide/mitral severa e medição de BNP em amostra sanguínea colhida temporalmente muito próximo do ecocardiograma.

Após análise estatística, verificou-se existir uma associação significativa entre os níveis de BNP e Fração de ejeção VE ($P=0.002$), massa VE ($\beta-0.2$, $P<0.001$) mas sem associação com LV-SVI ($P=0.3$).

Em relação à análise de *outcome* pós-SVA, elevações de BNP demonstraram estar associadas a maior mortalidade e que a sua adição a LV-GLS melhorou estratificação de risco de mortalidade, tendo ambos sido considerados preditores de mau prognóstico em doentes com EA.

Assim, os autores do estudo concluíram que tanto o BNP como o LV-GLS poderão, eventualmente, vir a ajudar na identificação de doentes que beneficiam de uma estratégia terapêutica como a SVA mais precocemente (antes do surgimento de sintomas) e servir como parâmetros sensíveis e objetivos de disfunção precoce do VE (antes de uma queda na LVEF) poderá auxiliar a decidir o *timing* ideal para cirurgia, potencialmente melhorando a sua sobrevida.

Discussão

A conjugação dos sintomas com parâmetros ecocardiográficos constitui a base para a avaliação prognóstica na Estenose Aórtica[12].

Os biomarcadores cardíacos séricos, tais como a Troponina e o BNP têm vindo a ser largamente usados respetivamente no enfarte

agudo do miocárdio e na insuficiência cardíaca, mas não só, tanto em contexto de diagnóstico como prognóstico e estratificação de risco[13].

Desta forma, alguns autores sugeriram que tais marcadores poderiam ser usados como marcadores de prognóstico numa doença tão prevalente e em crescente, devido ao aumento da esperança média de vida, como a EA, cujo timing para decisão terapêutica, por substituição valvular aórtica, continua controverso pois as indicações atuais (aparecimento de sintomas ou doentes assintomáticos com EA severa e disfunção VE com FE<50%) parecem já estar associadas a um agravamento marcado do prognóstico[14]. Assim, os presentes estudos mencionados nesta dissertação procuraram estabelecer ou consolidar o papel da Troponina, particularmente das suas variantes de alta sensibilidade, e do BNP na estratificação de risco na EA, sintomática e assintomática.

Em relação à Troponina, nos estudos englobados nesta análise foram utilizados diferentes subtipos de Troponinas (T e I) assim como as suas variantes de alta sensibilidade. O aumento dos seus níveis séricos demonstrou estar associado a maior risco de morbilidade e mortalidade em doentes com EA moderada/severa, tanto assintomáticos como sintomáticos, tendo, portanto, sido repetidamente implicado como um preditor poderoso de mau prognóstico nestes doentes, na ausência de DCI[15]. Tal valor prognóstico manteve-se também pós-SVA[16] e pós-TAVI[17], sendo que os valores pré-intervenção se correlacionaram

positivamente com a ocorrência de eventos adversos major e com a mortalidade pós-operatória[18].

Esta relação entre níveis aumentados e um aumento da morbimortalidade poderá ser explicada em termos fisiopatológicos pelo aumento da pós-carga e do stress na parede ventricular verificados na EA, resultando numa sobrecarga de pressão no VE, com possível dano cardiomiocitário e subsequente libertação de pequenas quantidades de Troponina[19]. Outra justificação plausível poderá passar pela hipertrofia ventricular com *remodelling* observado em doentes com EA severa e crónica, levando a isquemia de miócitos hipertrofiados por um desequilíbrio entre as necessidades e o aporte energético aos mesmo, resultando numa libertação de marcadores de necrose, nomeadamente a Troponina[5]. É importante, por outro lado mencionar que é difícil excluir completamente a contribuição de isquemia miocárdicas, não detetável por angiografia, para o aumento das Troponinas.

No que concerne ao BNP e ao NT pro-BNP, nos artigos incluídos na presente dissertação, verificou-se que os seus níveis séricos se correlacionaram não só com a severidade da EA determinada ecocardiograficamente e com o grau de hipertrofia do VE, mas também com a classe NYHA e com a ocorrência de MACE após SVA[20]. Mais relevante ainda foi a correlação encontrada entre os

níveis séricos deste biomarcador e a mortalidade em doentes com EA[21].

As correlações encontradas poderão dever-se a uma ativação neurohormonal, provavelmente explicada pela sobrecarga crónica de pressão, aumento do stress da parede no VE, do *remodelling* com fibrose, a disfunção diastólica e subjacente aumento da pressão de enchimento causados pelo aumento marcado de pós-carga verificado na EA. Para além disso, o aumento os seus níveis podem ainda ser causados por alterações estruturais precoces na história natural da doença e por disfunção inicial no VE indetetável por técnicas de imagem como a ecocardiografia[9]. Isto torna o BNP um potencial marcador de mau prognóstico precoce na história natural da EA com implicações nas decisões terapêuticas da mesma[11].

No entanto, é de admitir que os níveis de BNP aumentados possam resultar de uma sobreposição de várias comorbilidades, especialmente em idosos, nomeadamente por outras doenças cardíacas como doença cardíaca isquémica e fibrilação auricular, insuficiência renal, sobrecarga e depleção de volume, entre outras[22]. O aumento de idade por si só está associado a um aumento do BNP[9].

Tendo em conta todos os factos considerados anteriormente, acredita-se então que a Troponina e o BNP possam vir a ter um papel importante como marcadores de disfunção ventricular precoce e como ferramentas bastante úteis no prognóstico de pacientes com EA

auxiliando na tomada de decisão terapêutica, nomeadamente no *timing* ideal para intervir cirurgicamente, de forma a prolongar a sobrevida e a qualidade de vida. Com uma simples análise sanguínea poderão ser monitorizadas alterações no miocárdio ventricular, que passariam despercebidas no ecocardiograma, e que podem em última instância ter impacto na sobrevida sendo úteis na estratificação de risco na EA, mesmo em pacientes assintomáticos. Além disso a obtenção destes biomarcadores é relativamente simples de executar na prática clínica e os seus custos são diminutos o que faz com que o seu uso, por rotina, na prática clínica no futuro seja bastante concebível, integrados, claro, com a clínica, com os dados imagiológicos e com todo o quadro do doente(idade, comorbilidades, consequências da terapêutica) assim como com a vontade do próprio paciente na tomada da decisão clínica[13].

Conflitos de interesse

Não existiu qualquer conflito de interesse a declarar na elaboração da monografia em questão.

Referências

1. Supino, P.G., et al., *The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem*. Heart Fail Clin, 2006. **2**(4): p. 379-93.
2. Akat, K., M. Borggrefe, and J.J. Kaden, *Aortic valve calcification: basic science to clinical practice*. Heart, 2009. **95**(8): p. 616-23.
3. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2007. **28**(2): p. 230-68.
4. Fei, X., et al., *Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation Using a New TAVI System for High-Risk Patients with Severe Aortic Stenosis*. Heart Lung Circ, 2017.
5. Gardezi, S.K., et al., *Serum biomarkers in valvular heart disease*. Heart, 2018. **104**(4): p. 349-358.
6. de Lemos, J.A., et al., *Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population*. JAMA, 2010. **304**(22): p. 2503-12.
7. Omland, T., *New features of troponin testing in different clinical settings*. J Intern Med, 2010. **268**(3): p. 207-17.
8. Wallace, T.W., et al., *Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population*. Circulation, 2006. **113**(16): p. 1958-65.
9. Bergler-Klein, J., M. Gyongyosi, and G. Maurer, *The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides*. Can J Cardiol, 2014. **30**(9): p. 1027-34.
10. Steadman, C.D., et al., *Natriuretic peptides in common valvular heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2034-48.
11. Weber, M., et al., *Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2004. **94**(6): p. 740-5.
12. Lancellotti, P., et al., *Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2010. **105**(3): p. 383-8.
13. Solberg, O.G., et al., *High-sensitive troponin T and N-terminal-brain-natriuretic-peptide predict outcome in symptomatic aortic stenosis*. Scand Cardiovasc J, 2012. **46**(5): p. 278-85.
14. Nessmith, M.G., et al., *Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery*. Am J Cardiol, 2005. **96**(10): p. 1445-8.
15. Rosjo, H., et al., *Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy*. Am J Cardiol, 2011. **108**(1): p. 88-91.
16. Saito, T., et al., *High-sensitivity troponin T is a prognostic marker for patients with aortic stenosis after valve replacement surgery*. J Cardiol, 2013. **61**(5): p. 342-7.
17. Chorianopoulos, E., et al., *Preserved prognostic value of preinterventional troponin T levels despite successful TAVI in patients with severe aortic stenosis*. Clin Res Cardiol, 2014. **103**(1): p. 65-72.
18. Chin, C.W., et al., *High-sensitivity troponin I concentrations are a marker of an advanced hypertrophic response and adverse outcomes in patients with aortic stenosis*. Eur Heart J, 2014. **35**(34): p. 2312-21.
19. Kupari, M., et al., *Leakage of cardiac troponin I in aortic valve stenosis*. J Intern Med, 2005. **258**(3): p. 231-7.

20. Bergler-Klein, J., et al., *Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis*. *Circulation*, 2004. **109**(19): p. 2302-8.
21. Iwahashi, N., et al., *Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in the assessment of disease severity and prediction of outcome after aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011. **24**(9): p. 984-91.
22. Clavel, M.A., et al., *B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(19): p. 2016-25.

Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link www.revportcardiol.org.

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar www.icmje.org).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC (www.spc.pt) e no portal online www.revportcardiol.org, com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

I. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html.

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists.

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

Revista médica: Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. *Rev Port cardiol*, 2010; 29:1655-65

Capítulo em livro: Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. *Molecular cardiovascular medicine*. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

Material electrónico: Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. *Am J Nurs*. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wwawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

• A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

• As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

• As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

• Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

• O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

• Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• Não podem exceder as 800 palavras.

• Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contem informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contêm um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

4. Imagens em Cardiologia

• A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

• O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

• Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

• O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contem informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

• Contêm um número máximo de quatro figuras.

5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Video	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

ANEXO I

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.^a

Título

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm ²	cm ²
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Gramma	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO ₂	pCO ₂	pCO ₂
Pressão parcial de O ₂	pO ₂	pO ₂
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W
Estatística:		
Coefficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	χ	χ
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test