

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

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO
ESQUERDO NA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA EM TRÊS
ETAPAS DE TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:
CONVENCIONAL, OTIMIZADA, E ASSOCIADA AO EMPREGO
DE CARVEDILOL**

BRÁULIO MUZZI RIBEIRO DE OLIVEIRA

BELO HORIZONTE
2009

BRÁULIO MUZZI RIBEIRO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO DIASTÓLICA DO VENTRÍCULO
ESQUERDO NA MIOCARDIOPATIA CHAGÁSICA EM TRÊS
ETAPAS DE TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA:
CONVENCIONAL, OTIMIZADA, E ASSOCIADA AO EMPREGO
DE CARVEDILOL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde. Orientador: Professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha. Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Mauricio de Figueiredo Antunes.

**BELO HORIZONTE
2009**

Oliveira, Bráulio Muzzi Ribeiro.

O48a Avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo na miocardiopatia chagásica em três etapas de tratamento da insuficiência cardíaca [manuscrito]: convencional, otimizada e associada ao emprego de carvedilol./Bráulio Muzzi Ribeiro Oliveira Belo Horizonte: 2009. 106f.: il.

Orientado: Manoel Otávio da Costa Rocha.

Co-Orientador: Carlos Maurício de Figueiredo Antunes.

Área de concentração: Infectologia, Medicina tropical.

Tese (Doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Função Ventricular Esquerda.
3. Cardiomiopatia Chagásica. 4. Insuficiência Cardíaca.
5. Dissertações.

Acadêmicas. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Antunes, Carlos Maurício de Figueiredo. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROF. RONALDO TADÊU PENA
REITOR

PROF^a. ELIZABETH RIBEIRO DA SILVA
PRÓ-REITORA DE PÓS-GRADUAÇÃO

PROF. FRANCISCO JOSÉ PENNA
DIRETOR FACULDADE DE MEDICINA

PROF. CARLOS FARIA SANTOS AMARAL
COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

PROF. JOSÉ CARLOS BRUNO DA SILVEIRA
CHEFE DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

PROF. MANOEL OTÁVIO DA COSTA ROCHA (COORDENADOR)

PROF. VANDACK ALENCAR NOBRE ARAÚJO (SUB-COORDENADOR)

PROF. ANTÔNIO LUIZ DE PINHO RIBEIRO

PROF. JOSÉ ROBERTO LAMBERTUCCI

PROF. RICARDO AMORIM CORREIA

JADER CAMPONIZZI (REPRESENTANTE DISCENTE)

BELO HORIZONTE - 2009

Aos meus filhos, Clara e Lucas,

Fontes de inspiração e ânimo

Na condução de minha vida.

AGRADECIMENTOS

- *Ao professor Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, cuja participação vai muito além da orientação, permeando os meandros do estímulo, da perseverança e da busca incansável da verdade. Sua amizade, solidariedade, e exemplo foram fundamentais nessa jornada.*
- *Ao professor Dr. Carlos Maurício Figueiredo Antunes, que tanta dedicação me prestou na condução e análise do trabalho ora concluído.*
- *Ao colega e amigo Dr. Fernando Botoni, cuja confiança nos uniu nessa empreitada, e nos marcou de forma definitiva.*
- *À colega e amiga Dra. Maria do Carmo, presença constante e imprescindível na conclusão desse trabalho.*
- *À minha família e aos meus amigos, solidários nos momentos difíceis.*
- *Aos nossos pacientes, razão, instrumento e fim de um trabalho de pesquisa.*
- *Ao Marcos Bispo pela incansável ajuda na elaboração desse trabalho.*
- *Aos meus pais, cuja participação decisiva remonta à minha infância.*

LISTA DE ABREVIATURAS

AE	Átrio esquerdo
BID	Posologia - duas vezes ao dia
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina
CAT	Cateterismo cardíaco
Dp	Onda diastólica de veia pulmonar
Dp/dt	Primeira derivada de pressão
DT	Doppler tecidual
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidores de enzima de conversão da angiotensina
iSRAA	inibição do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
ITV	Integral de tempo-velocidade
MCH	Miocardiopatia hipertrófica
NYHA	New York Heart Association
PAE	Pressão atrial esquerda
PDMVE	Pressão diastólica média do ventrículo esquerdo
PCP	Pressão capilar pulmonar
RDA	Relaxamento diastólico anormal
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TD	Tempo de desaceleração

TRIV	Tempo de relaxamento isovolumétrico
VE	Ventrículo esquerdo
VE _d	Diâmetro diastólico do VE
V _p	Velocidade de propagação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Registro ao Doppler pulsátil do fluxo mitral – ondas E e A	19
Figura 2 Registro ao Doppler pulsátil do fluxo de veia pulmonar.....	20
Figura 3 Registro ao Doppler dos fluxos mitral e de veia pulmonar de um padrão pseudonormal de função diastólica do VE	21
Figura 4 Padrão de fluxo diastólico no interior do VE pelo estudo com Modo-M em cores.....	25
Figura 5 Espectro do registro de velocidades das ondas E', A' e S ao Doppler tecidual	27
Figura 6 Diagrama das duas fases do estudo.....	41
Figura 7 Diagrama do acompanhamento clínico e ecocardiográfico dos pacientes nas fases I e II do estudo	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Classe funcional (NYHA) dos 41 pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, HC-UFGM, 2003.	49
Tabela 2 Medicamentos em uso pelos 41 pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, HC-UFGM, 2003.	50
Tabela 3 Variáveis ecocardiográficas (médias \pm DP) de 41 pacientes com miocardiopatia chagásica, HC-UFGM, 2003-2004.	50
Tabela 4 Alteração da contratilidade do VE em 41 pacientes com miocardiopatia chagásica, HC-UFGM, 2003-2004.	51
Tabela 5 Médias dos dados de fluxo mitral nos diferentes padrões de função diastólica em 34 pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, HC-UFGM, 2003-2004.	51
Tabela 6 Médias dos dados de fluxo de veia pulmonar nos diferentes padrões de função diastólica em 34 pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, HC-UFGM, 2003-2004.	52
Tabela 7 Comparação entre os resultados referentes à análise da função diastólica nas fases basal e I do estudo (pós-iSRAA), HC-UFGM, 2003-2004.	53
Tabela 8 Comparação entre os resultados referentes à análise da função diastólica na fase II do estudo (antes e após randomização e tratamento), HC-UFGM, 2003.	54
Tabela 9 Análise das variações nos níveis de BNP entre as fases basal e I do estudo, HC-UFGM, 2003-2004.	56
Tabela 10 Análise das variações nos níveis de BNP na fase II do estudo (antes e após randomização e tratamento), HC-UFGM, 2003-2004.	56

SUMÁRIO

RESUMO	XIV
ABSTRACT	XVI
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS	7
2.1 DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS GERAIS.....	7
2.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS	10
2.3 DIÁSTOLE: PERSPECTIVA HISTÓRICA	12
2.4 FISIOLOGIA - FUNÇÃO DIASTÓLICA	14
2.5 PARÂMETROS DE ANÁLISE DA FUNÇÃO DIASTÓLICA À ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER. 17	
2.5.1 Importância do método	17
2.5.2 Análise dos fluxos mitral e de veias pulmonares	18
2.5.3 Análise pelo “Modo-M em cores”.....	23
2.5.4 Análise através do Doppler tecidual.....	26
2.6 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA E CARDIOPATIA CHAGÁSICA	29
2.7 PADRÕES DE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA E BNP	30
2.8 O TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO DIASTÓLICA	32
3 OBJETIVOS	37
4. PACIENTES E MÉTODOS	39
4.1 AVALIAÇÃO PELA ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA COM DOPPLER.....	42
4.1.1 Modo M.....	42
4.1.2 Bidimensional	42
4.1.3 Doppler:.....	43
4.1.4 Categorização dos pacientes conforme padrões de função diastólica.....	44
4.1.5 Dosagem do BNP	45
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
4.4 CÁLCULO AMOSTRAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	46
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA:	46
4.6 PESQUISA E NORMALIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA	47
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	47
5. RESULTADOS	49
6. DISCUSSÃO	58
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS	63
6.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	64
7. CONCLUSÕES	68

REFERÊNCIAS.....	70
ANEXOS.....	88
Anexo I: Termo de Consentimento para Participação em Estudo de Pesquisa Clínica.	88

RESUMO E ABSTRACT

RESUMO

A doença de Chagas é um dos principais problemas de saúde pública na América Latina. A cardiopatia crônica constitui a manifestação clínica mais importante da doença, e seu prognóstico depende tanto da função sistólica quanto diastólica do VE. Devido à carência de ensaios clínicos utilizando inibidores do SRAA e beta-bloqueadores como tratamento da cardiopatia chagásica, pouco se sabe sobre a eficácia desses medicamentos no grupo de pacientes chagásicos.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi o de determinar a eficácia dos inibidores do SRAA e do carvedilol na melhora da disfunção diastólica em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

Paciente e Métodos: Realizou-se um estudo prospectivo em 41 pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Todos os pacientes foram tratados com enalapril (dose máxima de 20 mg BID) e espironolactona (25 mg MID), durante 4 meses. Subseqüentemente, os pacientes foram randomizados para o uso de placebo (n=20) ou carvedilol (n=19) por quatro meses, dose máxima de 25 mg BID. Os desfechos analisados foram mudanças nos parâmetros de função diastólica do VE analisados pela ecocardiografia transtorácica com Doppler após o uso dos inibidores de SRAA e após o uso de carvedilol, e mudanças nos níveis séricos de BNP, usado como um marcador da pressão de enchimento do VE.

Resultados: Trinta e quatro pacientes foram categorizados de acordo com o grau de disfunção diastólica, e 37 tiveram suas análises realizadas pelos métodos de DT modo-M em cores. Trinta e nove pacientes tiveram a dosagem de BNP realizada. Otimização do tratamento de IC com inibidores do SRAA associou-se a uma melhora nos parâmetros de função diastólica do VE: aumento significativo do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (137,47 ms vs. 151,55 ms, $p=0,02$), aumento da velocidade da onda E' relacionada à parede inferior (6,55 cm/s vs. 7,30 cm/s, $p=0,03$) diminuição do índice E/E' relacionado à parede inferior

(9,23 vs. 8,36, $p=0,065$), e aumento da velocidade da onda A' relacionada à parede ântero-lateral (6,05 vs. 6,78, $p=0,02$) e parede inferior (7,49 vs. 8,61; $p=0,006$). A velocidade de propagação diminuiu na fase I do tratamento, observando-se seu aumento no grupo carvedilol na fase II (24,31cm/s vs. 30,60 cm/s, $p=0,004$). Houve diminuição significativa nos níveis do BNP [95,90 vs 32,55; $P=0,026$] na fase I.

O emprego do carvedilol foi associado a uma tendência de preservação dos parâmetros da função diastólica: observou-se redução do valor de índice sistólico de fluxo da veia pulmonar no grupo placebo (0,52 vs. 0,48, $p=0,029$), sem alteração no grupo carvedilol, e diminuição da onda E' da parede ínfero-lateral no grupo placebo(8,4 vs. 7,4, $p=0,001$). Não se observaram diferenças nos níveis de BNP entre os grupos carvedilol e placebo [86,95(123,05) vs. 31,40 (184,38); $p=0,525$]

Conclusões: No grupo de pacientes estudados com cardiopatia chagásica crônica a otimização do tratamento com enalapril e espirolactona resultou em melhora significativa da função diastólica do VE e em diminuição dos níveis de BNP, enquanto o emprego do carvedilol associou-se a uma tendência de prevenção da piora da disfunção diastólica, sem mudanças nos níveis de BNP.

Palavras chave: Doença de Chagas, cardiomiopatia chagásica, função ventricular esquerda, insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Chronic Chagas cardiomyopathy causes substantial morbidity and mortality in Latin America and its prognosis is dependent on systolic and diastolic left ventricular (LV) function. Whether renin-angiotensin system (RAS) inhibitors and beta-blockers are safe and beneficial in this group of patients has been challenged because of the lack of formal trials.

Objective: The objective of this study was to determine the efficacy of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors and beta-blockers in improving diastolic dysfunction in chronic Chagas cardiomyopathy.

Methods: We conducted a double-blind, placebo-controlled, and randomized trial in 41 patients with *Trypanosoma cruzi* infection and cardiomyopathy. All patients received enalapril (up-titrated to 20 mg BID) and spironolactone (25 mg QD). Subsequently, the patients were randomly assigned to receive placebo (n=20) or carvedilol up-titrated to 25 mg BID (n=19). The end points were changes in LV diastolic function parameters evaluated by transthoracic Doppler echocardiography after RAS inhibition and that after the addition of carvedilol, and change in brain natriuretic peptide (BNP) levels, used as a surrogate marker of LV filling pressure.

Results: Optimization of RAS inhibition was safe and associated with improvement in LV diastolic function parameters: isovolumic relaxation time (137.47 ms vs. 151.55 ms, $p=0.02$), increase of inferior wall E' velocity (6.55 cm/s vs. 7.30 cm/s, $p=0.03$), decrease of inferior E/E' index (9.23 vs. 8.36, $p=0.065$), and increase of antero-lateral wall A' (6.05 vs. 6.78, $p=0.02$). BNP levels decreased significantly [95.90 vs 32.55; $p=0.026$].

Treatment with carvedilol was associated with a trend toward a preservation of diastolic parameters: decrease in systolic pulmonary venous flow index (0.52 vs. 0.48, $p=0.029$), and a decrease in inferolateral wall E' velocity in placebo group (6.55 cm/s vs. 7.30 cm/s, $p=0.03$), both not observed in the carvedilol group. LV flow propagation velocity decreased

in the first stage of treatment and increased after carvedilol association (24.31cm/s vs. 30.60 cm/s, $p=0.004$). There was no significant change in BNP levels [86.95 (123.05) vs. 31.40 (184.38); $p=0.525$].

Conclusions: In patients with chronic Chagas cardiomyopathy, optimization of treatment with enalapril and spironolactone was associated with significant benefits in LV diastolic cardiac function and a decrease of BNP levels, and subsequent addition of carvedilol was associated with a trend toward a prevention of worsening of diastolic dysfunction, without changes in BNP levels.

Key Words: diastolic function, heart failure, Chagas cardiomyopathy, brain natriuretic peptide, echocardiography.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é um dos principais problemas de saúde pública na América Latina, estando associada ao subdesenvolvimento social e econômico. Estimativas antigas calculavam existir, no Brasil, cerca de seis milhões de indivíduos chagásicos, dos quais 10 a 40% apresentariam algum grau de lesão cardíaca. Mais recentemente, estima-se que cerca de 90 milhões de pessoas vivam em área de risco de transmissão da doença (WHO, 2002) e que, no Brasil, com o sucesso das medidas adotadas para controle das transmissões vetorial e transfusional, restem ainda de dois a três milhões de pessoas acometidas (WHO, 2000; DIAS, 2001; DIAS, 2002).

O perfil epidemiológico do chagásico brasileiro é o de um indivíduo adulto, de origem rural, de baixo nível cultural, vivendo em centros urbanos no chamado extrato terciário de trabalho. A maioria se encontra na forma indeterminada da doença, e cerca de 20 a 30% apresentam grau leve de cardiopatia, frequentemente assintomática ou oligossintomática (DIAS, 1994).

Doença que incide, em sua fase crônica, em grupos populacionais em idade mais produtiva, a doença de Chagas apresenta profundas repercussões de ordem sócio-econômica e previdenciária. O paciente chagásico tende a apresentar menor sobrevida e, com frequência, tem sua capacidade física reduzida ou evolui para o óbito em uma idade economicamente produtiva (ROCHA, 2006).

Só no Brasil são cinco mil óbitos/ano, dez vezes mais que a síndrome da imunodeficiência adquirida (LANDINI, 1998). Em Minas Gerais, foram observados 1.667 óbitos causados pela doença de Chagas, em 1997, mais do dobro dos óbitos causados pela síndrome de imunodeficiência adquirida (BRASIL, 1997).

A cardiopatia crônica constitui a manifestação clínica mais importante da doença de Chagas, sendo o elemento determinante da incapacidade

laborativa e do prognóstico de seus portadores. Sua importância médico-social é salientada pelo fato de acometer indivíduos em etapas produtivas de suas vidas, além de cursar com pior prognóstico, quando comparadas com cardiopatias de outras etiologias. (COURA *et al.*, 1985; BESTETTI *et al.*, 1997; FREITAS *et al.*, 2005;) A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) reduzida constitui forte preditora de morte nos pacientes chagásicos (MADY *et al.*, 1994), assim como a presença de padrão de disfunção diastólica avançada – padrão restritivo (NUNES, 2003).

A importância do estudo da insuficiência cardíaca secundária à miocardiopatia chagásica crônica decorre não apenas de sua elevada prevalência em nosso meio e de sua importância médico-social, mas também dos diversos aspectos obscuros de sua patogênese e das peculiaridades fisiopatológicas e da apresentação clínica dessa doença (SIMÕES *et al.*, 2000).

A despeito da enorme importância clínico-epidemiológica da cardiopatia chagásica crônica em nosso meio, as definições de conduta clínica, referentes aos cuidados dos pacientes com esta condição habitualmente derivam da transposição de conhecimentos adquiridos no estudo de outras cardiopatias (BRASIL, 2005).

Sob o aspecto fisiopatológico, ou seja, hemodinâmico, inflamatório e neuro-hormonal, a miocardiopatia chagásica não parece diferir das formas de miocardiopatia idiopática e isquêmica. Julga-se, portanto, que, poder-se-iam extrapolar os resultados dos grandes ensaios clínicos em insuficiência cardíaca a todos aqueles portadores de miocardiopatia dilatada, inclusive aos chagásicos. Entretanto, sabe-se que a forma cardíaca da doença de Chagas apresenta peculiaridades patogênicas e imunopatogênicas, como muito mais extensa inflamação e fibrose, disfunção autonômica com várias formas de bloqueio atrioventricular e intraventricular, autoimunidade com produção de anticorpos dirigidos a miócitos, receptores beta-adrenérgicos e neurônios, tornando-a singular sob vários aspectos. Portanto, entre várias questões poder-se-ia perguntar:

- (1) Seria seguro o uso, em pacientes chagásicos, das mesmas doses recomendadas para o tratamento clínico da IC nos grandes ensaios?

- (2) Conseguir-se-iam os mesmos resultados hemodinâmicos, radiológicos e na qualidade de vida, já publicados nos grandes ensaios conhecidos, em pacientes chagásicos com IC?
- (3) Quais seriam os preditores de bons e maus resultados no manejo clínico da insuficiência cardíaca nos chagásicos?
- (4) O tratamento da IC determinaria alterações mensuráveis na função sistólica e diastólica e de marcadores hormonais da IC?

Botoni *et al.* (2007) realizaram estudo prospectivo em pacientes chagásicos com cardiopatia definida com vistas a avaliar o resultado de otimização terapêutica para IC, conforme recomendações do *Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Adult* - (HUNT, 2001) e II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca (GEIC, 2002), seguido de betabloqueio com carvedilol. Os resultados de melhora clínica, laboratorial e de função sistólica do VE foram bem estabelecidos na fase de otimização terapêutica - de bloqueio do SRAA - e menos evidentes na fase de emprego do carvedilol, na qual, porém, a terapia se mostrou segura. A avaliação da disfunção diastólica como resposta ao tratamento utilizado nesse estudo, associada ao estudo do comportamento dos níveis de BNP (utilizado como sinal de pressão de enchimento do VE), representa o motivo de estudo desta tese.

2. REVISÃO DA LITERATURA

**“SE VI MAIS LONGE DO QUE OS OUTROS,
É PORQUE ESTAVA APOIADO NOS OMBROS DE GIGANTES”**

Isaac Newton

2. REVISÃO DA LITERATURA E FUNDAMENTOS TEÓRICOS

2.1 DOENÇA DE CHAGAS: ASPECTOS GERAIS

A história natural da doença de Chagas caracteriza-se por duas fases bem estabelecidas: a aguda, que consiste tipicamente na lesão de porta de entrada (o chagoma – Sinal de Romana), com patente parasitemia e proliferação de formas amastigotas em vários tecidos; e a crônica, em que os parasitos tornam-se raros no sangue e tecidos (ROCHA, 2003). A fase aguda inicia-se com a penetração do tripanosoma através da lesão de continuidade ou por meio da mucosa íntegra, participando neste estágio apenas as defesas inatas do hospedeiro, ou seja, células inflamatórias de fase aguda (macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e células NK), não havendo, ainda, defesa específica. Caracteriza-se por período de incubação que varia de sete a 10 dias e duração de quatro a 10 semanas. É geralmente oligossintomática e reconhecida em apenas 1 a 2% dos casos. A parasitemia se desenvolverá de uma fase inicial indetectável a crescente, que posteriormente decrescerá até níveis de difícil demonstração, quando as defesas específicas se fazem presentes, com linfócitos T e B sensibilizados. Até o aparecimento das defesas específicas, o microrganismo se dissemina livremente, atingindo, geralmente, todos os órgãos e tipos celulares, o que possibilita o desenvolvimento de doença em praticamente todos os sistemas orgânicos (ARAUJO-JORGE, 2000). O sistema digestivo será acometido em cerca de 6% dos infectados, o neurológico em 3% e a miocardiopatia, que constitui a mais grave e temida complicação, um terço dos indivíduos sorologicamente positivos (MARINETTO, 1999). Com o surgimento da resposta imune, a parasitemia será refreada e a imunogenicidade se manterá por toda a fase crônica da infecção e será responsável pelo controle parasitêmico e pela memória imunológica (ARAUJO-JORGE, 2000). A fase crônica caracteriza-se por duas formas clínicas bastante distintas. A forma crônica indeterminada, que

se inicia após quatro a 10 semanas da infecção, definida por sorologia positiva e ausência de manifestações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. No Brasil, cerca de dois a três milhões dos infectados encontram-se nesta forma e, destes, aproximadamente 30% desenvolverão algum tipo de acometimento clinicamente evidenciável na fase crônica, sendo que a maioria apresentará quadro clínico de menor morbidade (RIBEIRO, 1998; ROCHA, 2003). Já a forma crônica determinada é caracterizada por lesões, principalmente de órgãos dos aparelhos gastrintestinal e/ou cardiovascular, sendo responsável por quadros de grande morbimortalidade (RIBEIRO, 1998).

As evidências clínicas de lesão cardíaca crônica surgem anos ou décadas após a infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. A grande maioria dos pacientes acometidos pela cardiopatia chagásica encontra-se entre a segunda e a quarta década de vida (DIAS *et al.*, 1945), podendo ocorrer um gradativo envelhecimento dessa população, em virtude da eficácia do controle vetorial, com virtual eliminação da transmissão domiciliar no Brasil. A evolução do acometimento cardíaco é heterogênea, tendendo a ser lenta: aproximadamente 70% dos cardiopatas com acometimento cardíaco leve, sem insuficiência cardíaca, permanecem clinicamente estáveis por períodos que variam entre 12 e 27 anos de evolução da doença.

Em relação à patogenia, a cardiopatia chagásica crônica tem como substrato morfológico fundamental uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio (BOGLIOLO, 1976a). O acúmulo progressivo de colágeno intersticial pode ser considerado o principal fator responsável pela piora progressiva da função contrátil do miocárdio na cardiopatia chagásica crônica (TAFURI, 1985).

O acometimento miocárdico na fase crônica da doença de Chagas caracteriza-se por miocardite crônica, fibrose intersticial, degeneração de miócitos e hipertrofia de fibras miocárdicas, com ou sem atrofia focal (LARANJA *et al.*, 1956; RASO *et al.*, 1985). Com frequência, há afilamentos focais do miocárdio e presença de aneurismas, especialmente na região apical do VE.

Nenhuma outra cardiopatia apresenta alterações na região apical do coração com tanta frequência como a cardiopatia chagásica crônica. Essas alterações, descritas inicialmente por Chagas (1922) envolvendo o VE, podem também ocorrer no ventrículo direito, ou em ambos os ventrículos (LOPES *et al.*, 1981). Variam desde uma acinesia contrátil ou espessamento subendocárdico, inicialmente, até fibrose e dilatação aneurismática, em fases mais avançadas.

O mecanismo das alterações cardíacas que levam à formação da lesão apical não é bem esclarecido. Há várias hipóteses que tentam explicar este processo; porém, não há um consenso a esse respeito, sendo, provavelmente, de natureza multifatorial (RASO *et al.*, 1985). Algumas complicações de ocorrência frequente em pacientes chagásicos crônicos têm sido atribuídas à lesão apical. Esta pode ser responsável pela gênese de arritmias (LAMOURIER *et al.*, 1975) em pacientes chagásicos crônicos, ou associar-se a fenômenos tromboembólicos (LARANJA *et al.*, 1956; ANDRADE, 1956; NUNES *et al.*, 2001), além de poder prejudicar o rendimento contrátil ventricular.

As manifestações clínicas cardíacas resultam das alterações fundamentais (inflamação, lesões celulares e fibrose) que o *T. cruzi* provoca, direta ou indiretamente, no tecido especializado de condução, no miocárdio contrátil e no sistema nervoso autônomo intracardíaco (RASO *et al.*, 1985).

Uma consequência importante das lesões miocárdicas é a disfunção ventricular. Com a destruição das fibras miocárdicas e sua substituição por tecido fibroso, entram em ação mecanismos de compensação da disfunção ventricular, por meio de hipertrofia das fibras íntegras e dilatação da cavidade ventricular, visando à manutenção do débito cardíaco, da pressão arterial e da perfusão tissular em níveis adequados. Entretanto, com a evolução da miocardite e com a distensão excessiva das fibrocélulas remanescentes, esse processo de compensação vai se tornando inapropriado, surgindo, então, as manifestações clínicas de insuficiência cardíaca (RASSI JR, 2000).

A insuficiência cardíaca manifesta-se, habitualmente, a partir da quarta década de vida e tem como disfunção básica a hipossistolia, isto é, a

disfunção sistólica, comportando-se hemodinamicamente como cardiomiopatia do tipo dilatada (BRASIL, 1970).

O prognóstico da cardiopatia chagásica crônica é pior nos pacientes com falência ventricular (CARRASCO *et al.*, 1990; BESTETTI *et al.*, 1994), comparável com os estudos de coorte de Framingham, cuja mortalidade foi de 50% em quatro anos. Rassi Jr. *et al.* (2006) recentemente elaboraram escore prognóstico baseado em critérios clínicos, radiológicos, ecocardiográficos e pela eletrocardiografia dinâmica de 24 horas, no qual os portadores de doença de Chagas são estratificados em três grupos de risco (baixo - intermediário - alto). No grupo de baixo risco, 81% dos infectados estarão vivos em cinco anos e, no grupo de alto risco, apenas 15%.

A cardiopatia chagásica apresenta curso evolutivo lento e progressivo, embora, às vezes, possa ter evolução rápida (BRASIL, 1970). A morte súbita pode eventualmente constituir sua primeira manifestação (CHAGAS, 1922; RASSI JR. *et al.*, 2001).

As manifestações clínicas da doença variam desde quadros assintomáticos até formas graves, com insuficiência cardíaca, distúrbios do ritmo cardíaco e fenômenos tromboembólicos (LARANJA, 1949). Em qualquer estágio da doença, pode ocorrer bloqueio atrioventricular completo, com síndrome de *Stokes-Adams*, com risco de morte súbita (PUIGBÓ, 1968).

Os fenômenos tromboembólicos são relativamente comuns na cardiopatia chagásica crônica, representando uma importante causa de incapacidade física e de mortalidade, que decorre de embolia pulmonar ou cerebral. Estudos recentes mostram que os fenômenos tromboembólicos são mais frequentes em pacientes que apresentam trombos intracardíacos, situados principalmente nos aneurismas apicais (NUNES, 2005).

2.2 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS

Compreende-se por insuficiência cardíaca uma síndrome clínica caracterizada principalmente por disfunção ventricular, que pode ser

sistólica e/ou diastólica, e por evidências clínicas de falência circulatória, manifestadas por fadiga ou retenção hídrica, expressas de forma variável no curso da doença. A insuficiência cardíaca pode ser definida, segundo Colucci & Braunwald (1997), como um estado fisiopatológico no qual o coração é incapaz de bombear sangue em quantidades adequadas às necessidades metabólicas dos tecidos, ou só pode fazê-lo sob elevadas pressões de enchimento.

Sob o aspecto fisiopatológico, a IC tem início com a redução da contratilidade miocárdica e consequente queda do débito cardíaco, do transporte de oxigênio, da FE e aumento dos volumes ventriculares. Em resposta a essas alterações, surgem mecanismos de compensação como aumento da frequência cardíaca, da contratilidade miocárdica, da extração periférica de oxigênio, vasoconstrição, arterial e venosa, retenção de sódio e água e aumento da volemia. Esses eventos se devem à ativação integrada do sistema neuro-hormonal, mediado pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da atividade adrenérgica, da endotelina, das citocinas e do fator natriurético atrial e cerebral (COHN *et al.*, 1984). Inicialmente, todos estes fenômenos fisiopatológicos são benéficos, como meios de compensação à redução do desempenho cardíaco. Todavia, ao longo do tempo, as alterações estruturais decorrentes da ação dos neuro-hormônios, como a hipertrofia miocárdica, isquemia, necrose, apoptose e fibrose, serão responsáveis pela falência progressiva do músculo cardíaco (remodelagem) além de lesão do compartimento vascular, criando substrato para as arritmias ventriculares (COHN *et al.*, 1984; WEBER, 2001). Todos estes sistemas neuro-hormonais (compensatórios) são ativados muito antes do aparecimento de sinais e sintomas. Além disso, a disfunção ventricular sistólica e suas manifestações clínicas se correlacionam pobremente. Marantz *et al.* (1998) observaram que 20% dos pacientes com FEVE menor ou igual a 40% não apresentavam qualquer critério clínico de insuficiência cardíaca. Mattleman *et al.* (1993) demonstraram que apenas 42% dos pacientes com FEVE menor que 30% apresentavam dispnéia. A cardiopatia dilatada manifesta-se com variados padrões de enchimento diastólico, e esta variedade pode explicar diferenças de sintomas entre

pacientes com graus de disfunção sistólica semelhantes (DESAI & KLEIN, 2007).

Sabe-se que o risco de morte após o primeiro sinal de congestão é muito grande e que a otimização terapêutica visando o controle da função hemodinâmica e, principalmente, da resposta neuro-hormonal em fases precoces, ou não, da IC melhora a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes (SOLVD INVESTIGATORS, 1992).

A apresentação clínica habitual da cardiopatia chagásica crônica descompensada é a de IC global, com evidências de disfunção biventricular. A disfunção ventricular esquerda constitui processo fisiopatológico de base, levando à síndrome clínica de insuficiência cardíaca. O padrão radiológico clássico evidencia cardiomegalia com pouca congestão pulmonar, provavelmente pela intensa disfunção ventricular direita associada (MARIN-NETO & ANDRADE, 1991).

2.3 DIÁSTOLE: PERSPECTIVA HISTÓRICA

Muito se tem estudado a respeito da função diastólica, e a ecocardiografia com Doppler tem contribuído como importante fonte não-invasiva de informações e diagnóstico. O termo “diástole” é de origem grega e significa dispersão, expansão. Uma das primeiras tentativas de se explicar os mecanismos de enchimento ventricular remontam ao ano 100 A. C., quando Galeno propôs que o VE se enchia de sangue após a contração do ventrículo direito, através de pequenos poros existentes na membrana que os separava (LYONS & PETRUCELLI, 1987). Séculos após, em 1628, William Harvey ajudou no entendimento de que o coração era uma bomba central de um sistema circulatório constituído por artérias e veias. A isso se seguiram observações de que a maioria dos casos de IC se associava ao enfraquecimento do músculo cardíaco e à diminuição de sua função sistólica. A descoberta do mecanismo de Frank-Starling, pelo qual o volume diastólico final do VE ajuda a regular a força de contração ventricular, ajudou na emergência do pensamento de que diástole e sístole eram mecanismos relacionados, com fenômenos de interdependência.

Também se reconheceu que a limitação do enchimento ventricular era o principal motivo do baixo débito e do quadro clínico presente na pericardite constrictiva. Com o advento da técnica de cateterismo cardíaco (CAT), nos anos de 1950-60, acelerou-se o estudo da mecânica ventricular. Apesar de a maioria das pesquisas se focarem no estudo da função sistólica do VE, começaram a ser descritas alterações relacionadas a doenças associadas à hipertrofia miocárdica e com baixa complacência (cardiopatias hipertróficas e restritivas). O reconhecimento de diferentes padrões de enchimento ventricular levou ao emprego de métodos de quantificação do relaxamento e complacência ventricular (WEISS *et al.*, 1976), e entendeu-se que pacientes com funções sistólicas equivalentes podiam apresentar diferentes características diastólicas e de enchimento ventricular. Nos anos 70, o emprego da ecocardiografia ajudou a constatar que 20 a 40% dos pacientes com sintomas de IC apresentavam frações de ejeção normais; contudo a ecocardiografia ainda não contava com recursos de Doppler que permitissem uma análise abrangente da disfunção diastólica. Tal análise se valia de medidas de alterações volumétricas do VE durante a diástole, através do modo M (GIBSON, 1973), inclusive correlacionando-as com a angiografia (GIBSON, 1975). Em 1982, Kitabatake *et al.* descreveram a correlação do registro do fluxo mitral, ao Doppler, com o registro dos volumes do VE, ao cateterismo, e, desde então, vários trabalhos surgiram na busca de se encontrarem padrões de fluxos, mitral e de veias pulmonares ao Doppler que se correlacionassem com pressões de enchimento ventricular (APPLETON *et al.*, 1988a, 1993; ROSSVOLL & HATTLE, 1993). Estudos do padrão diastólico em doenças cardíacas específicas são publicados (KLEIN *et al.*, 1990). São documentadas as alterações da função diastólica relacionadas com a idade, e descrita a correlação dos três padrões de disfunção diastólica com as medidas hemodinâmicas, constituindo a história natural do enchimento do VE (APPLETON & HATTLE, 1992). Hoje, a ecocardiografia com Doppler se vale da avaliação dos fluxos mitral e de veias pulmonares, cálculo de volumes do VE (TSANG *et al.*, 2002), utilização das técnicas do Doppler tecidual (DT) e “Modo M em cores” (GARCIA *et al.*, 1998), e das técnicas de cálculo da deformação miocárdica (“strain” e “strain rate”) através do Doppler ou

modo bidimensional (“speckle tracking”) para entendimento e acurado diagnóstico da disfunção diastólica (NAGUEH *et al.*, 2009).

2.4 FISILOGIA - FUNÇÃO DIASTÓLICA

A diástole é uma sequência complexa de eventos interrelacionados, muito suscetíveis a variações nas condições de carga, frequência cardíaca e contratilidade. A diástole cardíaca é mais freqüentemente reconhecida como se iniciando com o fechamento das valvas semilunares e se estendendo até o fechamento das valvas átrio-ventriculares, o que, para o VE, corresponde aos fechamentos aórtico e mitral, respectivamente.

A diástole é constituída por quatro fases, quais sejam: isovolumétrica, enchimento rápido, diástase e contração atrial. O relaxamento é o processo pelo qual fibras cardíacas retornam à sua dimensão inicial; sendo assim, tal processo se inicia com o fim do encurtamento das fibras cardíacas, ainda no final da sístole, e se estende pelas fases de relaxamento isovolumétrico e fase de enchimento rápido. Em condições normais, o processo de relaxamento se interrompe neste ponto, sendo a diástase um período eminentemente passivo (NISHIMURA *et al.*, 1989). O relaxamento miocárdico constitui processo ativo, dependente de energia para promover o fim do mecanismo de ligação actina-miosina, sequestroamento de cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático e sua remoção para fora da célula. A transição do processo de contração para o de relaxamento ocorre progressivamente durante a ejeção ventricular. Pode-se depreender, assim, que a transição entre a “sístole fisiológica” e a “diástole fisiológica” precede aquela que medeia a sístole e a diástole classicamente definidas (OPIE, 2001). Por motivos práticos, têm sido feitas medidas de relaxamento, tomando-se como ponto de início o fechamento valvar aórtico, a partir do que se inicia o processo de relaxamento isovolumétrico - associado a um declínio da pressão intraventricular. A dificuldade maior encontrada para se realizarem medidas de relaxamento está no desconhecimento do momento final do processo. Sabe-se que, em média, o

período de relaxamento estende-se até cerca de 140 ms após o início da fase de relaxamento isovolumétrico, findando bem antes do término da diástole. Em alguns casos de relaxamento alterado e prolongado, ou de taquicardia importante, o relaxamento pode ainda estar incompleto mesmo no final da diástole (WEISFELDT *et al.*, 1978). Já que o relaxamento continua após a abertura valvar mitral (PASIPULARIDES *et al.*, 1986), qualquer medida de pressão ou volume pode se confundir com a interação de forças viscoelásticas do miocárdio, encolhimento elástico, efeito da turgidez das coronárias, bem como a complacência passiva do ventrículo. Assim sendo, as medidas de relaxamento miocárdico têm incorporado dados que se limitam ao período de relaxamento isovolumétrico, e extrapolação matemática é feita para o processo que se estende após a abertura valvar mitral.

Os primeiros estudos que visaram à mensuração do processo de relaxamento utilizaram-se de medidas de taxa de declínio da pressão ventricular (primeira derivada de pressão- dp/dt - negativa) e da duração do tempo de relaxamento isovolumétrico - TRIV (CHEN, 1979). Contudo, esses índices mostraram-se mais dependentes do pico da pressão aórtica do que da taxa de queda da pressão intraventricular. Além disso, o TRIV é dependente de condições de carga e pressão atrial esquerda.

A queda da pressão ventricular esquerda, durante o período de relaxamento isovolumétrico, aproxima-se de uma curva exponencial descendente e, assim, a sua inclinação pode ser expressa por uma constante de tempo denominada *tau* (WEISS *et al.*, 1976). Essa medida é derivada de uma porção da curva de pressão intraventricular que se inicia no pico do dp/dt negativo, que coincide com o fechamento da valva aórtica e termina em um ponto arbitrário da curva descendente, - 5 mmHg acima da pressão diastólica final do VE, precedendo o fechamento valvar mitral. Apesar de relativamente dependente da pré-carga e influenciado pela pós-carga, esse é o índice mais aceito e usado para expressar o relaxamento ventricular (NISHIMURA *et al.*, 1989).

A fase de enchimento rápido inicia-se com a abertura valvar mitral até o momento em que o enchimento ventricular atinge o seu pico. A taxa

máxima de enchimento ventricular relaciona-se inversamente ao τ . Evidências experimentais suportam a idéia da sucção diastólica, que ocorrendo nesta fase, poderia explicar porque a pressão no VE continua a cair, mesmo após a abertura valvar mitral e enchimento ventricular (NISHIMURA *et al.*, 1989).

Durante a fase de diástase, o relaxamento miocárdico supostamente já se finalizou e, portanto, um aumento do volume ventricular é limitado por complacência passiva ou "rigidez" miocárdica. A rigidez miocárdica é calculada pela razão entre a variação de pressão e variação de volume (dp/dv) e, de forma recíproca, a complacência representa a taxa de variação de volume por variação de pressão (dv/dp). Assim, para um aumento no volume ventricular - já que mais sangue proveniente das veias pulmonares continua a chegar ao VE - espera-se certo aumento de pressão no interior do VE. Essa relação entre volume e pressão- complacência- não é constante, e diminui conforme o aumento do volume. Várias tentativas têm sido feitas visando estimar esse grau de rigidez ou estado de complacência, partindo-se de modelos matemáticos baseados na curva de pressão-volume ventricular. Quando aplicados a pacientes com insuficiência coronariana, resultados discrepantes têm sido observados (CARROLL *et al.*, 1983; AROESTY *et al.*, 1985), o que pode ser explicado por tentativas de se encaixar um estado tão complexo, multifatorial e heterogêneo, como o da complacência ventricular e insuficiência coronariana, em inferências e modelos analíticos simplificadores (NISHIMURA *et al.*, 1989).

No final da diástole, com a contração atrial, mais sangue é injetado para o interior do VE. A contribuição para o enchimento ventricular total, que normalmente é de 20 a 25%, pode chegar a 40% em determinadas patologias. Este percentual guarda relação inversa com a complacência do VE.

2.5 PARÂMETROS DE ANÁLISE DA FUNÇÃO DIASTÓLICA À ECOCARDIOGRAFIA COM DOPPLER

2.5.1 Importância do método

Disfunção diastólica refere-se a anormalidades da distensibilidade, capacidade de enchimento e relaxamento do VE, independentemente da função sistólica presente e de o paciente estar ou não sintomático. Alterações nas propriedades elásticas do miocárdio se devem à combinação de massa miocárdica aumentada e alterações na trama miocárdica de colágeno (ZILLE *et al.*, 2002). Uma mudança na matriz extracelular do miocárdio com formação de excesso de colágeno tissular e evidência sorológica de processo fibrótico ativo é um achado característico daqueles indivíduos com disfunção diastólica (VAN HEEREBEEK *et al.*, 2006; MARTOS *et al.*, 2007). O relaxamento miocárdico, que constitui fenômeno ativo, contribui, quando alterado, ainda mais para o “enrijecimento” ventricular. Nessas circunstâncias, qualquer aumento no retorno venoso (pré-carga) ou na resistência arterial periférica (pós-carga) pode causar aumento importante na pressão atrial esquerda (PAE) e venosa pulmonar, levando ao edema agudo de pulmão (GAASH *et al.*, 1994). Devido à capacidade reduzida de enchimento do VE, número considerável de pacientes apresenta incapacidade de aumentar o débito cardíaco durante o exercício, mesmo apresentando FEVE normal (KITZMAN *et al.*, 1991). A intolerância ao exercício, observada nos quadros de IC diastólica, se deve a dois motivos principais: 1º: as elevadas pressões de enchimento ventricular e venosa pulmonar levam à diminuição da complacência pulmonar, gerando dispnéia e 2º: o débito cardíaco inadequado durante o exercício leva à fadiga de pernas e musculatura respiratória acessória (MASSIE *et al.*, 1987; MANCINI *et al.*, 1992).

Vários trabalhos, realizados tanto em nível hospitalar quanto comunitário, têm documentado a elevada prevalência de IC em pacientes com função sistólica normal (VASAN *et al.*, 1995; VASAN *et al.*, 1999). Essa distinção se faz importante na escolha da opção terapêutica adequada. A sua correta avaliação exige uniformização de critérios diagnósticos, o que representa

tarefa árdua, tanto por sua heterogeneidade fisiopatológica quanto pelas limitações dos métodos diagnósticos. A monitorização das pressões de enchimento ventricular, bem como a medida do índice de relaxamento ventricular por meio da constante de *tau*, ao estudo de cateterismo intracardíaco, representa a forma mais acurada de se avaliar objetivamente a disfunção diastólica (VASAN, 2000). Contudo, por se tratar de exame invasivo e dispendioso, sua utilização fica muito restrita. O estudo ecocardiográfico com Doppler desempenha papel importante no estudo da disfunção diastólica, tanto por sua capacidade de avaliar outras patologias associadas e definir a presença ou não de disfunção sistólica concomitante, como por dispor de uma série de técnicas de utilização do Doppler que, reunidas, determinam boa acurácia diagnóstica (AURIGEMMA & GAASH, 2004).

2.5.2 Análise dos fluxos mitral e de veias pulmonares

A análise da função diastólica pela ecocardiografia com Doppler se pauta na capacidade deste exame medir a velocidade dos fluxos intracardíacos. Como a velocidade de fluxo é determinada, em parte, pelo gradiente de pressão através das valvas, a velocidade do fluxo mitral pode ser considerada representativa dos gradientes pressóricos que ocorrem através da valva mitral (NISHIMURA *et al.*, 1989). Com o advento do ecocardiograma com o Doppler pulsátil, passou-se a medir a velocidade dos fluxos transvalvares, sendo que quando o volume de amostra do Doppler é colocado no nível da valva mitral, um padrão de curva de velocidade pode ser observado (KITABATAKE *et al.*, 1982), fazendo lembrar o padrão de curva da primeira derivada do registro de volume por tempo ao CAT (KITABATAKE *et al.*, 1982; ROKEY *et al.*, 1985) e à angiografia radioisotópica (FRIEDMAN *et al.*, 1986).

O fluxo mitral inicia-se com a queda da pressão intraventricular abaixo da pressão atrial esquerda. O relaxamento miocárdico gera uma "força de sucção" que determina um fluxo de rápida aceleração, representado pela onda E ao ecodopplercardiograma. O gradiente pressórico vai diminuindo, dando início à fase de desaceleração do enchimento rápido ventricular. O

tempo de desaceleração (TD) do fluxo corresponde ao tempo entre o pico da velocidade da onda E mitral e um ponto onde a linha representativa da taxa de declínio da velocidade de fluxo cruza a linha de base do gráfico espectral do Doppler. Durante a fase de diástase, um fluxo contínuo de baixa velocidade pode ser observado na ausência de gradientes pressóricos, possivelmente relacionado à inércia de fluxo. Durante a contração atrial, a pressão no AE se eleva em relação ao VE, resultando em aceleração tardia da velocidade do fluxo mitral, representada pela onda A ao ecocardiograma com Doppler (Figura 1). Além da determinação das velocidades máximas de fluxos, representadas pelas ondas E e A (e índice E/A), e da medida do TD da onda E, cumpre-se medir o (tempo de relaxamento isovolumétrico) TRIV do VE, o que representa o período entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral.

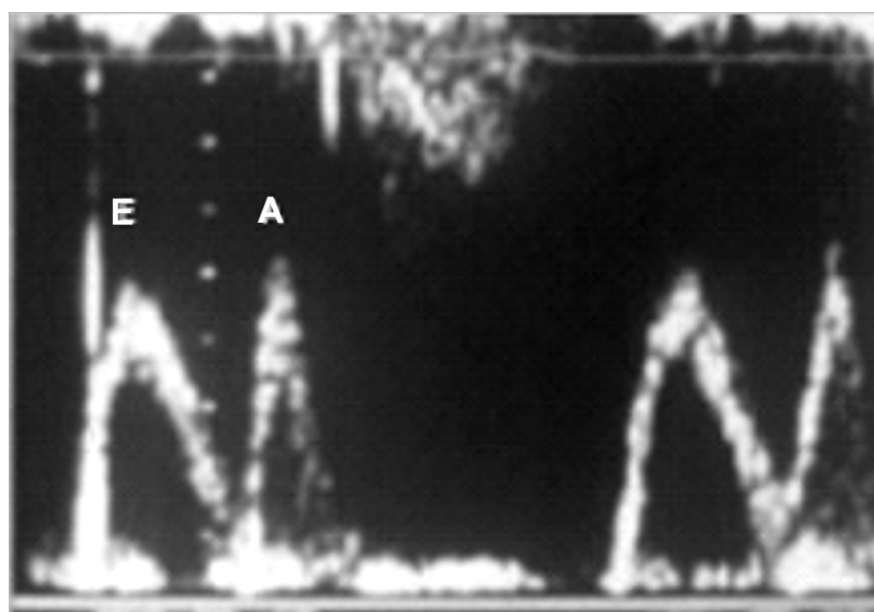


Figura 1 Registro ao Doppler pulsátil do fluxo mitral – ondas E e A

Uma das primeiras observações feitas quando o fluxo mitral era examinado em diferentes patologias era a presença de baixa velocidade de pico da onda E, em pacientes com relaxamento miocárdico anormal. Esse dado foi observado em pacientes com miocardiopatia hipertrófica (MCH), hipertensão arterial e doença coronariana, podendo ser explicado pela diminuição do gradiente pressórico AE-VE, em decorrência de alteração do

relaxamento do VE. Associado ainda a esse quadro de relaxamento diastólico anormal (RDA), encontra-se prolongamento do TRIV, aumento do TD da onda E e diminuição da relação onda E/ A – situação em que a parcela do volume de enchimento diastólico reservada para a fase da contração atrial encontra-se aumentada (APPLETON *et al.*, 1988a).

Com o agravamento do quadro de disfunção diastólica, e resultante aumento das pressões diastólicas em AE, ou mesmo com alterações de pré-carga, pode-se observar a ocorrência do fenômeno conhecido como o pseudonormalização do fluxo. Nesta situação, o gradiente transvalvar está aumentado devido à elevação da pressão intra-atrial, determinando elevação do pico de velocidade da onda E, bem como reversão de todas as outras alterações descritas na situação de relaxamento diastólico anormal. Encontram-se valores normais na análise do fluxo mitral, diante de uma situação em que a pressão venosa pulmonar está ainda mais aumentada. A análise do fluxo de veias pulmonares pela ecocardiografia com Doppler constitui instrumento de grande valor para a definição da pseudonormalização do fluxo, bem como para a análise de toda a função diastólica (Figura 2).

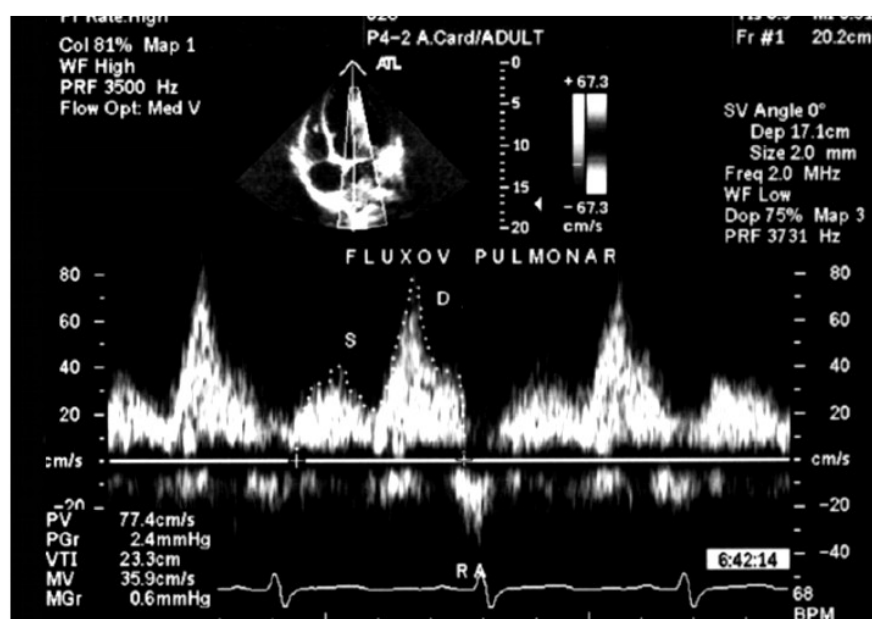


Figura 2 Registro ao Doppler pulsátil do fluxo de veia pulmonar

O fluxo venoso pulmonar é constituído por dois fluxos anterógrados - um sistólico e outro diastólico. O fluxo sistólico ocorre junto com o relaxamento atrial que se segue à contração atrial, e concomitante à sístole ventricular. Ele é composto pela fusão de duas ondas, estando a primeira diretamente relacionada ao relaxamento atrial e, a segunda, a um efeito de sucção provocado pelo rebaixamento do ânulo mitral, quando da contração ventricular.

O fluxo diastólico acompanha a fase rápida de enchimento ventricular esquerdo. Uma pequena onda de fluxo retrógrado (reverso) pode ser observada nas veias pulmonares da maior parte da população normal, estando relacionada à contração atrial. A observação dessas ondas à ecocardiografia com Doppler transtorácica pode ter a sua acurácia aumentada pela utilização do exame transesofágico (CHOONG, 1994). Em pacientes normais, a fase de fluxo sistólico é dominante em relação ao diastólico, e o reverso atrial é de velocidade e duração pequenas. Na apresentação do padrão de relaxamento diastólico anormal, observa-se acentuação do fluxo sistólico e reverso atrial. Com o progredir da disfunção diastólica, observa-se predominância do fluxo diastólico em relação ao sistólico, com acentuação importante tanto da velocidade quanto do tempo do fluxo de reverso atrial (COHEN *et al.*, 1996). São esses achados que revelam a existência de um padrão pseudonormal de disfunção diastólica (Figura 3).



Figura 3 Registro ao Doppler dos fluxos mitral e de veia pulmonar de um padrão pseudonormal de função diastólica do VE

Quando a disfunção diastólica se torna bastante acentuada, o aumento da pressão diastólica ventricular se faz de forma bem rápida durante a fase de enchimento rápido do ventrículo, e a pressão diastólica final elevada diminui o enchimento ventricular correspondente à contração atrial (onda A mitral). Com a resultante elevação da pressão atrial esquerda, o TRIV se encurta e o pico de velocidade da onda E mitral se eleva além dos valores normais. O fluxo sistólico (onda S) das veias pulmonares apresenta velocidades cada vez menores, e o reverso atrial pode se mostrar proeminente ou mesmo reduzido (na falência da contratilidade atrial). Tem-se, então, o padrão de fisiologia restritiva (APPLETON, 1988b), comumente observado em situações de falência ventricular esquerda, cardiomiopatias restritivas e sobrecargas volumétricas.

O padrão restritivo pode ainda ser subdividido em padrões reversível e irreversível. Quando a realização da manobra de Valsalva determina a reversão parcial dos achados do fluxo mitral, a alteração é classificada como reversível - com prognóstico mais favorável.

A análise da função diastólica do VE pelo estudo dos fluxos mitral e de veias pulmonares sofre interferência de fatores outros que não as características intrínsecas do relaxamento e complacência ventriculares, tais como alterações de pré-carga e pós-carga, e frequência cardíaca. Quanto à interpretação dos dados da ecocardiografia com Doppler, deve-se lembrar que a faixa etária associa-se a padrões de normalidade diferentes. Deve-se levar em consideração a concomitância de distúrbios valvares que, dependendo de sua magnitude, inviabilizam a avaliação da função diastólica.

Assim, a análise dos fluxos mitral e de veias pulmonares fornece elementos para diagnosticar e classificar a disfunção diastólica. O espectro de variação do padrão do fluxo mitral, de acordo com a gravidade desta disfunção, apresenta uma morfologia em J, onde o padrão, dito pseudonormal (disfunção diastólica grau II) reassume valores iguais ao padrão normal, após decorridas as alterações na fase de relaxamento anormal (disfunção diastólica grau I). As alterações de inversão da relação onda S/onda D e de acentuação de velocidade e duração da onda de reverso

atrial do fluxo de veias pulmonares auxiliam no diagnóstico dessa pseudonormalização. Contudo, em pacientes jovens e em atletas, em que a contribuição atrial para o enchimento ventricular é mínima, e o AE se comporta mais como um conduto passivo, a amputação da onda S é frequente. Pode-se lançar mão da análise da onda de reverso atrial, mas essa pode estar reduzida nos quadros restritivos avançados - possivelmente devido à disfunção mecânica atrial, e, além disso, o registro da onda de reverso atrial, ao exame transtorácico, nem sempre é exequível. Assim, os índices ao Doppler que utilizam a análise dos fluxos mitral e de veias pulmonares apresentam uma distribuição parabólica, conforme o avanço da disfunção diastólica. A análise cuidadosa dos dados do Doppler, associada aos dados clínicos do paciente, permite, na maior parte dos casos, uma definição diagnóstica correta (NISHIMURA, 1997). Entretanto, outras formas de análise à ecocardiografia com Doppler ajudam a dirimir as possíveis dúvidas e devem fazer parte do estudo Dopplereco-cardiográfico do paciente com disfunção diastólica.

2.5.3 Análise pelo “Modo-M em cores”

Jacobs *et al.*, em 1990, descreveram, pela primeira vez, a ocorrência de atraso na propagação do fluxo no interior do VE em grupo de portadores de miocardiopatia dilatada, utilizando ecocardiograma bidimensional com Doppler em cores associado ao modo M. Demonstrou-se que o fluxo de enchimento precoce atingia o ápice do VE tardiamente, ou até mesmo durante a sístole seguinte. As dimensões aumentadas do VE, e a desorientação do fluxo provocada pelo orifício valvar mitral foram as explicações sugeridas como causadoras das diferenças entre esse padrão de fluxo observado nos corações doentes e o fluxo com rápida progressão em direção apical observado em corações normais. Brun *et al.*, (1992) desenvolveram um trabalho visando:

- a) validar a informação quantitativa obtida através do “Modo-M em cores”;
- b) fornecer descrição espacial dos padrões de fluxo no interior do VE em corações normais e doentes;

- c) obter, por meio da análise da onda de fluxo de propagação, dados que permitissem um estudo quantitativo da velocidade desse fluxo;
- d) comparar a velocidade de propagação do VE (V_p) com a constante de tempo isovolumétrico de relaxamento (τ);

Analisando 116 indivíduos em exames ecocardiográficos de rotina e nove indivíduos que se submeteram ao exame ecocardiográfico durante CAT, foi possível agrupá-los em quatro grupos de cardiopatas:

- a) cardiopatia dilatada, $n=31$ (nove se submeteram ao cateterismo);
- b) cardiopatia isquêmica sem dilatação significativa, $n=8$;
- c) MCH, $n=6$;
- d) hipertensão arterial sistêmica, $n=23$; com um grupo de 30 pacientes compondo o grupo controle.

Obteve-se boa correlação entre as velocidades dos fluxos ao Modo-M em cores e aquelas quantificadas ao Doppler pulsátil (representadas pelas ondas E e A mitral); observando-se diferença significativa entre os resultados de V_p de fluxo nos grupos controle e de cardiopatas ($0,84 \pm 0,11$ m/s *versus* $0,46 \pm 0,15$ m/s, $p < 0,0001$). Verificou-se, ainda, forte correlação negativa entre o τ (π) e a V_p no interior do VE naqueles pacientes que se submeteram ao CAT e tiveram as medidas realizadas antes e após infusão de dobutamina ($r = -0,73$ para π_{ln} , $r = -0,69$; $p < 0,0002$ para $\pi_{1/2}$).

Um registro de fluxo ao Modo-M em cores apresenta alta resolução temporal - 5 ms, e alta resolução espacial - 1 mm. (BRUM *et al.*, 1992), e sua apresentação de forma simultânea permite definir as velocidades do fluxo em diferentes níveis da cavidade ventricular e ainda estimar a V_p . Isto é obtido tracejando-se uma reta paralela ao fluxo que se estende da ponta dos folhetos da valva mitral ao ápice ventricular (Figura 4).

Em indivíduos normais, a posição ventricular de velocidade máxima do enchimento precoce (onda E) encontra-se ao nível do ápice, sugerindo que o gradiente de pressão intraventricular, gerado nessa fase, deva-se ao poder

de “sucção” criado pelo relaxamento apical (COURTIS & LUDBROOK, 1994).

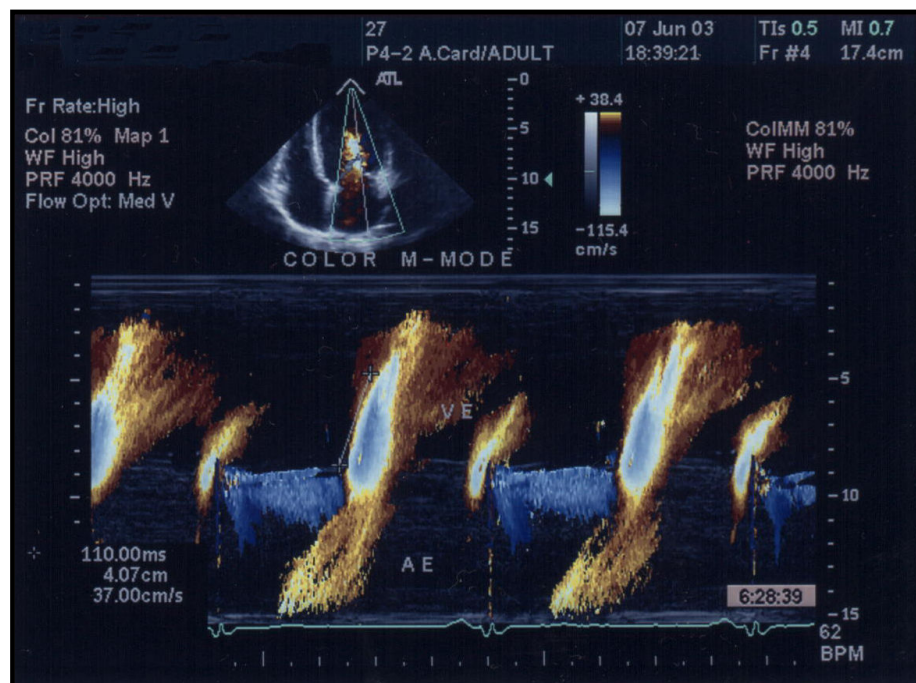


Figura 4 Padrão de fluxo diastólico no interior do VE pelo estudo com Modo-M em cores

Em corações doentes, a V_p é menor do que a velocidade da onda E obtida com o Doppler pulsátil, e tal fato pode ser explicado pelo fenômeno de formação do vórtice. Segundo os princípios hemodinâmicos, as velocidades das partes em um anel de vórtice excedem a velocidade na qual todo o anel se desloca devido ao movimento circular intrínseco (STEEN & STEEN, 1994).

Takatsuji *et al.* (1996) realizaram estudo comparando dados hemodinâmicos, obtidos ao cateterismo, com dados de registro do fluxo mitral e V_p ao ecodopplercardiograma, dividindo um grupo de 93 pacientes em três grupos, conforme a relação ondas E/A do fluxo mitral e grau de FEVE, \geq ou $<$ 60%: Grupo I (controle), com FEVE \geq 60%, grupo II, com FEVE \geq 60% e relação E/A $<$ 1,37, grupo III, com FEVE $<$ 60% e relação E/A $>$ 1,25. Observou-se boa correlação negativa entre a V_p e a constante τ nos três grupos. Apesar de não haver diferença na relação E/A entre os

grupos I e III, a Vp foi significativamente menor no grupo III ($74,3 \text{ cm/s} \pm 17,4$; $30,0 \text{ cm/s} \pm 8,6$; $p < 0,001$), demonstrando o caráter de pseudonormalização desse grupo.

Buscando demonstrar que a Vp não sofre variações com a pré-carga, Garcia *et al.* (2000) avaliaram quatro cães antes e durante oclusão da veia cava inferior, sob cinco estádios inotrópicos diferentes, e 14 pacientes antes e durante circulação extracorpórea. Em ambos os grupos, os volumes e pressões diastólicas finais caíram significativamente após a oclusão da veia cava inferior. As velocidades de pico das ondas E mitral caíram significativamente em ambos os grupos (56 ± 21 para $42 \pm 17 \text{ cm/s}$, $p < 0,001$ e 69 ± 15 para $53 \pm 22 \text{ cm/s}$, $p < 0,001$); enquanto não houve alteração significativa nas taxas de Vp (35 ± 15 para $35 \pm 16 \text{ cm/s}$, $p = 0,99$, e 69 ± 15 para $53 \pm 22 \text{ cm/s}$, $p = 0,30$).

Trabalhos mais recentes, contudo, têm demonstrado que a análise da Vp em pacientes com corações de tamanho normal e FE preservada não guarda boa correlação com as pressões de enchimento do VE (RIVAS-GOTZ *et al.*, 2003; ROVNER *et al.*, 2006)

2.5.4 Análise através do Doppler tecidual

A importância da movimentação do anel mitral e, portanto, dos segmentos basais do VE na avaliação de seu enchimento e esvaziamento foi sugerida já há muitos anos (HAMILTON, 1932), na quantificação da movimentação basal do coração. A utilização do Doppler com esse fim vem sendo empregada (ISAAZ *et al.*, 1993), trazendo grandes informações ao estudo da função diastólica do VE. O emprego do Doppler na análise da motilidade tecidual exige ajustes de filtro, para se registrar os sinais de baixa velocidade miocárdica, e uso de um ganho de amplificação menor para se eliminar os sinais de baixa amplitude do fluxo sanguíneo. As velocidades de movimentação miocárdica ao Doppler tecidual (DT) podem ser exibidas sob as formas de espectro do Doppler pulsátil, em Modo-M em cores ou em modo bidimensional em cores. O espectro ao Doppler pulsátil é o que oferece o maior nível de resolução temporal e de velocidade. O DT permite quantificar as velocidades miocárdicas sistólicas e diastólicas dos

vários segmentos miocárdicos; para sua interpretação deve-se lembrar que elas representam somente a movimentação de um dado segmento em direção paralela ao cursor do Doppler. Nessa movimentação, além da contração miocárdica, estão envolvidos os movimentos de rotação e translação cardíacos. Desde que a posição do ápice é relativamente fixa durante o ciclo cardíaco e a movimentação da base, no plano axial, é quase paralela ao cursor, as velocidades obtidas aos cortes apicais representam as velocidades das contrações sistólicas e expansões diastólicas, sem requerer correção de ângulo (GARCIA *et al.*, 1998). Em pacientes saudáveis, o registro da movimentação miocárdica durante a diástole, tanto no plano axial quanto circunferencial, aparece como imagem em espelho do padrão de velocidades do fluxo mitral. Obtem-se, ao DT, um traçado com basicamente três ondas de maior importância, quais sejam: onda E', que corresponde à velocidade de movimentação parietal na fase diastólica de enchimento rápido; onda A', relacionada à velocidade de movimentação parietal na fase diastólica da contração atrial, e onda S, que representa a velocidade de contração sistólica do ventrículo (Figura 5).

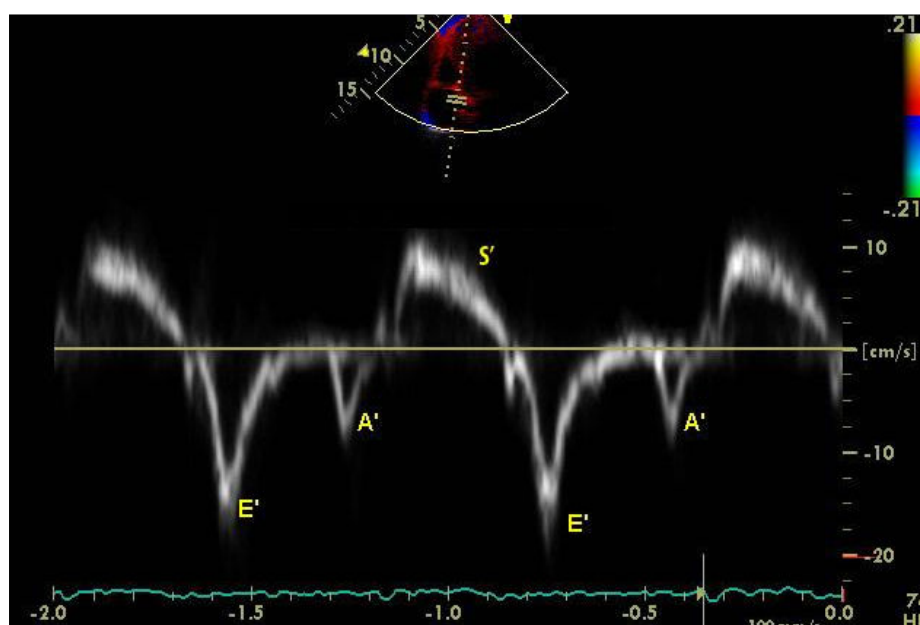


Figura 5 Espectro do registro de velocidades das ondas E', A' e S ao Doppler tecidual

Contudo, a referida simetria de ondas, quando comparadas com as do fluxo mitral, se perde na presença de cardiopatias, quando, então, a onda E'

apresenta queda progressiva de velocidade e a relação E'/A' tende a ficar menor quanto mais grave for, a disfunção diastólica. Velocidade de onda $E' < 8$ cm/s é consistente com a presença de disfunção diastólica. A maior limitação do uso do DT é a extrapolação de uma medida de velocidade, que é regional, para uma avaliação global da função diastólica do VE (NAGUEH *et al.*, 1997).

Alguns trabalhos têm questionado a independência de pré-carga prevista na medida da onda E' . Apesar da possibilidade de ocorrência de influências determinadas por alterações agudas de pré-carga (FISTENBERG, 2001; DINCER, 2002), diferentemente do padrão de fluxo mitral, a influência da pré-carga na velocidade da onda E' é muito menos importante quando a disfunção diastólica está presente, representando, dessa forma, um recurso diagnóstico muito útil em sua avaliação (KHOURI *et al.*, 2004).

Utilizando a velocidade de E' como denominador de um índice que procura corrigir a influência do relaxamento na onda E mitral, podem-se definir com precisão os níveis de pressão de enchimento do VE. Assim, avaliando 100 pacientes com taquicardia sinusal que foram submetidos à CAT, Nagueh *et al.* (1998) observaram que a relação E/E' foi o índice ecodopplercardiográfico que melhor se correlacionou com PCP ($r=0,86$; $PCP = 1,47[E/E'] + 1,55$) com diferença entre as medidas de cateter e Doppler de $0,4 \pm 2,8$ mmHg. Quando esta fórmula foi aplicada de forma prospectiva em um grupo de 20 pacientes com taquicardia, o índice E/E' maior que 10 demonstrou sensibilidade de 78% e especificidade de 95% para identificar PCP acima de 12 mmHg. Ommen *et al.* (2000) avaliaram um grupo de 100 pacientes com indicação clínica para realização de CAT, e após cotejarem os resultados de todos os índices ecodopplercardiográficos obtidos com as informações hemodinâmicas presentes, observaram que o índice E/E' foi o melhor preditor ($r=0,64$), dos valores de pressão diastólica média do VE (PDMVE), não tendo, porém, poder discriminatório adequado para ser usado isoladamente. Valores de $E/E' > 15$ de $E/E' < 8$ demonstraram valores preditivos positivo e negativo respectivamente iguais a 64% (especificidade de 86%) e 97% para se

estimar PDMVE maior que 15 mmHg. Os autores concluem que, para valores intermediários, devem ser associados outros índices. Achados similares que reconhecem o índice E/E' como o que melhor se correlaciona com índices de função diastólica medidos por meio de manometria com cateter foram observados por Kasner *et al.* (2007) em um grupo de pacientes com IC e função sistólica normal.

A medida da velocidade de E' pode ser feita posicionando-se o volume de amostra no nível do anel valvar mitral das diferentes paredes do VE. O mais empregado são as medidas relacionadas às paredes septal e ântero-lateral. Deve-se lembrar que os valores normais dessas medidas são diferentes, sendo que o valor da parede septal é menor que o da parede ântero-lateral. Quando se avaliam pacientes com alterações segmentares da contratilidade, o cálculo do índice E/E' deve ser feito com a média dos valores de E' obtidos nas paredes septal e ântero-lateral (NAGUEH, 2009).

2.6 DISFUNÇÃO DIASTÓLICA E CARDIOPATIA CHAGÁSICA

Alguns poucos estudos com número relativamente pequeno de pacientes, e utilizando exclusivamente avaliação do padrão de fluxo mitral, descrevem padrões alterados de função diastólica na cardiopatia chagásica, que precedem, inclusive, a disfunção sistólica (COMBELLAS *et al.*, 1985; MARTINEZ FILHO, 1986; MIGLIORE *et al.*, 1990).

Barros *et al.* (2002), utilizando-se do DT para análise das funções sistodiastólica do ventrículo direito em pacientes sem alterações ao exame ecocardiográfico convencional, observaram alterações quando comparado ao grupo controle. O mesmo grupo demonstrou o valor do DT no reconhecimento dos padrões de pseudonormalização da função diastólica em grupo de pacientes chagásicos (BARROS *et al.*, 2001). Acompanhando um grupo de pacientes com cardiopatia chagásica na forma dilatada, por um período de $21,1 \pm 10,8$ meses, Nunes *et al.* (2003) observaram que, à análise multivariada, os preditores de morte por causa cardíaca foram: a classe funcional (NYHA), a FEVE e o TD da onda E mitral ao Doppler. O

padrão restritivo de disfunção diastólica foi o preditor mais significativo de morte na análise univariada – OR=73,5; p=0,0002.

2.7 PADRÕES DE DISFUNÇÃO DIASTÓLICA E BNP

Estudos relacionando níveis séricos de BNP e disfunção ventricular esquerda sistólica ou exclusivamente diastólica, quantificada através da ecocardiografia com Doppler, têm sido publicados (YU *et al.*, 1996; MAISEL *et al.*, 2001; LUBIEN *et al.*, 2002). Em sua maioria, tais estudos utilizaram-se de informações obtidas da análise do fluxo mitral com o emprego do Doppler. Lubien *et al.* (2002) avaliaram 294 pacientes com função sistólica de VE normal, analisando fluxo mitral e de veias pulmonares ao ecocardiograma com Doppler e correlacionando-os com dosagem de BNP. Observaram correlação significativa entre níveis de BNP e presença de disfunção diastólica isolada quando comparados com medidas do grupo sem alteração da função diastólica, com sensibilidade de 84%, especificidade de 83%, e acurácia de 84% para detecção de alteração de função diastólica em pacientes com função sistólica normal. A dosagem do BNP identificou, de forma significativa, todos os padrões de disfunção diastólica, e, de forma mais acurada, o padrão mais avançado. Parece, portanto, que a elevação do BNP correlaciona-se mais com os padrões de disfunção diastólica que cursam com pressões de enchimento elevadas em repouso – padrões pseudonormal e restritivo - não identificando quadros associados à dispnéia somente aos esforços e com padrão de relaxamento anormal em repouso. Tem sido difícil a identificação de um valor de BNP como ponto de corte diagnóstico de disfunção diastólica no grupo de pacientes constituído por mulheres idosas – grupo que apresenta níveis comumente mais altos. Além disso, como o BNP apresenta meia-vida curta (aproximadamente 20 min), o intervalo entre a coleta da amostra sanguínea e a apresentação dos sintomas parece ter grande influência na correlação entre seus níveis e detecção do quadro de disfunção diastólica. Entretanto, como regra geral, em pacientes sintomáticos com função sistólica preservada, a presença de disfunção diastólica pode ser considerada

improvável se o nível de BNP for menor que 50 pg/ml, e provável, se maior que 100 pg/ml (MOTTRAM & MARWICK, 2005).

Conforme já dito, o emprego dos métodos convencionais de avaliação da função diastólica, pela ecocardiografia com Doppler pode nem sempre estimar, de forma acurada, as pressões de enchimento do VE. No entanto, quase não se encontra, na literatura, emprego das novas técnicas de avaliação da função diastólica pela ecocardiografia com Doppler - DT e Modo-M em cores - como forma de se correlacionar os padrões de enchimento do VE com níveis de BNP. Anderson *et al.* (2003) correlacionaram níveis de BNP, E/E' e E'/Vp com níveis de BNP encontrados ao cateterismo de câmaras direitas nos 50 pacientes estudados. Níveis elevados de BNP demonstraram sensibilidade de 89% e especificidade de 50 % para detectar PCP maior que 15 mmHg. Valores de E/E' > 10 e de E'/Vp > 2 apresentaram sensibilidade e especificidade respectivamente iguais a 79 e 73%, e 75 e 69% na identificação desse mesmo grupo com PCP > 15 mmHg. De seis pacientes com BNP elevado e PCP baixa, a relação E/E' identificou corretamente quatro daqueles com PCP < 20 mmHg. Mak *et al.* (2004) estudaram 108 pacientes, comparando níveis de BNP com parâmetros de disfunção diastólica ao Dopplerecocardiograma. Os pacientes com índice E/E' > 15 apresentaram os níveis mais elevados de BNP (463,80 pg/ml), enquanto que os pacientes com índice E/E' < 8 apresentaram concentração média de BNP de 97,27 pg/ml. Valor de BNP de 173 pg/ml apresentava sensibilidade de 88%, especificidade de 82%, e acurácia de 83% para prever índice E/E' > 15.

A elevação dos níveis séricos de BNP na IC de etiologia chagásica já foi demonstrada (RIBEIRO *et al.*, 2002). Nosso grupo analisou, de forma transversal, os dados de função diastólica na fase inicial do estudo ora apresentado, comparando-os com os níveis de BNP (OLIVEIRA *et al.* 2009). O índice E/E' referente à medida realizada na parede inferior foi o único parâmetro de função diastólica que se manteve como preditor independente à análise multivariada dos níveis de BNP (área sob a curva ROC de 0,875 para BNP prever E/E' > 15). O valor de BNP de 280,4 pg/ml demonstrou sensibilidade de 96% e especificidade de 75% para prever

E/E' > 15. Barbosa *et al.* (2007) avaliaram 59 pacientes com cardiopatia chagásica, e apesar de não encontrarem nenhum índice de estudo ao Doppler que se correlacionasse significativamente com os níveis de BNP, obtiveram à análise multivariada, correlação entre volume atrial esquerdo e níveis elevados de NT (porção amino-terminal) - pro BNP; e observaram, ainda, que os pacientes evidenciando padrão restritivo apresentaram níveis significativamente mais elevados de NT - pro BNP (mediana: 3488 vs. 492 pg/dl, $p < 0,001$).

2.8 O TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

Cerca de 40 a 50% dos pacientes com IC apresentam função sistólica preservada (VASAN *et al.*, 1994; VASAN *et al.*, 1999, SMITH *et al.*, 2003) ou IC diastólica. Alguns autores questionam o termo IC diastólica e propõem que se use a expressão IC com função sistólica preservada devido à dificuldade em se quantificar a disfunção diastólica, à ausência de critério diagnóstico claro de IC diastólica e à coexistência de IC sistólica e diastólica em grande número de casos (SHAMMAS *et al.*, 2007).

Apesar do significativo percentual de pacientes com IC e função sistólica preservada, poucos tratamentos específicos têm sido estudados em tais pacientes.

O estudo CHARM-*Preserved* (YUSUF *et al.*, 2003) é um dos primeiros ensaios clínicos a analisar o impacto clínico terapêutico nesse grupo de pacientes. Foram acompanhados 3023 pacientes randomizados para uso de candesartana ou placebo por um tempo médio de 36,6 meses. Morte por causa cardiovascular não diferiu entre os grupos, contudo, número significativamente menor de pacientes em uso de candesartana em relação a placebo (230 *versus* 279, $p = 0,017$) foram admitidos em hospitais devido a quadro de insuficiência cardíaca.

O recém-publicado estudo I-PRESERVE (MASSIE *et al.*, 2008) acompanhou 4128 pacientes com IC e FEVE preservada, randomizados para uso de irbesartana, e após 49,5 meses não detectou diferença nos

objetivos clínicos propostos (morte e hospitalização) entre os grupos que receberam placebo ou irbesartana. Contudo, uma das críticas ao estudo foi que percentual significativo de pacientes (39% no grupo em uso de irbersatana, 40% no grupo placebo) estava em uso de inibidor de enzima de conversão de angiotensina (IECA), em uso de espironolactona (28% no grupo do irbersatana e 29% no grupo placebo), e uso de betabloqueador (73% dos pacientes em ambos os grupos) deixando pouco lugar para ação do irbersatana.

O estudo SENIORS (FLATHER *et al.*, 2005) acompanhou, sob a forma de ensaio clínico, 2128 pacientes com IC randomizados para o uso de nebivolol ou placebo, por tempo médio de 21 meses. O estudo demonstrou diferença de desfecho primário – mortalidade por qualquer causa e internação por motivo cardiovascular – significativa, $p=0,039$ em favor do grupo tratado, independentemente da idade ou da FEVE. O efeito terapêutico foi idêntico nos grupos com FEVE baixa ou preservada; comprovando o efeito terapêutico no grupo com IC com função sistólica preservada.

O estudo SWEDIC (BERGSTÖM *et al.*, 2004) randomizou 113 pacientes com IC diastólica para uso de carvedilol ou placebo, adicionais ao tratamento convencional. O estudo com Doppler ecocardiografia foi realizado antes e após seis meses de tratamento. Quatro parâmetros de função diastólica ao Doppler foram analisados: índice E/A do fluxo mitral, TD da onda E mitral, TRIV, e índice de velocidade de onda sistólica/diastólica do fluxo de veia pulmonar. Ao final do estudo, observou-se melhora significativa no índice E/A no grupo carvedilol em relação ao placebo ($p=0,05$), e tendência à melhora nos efeitos combinados de todos os parâmetros quando da análise dos pacientes com frequência cardíaca superior a 71. Comparando a função diastólica de 60 pacientes hipertensos antes e após tratamento com betabloqueador, Jurkevicius *et al.* (2007) observaram correlação entre a queda da frequência cardíaca e o aumento da relação E/A do fluxo mitral.

No estudo SILVHIA (MULLER-BRUNOTTE *et al.*, 2006) estudaram-se 58 pacientes hipertensos com hipertrofia de VE e função sistólica

preservada, 38 pacientes hipertensos sem hipertrofia de VE e 38 pacientes normotensos. A análise da função diastólica foi realizada antes e após o uso do bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) - irbesartana, ou do betabloqueador - atenolol. Realizaram-se medidas de função diastólica do fluxo mitral e DT nos segmentos basais das paredes septal e ântero-lateral do VE. Índices distintos se relacionaram à melhora da função diastólica em um grupo e outro de tratamento: melhora na medida do TRIV medido ao DT no grupo irbesartana, e do E'/A' no grupo atenolol. As alterações observadas ao estudo com o DT foram mais precoces e significativas do que as observadas ao estudo do fluxo mitral.

O estudo RALES (PITT *et al.*, 1999) demonstrou benefícios no emprego de inibidor da aldosterona no tratamento de pacientes com IC sistólica. Pacientes com os níveis mais elevados de marcador de *turnover* do colágeno apresentaram o pior prognóstico, e foram os que mais responderam ao uso da droga (ZANNAD *et al.*, 2000). Trabalho experimental em ratos, controlado, antes e após infarto miocárdico induzido, avaliando o benefício do uso da esplerenona, demonstrou piora da função diastólica no grupo controle (avaliação hemodinâmica e Doppler-ecocardiográfica) quando comparado ao grupo em uso do inibidor de aldosterona, bem como aumento na deposição intersticial de colágeno (MASSON *et al.*, 2004).

O braço do estudo SOLVD (GREENBERG *et al.*, 1995) que avaliou as alterações estruturais e funcionais à luz da Doppler ecocardiografia, nos pacientes com IC tratados com enalapril, demonstrou redução significativa no índice onda E/A do fluxo mitral aos quatro e 12 meses de tratamento. Isto se correlacionou com a redução nos níveis de peptídeo atrial natriurético, levando à noção de que o grupo tratado apresentou redução dos níveis de pressão atrial esquerda. A capacidade dos IECA de regredir o processo de fibrose cardíaca já foi comprovada em estudos experimentais (BRILLA *et al.*, 1996). Os mesmos autores estudaram 35 pacientes hipertensos e com sinal de disfunção diastólica à Doppler-ecocardiografia, em uso de lisinopril, comparando-os com um grupo em uso de hidroclorotiazida. Observou-se, ao longo de um ano, regressão do quadro

de fibrose miocárdica e melhora do padrão diastólico – aumento da relação onda E/A do fluxo mitral e encurtamento do TRIV - no grupo que fez uso de lisinopril. O mesmo não ocorreu com o grupo que fez uso de hidroclorotiazida como medicação antihipertensiva, e que, diferentemente do grupo lisinopril, apresentou significativa regressão de hipertrofia miocárdica. O trabalho sugere, então, que a disfunção diastólica parece estar associada ao quadro de fibrose, que pode ser controlada com IECA, e não relacionada à hipertrofia miocárdica de forma isolada (BRILLA *et al.*, 2000). Em outro estudo, Lopez *et al.* (2001) randomizaram 37 pacientes com cardiopatia hipertensiva, com evidência de fibrose cardíaca à biópsia miocárdica, para fazer uso de BRA - losartana- ou bloqueador de canal de cálcio, por 12 meses. No grupo tratado com losartana houve queda na concentração de colágeno miocárdico e melhora na função diastólica. O mesmo não ocorreu no grupo em uso do bloqueador de canal de cálcio. O estudo Hong Kong de IC diastólica (YIP *et al.*, 2008) analisou 151 pacientes de forma prospectiva e cega, distribuindo-os randomicamente para uso de diurético isoladamente, diurético associado a ramipril ou diurético associado a irbesartana. Houve melhora significativa dos sintomas nos três grupos; contudo, só se observou aumento significativo da onda E' ao DT nos dois grupos com associação de ramipril ou irbesartana.

Capomolla *et al.* (2000) avaliaram 45 pacientes com IC e disfunção sistólica de VE, antes e após seis meses de tratamento com carvedilol, e compararam com grupo controle pareado de pacientes com IC. Observaram melhora significativa na FE ($25 \pm 7\%$ versus $29 \pm 9\%$; $p=0,004$), não observada no grupo controle, e aumento no TD da onda E do fluxo mitral (134 ± 74 ms versus 196 ± 63 ms), também não observados no grupo controle. Após análise multivariada, ajustando-se a variação do TD da onda E do fluxo mitral para variações na frequência cardíaca, FE e pico de velocidade da onda E mitral, observou-se que essas variáveis se associavam a somente 37% da variação do TD ($R^2= 0,37$).

3. OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo, que avaliou pacientes com cardiopatia chagásica crônica, foram:

1. Avaliar as possíveis alterações dos padrões da função diastólica do VE decorrentes do tratamento com inibição do SRAA (tratamento otimizado).
2. Avaliar as alterações dos padrões de função diastólica do VE decorrentes do tratamento com carvedilol, antes e após tratamento, e comparado ao placebo.
3. Avaliar se as possíveis alterações dos níveis de BNP após as duas fases de tratamento (otimização terapêutica e emprego de carvedilol) seguem as tendências observadas nos padrões de função diastólica indicativos de pressão de enchimento do VE.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4. PACIENTES E MÉTODOS

Este trabalho de pesquisa constituiu parte de um trabalho abrangente realizado em população selecionada e acompanhada no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes foram recrutados com vistas a se submeterem a um ensaio clínico terapêutico para insuficiência cardíaca. O presente estudo constituiu, pois, braço de um estudo maior, com avaliação clínica e laboratorial abrangente, onde o estudo ecocardiográfico constituiu parte da propedêutica.

Os pacientes foram recrutados em meio àqueles atendidos no Ambulatório, e se submeteram à seguinte avaliação propedêutica:

- Eletrocardiograma de 12 derivações em repouso;
- Hemograma e coagulograma;
- Glicemia de jejum e, se necessário, pós 75 g de dextrosol;
- Dosagem sérica dos íons Na⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺;
- Uréia e creatinina séricas;
- TSH basal;
- Radiografia de Tórax em projeções pósterio-anterior e perfil esquerdo;
- Ecocardiografia transtorácica com Doppler

A primeira fase, denominada inibição do SRAA, consistiu da otimização terapêutica, com aumento das dosagens, ou introdução do maleato de enalapril e da espirolactona. O período de otimização, acompanhamento e observação, foi de quatro meses, tempo escolhido de acordo com a preconização e adoção pelo estudo SOLVD (1992). Todos os pacientes tiveram seu tratamento “convencional” otimizado, representado pelo uso de IECA, o maleato de enalapril, em doses progressivas até alcançar 20mg/duas vezes ao dia, conforme a tolerância. A dose inicial foi de 5mg a cada 12 horas, dobrada a cada sete dias, de acordo com a tolerância, medida principalmente pelo efeito nos níveis pressóricos, nas posições em decúbito dorsal, sentada e em ortostatismo, que produzissem sintomas

importantes, até se atingir a dose de 20mg duas vezes ao dia - *BID* (recomendada pelo *Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in Adult*) - (HUNT, GIBBONS & ANTMAN, 2001) e II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da IC (GEIC, 2002). Em caso de intolerância ao uso de IECA, como tosse ou angioedema, o maleato de enalapril foi substituído pela losartana, um inibidor específico do receptor da angiotensina na dose de 50 a 100mg/dia. Nos casos em que ocorreu hipotensão sintomática, a dose do enalapril ou losartana foi reduzida para aquela em que a sintomatologia não ocorresse. Além dos IECAs e dos BRAs, utilizou-se espironolactona na dose de 25mg/dia, conforme recomendado pelo estudo RALES (PITT *et al.*, 1999). A medicação foi suspensa quando ocorreu hiperpotassemia ($>6\text{mEq/L}$), não se tentando doses inferiores devido ao risco, tendo em vista a gravidade da maioria dos pacientes. Na primeira e na quarta semanas após o início da associação terapêutica, todos os pacientes foram submetidos à dosagem sérica de potássio para se avaliar o risco de hiperpotassemia. A espironolactona foi utilizada em todos que não apresentavam contra-indicação a seu uso.

Na segunda fase, denominada carvedilol/placebo, os pacientes foram divididos randomicamente, de forma cega, em dois grupos: carvedilol e placebo (Figura 6). A randomização foi feita por sorteio de um envelope que continha a designação placebo ou carvedilol. Após o sorteio desses envelopes, até então lacrados, eles foram encaminhados ao farmacêutico responsável pela preparação das caixas contendo as medicações, que foram, então, identificadas até o final do estudo apenas pelo nome do paciente. O medicamento ativo (carvedilol) foi doado pelo Laboratório Baldacci e a formulação placebo foi feita, em similaridade ao comprimido de carvedilol (Baldacci), nos laboratórios da Fundação Ezequiel Dias. A dose inicial de ambos os grupos foi de 3,125mg duas vezes ao dia, duplicada a cada 15 dias até se atingir a dose de 25mg ou 50mg *BID*, na dependência do peso do paciente: até 85kg ou mais, respectivamente. Manteve-se o tratamento por quatro meses, a partir da dose inicial, quando

se fazia nova avaliação clínica, laboratorial, eletrocardiográfica, ecocardiográfica e radiológica semelhante àquela feita na fase anterior.

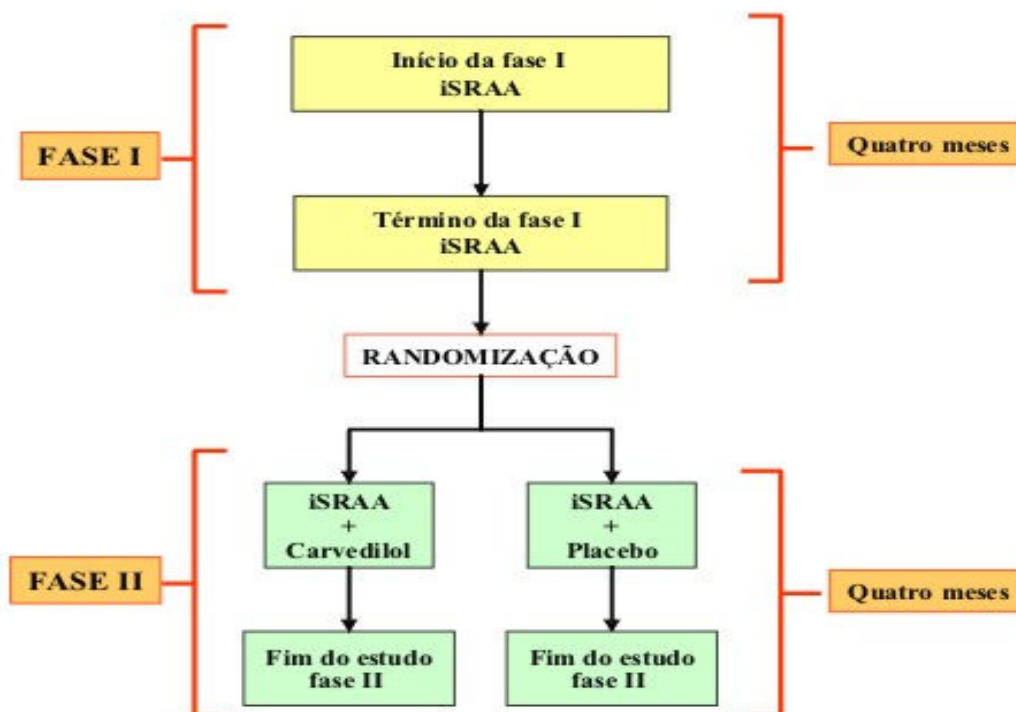


Figura 6 Diagrama das duas fases do estudo

A piora dos sinais e sintomas congestivos foi considerada critério para interrupção da progressão das doses. A dosagem mantida a seguir foi aquela incapaz de provocar sintomas. Em ambas as fases, outros medicamentos foram utilizados, objetivando-se a melhora clínica de cada paciente. Foram utilizados furosemida, hidroclorotiazida, amiodarona ou digoxina, conforme a necessidade, respeitando-se suas indicações e contra-indicações. Todos os pacientes foram examinados semanalmente durante a otimização e o incremento das doses dos medicamentos, em ambas as fases deste estudo, até se atingir a dose desejada ou tolerada. No início e ao término de cada fase, todo o grupo foi submetido às seguintes avaliações:

- Clínica;
- Hemograma, glicemia, sódio, potássio, cálcio e magnésio, uréia e creatinina;
- Eletrocardiograma basal em repouso;

- Telerradiografia de tórax em pósterio-anterior e perfil;
- Ecocardiografia transtorácica com Doppler;
- Aplicação do questionário de qualidade de vida (SF 36) e classe funcional (NYHA);
- Coleta e armazenamento de amostras de sangue para dosagem do neuro-hormônio peptídeo natriurético cerebral (BNP).

4.1 AVALIAÇÃO PELA ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA COM DOPPLER

O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego dos modos uni e bidimensional, Doppler pulsátil, contínuo e em cores, Doppler Tecidual e modo-M colorido, em aparelho ATL (*Advanced Technology Laboratory*), Bothell, WA, modelo 5500. A realização e análise dos exames foi feita por um único observador experiente, e os resultados representam a média de três medidas de cada dado.

4.1.1 Modo M

Os estudos pelo modo M foram guiados pela imagem bidimensional. Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia -ASE -(SAHN *et al.*, 1978).

4.1.2 Bidimensional

Os cortes obtidos foram os padronizados-paraesternal longitudinal e transversal, apicais de quatro, cinco, duas e três câmaras.

Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente, conforme as recomendações da ASE (AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY COMMITTEE ON STANDARDS, 1989) descrevendo-se a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de trombos e aneurisma. Ainda sob o aspecto qualitativo, a contratilidade segmentar foi avaliada por meio do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou

aneurisma. A análise quantitativa baseou-se nas medidas dos diâmetros ventriculares pelo corte paraesternal eixo curto e volumes diastólicos e sistólicos finais do VE, obtidos pelos cortes apicais de quatro e duas câmaras. Devido ao freqüente achado de alteração segmentar contrátil - notadamente da parede ínfero-lateral - o cálculo da FEVE foi realizado empregando-se o método de Simpson modificado (AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY COMMITTEE ON STANDARDS, 1989).

4.1.3 Doppler:

Na análise pelo Doppler foram utilizadas as modalidades pulsátil, contínuo, em cores, e tecidual. Além das medidas convencionais de todos os fluxos valvares, enfoque especial foi dado à análise dos fluxos mitral e de veia pulmonar - com vistas ao estudo abrangente da função diastólica do VE (RAKOWSKI, 1996). Realizaram-se as medidas do fluxo mitral utilizando o Doppler pulsátil, com volume de amostra medindo 2 mm, colocado nas pontas dos folhetos valvares em diástole, atentando-se para o registro simultâneo dos estalidos de abertura valvar. Foram medidos os intervalos de relaxamento isovolumétrico, velocidades máximas das ondas E e A, tempo de duração da onda A e TD da onda E. As medidas do fluxo de veias pulmonares foram realizadas colocando-se o volume de amostra do Doppler pulsátil, com medida de 2 mm, ao nível da veia pulmonar superior direita (ou outra, se mais facilmente identificável), introduzido em cerca de 1 a 2 cm além de sua desembocadura no AE (APPLETON *et al.*, 1997). As medidas realizadas consistiram nos picos de velocidades das ondas sistólica e diastólica, medidas da integral de velocidade-tempo de cada onda, cálculo da fração do componente sistólico ($ITV \text{ da onda sistólica} / (ITV \text{ da onda sistólica} + ITV \text{ da onda diastólica})$), medida da velocidade de pico do reverso atrial e de seu tempo de duração - quando possível se medir. Calculou-se a diferença de tempo entre o registro do reverso atrial do fluxo de v. pulmonar e da onda A mitral. Os pacientes com fibrilação atrial, taquicardia importante, regurgitação mitral, ou com ritmo de marcapasso foram excluídos da categorização da função diastólica devido à interferência desses fatores na avaliação precisa (NISHIMURA. *et al.*, 1989).

Utilizou-se o DT para registro da função diastólica regional das diversas paredes do VE. Seu volume de amostra foi colocado no nível basal das diversas paredes, próximo ao anel valvar mitral, conforme previamente estabelecido (SOHN *et al.*, 1997). Utilizaram-se os cortes, apical de quatro câmaras para seu registro nas paredes septal e ântero-lateral, duas câmaras para registro das paredes inferior e anterior, e três câmaras visando à parede ínfero-lateral. Mediram-se os picos de velocidade das ondas E', A' e S, e calcularam-se a razão E'/A', e a relação onda E mitral/E', relativa a cada parede.

Empregou-se a técnica do Modo-M em cores para medir-se a Vp do fluxo diastólico no interior do VE. De acordo com as recomendações preconizadas (BRUN *et al.*, 1992, GARCIA *et al.*, 1997), mediu-se a inclinação de um traçado do primeiro “aliasing” do fluxo ao Modo-M em cores, com o limite de Nyquist definido em valores próximos a 40 cm/s. Nos casos em que não ocorresse “aliasing” do fluxo com essa escala de velocidade, esta foi reduzida até o ponto em que surgisse o primeiro “aliasing” de fluxo. Objetivou-se o registro de um traçado que se estendesse por cerca de 4 cm. em direção apical desde o anel valvar mitral.

4.1.4 Categorização dos pacientes conforme padrões de função diastólica

Os pacientes foram divididos em quatro grupos de padrão de função diastólica: normal, relaxamento diastólico anormal, pseudonormal e restritivo. Empregou-se a avaliação dos fluxos mitral e de veia pulmonar para tal divisão, conforme se segue:

- -Padrão normal: relação E/A mitral > 1 e < 2 , e/ou TD da onda E mitral > 140 ms e < 240 ms.
- -Padrão de relaxamento diastólico anormal: relação E/A mitral < 1 , e/ou TD da onda E mitral > 240 ms.
- -Padrão pseudonormal: relação E/A mitral > 1 e < 2 , e TD da onda E mitral > 140 ms e < 240 ms; e relação ondas S/D de veia pulmonar < 1 e/ou velocidade do reverso atrial pulmonar > 35 cm/s e/ou duração da mesma 20 ms a mais que a da onda A mitral.

- -Padrão restritivo: relação E/A mitral > 2 , e/ou TD da onda E mitral < 140 ms.

Subdividimos, ainda, os pacientes em dois grupos, conforme as médias do índice E/E' obtidas das paredes septal e ântero-lateral fossem maior ou menor do que 13 – conforme recomendação para pacientes que apresentam alterações segmentares da contratilidade do VE (NAGUEH, 2009), caracterizando grupos com sinal de pressão de enchimento do VE aumentadas ou não.

4.1.5 Dosagem do BNP

A dosagem sérica do BNP foi realizada em 39 dos 41 pacientes estudados, utilizando-se o “hBNP Kit Peninsula” (sem extração), com volume de 100ul/tubo em duplicata, no período de 18 a 20 de abril de 2005, com resultados expressos em pg/ml.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os portadores de doença de Chagas cadastrados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, com sorologia positiva em pelo menos dois dos seguintes exames: Hemaglutinação; imunofluorescência indireta; testes imunoenzimáticos “*enzyme-linked immuno absorbent assay*” (ELISA); com cardiopatia chagásica crônica caracterizada por VEd >55 mm ou VEd/ASC $\geq 2,7$ cm/m²; e pelo menos um dos seguintes critérios: FEVE $<55\%$ (Simpson modificado) e déficit de função contrátil segmentar ou global.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos todos os pacientes portadores de outras cardiopatias; com *diabetes mellitus*, diagnosticado pelos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2002 (glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg% em duas medidas em datas intercaladas, ou glicemia de jejum entre 110 e 125 mg% e pós 75 g de dextrosol maior que 200 mg% em duas ocasiões

consecutivas); com hipertensão arterial - pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg em duas ocasiões intercaladas por 15 dias, aferidas pelo mesmo examinador (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2004); com insuficiência hepática ou renal, com hipertireoidismo ou hipotireoidismo (avaliação pelo TSH ultra-sensível), doença pulmonar obstrutiva crônica (avaliados por história clínica e teste de função pulmonar, e gasometria arterial), e alcoolismo crônico. Além destes, foram excluídos aqueles que não concordassem em assinar o termo de consentimento.

4.4 CÁLCULO AMOSTRAL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O cálculo do tamanho amostral foi realizado considerando-se o objetivo do ensaio clínico em curso. Objetivou-se avaliar as mudanças na função diastólica do VE após o tratamento com droga betabloqueadora (carvedilol). Para tal considerou-se erro alfa igual a 0,05; poder igual a 0,80; e um efeito estimado de melhora na função diastólica avaliado pelo prolongamento do TD da onda E do fluxo mitral de 83 ± 19 ms para 95 ± 20 ms no grupo placebo, e 82 ± 23 para 117 ± 22 ms no grupo de pacientes que sofreram infarto miocárdico em uso de betabloqueador ($p=0,01$) (POULSEN *et al.*, 1999). Utilizou-se o “software” “*PS Power and Sample Size Calculations*”, 2004 (www.mc.vanderbilt.edu), e obteve-se o número de 14 pacientes para cada grupo - placebo e carvedilol.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA:

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm desvio-padrão ou como mediana e intervalo interquartil, conforme apresentassem distribuição normal ou não. Foi utilizado o teste *t* de Student para as variáveis contínuas e pareadas, com distribuição normal, e teste de postos sinalizados de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Rank Test*), quando pareadas, mas não normais. Essa análise foi empregada nas fases I e II do estudo, quando se analisou separadamente cada grupo. Quando analisadas

independentemente, ou seja, não pareadas, como quando se analisou as diferenças entre o tratamento com carvedilol e placebo, adotou-se o teste *t* de student ou de Mann Whitney, se distribuídas de forma normal ou não normal, respectivamente. O nível de significância foi de 5% ($p < 0,05$).

4.6 PESQUISA E NORMALIZAÇÃO BIBLIOGRÁFICA

A pesquisa bibliográfica foi realizada a partir de consulta à base de dados Medline, compilada pela *National Library of Medicine*, dos Estados Unidos da América, disponível na Internet. Utilizando-se estratégias de busca a partir de palavras-chave, foram procurados artigos indexados nas áreas de interesse. Outras referências de interesse foram obtidas em livros especializados, teses e livros de resumos de eventos científicos. As referências foram organizadas e citadas de acordo com as normas bibliográficas da NBR-6023, aprovada pela ABNT e na Excerpts da ISSO 690-2 (FRANÇA *et al.*, 2000).

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Utilizaram-se as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, no sentido de salvaguardar os direitos e bem estar das pessoas estudadas. Os exames propostos só foram realizados após obtenção do consentimento, por escrito, das pessoas que aceitaram participar do estudo (ANEXO 1). Durante a realização do trabalho foram tomadas todas as medidas possíveis e recomendadas para se reduzir qualquer desconforto inerente aos procedimentos. Ao término da avaliação, todos os participantes do estudo receberam os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações médicas e encaminhamentos apropriados a cada caso. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG-COEP sob o número identificatório ETIC 363/04.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

Foram estudados 41 pacientes, 29 (67,4%) do sexo masculino, idade média de $48,05 \pm 10,42$ anos, no período compreendido entre maio de 2003 e março de 2004. Três pacientes apresentavam regurgitação mitral de grau moderado ou importante e, portanto, não tiveram as variáveis relacionadas ao fluxo mitral e fluxo de veia pulmonar analisadas. Um paciente apresentava extrassístoles ventriculares freqüentes e três estavam em ritmo comandado por marcapasso e, portanto, não tiveram qualquer dado de análise da função diastólica analisado. Trinta e quatro pacientes foram classificados em categorias de disfunção diastólica - 26 (60,5%) do sexo masculino, idade média de $46,91 \pm 10,32$ anos - através dos métodos convencionais (Consenso Canadense), e 37 pacientes tiveram seus dados inicialmente estudados pelas técnicas do Modo-M em cores e DT, conforme descrito na metodologia. Os dados clínicos relacionados à classe funcional e uso de medicamentos dos 41 pacientes estudados encontram-se listados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1
Classe funcional (NYHA) dos 41 pacientes com miocardiopatia
chagásica crônica, HC-UFMG, 2003.

Classe funcional dos pacientes (NYHA)	Número de pacientes (%)
Classe I	21(51,2%)
Classe II	13(31,7%)
Classe III	7(17,1%)
Classe IV	0 (0%)

Tabela 2
Medicamentos em uso pelos 41 pacientes com miocardiopatia
chagásica crônica, HC-UFMG, 2003.

Medicamentos em uso pelos 36 pacientes	Número de pacientes n (%)
Enalapril	33(80,5%)
Furosemida	10 (24,4%)
Espironolactona	15 (36,6%)
Digoxina	8 (19,5%)
Amiodarona	23 (56,1%)
Warfarina	4 (9,8%)
Carvedilol	0 (0,0%)
Losartana	2 (4,9%)
Captopril	4 (9,8%)
Hidroclorotiazida	2 (4,9%)

Os valores médios dos diâmetros do AE, VE, massa miocárdica, FEVE e presença de alterações da contratilidade encontram-se descritos nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3
Variáveis ecocardiográficas (médias \pm DP) de 41 pacientes com
miocardiopatia chagásica, HC-UFMG, 2003-2004.

Variáveis	Medidas ecocardiográficas	
AE	(mm)	39,71 \pm 7,02
VEd	(mm)	62,61 \pm 6,53
VEd/SC	(mm/m ²)	37,43 \pm 5,85
VES	(mm)	50,63 \pm 9,85
Índice de massa miocárdica	(g/m ²)	147,60 \pm 44,76
FEVE –Simpson	(%)	43,59 \pm 14,50

Tabela 4
Alteração da contratilidade do VE em 41 pacientes com
miocardiopatia chagásica, HC-UFMG, 2003-2004.

Variáveis	Medidas ecocardiográficas	
	n (%)	
Alter. Contr. difusa	n (%)	8 (19,5%)
Alter. Contr. Segmentar	n (%)	11 (26,8%)
Alter. Contr. Mista	n (%)	22 (53,7%)
Alter. Contr. Apical - Acinesia	n (%)	7 (17,1%)
Alter. Contr. Apical - Aneurisma	n (%)	11 (26,8%)

Através da análise da função diastólica pelos métodos convencionais, encontraram-se quatro pacientes com padrão de relaxamento normal, 20 com padrão de relaxamento diastólico anormal, seis com padrão pseudonormalizado, e quatro com padrão restritivo. Os valores das variáveis do fluxo mitral e de veia pulmonar encontram-se demonstrados nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5
Médias dos dados de fluxo mitral nos diferentes padrões de função
diastólica em 34 pacientes com miocardiopatia chagásica crônica,
HC-UFMG, 2003-2004.

Fluxo mitral	Padrões de função diastólica							
	Normal (n = 4)		RDA (n = 20)		Pseudonormal (n = 6)		Restritivo (n = 4)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Onda E (cm/s)	77,35 ± 14,95		57,36 ± 14,78		74,57 ± 16,92		110,88 ± 19,99	
Onda A (cm/s)	55,62 ± 1,31		77,29 ± 25,66		52,97 ± 13,00		34,75 ± 11,77	
Relação E/A	1,39 ± 0,27		0,85 ± 0,49		1,42 ± 0,21		3,38 ± 0,90	
TD onda E	201,25 ± 49,73		307,3 ± 96,35		192,50 ± 29,96		153,75 ± 18,88	

Tabela 6
Médias dos dados de fluxo de veia pulmonar nos diferentes padrões de função diastólica em 34 pacientes com miocardiopatia chagásica crônica, HC-UFMG, 2003-2004.

Fluxo de veia pulmonar	Padrões de função diastólica							
	Normal (n = 4)		RDA (n = 20)		Pseudonormal (n = 6)		Restritivo (n = 4)	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Onda D (cm/s)	43,58 ± 2,59		39,48 ± 12,32		46,10 ± 13,83		77,08 ± 3,13	
Onda S (cm/s)	54,58 ± 3,71		49,65 ± 10,69		41,42 ± 9,71		25,33 ± 10,11	
Relação S/D	1,25 ± 0,07		1,34 ± 0,37		1,00 ± 0,53		0,33 ± 0,14	
Índice Sistólico	0,57 ± 0,05		0,60 ± 0,1		0,49 ± 0,07		0,27 ± 0,06	

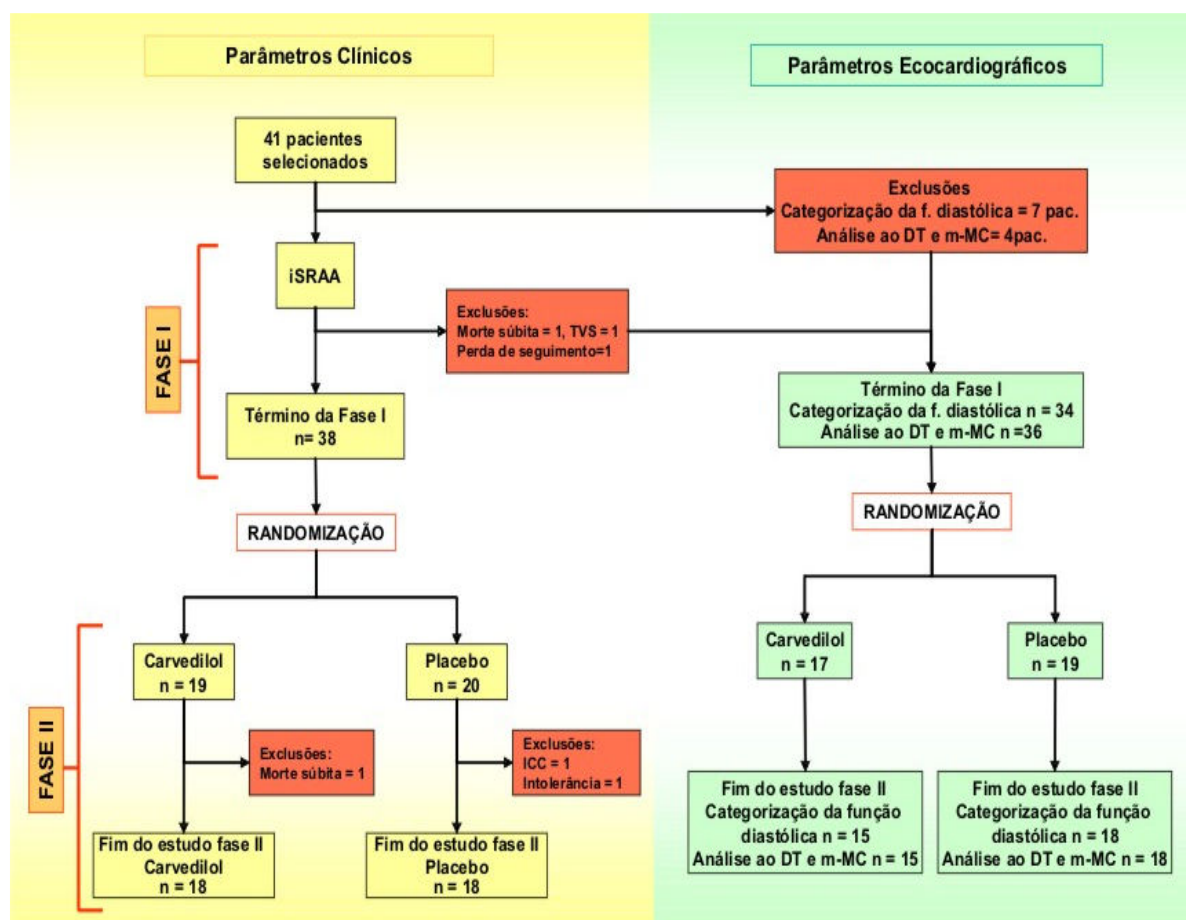


Figura 7 Diagrama do acompanhamento clínico e ecocardiográfico dos pacientes nas fases I e II do estudo

Na fase I do estudo (fase de iSRAA) foram perdidos três pacientes por motivos diversos: morte súbita, taquicardia ventricular que exigiu o início do uso de amiodarona e carvedilol, não comparecimento ao local na data de realização dos exames. Na etapa seguinte, fase II (carvedilol/placebo) ocorreram três perdas de acompanhamento, sendo duas no grupo placebo e uma no grupo carvedilol: óbito decorrente de insuficiência cardíaca refratária, intolerância incapacitante à nova medicação utilizada (placebo), morte súbita (Figura 7).

A frequência cardíaca média dos pacientes no início do estudo foi de $61 \pm 11,15$ bpm e não houve diferença de FC entre os grupos placebo e carvedilol ($p=0,297$). Os resultados referentes à análise da função diastólica nas diversas fases do estudo encontram-se listados nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7
Comparação entre os resultados referentes à análise da função diastólica nas fases basal e I do estudo (pós-iSRAA), HC-UFMG, 2003-2004.

Variáveis	Fase basal	Fase I (pós-iSRAA)	p	Variáveis	Fase basal	Fase I (pós-iSRAA)	P
AE	39,71±7,02*	38,33 ± 7,12*	0,066	E' inferior	6,55 (3,42)**	7,30 (3,51)**	0,03
Emit	69,04 ± 23,12*	66,25 ± 16,92*	0,318	E/E' inferior	9,23 (3,86)**	8,36 (5,31)**	0,065
Amit	65,45 ± 25,63*	67,76 ± 22,26*	0,803	A' inferior	7,49 ± 2,26*	8,61 ± 2,20*	0,006
E/A	1,15 (0,96)**	0,93 (0,67)**	0,327	E'/A' inferior	1,03 ± 0,39*	0,99 ± 0,39*	0,105
DT	256,50 ± 98,47*	271,81 ± 93,05*	0,541	E' ant-lat. I	8,92 ± 3,57*	9,37 ± 3,83*	0,301
TRIV	137,47 ± 35,96*	151,55 ± 34,55*	0,02	A' ant-lat	5,95 ± 2,12*	6,78 ± 1,81*	0,02
Sp	45,35 ± 12,90*	47,71 ± 10,35*	0,586	E/E' ant-lat	7,81 (4,36)**	7,82 (4,49)**	0,799
Dp	42,55 (21,63)**	40,70 (16,98)**	0,368	E'/A' ant-lat	1,69 ± 0,87*	1,51 ± 0,79*	0,799
Sp/Dp	1,13 ± 0,49*	1,24 ± 0,50*	0,31	E' anterior	9,22 ± 3,84*	9,42 ± 3,82*	0,565
ISVP	0,53 ± 0,14*	0,55 ± 0,12*	0,639	E/E' anterior	8,61 ± 3,70*	7,94 ± 3,59*	0,281
Vp	32,86 ± 10,79*	28,35 ± 8,81*	0,025	A' anterior	6,60 ± 1,96*	6,97 ± 1,54*	0,376
E'septal	6,53 ± 2,11*	7,07 ± 2,01*	0,091	E'/A' anterior	1,56 ± 0,89*	1,43 ± 0,72*	0,857
E/E'septal	9,56 (3,53)**	9,27 (5,21)**	0,264	E' inf-lat.	8,43 ± 3,32*	8,55 ± 3,55*	0,815
A'septal	7,48 ± 1,90*	7,60 ± 1,77*	0,874	E/E' inf-lat.	9,34 ± 3,94*	8,91 ± 4,15*	0,387
E'/A'septal	0,92 ± 0,33*	0,97 ± 0,33*	0,33	A' inf-lat.	6,68 ± 2,53*	7,45 ± 2,07*	0,101
				E'/A' inf-lat.	1,45 ± 0,78*	1,25 ± 0,68*	0,309

* média ± desvio padrão; ** mediana (intervalo interquartil); AE= átrio esquerdo, DT= tempo de desaceleração da onda E mitral, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico do VE, Sp= velocidade da onda sistólica do fluxo de veia pulmonar, Dp= velocidade da onda diastólica do fluxo de veia pulmonar, ISVP= índice sistólico do fluxo de veia pulmonar, V = velocidade de propagação da onda E mitral.

Tabela 8
 Comparação entre os resultados referentes à análise da função diastólica na fase II do estudo (antes e após randomização e tratamento), HC-UFMG, 2003.

Variáveis	CARVEDILOL			PLACEBO			Carvedilol x Placebo
	Basal (Fase II)	4 meses após	p	Basal (Fase II)	4 meses após	p	P
AE	37,17 ± 7,22*	38,17 ± 6,02*	0,21	38,24 ± 6,24*	37,41 ± 4,62*	0,288	0,098
Emit	60,35 ± 18,96*	67,38 ± 25,59*	0,209	71,01 ± 18,77*	73,14 ± 21,70*	0,474	0,428
Amit	70,03 ± 26,29*	73,69 ± 26,11*	0,413	66,04 ± 17,98*	65,14 ± 21,92*	0,737	0,757
E/A	0,99 ± 0,53*	0,97 ± 0,36*	0,776	1,19 ± 0,59*	1,29 ± 0,74*	0,27	0,375
DT	261,07 ± 76,69*	229,29 ± 90,50*	0,305	280,65 ± 106,17*	286,18 ± 106,25*	0,81	0,715
TRIV	151,33 ± 31,51*	144,67 ± 36,82*	0,265	145,19 ± 39,17*	136,63 ± 38,37*	0,247	0,837
Sp	46,41 ± 10,27*	48,77 ± 11,72*	0,481	47,47 ± 10,96*	47,56 ± 13,78*	0,965	0,57
Dp	36,24 ± 8,79*	40,95 ± 10,94*	0,076	46,72 ± 13,70*	47,03 ± 14,06*	0,538	0,5
Sp/Dp	1,36 ± 0,51*	1,25 ± 0,39*	0,276	1,12 ± 0,46*	1,08 ± 0,43*	0,42	0,563
ISVP	0,58 ± 0,12*	0,56 ± 0,12*	0,507	0,52 ± 0,10*	0,48 ± 0,10*	0,029	0,562
Vp	24,31 ± 7,59*	30,60 ± 6,98*	0,004	30,76 ± 7,91*	30,23 ± 12,29*	0,855	0,053
E' septal	7,10 ± 2,20*	6,77 ± 2,02*	0,493	7,13 ± 2,05*	6,87 ± 2,34*	0,354	0,91
E/E' septal	9,69 ± 3,90*	10,86 ± 6,22*	0,233	8,87 (4,62)**	10,18 (5,72)**	0,068	0,509
A' septal	7,15 ± 1,70*	7,21 ± 1,59*	0,87	8,06 ± 1,91*	7,44 ± 2,41*	0,116	0,278
E'/A' septal	0,90 (0,74)**	0,99 (0,51)**	0,505	0,92 ± 0,28*	0,97 ± 0,29*	0,34	0,354
E' inferior	7,92 ± 2,60*	7,95 ± 2,07*	0,649	8,02 ± 2,61*	7,46 ± 2,81*	0,18	0,539
E/E' inferior	8,83 ± 4,17*	9,21 ± 4,61*	0,39	9,34 ± 3,62*	10,80 ± 4,43*	0,084	0,746
A' inferior	8,35 ± 2,01*	8,67 ± 2,10*	0,522	8,99 ± 2,35*	8,33 ± 2,66*	0,138	0,142
E'/A' inferior	0,84 (0,61)**	0,90 (0,43)**	0,776	0,93 ± 0,31*	0,94 ± 0,35*	0,557	0,448
E' ant-lat	9,62 ± 4,62*	8,73 ± 3,94*	0,242	9,03 ± 3,50*	9,08 ± 4,48*	0,93	0,322
A' ant-lat	7,60 ± 1,60*	5,91 ± 2,00*	0,002	6,09 ± 1,73*	6,17 ± 2,23*	0,76	0,306
E/E' ant-lat	7,76 ± 4,47*	9,20 ± 4,98*	0,202	8,77 ± 3,14*	9,27 ± 4,33*	0,425	0,453
E'/A' ant-lat	1,43 ± 0,92*	1,34 ± 0,81*	0,91	1,58 ± 0,68*	1,44 ± 0,61*	0,586	0,857
E' anterior	9,53 ± 4,16*	8,35 ± 3,35*	0,093	9,02 ± 3,75*	8,90 ± 4,36*	0,833	0,236
E/E' anterior	7,24 ± 3,17*	9,01 ± 3,88*	0,031	8,56 ± 3,92*	9,42 ± 4,49*	0,093	0,43
A' anterior	6,95 ± 1,83*	7,76 ± 2,07*	0,23	6,97 ± 1,36*	6,94 ± 1,96*	0,93	0,272
E'/A' anterior	1,55 ± 0,95*	1,17 ± 0,57*	0,055	1,31 ± 0,54*	1,39 ± 0,86*	0,612	0,064
E' inf-lat.	8,76 ± 4,15*	8,29 ± 3,44*	0,34	8,40 ± 3,41*	7,41 ± 3,43*	0,011	0,395
E/E' inf-lat.	8,19 ± 3,95*	9,93 ± 5,88*	0,074	9,40 ± 4,35*	11,26 ± 4,85*	0,02	0,91
A' inf-lat.	7,30 ± 2,54*	7,61 ± 2,06*	0,603	7,75 ± 1,75*	7,28 ± 2,71*	0,374	0,323
E'/A' inf-lat.	1,01 (1,23)**	1,11(0,94)**	0,307	1,16 ± 0,52*	1,15 ± 0,66*	0,913	0,448

*média ± desvio padrão; ** mediana (intervalo interquartil); AE= átrio esquerdo, DT= tempo de desaceleração da onda E mitral, TRIV= tempo de relaxamento isovolumétrico do VE, Sp= velocidade da onda sistólica do fluxo de veia pulmonar, Dp= velocidade da onda diastólica do fluxo de veia pulmonar, ISVP= índice sistólico do fluxo de veia pulmonar, Vp = velocidade de propagação da onda E mitral.

Constatou-se que, os resultados que demonstram relevância e significância estatística deram-se comparando-se a fase basal com a fase I (otimização terapêutica). Observa-se significativo aumento do TRIV, aumento da velocidade da onda E' relacionada à parede inferior, diminuição do índice E/E' relacionado à parede inferior e aumento da velocidade da onda A' relacionada à parede ântero-lateral. A Vp demonstra diminuição de seu valor na fase I, seguida de aumento no grupo que fez uso do carvedilol na fase II.

Na fase II, observa-se redução do valor de índice sistólico de fluxo da veia pulmonar no grupo que fez uso de placebo, enquanto o grupo que usou carvedilol não demonstra alteração. Na fase II, observam-se, ainda, comportamentos antagônicos quando comparados índices relacionados à onda E'(E/E'), conforme a parede estudada. Enquanto o grupo que fez uso de carvedilol demonstra piora nos valores relacionados à parede anterior, o mesmo não se observa nos valores relacionados à parede ínfero-lateral – que demonstram piora no grupo que não fez uso do carvedilol (grupo placebo).

Analisando-se as migrações dos pacientes entre a fase basal e fase I quanto aos graus de disfunção diastólica, constata-se que sete pacientes melhoram de categoria: dois de grau I migraram para o padrão normal, três pacientes migraram do grau III para o grau II, dois pacientes migraram do grau III para grau I e II. Somente três pacientes pioram de grau: um de normal para grau I, um de normal para grau II, e um de grau I para grau II.

Comparando-se os grupos com índices E/E' (média das paredes septal e ântero-lateral) maior ou menor que 13, observamos que quatro pacientes com índice maior que 13 apresentaram redução desse valor e somente dois apresentaram aumento do valor após a fase I de tratamento. Na fase II, no grupo placebo, dois pacientes apresentaram aumento e um paciente, redução do valor; no grupo carvedilol, um paciente apresentou aumento e outro paciente, redução do índice.

Analisando-se as variações sofridas pelos níveis de BNP nas fases I e II do estudo, observou-se que houve queda significativa de seu valor médio depois de terminada a fase I (Tabelas 9 e 10), o que não ocorreu na fase II.

Tabela 9
Análise das variações nos níveis de BNP entre as fases basal e I do estudo, HC-UFMG, 2003-2004.

	BNP basal	BNP1	Comparação entre as medianas (Wilcoxon)
Média ± DP	259,46 ± 405,22	122,06 ± 169,65	
Mediana (intervalo interquartil)	95,90 (295,35)	32,55 (138,15)	p= 0,026

Tabela 10
Análise das variações nos níveis de BNP na fase II do estudo (antes e após randomização e tratamento), HC-UFMG, 2003-2004.

Fases	Média ± DP	Mediana (intervalo interquartil)	p
Carvedilol Fase II basal	111,76 ± 133,81	44,30 (151,03)	
Carvedilol Fase II (4 meses após)	112,07 ± 105,39	86,95 (123,05)	1,000
Placebo Fase II basal	157,58 ± 243,33	51,85 (140,23)	
Placebo Fase II (4 meses após)	102,94 ± 111,22	31,40 (184,38)	0,569
p da diferença entre os grupos - Fase I- Fase II			0,525
p da comparação entre as diferenças Carvedilol/Placebo - Fase II (basal x pós tratamento)			0,91

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que a terapêutica instituída, tanto a otimização do tratamento quanto a introdução do carvedilol, levou à melhora no padrão de disfunção diastólica dos pacientes avaliados. A melhora se fez de forma mais expressiva após a otimização terapêutica, ou seja, com a introdução e/ou aumento das doses das drogas com ação no eixo de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A miocardiopatia chagásica é sabidamente reconhecida por sua característica fibrosante (BOGLIOLO, 1976). Tanto estudos experimentais em animais como ensaios clínicos têm demonstrado redução no colágeno miocárdico dos pacientes que fazem uso de IECA, BRA e/ou antagonistas de aldosterona (BRILLA *et al.*, 1996; PITT *et al.*, 1999; ZANNAD *et al.*, 2000; LOPEZ *et al.*, 2001; MASSON *et al.*, 2004), associado à melhora nos padrões de função diastólica. Essa classe de medicamentos, independentemente de seus efeitos hemodinâmicos, atua favoravelmente na redução do crescimento de células musculares lisas, prevenção do depósito de colágeno, redução da expressão do fator de crescimento e regressão da fibrose miocárdica. (BRILLA *et al.*, 2000a; BRILLA *et al.*, 2000b; PENG *et al.*, 2005 ; KUMAR *et al.*, 2006; DIEZ *et al.*, 2008).

O achado de AE aumentado na ausência de causas precipitantes (regurgitação mitral) representa alerta para a presença de disfunção diastólica e a instituição terapêutica com IECA ou BRA, além das mudanças de hábito, pode levar a um remodelamento favorável do AE, independentemente de alteração pressórica sistêmica (TSANG *et al.*, 2006). No presente estudo observou-se tendência à diminuição do diâmetro do AE ($p=0,066$) entre a fase basal e a fase I.

O estudo SWEDIC (BERGSTÖM *et al.*, 2004) que avaliou o tratamento de pacientes com IC com função sistólica preservada em uso de carvedilol, observou tendência na melhora dos efeitos combinados de todos os parâmetros de função diastólica nos pacientes com frequência cardíaca

superior a 71 bpm. Como neste grupo de pacientes estudados a média da frequência cardíaca foi de $61 \pm 11,15$ bpm e como não houve diferença de FC entre os grupos placebo e carvedilol ($p=0,297$), pode-se atribuir parte da carência de resultados positivos nos parâmetros Dopplerecociográficos à esta ausência de alteração da FC. Aqueles autores consideram que a diminuição na frequência cardíaca melhora o padrão de enchimento diastólico transferindo volume diastólico final para a fase inicial da diástole. Parece que essa alteração para padrão diastólico normal é causada por melhora no enchimento diastólico precoce.

Possivelmente as melhoras nos padrões de relaxamento miocárdico e complacência ventricular, inferidas pelas técnicas de Dopplerecociografia empregadas neste estudo, possam se dever à inibição humoral desempenhada pelos medicamentos usados.

Com relação à análise pelo Doppler Tecidual, observou-se melhora significativa dos parâmetros relacionados à parede inferior, no final da fase I: melhora nos valores de velocidade da onda E', na relação E/E', e na velocidade da onda A'. Quanto aos dois primeiros, já se encontra demonstrada a sua correlação com o grau de disfunção diastólica e os níveis de pressão de enchimento do VE (OMMEM *et al.*, 2000). Curioso é que o nosso grupo de pesquisa já havia comprovado que o índice E/E' derivado da parede inferior fora o que melhor se correlacionara com os níveis de BNP, usado como indicador de PDMVE, nesse mesmo grupo de pacientes estudados (OLIVEIRA *et al.*, 2009). Sabe-se que, na miocardiopatia chagásica, as paredes inferior e ínfero-lateral e o ápice são as regiões mais acometidas por alterações contráteis (CÂMARA, 1993), e que alterações contráteis segmentares do VE podem diminuir a velocidade da onda E' relacionada à referida parede (RIVAS *et al.*, 2003). Assim sendo, possivelmente o tratamento otimizado com medicamentos inibidores do SRAA pode ter exercido especial efeito positivo no relaxamento da parede com maior alteração de contratilidade – possivelmente mais acometida por processo fibrótico. Com relação à velocidade da onda A', sabe-se que seus principais determinantes hemodinâmicos incluem a função contrátil do AE e a pressão diastólica

final do VE (PDFVE), tanto que um aumento na contratilidade do AE leva ao aumento na velocidade da onda A', enquanto um aumento na PDFVE leva à diminuição na velocidade de A' (NAGUEH *et al.*, 2001). Nunes *et al.* (2005b) avaliaram a função atrial esquerda de um grupo de pacientes com cardiopatia chagásica dilatada, estudando ao ecodopplercardiograma transesofágico as velocidades de onda do apêndice atrial esquerdo, e observaram diferenças significativas quando compararam grupos com padrões de disfunção diastólica distintos ($p < 0,00001$), confirmando a existência de correlação entre a função contrátil do AE com os diferentes graus de disfunção diastólica. No presente estudo, constatou-se aumento significativo da velocidade de A' relacionada às paredes inferior e ântero-lateral, traduzindo um melhor desempenho diastólico do VE.

Os principais indicadores de relaxamento anormal são o TRIV e o movimento anular diastólico precoce ou o "strain rate" do VE (NAGUEH, 2009). No presente estudo, o TRIV comportou-se como um dos mais significativos índices de melhora do relaxamento miocárdico após a fase I de tratamento.

Como melhores indicadores de comprometimento da complacência ventricular, pode-se citar o TD, a duração da onda A mitral, redução da onda A', e um reverso atrial aumentado no fluxo venoso pulmonar (NAGUEH, 2009). Neste estudo, não se observou alteração significativa no TD, talvez porque, ao que parece, o TD da onda E mitral pode não refletir a real condição diastólica na miocardiopatia chagásica, conforme também já se observou na MCH (NAGUEH, 1999). Oliveira *et al.* (2009), também já demonstraram a ausência de correlação do TD com níveis de BNP. Não se mediu a duração da onda A mitral no presente estudo, e não se obteve a duração do reverso de fluxo venoso pulmonar na maioria dos pacientes. Quanto à onda A', conforme já discutido, obteve-se resultado expressivo de melhora na fase I, quando medida nas paredes ântero-lateral e inferior.

Bons indicadores de pressão de enchimento precoce e de PAE são representados pelo índice E/E', e aumento atrial esquerdo (NAGUEH, 2009). Ambos os indicadores demonstraram melhora de comportamento após a fase I de tratamento.

A Vp não demonstrou melhora na fase I, quando comparada com a fase basal, revelando, de fato, sinal de piora com diminuição significativa. Sabe-se que a Vp está diretamente relacionada com a capacidade de sucção que o ápice do VE exerce, quando do início da diástole (COURTOIS, 1994). No grupo estudado, observou-se Vp do fluxo no interior do VE avaliada ao Modo-M em cores extremamente baixa (média= 32,71 cm/seg \pm 10,5; mediana= 32,41 cm/seg) na fase inicial do estudo. Diferentemente do relatado pela literatura em outros grupos de cardiopatias, Oliveira *et al.* (2005) não encontraram relação entre a Vp e as categorias de disfunção diastólica. A Vp média no grupo com função diastólica normal foi de 30,25 cm/seg., enquanto no grupo com padrão restritivo a mesma foi de 36,84 cm/seg. Tal achado pode se dever à tão frequente alteração apical encontrada nos pacientes com cardiopatia chagásica. Quando há dilatação e importante hipocontratilidade, o padrão de transição para a lesão apical pode não ser reconhecido, e ainda lesões muito pequenas podem passar despercebidas (NOGUEIRA *et al.*, 1994). Na população estudada consideraram-se como aneurismas as lesões em que um colo aneurismático pudesse ser definido tanto em sístole quanto em diástole, como acinesia apical a ausência de qualquer sinal de espessamento endocárdico ou redução da cavidade apical na sístole, e como hipocinesia apical qualquer déficit perceptível de contratilidade do ápice - mesmo que este estivesse associado à hipocinesia ventricular difusa. Dessa forma, 37 (90,2%) dos 41 pacientes estudados apresentaram algum grau de alteração contrátil apical. Se considerados déficits isolados – acinesia ou aneurisma - observaram-se respectivamente 17,1% e 26,8% de tais achados. Contudo, não se pode afirmar que somente 43,9% dos pacientes apresentavam lesão apical, já que, como dito, a mesma perfaz um amplo espectro, onde, possivelmente, aquelas alterações percebidas como áreas hipocinéticas também estariam incluídas. Sendo assim, conhecendo-se a importante influência da função mecânica apical na dinâmica do fluxo sanguíneo intraventricular, e reconhecendo-se a elevada prevalência da dita “lesão apical” na cardiopatia chagásica – observada à ecocardiografia sob um espectro diverso e heterogêneo - possivelmente os baixos valores de Vp encontrados na população ora em estudo, se devam à elevada influência exercida pela

lesão apical nas velocidades dos fluxos intraventriculares, suplantando os efeitos específicos do relaxamento global do ventrículo. Assim sendo, a Vp parece não ser um bom indicador de melhora da função diastólica na cardiopatia chagásica.

Entretanto, observou-se aumento significativo na Vp no grupo de pacientes tratados com carvedilol, não observado no grupo placebo, o que pode representar um efeito benéfico do tratamento, apesar de não se constatar diferença significativa quando a comparação de diferenças entre os dois grupos é analisada.

O índice sistólico do fluxo de veia pulmonar demonstrou redução na fase II após os três meses de uso de placebo, o que não ocorreu com o grupo em uso de carvedilol. Tal achado pode significar que o carvedilol exerceu efeito protetor contra o recrudescimento da disfunção diastólica.

Quanto ao índice E/E', observou-se aumento significativo de seu valor no grupo que fez uso de placebo, quando a parede relacionada à medida de E' foi a parede ínfero-lateral, o que não se observou no grupo tratado com carvedilol. Entretanto, observou-se efeito antagônico com referência ao mesmo índice, quando a onda E' derivou-se de medida na parede anterior. Conforme discutido anteriormente, tal fato pode se dever à melhor resposta ao tratamento ser mais prontamente observada nos índices que se relacionam às paredes inferior e ínfero-lateral – função mais acometida na miocardiopatia chagásica (CÂMARA, 1993; RIVAS *et al.*, 2003).

Observou-se decréscimo significativo nos níveis de BNP após a otimização do tratamento de IC por meio da inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona (fase I). Isto está de acordo com o relatado pela literatura, que além de constatar a relação existente entre níveis de BNP e grau de IC, reconhece o BNP como excelente índice de PMVE (MAEDA *et al.* 1998), estabelece a sua correlação com os graus de disfunção diastólica definidos à Doppler ecocardiografia (GREWAL *et al.*, 2008), considera-o como índice de monitoramento do tratamento da IC tanto com função sistólica deprimida como preservada (MAEDA *et al.* 1998, BETTENCOURT *et al.*, 2006), e como indicador prognóstico de pacientes com IC (BETTENCOURT *et al.*, 2006). A ausência de alteração significativa nos

níveis de BNP na fase II do estudo já havia sido descrita por nosso grupo, que também não encontrou melhora significativa na FEVE no grupo em uso de carvedilol (43,2 x 45,8 %, $p=0,066$) (BOTONI *et al.*, 2007). Observou-se no grupo que fez uso de carvedilol tendência de melhora, ou ausência de piora, em poucos índices de análise da função diastólica na fase II, diferentemente da fase I, em que os sinais de melhora foram bem mais expressivos. Sendo assim, coincidindo com a fraca evidência de melhora nos índices ecocardiográficos de função sistólica e diastólica do VE, a ausência de mudança nos níveis de BNP refletem e corroboram a impressão de que o acréscimo de carvedilol ao arsenal terapêutico otimizado na fase I em pouco contribuiu para o melhor desempenho ventricular esquerdo nesse grupo de população estudada.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

A introdução de novas tecnologias que permitem avaliar o percentual (“strain”) e velocidade (“strain rate”) de deformação durante as fases do ciclo cardíaco abre uma perspectiva de estudo e melhor conhecimento da função cardíaca, tanto em sístole quanto em diástole. A avaliação da deformação miocárdica representa um excelente parâmetro de quantificação da contratilidade regional (HEIMDAL *et al.*, 1998; URHEIM *et al.*, 2000) e pode em muito nos ajudar na avaliação da função diastólica (PISLARU *et al.*, 2004; PARK *et al.*, 2006). Há evidência em modelo animal de que a taxa de deformação (“strain rate”) segmentar precoce correlaciona-se com o grau de fibrose intersticial (PARK *et al.*, 2006). A avaliação da deformação miocárdica pode ser feita tanto através do DT quanto através do modo bidimensional (“speckle tracking”). Este último que se utiliza de marcadores acústicos do miocárdio para percorrer sua movimentação e assim determinar a deformação miocárdica a partir do movimento de dois pontos marcados, representa uma grande esperança na avaliação precisa do relaxamento miocárdico, já que, diferentemente da técnica que se vale do emprego do Doppler Tecidual, não é ângulo

dependente. Assim, medidas podem ser obtidas de múltiplos segmentos, simultaneamente, em um único plano (LANGELAND *et al.*, 2005).

A noção de movimento de torção miocárdica que ocorre durante a sístole e a diástole tem sido recentemente reconhecida e relacionada com a disposição específica das fibras miocárdicas dependendo de sua disposição na parede ventricular: fibras endocárdicas e epicárdicas com orientação predominantemente longitudinal e as que se interpõem ao meio com orientação circunferencial formando um *continuum* de aspecto helicoidal (NIELSEN *et al.*, 1991; CHEN *et al.*, 2005; SENGUPTA *et al.*, 2005). Essa disposição determina que, visto do ápice em direção à base, o ápice do VE apresenta rotação anti-horária na sístole, enquanto a base movimentação horária. Movimentos contrários ocorrem na diástole, predominantemente durante o período de relaxamento isovolumétrico, gerando a força de sucção para o enchimento ventricular (RADEMAKERS *et al.*, 1992). Tem-se reconhecido que a atenuação ou perda desse movimento de rotação apical nos corações doentes determina variados graus de disfunção diastólica (GIBBONS KROEBER, 1995; FUCHS, 2004). Até recentemente, a avaliação dos movimentos de rotação cardíacos só era possível com técnicas de ressonância magnética. Com a recente introdução das técnicas ecocardiográficas de avaliação de deformação miocárdica (“strain”) através do método bidimensional (“speckle tracking”), já é possível a avaliação clínica desses movimentos de rotação do VE (NOTOMI, 2005; HELLE-VALLE, 2005). Apresentando-se a cardiopatia chagásica, tão frequentemente, com acometimento na região apical do VE, seria interessante estudá-la utilizando-se dessas novas tecnologias, que em muito poderão ajudar a melhor reconhecer e categorizar a disfunção diastólica do cardiopata chagásico.

6.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O número de pacientes estudados, 41 no início do ensaio clínico, pode ter sido pequeno para se alcançar maior relevância estatística nos resultados obtidos. Apesar de o número amostral calculado – 14 pacientes para cada

grupo, placebo e carvedilol, após a randomização - ser inferior à amostra alcançada, alguns acontecimentos tornaram a amostra final para alguns dados, muito próxima do limite mínimo necessário. Assim, sete pacientes foram inicialmente excluídos da categorização de disfunção diastólica, perderam-se três pacientes na primeira fase e outros três na fase II e a dosagem de BNP foi realizada em 39 pacientes. A interação de todos esses fatos levou a que o número de casos analisados para alguns parâmetros chegasse a um total de 30 pacientes na fase II do estudo, valor muito próximo do mínimo amostral calculado. Entretanto, em nenhum momento, e para nenhum parâmetro, esse número foi inferior aos 28 pacientes previstos.

O estudo não foi controlado no primeiro momento da otimização do tratamento, faltando um grupo controle para comparação. A randomização, criando o grupo controle só se deu visando a fase II, em que o emprego do carvedilol foi testado. Apesar disso, a melhora dos pacientes, em seus parâmetros de função diastólica e redução dos níveis de BNP, coincidindo com a melhora dos parâmetros clínicos avaliados por Botoni *et al.* (2007), deixa evidente o benefício obtido com o tratamento.

O intervalo das fases de tratamento de quatro meses pode ter sido relativamente curto. Os recentes trabalhos publicados que abordam o tratamento da IC com função sistólica preservada realizaram a comparação dos dados com tempo superior a seis meses de tratamento (BERGSTRÖM *et al.*, 2004; FLATHER *et al.*, 2005).

Entretanto, no estudo SOLVD (GREENBERG *et al.*, 1995), os pacientes foram reavaliados com quatro e 12 meses de tratamento, tendo-se demonstrado significativa redução no índice onda E/A do fluxo mitral em ambos os momentos.

Ainda, o estudo SILVHIA (MULLER-BRUNOTTE *et al.*, 2006), que comparou o uso de atenolol com irbesartana, observou que as alterações de parâmetros da função diastólica com o betabloqueador foram mais precoces e bem definidas já com 12 semanas de tratamento.

Não foram realizadas medidas de deformação miocárdica, que, como já discutido, têm se revelado promissoras na avaliação global da função cardíaca. O fato é que, na ocasião da coleta de dados (maio de 2003 a março de 2004), esses recursos ainda não se encontravam testados e nem disponíveis para a avaliação ecocardiográfica.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

1. A terapêutica otimizada para inibição do SRAA determinou resultados significativos na melhora dos padrões Dopplerecardiográficos de disfunção diastólica do VE.
2. A análise pareada entre os grupos na fase II demonstrou piora em poucos padrões de função diastólica no grupo placebo, o que não ocorreu no grupo em uso de carvedilol, sugerindo que o uso do medicamento possa ter exercido efeito protetor ao longo do tempo. Entretanto, não se observaram diferenças com significância estatística, quando a análise transversal entre os grupos carvedilol e placebo foi realizada.
3. Os resultados Dopplerecardiográficos indicativos de melhora da disfunção diastólica e da pressão de enchimento do VE, com a terapêutica otimizada (fase I do tratamento) acompanharam-se de redução significativa nos níveis do BNP, o que não se observou com o emprego do carvedilol.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, A. S., *et al.* Improved accuracy of noninvasive assessment of left ventricular filling pressures by combining BNP serum levels with Doppler echocardiographic indices. In: American Heart Association Scientific Sessions Program, 2003, Orlando. **Circulation**, 2003.
- ANDRADE, ZA. A lesão apical do coração na miocardite crônica chagásica. **O Hospital**, v. 50(6), p. 803-812, 1956.
- APPLETON C P; HATLE L. K. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. **Echocardiography**, v. 9, p. 437-457, 1992.
- APPLETON C P; HATLE L. K; POPP R. L- Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. **J Am Coll Cardiol**, v. 11, p. 757 –768, 1988.
- APPLETON, C. P. ; HATLE, L. K. ; POPP, R. L. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. **J Am Coll Cardiol**, v. 12, p. 426 – 440, 1988.
- APPLETON, C. P; HATLE, L. K; POPP, R. L. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. **J Am Coll Cardiol**, v. 11, p. 757 –768, 1988.
- ARAUJO-JORGE, T. C. Resposta imune inata, inflamatória e de fase aguda na doença de Chagas. Doença de Chagas – Manual de Experimentação Animal, Tânia C Araujo-Joerge e Solange Lisboa de Castro, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, cap. 4. 1: p. 39-47, 2000.
- AROESTY, J. M., *et al.* Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing -induced ischemia. **Circulation**, . . v 71, p. 889-900, 1985.

- AURIGEMMA, G. P.; GAASH, W. H. Diastolic heart failure. **N Engl J Med**, v. 351, p. 1097-1105, 2004.
- BARBOSA, M. M, *et al*: Nterminal proBNP levels in patients with Chagas' disease: A marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. **Eur J Echocardiogr**, v. 8, p. 204–212, 2007.
- BARROS, M. V. L., *et al*. Tissue Doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas' disease. **J Am Soc Echocardiogr**; v. 14, p. 353-359, 2001.
- BARROS, M. V. L., *et al*. Detection of early right ventricular dysfunction in Chagas' disease using Doppler tissue imaging. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 15, p. 1197-1201, 2002.
- BERGSTROM, A., *et al*. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC), **Eur J Heart Fail**, v. 6 (4), p. 453–461, 2004.
- BESTETTI, R. B., *et al*. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: A multivariate stepwise logistic regression study. **Cardiology**, v. 84, p. 261-267, 1994.
- BESTETTI, R. B., MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**; v. 60, p. 187-193, 1997.
- BETTENCOURT, P., *et al*. Prognosis of decompensated heart failure patients with preserved systolic function is predicted by NT-proBNP variations during hospitalization. **Int J Cardiol**, v. 117, p. 75-79, 2007.
- BOGLIOLO, L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (miocardite) chagásica crônica, estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. Parte I. **Arq Bras Cardiol**; v. 29(5), p. 419-424, 1976.

- BOTONI, F. A., *et al.* A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas cardiomyopathy. **Am Heart J**, v. 153, p. 544-e1-544-e8, 2007.
- BRASIL, A. Considerações sobre a evolução da doença de Chagas. **Rev Ass Med Bras**; v. 16, p. 57-64, 1970.
- BRASIL. Datasus (Departamento de Informação e Informática do SUS). SIM – Sistema de Informações de Mortalidade, 1977. <http://www.datasus.gov.br>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Diagnóstico e manejo clínico da forma cardíaca da doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**; v. 38 (supl. 3), p. 15-18, 2005.
- BRILLA C. G., FUNCK R. C., RUPP H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. **Circulation**; v. 102, p. 1388-1393, 2000.
- BRILLA, C. G., *et al.* Aldosterone and myocardial fibrosis in heart failure. **Herz**, v. 25, p. 299–306, 2000.
- BRUN P, *et al.* Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 20, p. 420-432, 1992.
- CÂMARA, E. J. N. Segmental changes in contractility of the left heart ventricle in Chagas' cardiomyopathy with and without ventricular dilatation. **Arq Bras Cardiol**, v. 60, p. 151-155, 1993.
- CAPOMOLLA, S. β -Blockade therapy in chronic heart failure: Diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. **Am Heart J**, v. 139, p. 596-608, April 2000.
- CARRASCO H.A., GUERRERO L., PARADA H. *et al.* Ventricular arrhythmias and left ventricular myocardial function in chronic chagasic patients. **Int J Cardiol**; v. 28, p. 35-41, 1990.
- CARROL, J. D., *et al.* Exercise-induced ischemia: the influence of altered relaxation on early diastolic pressures. **Circulation**, v. 67, p. 521-528, 1983.

- CHAGAS C, VILLELA E. Forma cardíaca da trypanosomiase americana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 14, p. 5-61, 1922.
- CHAGAS, C., VILLELA, E. Forma cardíaca da trypanosomiase americana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 14, p. 5-61, 1922.
- CHEN W., GIBSON D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. **Br Heart J**, v. 42, p. 51- 56, 1979.
- CHEN, J., *et al.* Regional ventricular wall thickening reflects changes in cardiac fiber and sheet structure during contraction: quantification with diffusion tensor MRI. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**,; v. 289, p. 1898–1907, 2005.
- CHOONG, C. Y. Left ventricle: diastolic function - its principles and evaluation. In: WEYMAN, A. E. Principles and Practice of Echocardiography -2nd edition, Malvern: Lea & Febiger, 1994. Cap. 24, p. 721-780.
- COHEN, G. I; *et al.* A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. **J Am Coll Cardiol**, v. 27, p. 1753-1760, 1996.
- COHN J. N., LEVINE T. B., OLIVARI M. T. *et al.* Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. **N Engl J Med**; v. 311, p. 819, 1984.
- COLUCCI, W. S.; BRAUNWALD, E. Pathophysiology of heart failure. In: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P. A textbook of cardiovascular medicine. 6th. ed. Philadelphia: **W. B. Saunders Company**, 2001. Cap. 16, p. 503-533.
- COMBELLAS, I., *et al.* Echocardiographic features of impaired left ventricular diastolic function in Chagas'heart disease. **Br Heart J**, v. 53, p. 298-309, 1985.
- COURA J. R., ABREU L. L., PEREIRA J. B., WILLCOX H. P. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 80, p. 73-80, 1985.

- COURTOIS. M.; LUDBROOK, P. A. Intraventricular pressure transients during relaxation and filling. In: GAASCH, W. H.; LE WINTER, M. M. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994, p. 150- 166.
- DESAY, M. Y., KLEIN, A. L. Assessment of diastolic function by echocardiography. In: The practice of clinical echocardiography. 3th ed. Philadelphia: **Saunders, Elsevier**, 2007. Cap. 11, p.237-261.
- DIAS, E., LARANJA, F. S., NOBREGA, G. Doença de Chagas. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 43, p.495-581, 1945.
- DIAS J. C. P. Avanços e perspectivas na avaliação do paciente chagásico. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 27(supl. II), p. 41-43, 1994.
- DIAS J. C. P. Doença de Chagas. Ambiente, participação e Estado. **Cad Saúde Pública**; (17 supl.), p.165-169, 2001.
- DIAS J. C. P., SILVEIRA A. C., SCHOFIELD C. J. The impact of Chagas' disease control in Latin América: A review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 603-612, 2002.
- DIEZ J., *et al.*, Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. **Circulation**, v. 105, p. 2512–7, 2002.
- DINCER, I., *et al.* Assessment of left ventricular diastolic function with Doppler tissue imaging: effects of preload and place of measurements. **Int J Cardiovasc Imaging**, v. 18, p. 155-160, 2002.
- FIRSTENBERG, M. S., *et al.* Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. **J Appl Physiol**, v. 90, p. 299-307, 2001.
- FLATHER, M. D., *et al.* Randomized trial to determine the effect of Nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), **Eur Heart J** v. 26p. 215–225, 2005.

- FRANÇA, J. L. *et al.* Manual para normalização das publicações técnico-científicas. 4^a edição. Belo Horizonte: Editora UFMG, 2000. 123 p.
- FREITAS, H. F. G., *et al.* Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. **Int J Cardiol**, v. 102, p. 239-247, 2005.
- FRIEDMAN, B. J. *et al.* Assessment of left ventricular diastolic function: comparison of Doppler echocardiography and gated blood pool scintigraphy. **J Am Coll Cardiol**, v. 8, p. 1348-1354, 1986.
- FUCHS, E., *et al.* Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. **Eur J Heart Fail**; v. 6, p. 715-722, 2004.
- GAASH, W. H., BLAUSTEIN, A. S., LEWINTER, M. M. Heart failure and clinical disorders of left ventricular diastolic dysfunction. In: GAASCH, W. H.; LE WINTER, M. M. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia: **Lea & Febiger**, 1994, p-245-258.
- GARCIA, M.J.; THOMAS, J. D.; KLEIN, A.L. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. **J Am Coll Cardiol**, v. 32, p. 865-875, 1998.
- GARCIA, M. J.; *et al.* Color M-Mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. **J Am Coll Cardiol**, v. 35, p. 201-208, 2000.
- GEIC - Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 79: p. 1-30, 2002.
- GIBBONS KROEKER, C. A.; TYBERG, J. V.; BEYAR, R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation: an experimental study in anesthetized dogs. **Circulation**; v. 92, p. 130-141, 1995.
- GIBSON, D. G.; BROWN, D: Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man, using echocardiography. **Br Heart J**, v. 35, p. 1141-1149, 1973.

- GIBSON, D. G.; BROWN, D. G. Measurement of peak rates of left ventricular wall movement in man: comparison of echocardiography with angiography. **Br Heart J**, v. 37, p. 677-683, 1975.
- GREWAL, J., *et al.* BNP and NT-pro BNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. **Eur J Heart Fail**, v. 10, p. 252-259, 2008.
- HAMILTON, W. F., ROMFF, J. H. Movements of the base of the ventricle and the relative constancy of the cardiac volume. **Am J Physiol**, v. 102, p. 559-565, 1930.
- HEIMDAL A., *et al.* Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. **J Am Soc Echocardiogr**; v. 11, p. 1013-1019, 1998.
- HELLE-VALLE, T., *et al.* New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. **Circulation**; v. 112, p. 3149-3156, 2005.
- HUNT, S. A.; GIBBONS, R. J.; ANTMAN, E. M. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. **ACC/AHA Practice Guidelines**, [s. l.], 2001.
- ISAAZ, K., *et al.* Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 6, p. 166-176, 1993.
- JACOBS, L. E.; KOTLER, M. N.; PARRY, W. R. Flow patterns in dilated cardiomyopathy: a pulsed wave and color flow Doppler study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 3, p. 294- 302, 1990.
- JURKEVICIUS, R.; SAKALYTE, G.; KAVOLIUNIENA, A. Effects of beta blockers on left ventricular diastolic function: the importance of optimal heart rate reduction. **Acta Cardiol**, v. 62, n. 3, p. 269-274, Jun. 2007.
- KASNER, M.; *et al.* Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction – A comparative Doppler-Conductance catheterization study. **Circulation**, v. 116, p. 637-647, August 2007.

- KHOURI, S. J., *et al.* A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 17, p. 290-297, 2004.
- KITABATAKE A.; *et al.* Transmitral flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease: a study by pulsed Doppler technique. **Jpn Circ J**, v. 46, p. 92-102, 1982.
- KITZMAN, D. W., *et al.* Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. **J Am Coll Cardiol**, v. 17, p. 1065-1072, 1991.
- KLEIN, A. L.; *et al.* Serial Doppler Echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. **J Am Coll Cardiol**, v. 16, p. 1135-1141, 1990.
- KUMAR, A., *et al.* Diastolic heart failure in the elderly and the potential role of aldosterone antagonists. **Drugs Aging**; v. 23, p. 299 –308, 2006.
- LAMOURIER, E. M., *et al.* Aneurismectomia como tratamento de taquiarritmias refratárias em pacientes portadores de aneurisma ventricular de etiologia chagásica. **Arq Bras Cardiol**; v. 28, p. 549-555, 1975.
- LANDINI, D. Doença de Chagas. **Rev Incor**, v. 39, p. 16-28, 1998.
- LANGELAND, S., *et al.* Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. **Circulation**; v. 112, p. 2157-2162, 2005.
- LARANJA, F.S. Evolução dos conhecimentos sobre a cardiopatia da doença de Chagas. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 47, p. 605-669, 1949.
- LARANJA, F.S., *et al.* Chagas' disease: A clinical epidemiologic and pathologic study. **Circulation**; v. 14, p. 1035-1060, 1956.
- LESTER, S.J., *et al.* Unlocking the Mysteries of Diastolic Function: Deciphering the Rosetta Stone 10 Years Later. **J Am Coll Cardio**, v. 19, p. 679–689, 2008.

- LOPES, E. R., *et al.* Anatomia patológica de chagásicos assintomáticos falecidos de modo violento. **Mem Inst Oswaldo Cruz**; v. 76, p. 189-197, 1981.
- LUBIEN, E.; *et al.* Utility of b-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. **Circulation**, v. 105, p. 595-601, 2002.
- LYONS, A. S.; KEINER, M. The seventeenth century: Circulation of the blood. In: LYONS, A. S.; PETRUCELLI II, R. J. *Medicine: An illustrated History*. New York: Harry N. Abrams, **Inc., Publishers**; 1987. p. 432-437.
- MADY C, CARDOSO R. H. A., BARRETO A. C. P. *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**; v. 90, p. 3098-3102, 1994.
- MAEDA, K., *et al.* Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction **Am Heart J**, v. 135, p. 825-832, 1998.
- MAISEL, A. S., *et al.* Utility of B- natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. **Am Heart J**, v. 141, p. 367-374, 2001.
- MAK, G. S., *et al.*: Utility of bnatriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. **Am Heart J**, v. 148, p. 895–902, 2004.
- MANCINI, D. M., *et al.* Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. **Circulation**, v. 86, p. 909-918, 1992.
- MARANTZ PR, TOBIN JM, *et al.* The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. **Circulation**; v. 77, p. 607-612, 1988.
- MARIN-NETO JA, ANDRADE ZA. Por que é usualmente predominante a insuficiência cardíaca direita na doença de Chagas? **Arq Bras Cardiol**, v. 57, p. 181-183, 1991.

- MARIN-NETO, J. A; SIMÕES, M. V; SARABANDA, A. V. L. Cardiopatia Chagásica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 72, n. 3: p. 247-263, 1999.
- MARTÍNEZ FILHO, O. R. Left ventricular diastolic function in patients with Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 47, p. 31-36, 1986
- MARTOS R, BAUGH J, LEDWIDGE M, *et al.* Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. **Circulation**; v. 115, p. 888 –895, 2007.
- MASSIE, B.; *et al.* Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. **Circulation**, v. 76, p. 1009-1019, 1987.
- MASSIE, B; *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **N Engl J Med**, v. 359(23),p. 2456-67, October 4, 2008.
- MASSON, S., *et al.*, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, improves diastolic function in aged rats with small to moderate myocardial infarction, **J Card Fail** v. 10, p. 433–441, 2004.
- MATTLEMAN, P. R. *et al.* Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular fraction determined by radionuclide ventriculography. **J Am Coll Cardiol**, New York, v. 7: p. 417-420, 1993.
- MIGLIORE, R. A.; *et al.* Diastolic function in Chagas disease. **Medicina** (B Aires), v. 50, p. 537-542, 1990.
- MOTTRAM, M. P.; MARWICK. T. H. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. **Heart**, v. 91, p. 681-695, 2005.
- NAGUEH, S. F., *et al.* Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. **Circulation**, v. 98, p. 1644-1650, 1998.
- NAGUEH, S. F., *et al.* Doppler Estimation of Left Ventricular Filling Pressures in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circulation**, v. 99, p. 254-261, 1999.

- NAGUEH, S. F., *et al.* Hemodynamic determinants of mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. **J Am Coll Cardiol**, v. 37, p. 278-285, 2001.
- NAGUEH, S. F., *et al.* Haemodynamic insights into the effects of ischaemia and cycle length on tissue Doppler-derived mitral annulus diastolic velocities. **Clin Sci (Lond)**, v. 106, p. 147-154, 2004.
- NAGUEH, S. F., *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 22, n. 2, p. 107-133, 2009.
- NIELSEN, P. M., *et al.* Mathematical model of geometry and fibrous structure of the heart. **Am J Physiol**, v. 260, p. 1365–1378, 1991.
- NISHIMURA, R. A.; HOUSMANS P. R.; HATLE, L. K.; TAJIK, A. J. - Assessment of Diastolic Function of the Heart: Background and current Applications of Doppler Echocardiography 1989. Part I. Physiologic and Pathophysiologic Features. **Mayo Clin Proc**, v. 64, p. 71-81, 1989.
- NISHIMURA, R. A., TAJIK, A. J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. **J Am Coll Cardiol**, v. 30, p. 8-18, 1997.
- NOTOMI, Y., *et al.* Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. **J Am Coll Cardiol**, v. 45, p. 2034-2041, 2005.
- NUNES, M. C. P. Análise morfofuncional da miocardiopatia dilatada de etiologia chagásica através dos estudos ecocardiográficos transtorácico e transesofágico. Dissertação [Mestrado], Belo Horizonte, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2001; 144p.
- NUNES, M. C. P. Estudo de marcadores prognósticos clínicos e Doppler ecocardiográficos em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica. Tese [Doutorado], Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2003; 137p.
- NUNES, M. C. P., BARBOSA M. M. , ROCHA M. O. C. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic

- and transesophageal echocardiographic study. **J Am Soc Echocardiogr**; v. 18, p. 761-767, 2005.
- NUNES, M. C. P.; *et al.* Função do átrio esquerdo na miocardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, n. 6, p. 452-456, 2005.
 - OLIVEIRA, B. M. R. análise comparativa da função diastólica do ventrículo esquerdo na cardiopatia chagásica crônica dilatada por diferentes métodos da ecocardiografia transtorácica com Doppler e dosagem do peptídeo natriurético cerebral. Dissertação [Mestrado], Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2005; 141p.
 - OLIVEIRA, B. M. R., *et al.* Correlation between BNP Levels and Doppler Echocardiographic Parameters of Left Ventricle Filling Pressure in Patients with Chagasic Cardiomyopathy **Echocardiography**, v. 26(5), p:521-527, 2009.
 - OMMEN, S. R.; *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. **Circulation**, v. 102, p. 1788-1794, 2000.
 - OPIE, L. H. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. IN: BRAUNWALD, E.; ZIPES, D. P.; LIBBY, P. A textbook of cardiovascular medicine. 6th. ed. Philadelphia: **W. B. Saunders Company**, 2001. Cap. 14, p. 443-478.
 - PARK, T. H., *et al.* Impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 290, p. 724-731, 2006.
 - PASIPULARIDES, A.; *et al.* Myocardial relaxation and passive diastolic properties in man. **Circulation**, v. 74, p. 991-1001, 1986.
 - PENG H., *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a new mechanism of action. **Circulation**; v. 112, p. 2436–2445, 2005.

- PISLARU, C. *et al.* Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. **Circulation**, v. 109, p. 2905-2910, 2004.
- PITT, B., *et al.* For the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) investigators, **N Engl J Med** v. 341, p. 709–717, 1999.
- PITT, B., *et al.* Effects of Eplerenone, Enalapril and Eplerenone/Enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. The 4E-left ventricular hypertrophy study, **Circulation** v. 108, p. 1831–1838, 2003.
- POULSEN, S. H. ; JENSEN, S. E. ; EGSTRUP, K. Effects of long-term adrenergic beta-blockade on left ventricular filling in patients with acute myocardial infarction. **Am Heart J**, v. 138, p. 710-720, 1999.
- PS Power and Sample Size Calculations. Disponível em: [http://www. mc. vanderbilt. edu/ prevmed/ps. htm](http://www.mc.vanderbilt.edu/prevmed/ps.htm); Acesso em 28/01/2004.
- PUIGBÓ J. J. Chagas' heart disease. Clinical aspects. **Cardiologia**; v. 52,p. 91-96,1968.
- RADEMAKERS, F. E., *et al.* Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. **Circulation**; v. 85, p. 1572-1581, 1992.
- RASO, P., *et al.* Anatomia patológica da cardiopatia crônica. In: CANÇADO, J. R., CHUSTER, M. (ed) *Cardiopatia Chagásica*, Belo Horizonte, **Fundação Carlos Chagas** 1985, p. 41-53.
- RASSI Jr A, RASSI A, LITTLE WC. Chagas' Heart Disease. **Clin Cardiol**; v. 23, p. 883-889, 2000.
- RASSI Jr A, RASSI SG, RASSI A. Morte súbita na doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**; v. 76, p. 75-85, 2001.
- RASSI JR., A. *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, Boston, v. 355, n. 8: p. 799-808, 2006.

- RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Rev Soc Bras Méd Trop**, Brasília, v. 31, n. 3: p. 301-314, 1998.
- RIBEIRO, A. L., *et al.* Brain natriuretic peptide and left ventricular dysfunction in Chagas' disease. **Lancet**, v. 10, p. 461-462, 2002.
- RIVAS-GOTZ, C., *et al.* Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. **Am J Cardiol**, v. 91, p. 780-784, 2003.
- ROCHA, M. O. C.; RIBEIRO, A. L. P.; TEIXEIRA, M. M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci, Basel**, v. 1; n. 8: p. 44-54, Jan. 2003.
- ROCKEY R., *et al.* Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. **Circulation**, v. 71, p. 543-550, 1985.
- ROSSVOLL, O.; HATLE, L. K. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. **J Am Coll Cardiol**, v. 21, p. 1687-1696, 1993. .
- ROVNER, A., *et al.* Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 19, p. 872-879, 2006.
- SENGUPTA, P. P., Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. **J Appl Physiol**; v. 99, p. 1104 –1111, 2005.
- SHAMMAS, R. L. *et al.* Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: What we know, and what we don't know! **Int J Cardiol**, v. 128, p. 1-4, 2008.
- SIMÕES M.V., ALMEIDA FILHO O.C., PAZIN FILHO A.; *et al.* Insuficiência cardíaca na doença de Chagas. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**; v. 1, p. 50-64, 2000.

- SMITH, G. L., *et al.* Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline, **J Am Coll Cardiol**, v. 41, p. 1510–1518, 2003.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 82, supl 4, p. 1-40, 2004.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso Brasileiro sobre Diabetes – 2002. Disponível em: **www.diabetes.org.br/educação/docs/Consenso_atual_2002.pdf** Acesso em: 03/09/2005.
- SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. **N Eng J Med**, Boston, v. 327;n. 10: p. 685-91, 1992.
- STEEN, T.; STEEN, S. Filling of a model left ventricle studied by colour M mode Doppler. **Cardiovasc Res**, v. 28, p. 1821- 1827, 1994.
- TAFURI, W. L. Patogênese. In: CANÇADO, J. R., CHUSTER, M. (ed.) *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte: **Fundação Carlos Chagas**, 1985; p. 1-9.
- TAKATSUJI, H. *et al.* A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by Color M-Mode echocardiography. **J Am Coll Cardiol**, v. 27, p. 365-371, 1996.
- TSANG, T. S. *et al.* Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. **Am J Cardiol**, v. 90, p. 1284-1289, 2002.
- TSANG, T. S., *et al.* Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. **Am J Cardiol**, v. 97, p. 916 –920, 2006.
- URHEIM, S., *et al.* Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. **Circulation**, v. 102, p. 1158-1164, 2000.

- VAN HEEREBEEK L, BORBELY A, NIESSEN HW, *et al.* Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. **Circulation**; v. 113, p. 1966–1973, 2006.
- VASAN, R. S. ; BENJAMIN, E. J. ; LEVY, D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. **J Am Coll Cardiol**, v. 26, p. 1565-1574, 1995
- VASAN, R. S., *et al.* Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. **J Am Coll Cardiol**, v. 33, p. 1948–1955, 1999.
- VASAN, R. S., LEVY, D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. **Circulation**, v. 101, p. 2118-2121, 2000. .
- WEBER KT. Aldosterone in heart failure. **N Engl J Med**; v. 245, p. 1689-1697, 2001.
- WEISFELDT, M. L., *et al.* Evidence of incomplete left ventricular relaxation in the dog. **J Clin Invest**, v. 62, p. 1296, 1978.
- WEISS, J. L.; FREDERIKSEN J. W.; WEISFELT, M. L. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. **J Clin Invest**, v. 58, p. 751-760, 1976.
- WHO Expert Committee on the Control of Chagas’ disease. World Health Organization. Control of Chagas’ disease: Second Report of the WHO Expert Committee, Geneva, **World Health Organization** 2002; 109p.
- YU, C. M., *et al.* Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. **Eur Heart J**, v. 17, p. 1694-1702, 1996.
- YUSUF, S., *et al.* Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. **Lancet**, v. 362, p. 777–781, 2003.
- ZANNAD F., *et al.* Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with

congestive heart failure: insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), **Circulation**, v. 102, p. 2700–2706, 2000.

- ZILLE, M. R.; BRUTSAERT, D. L. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. II. Causal mechanisms and treatment. **Circulation**, v. 105, p. 1503-1508, 2002.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo I: Termo de Consentimento para Participação em Estudo de Pesquisa Clínica.

TÍTULO: Avaliação da função hemodinâmica, das respostas neuro-humorais e inflamatórias em pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada, sob tratamento clínico otimizado com e sem bloqueio beta-adrenérgico com Carvedilol. (Conforme já explicitado trata-se do mesmo TCLE dos projetos do Prof. Fernando Antônio Botoni e do meu)

INTRODUÇÃO: Antes de aceitar para participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções deste estudo.

OBJETIVO: Avaliar o funcionamento do coração, as respostas hormonais e inflamatórias em pacientes chagásicos com cardiopatia dilatada, ou seja, coração crescido, sob tratamento clínico otimizado ou acrescido de beta bloqueador (Carvedilol).

RESUMO: A doença de Chagas leva ao acometimento do coração e está entre as principais causas de problemas cardíacos em nosso meio, com profundas conseqüências médicas, sociais e trabalhistas. Como ocorre o problema cardíaco ainda não é completamente entendido, havendo a necessidade de novos estudos para melhor esclarecimento. O coração crescido, com diminuição da força para impulsionar o sangue para frente, leva à diminuição da velocidade de deslocamento do sangue que transporta oxigênio e alimento para os órgãos e células.

O objetivo desta pesquisa é estudar o efeito de alguns remédios (enalapril, carvedilol, espironolactona, digoxina) que podem aumentar e melhorar a capacidade de funcionamento do coração em pacientes chagásicos.

PROCEDIMENTO: A sua participação nesta pesquisa necessita que você compareça ao Ambulatório de doença de Chagas para consulta, exame médico e retirada de sangue na veia do braço, sempre que for solicitado. Além disso, deverá tomar todos os remédios conforme orientação do seu médico. Na segunda fase da pesquisa, você poderá, por sorteio, estar tomando uma medicação conhecida como placebo, que não lhe fará mal, mas vai ajudar na avaliação dos efeitos do medicamento verdadeiro. Após a conclusão da pesquisa, dependendo do resultado final, se favoráveis todos passarão a tomar o remédio todos os dias. Após a conclusão da pesquisa, dependendo do resultado final, se favorável, todos passarão a tomar o remédio todos os dias. Além disso, você deverá comparecer ao Hospital das Clínicas, para fazer ecocardiograma, exame bem conhecido e sem risco à sua saúde e que será feito por cardiologistas treinados em ambiente equipado com todos os aparelhos de segurança. Deverá também comparecer ao Serviço de Radiologia, para realização de radiografia simples do tórax em duas posições e ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas para colher sangue da veia do braço para exames de rotina como glicose, função dos rins, do fígado, da tireóide, além das dosagens de norepinefrina, BNP, citocinas e quimiocinas. Nesse mesmo material (o sangue retirado), faremos exame das características dos receptores da adrenalina em seu material genético, caso você concorde. Se você concordar, esse material será guardado para estudos futuros (quando poderemos avaliar novos genes do sistema imune que forem sendo descobertos). Além disso, avaliaremos o funcionamento das células (função endotelial) que fazem o revestimento das suas artérias e veias, através de um ultra-som da artéria radial que fica em seu pulso, após procedimento como medir pressão arterial. Todos os resultados serão guardados e analisados com objetivos éticos e científicos.

DESCONFORTOS: O exame ecocardiográfico causa muito pouco desconforto além do deslocamento até o local onde será realizado. A coleta do sangue será feita por punção de veia do braço com material descartável, realizado por pessoas treinadas no procedimento, oferecendo apenas o desconforto da fincada da agulha, podendo, no entanto, ocasionar pequeno hematoma local e um pouco de dor. O estudo radiológico é de baixo risco, com baixa exposição à radiação, estando contra-indicado na gravidez. Além disso, todos os remédios utilizados já são bem conhecidos, inclusive o carvedilol, sendo infrequente a ocorrência de efeitos colaterais de importância. Mesmo assim, consultas clínicas serão feitas de rotina, e freqüentemente, para diminuir esta possibilidade.

BENEFÍCIOS: A sua participação poderá contribuir para o conhecimento do tratamento da doença de Chagas no coração, podendo melhorar o tratamento desta enfermidade.

CONFIDENCIALIDADE: Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde for permitido por lei. Entretanto, o pesquisador, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros ao orientador da pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: A sua participação é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento durante o estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito. Você poderá interromper sua participação a qualquer momento que desejar ou necessitar, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM O PESQUISADOR: Poderá ser feito pelos telefones relacionados abaixo e deverá ser praticado para quaisquer dúvidas ou necessidades relacionadas ao estudo.

Residência: (0xx)31 3 441 62 11 Celular: 031 9984 26 74

Comitê de Ética em pesquisa da UFMG (0xx) 31 3248 9364) Ou pessoalmente nos Ambulatório de Referência em Doença de Chagas às terças e sextas feiras pela manhã. Além disso, caso você tenha alguma dúvida sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá procurar pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

CONSENTIMENTO: Li e entendi as informações anteriores, além disso, tive oportunidade de fazer perguntas objetivando esclarecer todas as minhas dúvidas que foram respondidas com toda clareza. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida do contrário.

Belo Horizonte, ----- de ----- de -----.

Assinatura do paciente ou responsável: -----

Assinatura da 1ª testemunha: -----

Assinatura da 2ª testemunha: -----

Assinatura do pesquisador: -----