



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical

**AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO
CORONARIANO NA FORMA INDETERMINADA DA
DOENÇA DE CHAGAS**

DANIEL ROCHA RABELO

Belo Horizonte – MG

2012

DANIEL ROCHA RABELO

AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO CORONARIANO NA FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS

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

Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.

Orientadora: Prof^ª. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Coorientadores: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha.

Prof. Márcio Vinícius Lins
Barros

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina – UFMG

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Profª. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Ricardo de Menezes Macedo

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

**Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

**Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical**

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Profa. Mariângela Carneiro

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Paula Souza Lage Carvalho - representante discente

A Deus, pela eterna presença e oportunidade da vida!

Aos meus pais e minhas irmãs,
pelo apoio e incentivo em todos os momentos,
transmitindo alegria, força, dando exemplos,
fazendo com que eu tivesse sempre vontade de lutar.

AGRADECIMENTOS

Não é apenas o fim de uma caminhada, é a conquista e a concretização de um grande sonho, um marco importante na minha vida, o qual jamais conseguiria sozinho. Agradeço mais uma vez a Deus, meus pais, meus avós e minhas irmãs pela paciência e apoio.

Seria impossível citar cada nome das pessoas que fizeram parte da minha história, espero que com essa singela mensagem todos aqueles que foram essenciais na minha jornada recebam os meus sinceros agradecimentos.

À Prof. Maria do Carmo Pereira Nunes, pela bondade infinita, dedicação e disposição. Muito mais que orientadora, aprendi a ecocardiografia, entusiasmei com a investigação clínica e espero levar um pouquinho do mais importante que é a pessoa generosa, otimista e extremamente competente.

Carminha, palavras jamais conseguirão descrever a real gratidão que sinto por tudo que me proporcionou!

Ao Prof. Márcio Vinícius Lins Barros, por acreditar que eu merecia tantas oportunidades, pelo seu talento profissional, pela capacidade de raciocínio e criatividade. Por me ensinar a ecocardiografia e ecografia vascular que me tornam plenamente feliz no meu dia a dia de trabalho. Seu interesse na investigação clínica foi o combustível nessa caminhada e agradeço todos os dias conhecê-lo e pela oportunidade de aprendizado conferida à mim. Muito obrigado Márcio!!!

Ao Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, que me comoveu pelo comprometimento com o ensino, com a pesquisa científica e pelo amor à academia. Agradeço pela oportunidade de fazer parte do Programa de Pós-Graduação e por acreditar que eu merecia essa oportunidade. Agradeço também a intensa contribuição nas aulas de prática docente, na oportunidade de acompanhá-lo no atendimento aos pacientes e perceber a gigantesca bondade e carinho com os mesmos, além da grande competência técnica que dificilmente verei novamente na vida.

Ao meu amigo, professor, co-orientador e exemplo de vida Manoel Otávio, meu muito obrigado.

A acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Paula Athayde, pelo valioso auxílio na execução das tarefas.

A todos do Ambulatório de Referência em doença de Chagas, pelo apoio, dedicação e pelo cuidado com nossos pacientes.

Ao Hospital Ensino Faculdade Atenas por acreditar, pelo suporte e valiosa força.

Aos portadores de doença de Chagas, participantes ou não desta pesquisa, por acreditarem que podemos, de alguma forma, mudar a sua história e a de outros que virão.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e
persistência em se chegar a um objetivo.
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e
vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar.

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas constitui importante causa de insuficiência cardíaca no Brasil, com grande impacto sócio-econômico. A maioria dos indivíduos infectados encontra-se na forma indeterminada, com potencial desenvolvimento para cardiopatia. Estudos demonstraram a existência de alterações na microcirculação coronariana na doença de Chagas, as quais contituem um dos mecanismos implicados na gênese da cardiopatia. A reserva de fluxo coronariano (RFC), que expressa a função vasomotora coronariana, está relacionada com a microcirculação, função autonômica e endotelial. A detecção precoce de alterações da microcirculação permite identificar subgrupos de pacientes assintomáticos na forma indeterminada que, possivelmente, apresentam risco de evolução para cardiopatia. **Objetivos:** O propósito desse estudo foi avaliar a reserva de fluxo coronariano em pacientes com doença de Chagas na forma indeterminada, comparando-se a um grupo controle saudável. Além disso, objetivou-se estabelecer os principais determinantes das alterações na RFC no contexto da doença de Chagas. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, transversal, realizado entre março de 2010 e setembro de 2012, onde foram incluídos 64 pacientes, com idade média de $49,9 \pm 11,5$ anos, 37% homens. Os pacientes elegíveis para o estudo deveriam ter duas sorologias positivas para *T. cruzi*, assintomáticos e sem alterações ao exame clínico cardiovascular, eletrocardiograma, radiografia de tórax, enema opaco e esofagograma, classificados como forma crônica indeterminada. Selecionou-se um grupo controle de 28 indivíduos saudáveis, com idade e sexo semelhantes aos casos para comparação de todas as variáveis. Os pacientes foram submetidos ao exame clínico minucioso e após documentação de todos os exames complementares (realizados no máximo três meses antes da consulta), foram encaminhados para o ecocardiograma transtorácico de estresse farmacológico com dipiridamol. A RFC foi obtida através do Doppler pulsado, medindo-se o pico do fluxo diastólico basal e após a infusão de dipiridamol ($0,84\text{mg/Kg}$ em seis minutos) no segmento distal da artéria coronária descendente anterior. Foram sorteados aleatoriamente 15 indivíduos da amostra para se aferir a variabilidade intra e interobservador da RFC. **Resultados:** Os pacientes foram semelhantes aos controles no que diz respeito à superfície corpórea, pressão arterial, frequência cardíaca (FC) basal e média ao Holter de 24 horas. A FC máxima e a FC no primeiro minuto de recuperação ao teste ergométrico foi maior nos casos em relação aos controles, sem diferença no VO_2 máximo e no tempo de exercício. As variáveis ecocardiográficas, como dimensões das câmaras cardíacas, função sistólica e diastólica não foram diferentes entre os casos e controles. A RFC foi significamente menor nos pacientes com doença de Chagas comparando-se ao grupo controle ($1,9 \pm 0,4$ vs. $2,6 \pm 0,5$; $p < 0,001$). Vários fatores correlacionaram com a RFC na análise univariada, incluindo idade, variáveis ecocardiográficas de função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, função sistólica do ventrículo direito, FC de recuperação no 1º minuto e a redução absoluta da FC no 1º minuto de recuperação do teste ergométrico. Na análise multivariada, a idade e a sorologia positiva para doença de Chagas foram fatores independentes associados com a RFC. **Conclusões:** O estudo demonstrou que a reserva de fluxo coronariano está comprometida nos pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas, quando comparados a um grupo de indivíduos saudáveis, com idade e sexo semelhantes aos casos. A idade e sorologia positiva para doença de Chagas foram fatores independentes associados a alterações na RFC.

Palavras-chaves: Reserva de fluxo coronariano; ecocardiograma sob estresse farmacológico com dipiridamol; Doença de Chagas, frequência cardíaca de recuperação.

ABSTRACT

Introduction: Chagas disease is an important cause of heart failure in Brazil, with high socio-economic impact. Most infected individuals are in the indeterminate form, with the potential for developing heart disease. Previous studies have shown that there are changes in coronary microcirculation in Chagas disease, which is a mechanism involved in the genesis of heart disease. The coronary flow reserve (CFR), which expresses the coronary vasomotor function, is related to the microcirculation, endothelial and autonomic function. Early detection of microcirculatory changes can identify subgroups of asymptomatic patients in the indeterminate who are at risk of progression to heart disease. **Objectives:** The purpose of this study was to evaluate the coronary flow reserve in patients with Chagas disease in the indeterminate form, compared to a healthy control group. Additionally, we aimed to establish the main determinants of changes in the CFR in Chagas disease. **Methods:** This is an observational study, conducted between March 2010 and September 2012, which included 64 patients with a mean age of 49.9 ± 11.5 years, 37% men. Patients eligible for the study should have two positive tests for *T. cruzi*, asymptomatic and without changes in cardiovascular clinical examination, electrocardiogram, chest X-ray, barium enema and esophagram, classified as indeterminate form. A control group of 28 healthy subjects with similar age and gender of cases were selected for comparison of all variables. Patients underwent clinical examination and after documentation of all exams (performed at most 3 months before the clinical evaluation), were referred for transthoracic stress echocardiography with dipyridamole. The RFC was obtained by pulsed Doppler, measuring the peak diastolic flow baseline and after dipyridamole infusion (0.84 mg / kg in 6 minutes) in the distal left anterior descending coronary artery. A random sample of 15 individuals was selected to test the interobserver and intraobserver variability of FRC. **Results:** The patients were similar to controls in relation to body surface area, blood pressure, basal heart rate (HR) and the mean HR in 24-hour Holter. The maximum HR and the HR in the first minute of recovery in exercise testing was higher in cases than in controls, with no difference in VO_2 peak and exercise time. Echocardiographic parameters including heart chamber dimensions, systolic and diastolic function were not different between cases and controls. The RFC was significantly lower in patients with Chagas disease compared to the control group (1.9 ± 0.4 vs. 2.6 ± 0.5 , $p < 0.001$). Several factors correlated with CFR in the univariate analysis, including age, echocardiographic variables of left ventricular systolic and diastolic function, right ventricular systolic function, HR in the 1^o minute of recovery in exercise test and the absolute reduction of HR in the 1^o minute of recovery. In multivariate analysis, age and positive serology for Chagas disease were independent factors associated with the RFC. **Conclusions:** The study demonstrated that coronary flow reserve is impaired in patients in the indeterminate form of Chagas disease when compared to a group of healthy subjects with similar age and sex to the cases. The age and positive serology for Chagas disease were independent factors associated with changes in the RFC.

Keywords

Coronary flow-reserve; transthoracic dipyridamole stress echocardiography; Chagas disease; heart rate recovery.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A'	Velocidade diastólica final
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ASE	<i>American Society of Echocardiography</i>
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Coefficiente de variação
d	Distância
DIP	Doença Infecciosa e Parasitária
E'	Velocidade diastólica inicial
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
<i>Et al.</i>	<i>Et alia</i> (expressão em latim para “e outros/as”)
Fig.	Figura
FC	Frequência cardíaca
HC	Hospital das Clínicas
IC	Intervalo de confiança
kg	Quilograma
MG	Minas Gerais
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ms	Milissegundos
OMS	Organização mundial de saúde
RFC	Reserva de fluxo coronariano
S'	Velocidade sistólica máxima
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VAo	Valva aórtica
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Característica geral dos pacientes	40
TABELA 2 - Parâmetros ecocardiográficos	41
TABELA 3 - Teste ergométrico e Holter de 24 horas	42
TABELA 4 - Reserva de fluxo coronariano	43
TABELA 5 - Análise univariada dos fatores correlacionados com a reserva de fluxo	45

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E GRÁFICOS

Figuras

FIGURA 1 - Aparelhos de ecocardiograma utilizados no estudo	28
FIGURA 2 - Ecocardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo à cores demonstrando a artéria coronária descendente anterior	29
FIGURA 3 - Ecocardiograma transtorácico. Doppler pulsado colocado no segmento distal da artéria coronariana descendente anterior demonstrando o fluxo basal ...	29
FIGURA 4 - Ecocardiograma transtorácico. Doppler pulsado colocado no segmento distal da artéria coronariana descendente anterior demonstrando o fluxo após a utilização de dipiridamol	30

Figuras do artigo

FIGURA 01 - Demonstração do fluxo coronariano com o mapeamento de fluxo à cores e Doppler pulsado	38
FIGURA 02 - Medida da variabilidade inter e intraobservador	44
FIGURA 03 - Comparação da reserva de fluxo coronariano entre os grupos	45

Gráficos

GRÁFICO 1 - Número de hospitalizações anuais por doença de Chagas no Brasil	20
GRÁFICO 2 - Taxa de mortalidade anual devido a doença de Chagas no Brasil	20

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Doença de Chagas.....	18
2.1.1 Epidemiologia da doença de Chagas.....	18
2.1.2 Forma indeterminada / doença de Chagas sem cardiopatia aparente.....	21
2.1.3 Fisiopatologia da doença de Chagas e sua evolução	23
2.1.4 Ecocardiograma convencional na forma indeterminada.....	25
2.1.5 Reserva de fluxo coronariano	27
3 HIPÓTESES E OBJETIVOS	30
3.1 Justificativa do estudo	30
3.2 Objetivos geral	31
3.3 Objetivos específicos	31
4 ARTIGO	32
Abstract	33
Indroduction	35
Methods	35
Study population	35
24-hour Holter and Exercise Testing	36
Echocardiographic evaluation	37
Coronary flow reserve	37
Statistical analyses	39
Results	40
General characteristics of the study population	40
Exercise test and Holter 24 h	41
Echocardiogram evaluation	42
Intraobserver and interobserver variability	43
Determinants factors of coronary flow reserve	44
Discussion	46
Clinical implications	48
Study limitations	48
Conclusion	48
References	49

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
5.1 Considerações gerais	54
5.2 Experiências pessoais	54
5.3 Perspectivas futuras	55
REFERÊNCIAS	56
ANEXOS	67
Anexo 01 - Protocolo	68
Anexo 02 - Parecer ético UFMG	72
Anexo 03 - Parecer ético - HEFA	73
Anexo 04 - Declaração institucional - HEFA	74
Anexo 05 - Termo de consentimento livre e esclarecido UFMG	75
Anexo 06 - Termo de consentimento livre e esclarecido - HEFA	78

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas constitui importante causa de insuficiência cardíaca no Brasil, com grande impacto sócio-econômico. Apesar do relativo controle de sua transmissão atual, representa ainda um grave problema de saúde pública devido ao contingente de infectados com potencial desenvolvimento para formas graves (DIAS et al., 2002; ROCHA et al., 2009). Estima-se que 5 milhões de pessoas estejam infectadas no Brasil e 12 milhões na América Latina (OMS/MS 2005). Observa-se, também, casos isolados transmissão oral. A Organização Pan-Americana de Saúde estima que 109 milhões de pessoas estão em risco de infecção (OPS 2006). Além de áreas endêmicas, a doença de Chagas é um problema emergente de saúde pública no mundo devido aos fluxos migratórios nas últimas décadas (GUERRI-GUTTENBERG et al., 2008; BERN et al., 2009; GASCON et al., 2010).

A doença de Chagas caracteriza-se por duas fases clínicas distintas, aguda e crônica, distribuídas em período de tempo que varia em até 30 anos para sua completa apresentação clínica. O período de incubação é de 4 a 10 dias, podendo-se estender por até quatro meses. A fase aguda é geralmente assintomática ou com sintomas inespecíficos, caracterizada por intenso parasitismo com invasão do protozoário em vários órgãos e tecidos. Na fase crônica, podem-se observar duas formas de expressão clínica: a forma indeterminada e as formas determinadas.. A primeira representa cerca de 70% dos casos nas áreas endêmicas, as formas determinadas manifestam-se predominantemente por lesão orgânica nos aparelhos digestivo e/ou cardíaco (ROCHA *et al.*, 2003). A forma indeterminada da doença apresenta excelente prognóstico (RIBEIRO AL, ROCHA MOC, 1998), mas supõe-se que 2-3% dos pacientes evoluem anualmente para formas clínicas aparentes da doença (ROCHA et al., 2009), não sendo ainda possível precisar quais pacientes terão maior chance de evolução clínica adversa.

A etiopatogenia do comprometimento miocárdico é multifatorial e complexa com participação da resposta imunológica montada pelo hospedeiro, alterações dos fenômenos inflamatórios, da microcirculação, sistema nervoso autônomo, sendo considerado fator determinante da patogenia a presença do elemento parasitário.. A cardiopatia chagásica crônica é a manifestação mais grave da doença, constituindo importante causa de insuficiência cardíaca no Brasil (MARIN-NETO, 1999; RIBEIRO et al., 2012). Cerca de 30 a 40% dos indivíduos infectados apresentarão, durante sua vida, algum grau de comprometimento cardíaco (MADY et al., 1994; RIBEIRO et al., 2012). A miocardiopatia chagásica apresenta curso clínico variável, com pior prognóstico em relação às outras miocardiopatias.

Alguns estudos têm mostrado disfunção microvascular na doença de Chagas (ROSSI MA 1990; MENGEL et al., 1992; BESTETTI et al., 2003), embora tenham sido utilizados métodos com elevado custo e pouco disponíveis.

O fluxo coronariano normal pode aumentar aproximadamente quatro a seis vezes, dependendo da demanda de oxigênio do miocárdio. Esse efeito acontece mediante a vasodilatação no leito arterial, com conseqüente redução da resistência vascular e aumento do fluxo sanguíneo (RIGO, 2005).

A reserva de fluxo coronariano, um importante mecanismo compensador da função vasomotora do coração, fornece dados relacionados à microcirculação coronariana, função autonômica e endotelial. Define-se a RFC como a razão entre o fluxo sanguíneo máximo (estimulado) e o fluxo basal das artérias coronarianas. O fluxo na coronária pode ser mensurado através do Doppler intracoronariano ou tomografia com emissão de pósitrons.

Recentemente, com aparelhos de ecocardiograma cada vez melhores, com monitores de alta definição, harmônica e sondas de alta frequência, a reserva de fluxo coronariano pode ser acuradamente medida. Como o ecocardiograma constitui uma técnica não invasiva, disponível na prática clínica, tornou-se uma importante ferramenta para estudar o fluxo coronariano, capaz de identificar alterações subclínicas de disfunção da microcirculação coronariana.

A identificação de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas com provável risco de evolução para cardiopatia é fundamental para adequada abordagem terapêutica. A mensuração do fluxo de reserva coronariana permite analisar a função vasomotora das coronárias, com possibilidade de detectar precocemente alterações que podem interferir na evolução da doença de Chagas. Este estudo se propõe a analisar a reserva de fluxo coronariano nos pacientes com doença de Chagas na forma crônica indeterminada e identificar os principais fatores associados às alterações do fluxo coronariano.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas

2.1.1 Epidemiologia da doença de Chagas

Mesmo com a expressiva redução de sua transmissão e hospitalizações desde os anos 90 (gráficos 01 e 02), a doença de Chagas apresenta ainda elevada prevalência no continente americano e persiste como um grave problema de saúde pública, com implicações sociais e econômicas após mais de um século de sua descoberta (MONCAYO, SILVEIRA, 2009). Calcula-se que aproximadamente oito milhões de pessoas na América Latina estejam infectadas (RASSI JR. et al., 2010) e a Organização Pan-Americana da Saúde estima que

109 milhões de indivíduos estão sob risco de infecção (OPM, 2006). Além das áreas endêmicas, a doença de Chagas representa problema de saúde pública mundial devido às correntes migratórias ocorridas nas últimas décadas originárias da América Latina e direcionadas particularmente para América do Norte e Europa (SCHMUNIS, 2007; GUERRI-GUTTENBERG et al., 2008; BERN; MONTGOMERY, 2009; GASCON et al., 2010).

A doença de Chagas constitui um dos principais problemas médico-sociais brasileiros. Após o controle das transmissões vetorial e transfusional, estima-se em dois a três milhões o número de pessoas infectadas, com prevalência atual da infecção inferior a 0,2% (DIAS, 2006). Minas Gerais é considerado um dos estados brasileiros com mais alta prevalência da endemia chagásica (BORGES et al., 2006; SILVA et al., 2010).

Em decorrência de ações de controle vetorial cumpridas extensivamente nos países do Cone Sul, e especialmente no Brasil, houve significativa alteração no quadro epidemiológico da doença de Chagas no país (DIAS, 2007). O perfil epidemiológico do chagásico brasileiro é o de indivíduo adulto, de origem rural, de baixo nível cultural e vivendo em centros urbanos. A maioria se encontra na forma indeterminada da doença, com potencial para desenvolvimento de formas graves (DIAS, 2007). Presume-se que 2 a 3% dos pacientes evoluem anualmente da forma indeterminada para forma clínica (DIAS, 2007 e ROCHA et al., 2009) e cerca de 20 a 30% apresentam cardiopatia, frequentemente assintomática ou oligossintomática (DIAS, 2006; 2007; SILVA, 2008; SILVA et al., 2010). A cardiopatia é a complicação mais temível nesses pacientes, sendo de suma importância a detecção de alterações clínicas ou dados nos exames complementares que permitam a atuação médica imediata com observação mais intensiva e/ou medidas terapêuticas diferenciadas.

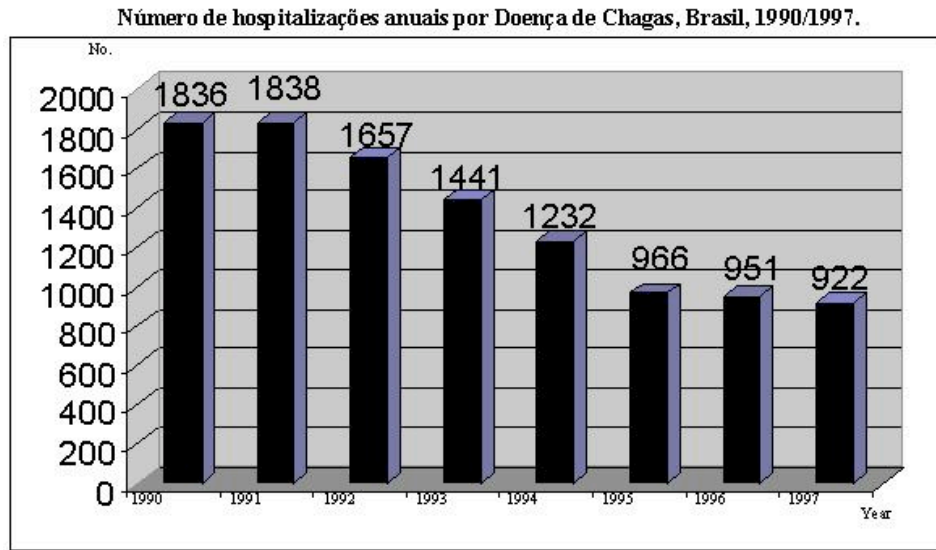


Gráfico 01 - Número de hospitalizações anuais por doença de Chagas no Brasil.

Taxa de mortalidade anual de doença de Chagas/100.000 habitantes, Brasil, 1980/1996

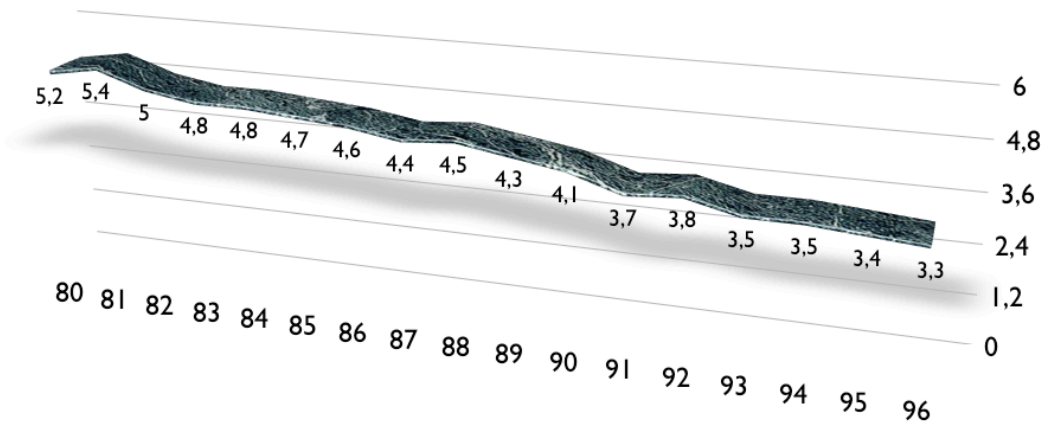


Gráfico 02 - Taxa de mortalidade anual devido à doença de Chagas no Brasil.

FONTE: CENEPI/FNS-MS

2.1.2 Forma indeterminada/ doença de Chagas sem cardiopatia aparente

O conceito de forma indeterminada tem raízes estabelecidas muito precocemente na história do conhecimento da doença de Chagas, abrangendo pacientes infectados aparentemente normais, porém com potencial evolutivo da doença (LARANJA, 1953). Por definição, estão na forma indeterminada pacientes que têm duas reações sorológicas positivas para a doença (atualmente Enzyme-linked immunoabsorbent assay - ELISA e imunofluorescência), assintomáticos em relação aos aparelhos cardiovascular e digestivo, com eletrocardiograma, estudo radiológico do tórax e exames contrastados de esôfago e cólon normais. Essa definição ficou estabelecida em reunião realizada em Araxá, Minas Gerais, em 1984, com o intuito de organizar e uniformizar os estudos realizados a partir daí, já que, antes disso, os resultados publicados eram frequentemente divergentes, por seleção inadequada de pacientes nessa forma da doença (I REUNIÃO DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS, 1985). O que se observou, na prática, porém, foi que em muitos casos essa definição continuou a ser ignorada, havendo artigos publicados com ampla interpretação de normalidade dos traçados eletrocardiográficos e ausência de exames contrastados do aparelho digestivo.

A expressão “doença de Chagas sem cardiopatia aparente” refere-se aos pacientes assintomáticos que têm sorologia positiva para a doença de Chagas, eletrocardiograma e radiografia de tórax normais, porém não podem ser enquadrados na chamada forma indeterminada, pois não foram submetidos ao estudo radiológico do aparelho digestivo (MARIN-NETO et al, 2002, RIBEIRO et al., 2012).

A curiosidade sobre a forma indeterminada foi despertada pela sua boa evolução, especialmente, pelo fato de ser a forma da doença mais encontrada em estudos populacionais em zona endêmica (PEREIRA-BARRETO; IANNI, 1995), observando-se

interesse crescente no seu estudo. Utilizando-se de variados métodos de exame mais sensíveis, vem se demonstrando a presença de alterações cardíacas e digestivas em grande parte dos casos. Com isto, algumas dúvidas foram surgindo sobre a forma indeterminada, envolvendo por exemplo, o seu significado clínico e prognóstico, a nomenclatura a ser utilizada, a maneira de investigá-la e as condutas propedêutica e terapêutica a serem adotadas (RIBEIRO e ROCHA, 1998).

Em síntese, se o conceito da forma indeterminada sempre existiu, traduzindo essencialmente a ausência de manifestações clínicas da doença após infecção por *T. cruzi*, a denominação correspondente tem variado ao longo das várias décadas de estudos e investigações da doença (e.g. forma subclínica, pré-clínica, latente, cardíaca potencial, laboratorial). Associou-se, precocemente, ao conceito a intrigante incerteza prognóstica pairando sobre os pacientes que assim se apresentam (MARIN-NETO et al., 2002).

O conhecimento sobre a forma indeterminada evoluiu com o próprio progresso dos métodos de investigação em cardiologia. Em protocolos de estudo foram usados tanto métodos não invasivos como invasivos, que revelaram anormalidades, na maioria das vezes discretas, em um número considerável desses pacientes. Por outro lado, os trabalhos de seguimento trataram principalmente de aspectos clínicos, já que foram feitos em geral em zona endêmica, com poucos recursos de exames complementares (IANNI, 2009).

Apesar das anormalidades que podem ser observadas nos pacientes na forma indeterminada, pode-se concluir, pelas evidências disponíveis sob o prisma epidemiológico, que a forma indeterminada se associa a bom prognóstico no espectro clínico da doença de Chagas (MACEDO, 1980; COURA et al., 1985; PEREIRA et al., 1985; DIAS, 1995; RIBEIRO; ROCHA, 1998; RIBEIRO et al., 2012). Não há, até o presente, evidências de que quaisquer dessas anormalidades cardíacas, funcional e/ou

estruturalmente detectadas em pacientes com a forma indeterminada, tenham influência sobre a história natural da moléstia. Ainda mais relevante, não se dispõe de evidências seguras que essas alterações se associem a mecanismos fisiopatológicos, responsáveis por desencadear a cardiopatia crônica da doença de Chagas (MARIN-NETO et al., 2002; ROCHA et al., 2007).

2.1.3 Fisiopatologia da doença de Chagas e sua evolução

A cardiopatia chagásica crônica tem como substrato morfológico fundamental uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio, embora sua patogênese ainda não esteja totalmente compreendida (BOGLIOLO, 1976). O aspecto mais desafiador da complexa patogênese da cardiopatia chagásica crônica consiste na identificação dos mecanismos determinantes da progressão da miocardite crônica focal, que não se associa à lesão miocárdica acumulativa, identificável na forma indeterminada, para o dano miocárdico extenso e progressivo, típico da forma crônica cardíaca da doença. Ainda que se desconheçam os fatores da interação parasita-hospedeiro que controlam esse gatilho evolutivo, dois mecanismos lesivos parecem contribuir para esse processo evolutivo: agressão parasitária das fibras cardíacas e lesão autoimune.

Estudos empregando técnicas imunohistoquímicas e de reação em cadeia de polimerase para amplificação de fragmentos genômicos do parasita demonstraram associação significativa entre presença de antígenos parasitários e focos inflamatórios (HIGUCHI et al., 1993).

A participação de mecanismos autoimunes tem sido postulada como a principal causa da miocardite chagásica crônica. A ocorrência de mimetismo antigênico compartilhado pelo

T. cruzi e pelo miocárdio tem sido documentada pela presença de vários anticorpos de reação cruzada contra diversos antígenos do hospedeiro (MENGEL, 1992).

Evidências derivadas de modelos experimentais e observações anatomopatológicas em humanos subsidiam o conceito de que fenômenos isquêmicos transitórios, dependentes de distúrbios microcirculatórios, estejam envolvidos na patogênese da cardiopatia chagásica crônica (ROSSI et al., 1990).

Denervação autonômica devido à destruição das células ganglionares do coração constitui outro aspecto marcante da doença de Chagas. Contudo, não se documenta qualquer correlação entre a intensidade da denervação e a dilatação cardíaca ou outros índices de agressão miocárdica (RIBEIRO et al., 2001), aspectos estes que lançam dúvidas sobre a participação dessa anormalidade no estabelecimento do dano miocárdico próprio da forma da doença (MARIN-NETO et al., 1998; MARIN-NETO et al., 2007).

Uma característica marcante, comumente presente nas formas crônicas da doença de Chagas é o dano difuso acometendo o sistema nervoso autônomo, principalmente o sistema parassimpático afetando o trato digestivo e coração (KÖBERLE et al., 1968; LOPES et al., 1983), fato também observado em estudos envolvendo diferentes modelos animais (ANDRADE et al., 1984 e CHAPADEIRO et al., 1999)

Parece que a intensidade da disfunção cardíaca autonômica está correlacionada com a forma clínica de envolvimento orgânico. Normalmente, ocorre disfunção autonômica leve na forma indeterminada e nos pacientes que apresentam eletrocardiograma com alterações mínimas, e alterações graves nas formas cardiodigestivas (JUNQUEIRA JR. et al., 2002 e VASCONCELOS et al., 2009).

O acometimento cardíaco na doença de Chagas é progressivo, apesar de a morte súbita eventualmente constituir sua primeira manifestação (BAROLDI et al., 1997; RASSI JR. et

al., 2010). O conhecimento das alterações na cardiopatia chagásica deriva de resultados de biópsia endomiocárdica, de estudos necroscópicos em humanos e de observações experimentais em modelos animais. Comprometido o coração, ele pode se apresentar com forma, volume e peso variáveis. Em geral, macroscopicamente, apresenta-se aumentado de volume, à custa de dilatação e hipertrofia das cavidades, predominantemente ventriculares. O estudo histológico evidencia alterações inflamatórias e degenerativas em diferentes estádios evolutivos, inclusive das coronárias. A reação inflamatória é do tipo mononuclear e multifocal. A fibrose destaca-se como componente fundamental do processo de desorganização funcional e estrutural cardíaca, que culmina na falência do órgão. Tem-se apontado que nenhuma outra miocardite descrita em humanos produza fibrose que apresente a intensidade e as particularidades vistas na miocardite chagásica crônica (BOGLIOLO, 1976).

2.1.4 Ecocardiograma convencional na forma indeterminada

De todos os exames não invasivos, o ecocardiograma se destacou no estudo da doença de Chagas. O exame se baseia na análise da reflexão do ultrassom, composto por ondas sonoras com frequências superiores a 20.000 ciclos por segundo.

A ecocardiografia representa atualmente um dos métodos complementares mais importantes na avaliação dos indivíduos com doença de Chagas. A quantificação do comprometimento miocárdico constitui, atualmente, uma das principais indicações do método, fornecendo dados fundamentais para a orientação terapêutica e prognóstica (ACQUATELLA 2007; NUNES et al., 2010).

Inicialmente o método foi utilizado para estudo da função sistólica e para análise da contratilidade segmentar em repouso. Com o emprego do ecocardiograma bidimensional,

(ORTIZ et al., 1987), avaliando 30 pacientes na forma indeterminada, verificaram que o desempenho ventricular esquerdo global era normal, embora 26% dos casos apresentassem comprometimento da contratilidade regional, principalmente na região pósterio-apical do ventrículo esquerdo. Essa alteração era semelhante à encontrada em outras formas da doença, porém muito menos intensa. Outro estudo envolvendo 21 pacientes com reações sorológicas positivas, eletrocardiograma e estudo radiológico de tórax normais e 19 controles usando várias modalidades ecocardiográficas, incluindo Doppler tecidual, mostrou que os diâmetros intracavitários e a função ventricular sistólica estavam dentro dos limites normais. Entretanto, os tempos de desaceleração e de relaxamento isovolumétrico estavam aumentados nos indivíduos com sorologia positiva, denotando alteração precoce da função diastólica. A análise do Doppler tecidual revelou que o tempo de contração isovolumétrica na parede septal estava aumentado nos pacientes com doença de Chagas, enfatizando alteração no encurtamento do eixo longitudinal do ventrículo esquerdo nesse grupo de pacientes (BARROS et al., 2001a). Numa análise de fluxo transvalvar mitral em 32 pacientes com eletrocardiograma normal e 17 controles, os mesmos autores apuraram diferença estatisticamente significativa apenas para o tempo de desaceleração da onda E (BARROS et al., 2001b).

Pazin-Filho et al. (2006) realçaram que pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas, com alteração segmentar ao ecocardiograma bidimensional basal, seguidos pelo período médio de 4,6 anos apresentaram progressão mais rápida da disfunção ventricular do que aqueles sem alterações da contratilidade ventricular. Como ocorre em outras afecções cardiovasculares, a disfunção ventricular esquerda, regional ou global, constitui marcador prognóstico. A elevada frequência de alteração segmentar da contratilidade na

doença de Chagas sugere haver déficit da perfusão miocárdica que progride à medida que a lesão miocárdica evolui.

2.1.5 Reserva de fluxo coronariano

O fluxo coronariano normal pode aumentar aproximadamente quatro a seis vezes, dependendo da demanda de oxigênio do miocárdio. Esse efeito acontece mediante a vasodilatação no leito arterial, com conseqüente redução da resistência vascular e aumento do fluxo sanguíneo (RIGO, 2005). A reserva de fluxo coronariano representa a capacidade de dilatação da circulação coronariana, ou seja, a capacidade máxima de aumento do fluxo sanguíneo da coronária a partir do seu fluxo basal. Pode-se mensurar o fluxo coronariano por meio de alguns exames como a tomografia com emissão de pósitrons (exame de alto custo, utiliza radiação ionizante e pouco disponível), e atualmente, com a constante melhora tecnológica, com o ecocardiograma transtorácico associado ao uso de vasodilatadores (DIMITROW, 2003). Já foi demonstrado que a diminuição na reserva coronariana em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática representa o fator isolado mais importante na determinação de pior prognóstico (RIGO et al., 2006). Esse método também pode detectar isquemia miocárdica com boa acurácia (ERIKO, 2006), além de determinar desde prognóstico até alvo terapêutico na insuficiência coronariana (PATRICIA, 2004), miocardiopatia dilatada (LOGSTRUP et al., 2010) e diabetes mellitus (CORTIGIANI et al., 2007).

Até recentemente, as alterações da microcirculação eram subestimadas, mas trabalhos recentes em mulheres (REIS et al., 1999), indivíduos tabagistas (OTSUKA R et al., 2001 e SEONG-MI PARK et al., 2006) e pacientes em geral (HASDAI et al., 1998) demonstraram

que quase a metade dos pacientes com precordialgia e coronárias angiograficamente normais apresentavam reserva do fluxo coronário diminuída.

Um interessante estudo em atletas (HILDICK et al., 2000) demonstrou que a hipertrofia ventricular esquerda fisiológica apresenta reserva do fluxo coronário normal ou supra-normal, o que permite, em tese, diferenciar a hipertrofia fisiológica da hipertrofia ventricular patológica, onde a reserva do fluxo coronário está diminuída.

A reserva de fluxo coronariana representa, portanto, um importante mecanismo fisiológico de perfusão do coração, regulada e alterada por uma complexa rede de mecanismos e interações, com participação do endotélio, o sistema nervoso autônomo e do ambiente hormonal. Considerando-se que alteração na microcirculação coronariana está envolvida na patogênese da cardiopatia chagásica, o estudo da reserva coronariana com método não invasivo se justifica à medida que pode indentificar pacientes com potencial evolutivo da doença.



Figura 01 - Aparelhos de ecocardiograma utilizados no estudo. Philips ie33, Andover, MA e CX50, Andover, MA.

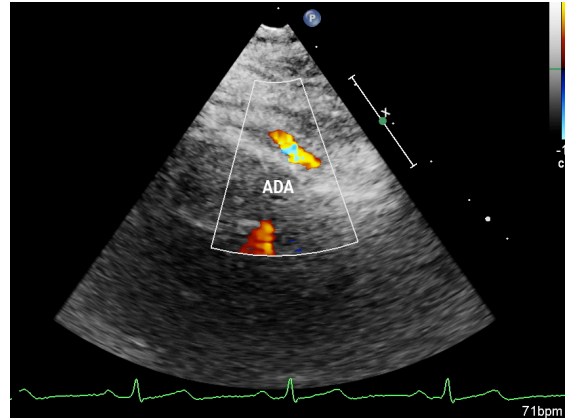


Figura 02 - Ecocardiograma transtorácico com mapeamento de fluxo à cores demonstrando a artéria coronária descendente anterior.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 16).

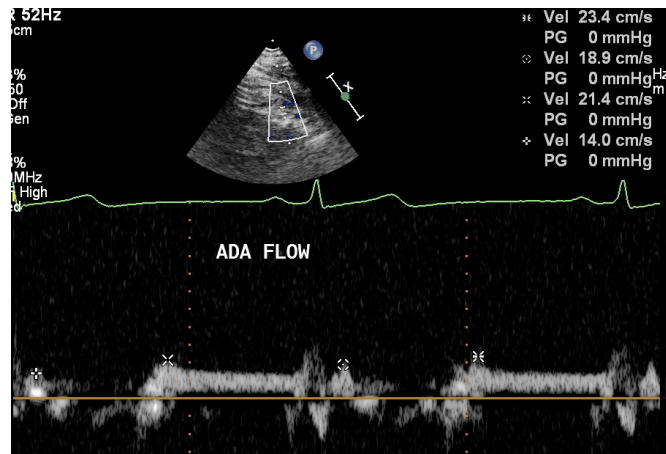


Figura 03 - Ecocardiograma transtorácico. Doppler pulsado colocado no segmento distal da artéria coronária descendente anterior, demonstrando o fluxo coronariano basal.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 32).

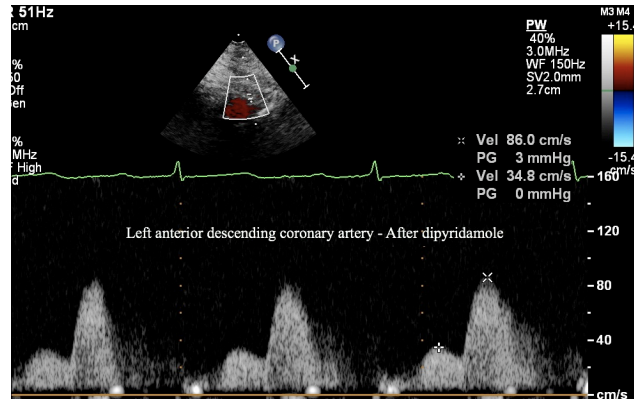


Figura 04 - Ecocardiograma transtorácico. Doppler pulsado colocado no segmento distal da artéria coronária descendente anterior, demonstrando o fluxo coronariano após utilização do dipiridamol.

Fonte: Imagem adquirida de um indivíduo participante do estudo (número 32)

3 HIPÓTESES E OBJETIVOS

3.1 Justificativa do estudo

A estratificação de risco do paciente com doença de Chagas é fundamental para a adequada abordagem terapêutica. Com o ecocardiograma transtorácico, o fluxo de reserva coronariano tornou-se uma ferramenta importante de análise da função vasomotora das artérias coronárias, contribuindo para determinar prognóstico e alvo terapêutico em uma série de condições patológicas (HOZUMI et al., 1998; RIGO et al., 2006; SERPIL et al., 2009 ; BRIAN et al., 2010) embora poucos estudos relacionaram o fluxo das artérias coronárias com a doença de Chagas.

3.2 Objetivo geral

Identificar a presença de alterações na reserva de fluxo coronariano em pacientes com doença de Chagas, forma indeterminada, comparando-se a um grupo controle saudável.

3.3 Objetivos específicos

Determinar os principais fatores associados à reserva de fluxo coronariano.

Verificar se existe associação entre variáveis ao teste ergométrico e Holter 24 horas que expressam alterações da função cardíaca, possivelmente associadas com alteração da reserva de fluxo coronariano.

Impaired coronary flow reserve in Chagas disease

Daniel Rocha Rabelo, MD; Manoel Otávio da Costa Rocha, MD;PhD; Márcio Vinícius

Lins de Barros MD;PhD; Maria Carmo Pereira Nunes, MD;PhD

Institution

Post-Graduate Program in Infectious Diseases and Tropical Medicine, School of Medicine,
Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

Corresponding author: Maria Carmo P Nunes, MD, PhD

Departamento de Clínica Médica – UFMG,

Av Professor Alfredo Balena 190, 30130 100 – Belo Horizonte, MG, Brazil.

Phone: +55 31 34099746 Fax: +55 31 34099437, Email: mcarmo@waymail.com.br

Abstract

Background

Evidence from previous studies suggests that microvascular abnormalities may contribute to the pathogenesis of Chagas heart disease. Coronary flow reserve (CFR) expressed by the maximum achievable flow relative to baseline flow in the coronary microcirculation, may be useful in identifying patients at risk of disease progression. This study aims to assess the CFR in patients with indeterminate form of Chagas disease, and also to identify the main determinants of impaired CFR in this setting.

Methods and results

Sixty-four patients (37% male; age 49.9 ± 11.5 years, 37% male) in indeterminate form of Chagas disease underwent transthoracic dipyridamole (0.84 mg/kg in 6 min) stress echocardiography, and were compared with a control group. CFR was assessed on left anterior descending artery using pulsed Doppler as the ratio of maximal peak vasodilation (dipyridamole) to rest diastolic flow velocity. All patients had normal left ventricular function and good functional capacity assessed by exercise testing with peak oxygen consumption (VO_2) of 28 ± 11 mL/kg/min. Coronary flow reserve was significantly lower in Chagas disease patients than in healthy individuals (1.9 ± 0.4 vs. 2.6 ± 0.5 ; $p < 0.001$). In the exercise test, heart rate at the first minute of recovery remained higher in the group with Chagas disease than the control group (132 ± 17 vs. 120 ± 17 bpm; $p = 0.003$).

Several factors are correlated with the CFR, including age, ejection fraction, left ventricular diastolic function, heart rate recovery and the presence of Chagas disease. In a multivariate analysis, age and positive serology for Chagas disease were independent factors associated with the CFR.

Conclusion

CFR was impaired in Chagas disease patients in indeterminate form compared to healthy individuals with similar demographic features. Among all variables tested, age and positive serology for Chagas disease were independent factors associated with the CFR.

Keywords

Coronary flow-reserve; transthoracic dipyridamole stress echocardiography; Chagas disease; heart rate recovery.

Introduction

Chagas disease remains a serious public health problem in Latin America and has become a potential public health problem in non-endemic countries as a result of migrations flows. Current official estimates suggest that 8-10 million in Latin America people are infected (01) and the Pan American Health Organization estimates that 109 million individuals are at risk of infection (02). The majority of infected individuals are in the chronic indeterminate form of the disease (03-04), and 2-3% of patients evolved annually from indeterminate to the cardiac form of the disease (05). The determinants factors related to the progression of the disease are not well defined yet. Experimental and clinical studies support the notion that functional and structural microvascular abnormalities occur in Chagas heart disease (06-07). Coronary flow reserve (CFR) is the magnitude of the increase in coronary flow from the basal to the maximal coronary vasodilation, reflecting the ability of the microvasculature to respond to a stimulus (9). The measurement of coronary flow by transthoracic echocardiography with color flow mapping has become an important tool in the assessment of coronary flow reserve (CFR), allowing the evaluation of microcirculation (10,12). Presently, it has not been used for studying Chagas disease. This study aims to assess the role of CFR in the identification of cardiac involvement in patients with indeterminate form of Chagas disease, and also to identify the main determinants of impaired CFR in this setting.

Methods

Study population

From March 2010 to September 2012, 64 patients classified as in indeterminate form of Chagas disease were selected at the Reference Center for Treatment of Infectious and

Parasitic Diseases of the Federal University of Minas Gerais (CTR-DIP, Belo Horizonte, MG, Brazil) and at the Atenas Hospital (HEFA, Paracatu, MG, Brazil). To be included in the study, the patients underwent standardized clinical examination, 12-lead electrocardiogram, chest radiography, esophagogram, barium enema and two serological tests against *T. Cruzi*. We regarded Chagas disease patients as those individuals whose serum tested positive for *T. cruzi* by at least two different techniques available. Patients with cardiac or systemic diseases and intolerance to dipyridamole were excluded.

In addition, 28 healthy individuals were selected as a control group. The control group comprised asymptomatic subjects with similar age and sex to the cases referred for cardiovascular tests who had normal all tests.

The study protocol was approved by the ethics committee of both institutions, and written informed consent was obtained from all patients.

24-hour Holter and Exercise Testing

To analyze heart rate variability and interpretation, 24-hour Holter electrocardiogram was performed in all patients within three months before the echocardiogram. A twelve-lead digital ECG recorder equipped with a Holter analyzer (MARS Holter Analysis Workstation, GE Medical Systems Information Technologies) was used, with the sampling frequency of 250 Hz.

A symptom-limited exercise test was also performed (within three months before the echocardiogram) on a treadmill (Digistress Pulsar, Micromed, Brazil) using a standard Bruce Protocol. A physician, who was unaware of the echocardiographic results, was present during all the studies to encourage maximal exertion. On the day of the treadmill test, patients were requested to abstain from food, coffee, cigarettes and vigorous physical

activity for at least 3 hours before. A 12-lead ECG was continuously monitored and recorded every 1 minute. Cuff blood pressure was obtained manually at rest, during the last 30 sec of each stage, and during the 4-min recovery period, in orthostatic position. Heart rate was determined from the electrocardiographic recording. Heart rate recovery (HRR) was defined as the difference between heart rate at peak exercise and one minute following test termination.

Echocardiographic Evaluation

At the time of enrollment, two-dimensional and Doppler echocardiographic imaging was performed and analyzed according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (13) and European Society of Echocardiography standards using a commercially available echocardiograph (Philips ie33 or CX50, Andover, MA). All echocardiograms were performed by one investigator (D.R.R.).

Coronary flow reserve

For measurement of coronary flow reserve, a broad-band high-frequency (5-12 MHz) transthoracic transducer (S12), was used. From the short-axis parasternal view, the probe slides laterally in order to visualize the anterior interventricular groove. The artery is searched using colour Doppler flow mapping guidance, with a velocity range defined from 12 to 16 cm/s. A slight anticlockwise rotation of the transducer to obtain the best left anterior descendent (LAD) long-axis view is then performed (Figure 1, A and B). Blood flow velocity is measured by pulsed wave Doppler echocardiography, using a sample volume of 3-4 mm, placed on the color signal in the LAD, which is oblique.

Doppler recording of the mid-to-distal LAD coronary artery was obtained in all patients. Spectral Doppler of the LAD coronary artery displayed a characteristic biphasic flow pattern, with a larger diastolic and a smaller systolic component (Figure 1, C and D).

Hyperemia was induced by infusion of high dose of dipyridamole (0.84 mg/kg) over 6 min, in accordance to well-established protocol (14). During the exam, the electrocardiogram was monitored continuously, and blood pressure was recorded at 2-min intervals. Coronary peak flow velocities were measured at baseline and at hyperemia at least twice for each study. Coronary flow reserve was calculated as the ratio of hyperemic to baseline peak diastolic velocities (15). We use the diastolic flow since the normal coronary flow presents biphasic, with a predominance of large diastolic phase (16). At the end of the test, antagonizes the effect of dipyridamole with aminophylline (240 mg) over 2 minutes and the patient remains at rest for the observation and safety.

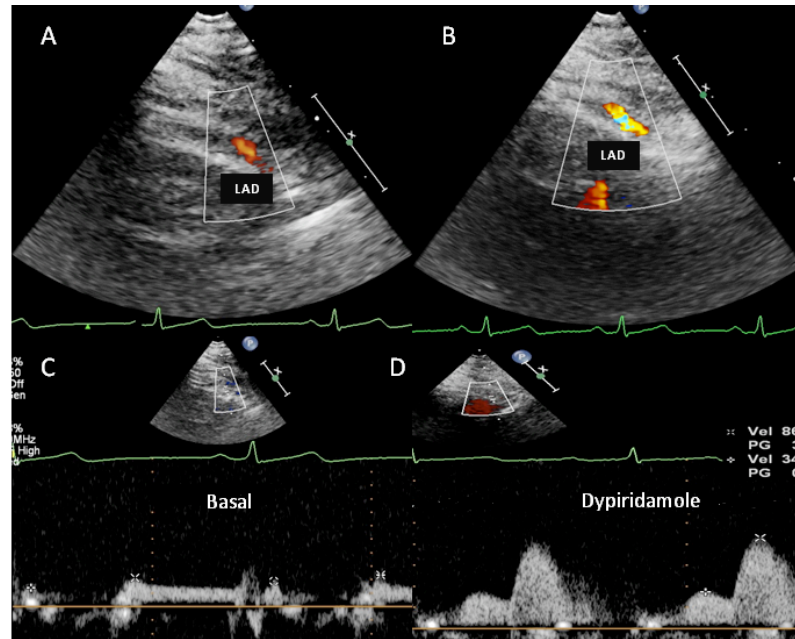


Figure 01

Demonstration of color flow mapping of the coronary (A and B) and the coronary flow velocity at (C) baseline and (D) hyperemia obtained by transthoracic pulsed wave Doppler echocardiography in the left anterior descending coronary artery.

Statistical analysis

Categorical data were presented as numbers and percentages, and continuous data were expressed as means+SD. The variables of patients and controls were compared using chi-square test, unpaired Student's t-test or Mann-Whitney test, as appropriate. Stepwise multivariate linear regression models were used to estimate the determinants of CFR. Multivariate model were constructed selecting variables that were significant in univariate analyses. Reproducibility of CFR was assessed by the intraclass correlation coefficients and the Bland-Altman method in a random sample of 15 patients.

A value of $P < 0.05$ was considered significant. SPSS version 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for all analyses.

Results

General characteristics of the study population

The study population consisted of 64 outpatients with Chagas disease (24 males; mean age of 49.9 ± 11.5 years), compared with 28 healthy individuals. The clinical and echocardiographic features of the patients comparing the groups are summarized in Table 1 and 2, respectively. There was substantial homogeneity between the groups with regard to body surface area, age and gender.

Table 1 - Baseline clinical characteristics of the patients and healthy controls

Clinical parameters	Controls	Patients	P-Value
Age (years)	52 ± 8	50 ± 12	0.269
Male (n/%)	12 (43)	24 (37)	0.235
Body surface area (m ²)	1.7	1.7	0.949
Heart rate (bpm)	73 ± 6	67 ± 9	0.004
Systolic blood pressure (mmHg)	125 ± 10	116 ± 10	0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 ± 7	73 ± 9	0.016

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

Table 2 - Echocardiographic baseline parameters of the patients and healthy individuals.

Echocardiographic parameters	Controls	Patients	P-Value
Left ventricular function			
LVDd (mm)	49 ± 3	48 ± 4	0.555
LVSd (mm)	31 ± 2	30 ± 4	0.712
LVEF (%)	66 ± 3	65 ± 5	0.306
E (cm/s)	79 ± 16	76 ± 17	0.413
Septal e' (cm/s)	9 ± 2	8 ± 2	0.169
Lateral e' (cm/s)	10 ± 3	11 ± 3	0.060
E/e'	9 ± 2	8 ± 2	0.091
Right ventricular function			
RVD (mm)	20 ± 3	20 ± 3	0.626
Tricuspid annular displacement (mm)	21 ± 1	22 ± 1	0.217
RV systolic velocity-S (cm/s)	11 ± 1	12 ± 2	0.356
SPAP (mmHg)	25 ± 4	24 ± 4	0.514
Left atrium measurements			
LA dimension (mm)	36 ± 2	37 ± 2	0.164
LA volume index (ml/m ²)	26 ± 3	26 ± 5	0.769

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

E, early diastolic transmitral flow velocity; e', early diastolic mitral annular velocity; E/e', ratio of the early diastolic transmitral flow velocity to early diastolic mitral annular velocity; HR, heart rate; LA, left atrium; LVDd, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVSd, left ventricular end-systolic diameter; RV right ventricle; RVD, right ventricle end-diastolic diameter; SPAP, systolic pulmonary artery pressure; RV systolic velocity-S: RV tissue Doppler maximal systolic velocity at the tricuspid annulus.

Exercise test and Holter 24h

Table 3 shows the findings of exercise testing and Holter 24 h. The mean heart rate on 24 h Holter monitoring was similar between groups, as well as the VO₂ during exercise testing. However, the heart rate at first minute of recovery was higher in the group of patients with Chagas disease compared to control group (132 ± 17 vs. 120 ± 17; p=0.003).

Table 3 – Variables of exercise test and 24-hour Holter of the patients and healthy individuals.

Parameters	Controls	Patients	P-Value
Exercise test			
Maximal HR achieved (bpm)	149 ± 23	159 ± 18	0.024
Heart rate - 1min - recovery time (bpm)	120 ± 17	132 ± 17	0.003
Decrease rate in HR-1 min recovery (bpm)	28 ± 13	26 ± 14	0.593
Peak VO ₂ (ml/Kg/min)	26 ± 11	28 ± 11	0.500
24- hours Holter			
Mean HR (bpm)	71 ± 7	70 ± 8	0.387

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

HR, heart rate.

Echocardiogram evaluation

Doppler echocardiographic parameters of systolic, diastolic function and quantification of cardiac chamber size were similar between the groups. Mean LV ejection fraction was 65% ± 4 and LA volume indexed to body surface area was similar between the 2 groups.

Coronary flow velocity reserve was measured successfully in all subjects. Dipyridamole infusion was generally well tolerated, without any complications during the procedure. Some of the subjects experienced mild transient discomfort that was relieved after the end of the infusion. Mean CFR value was 1.9 ± 0.4, at Chagas disease group.

Compared to controls, diastolic peak flow velocity after dipyridamole was significantly lower in the Chagas disease group than in control group (51±13 vs. 66±13; p<0.001). On the other hand, the baseline diastolic coronary flow was similar between the groups (Table 4).

When we stratify the patients based on a cut-off value of 2 of CFR (21), we observed that 43 patients in the group of Chagas disease and only 2 individuals of the control group have CFR less than 2 ($p < 0.001$).

Table 4 - Coronary flow reserve assessed by echocardiography in the patients and healthy individuals.

Parameters	Controls	Patients	P-Value
At rest			
Baseline systolic coronary flow (cm/s)	16 ± 2	18 ± 3	<0.001
Baseline diastolic coronary flow (cm/s)	26 ± 5	28 ± 5	0.131
Stress (after dipyridamole use)			
Systolic coronary flow (cm/s)	30 ± 6	27 ± 7	0.075
Diastolic coronary flow (cm/s)	66 ± 12	51 ± 13	<0.001
Coronary flow reserve	2.6 ± 0.5	1.9 ± 0.4	<0.001
CFR < 2 (n/%)	2 (7)	43 (67)	<0.001

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

Intraobserver and interobserver variability

Interobserver and intraobserver agreement was excellent for diastolic and systolic flow, with intraclass correlation coefficients of 0.98 and 0.99, respectively for diastolic flow and 0.92 and 0.97 respectively, for systolic flow. Bland-Altman plots and are presented in Figure 2.

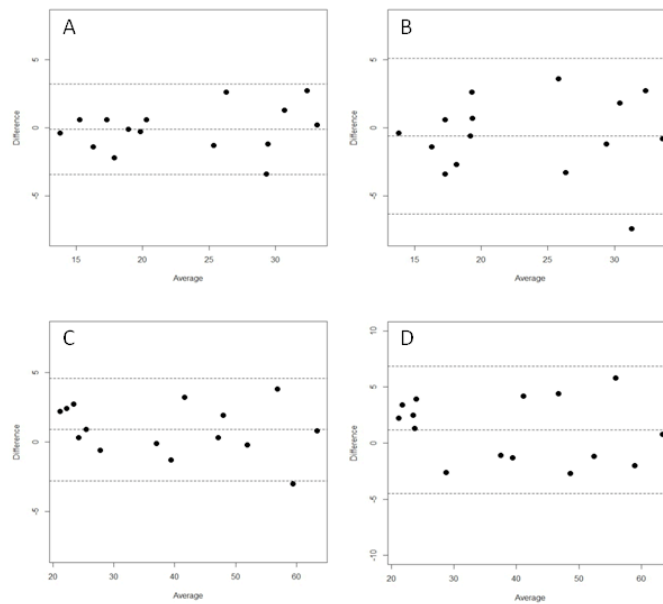


Figure 02

Bland-Altman graphs displaying of interobserver and intraobserver variability for diastolic flow measurements (A and B) and systolic flow measurements (C and D) by Doppler echocardiography.

Determinants factors of CFR

The variables associated with CFR are shown in Table 5. The CFR was associated with positive serology for Chagas disease (Figure 3). Variables of systolic and diastolic function of the left ventricle and right ventricle systolic correlated with the CFR. In the multivariate analysis, the determinant factors of CFR were age and the presence of positive serology for Chagas disease.

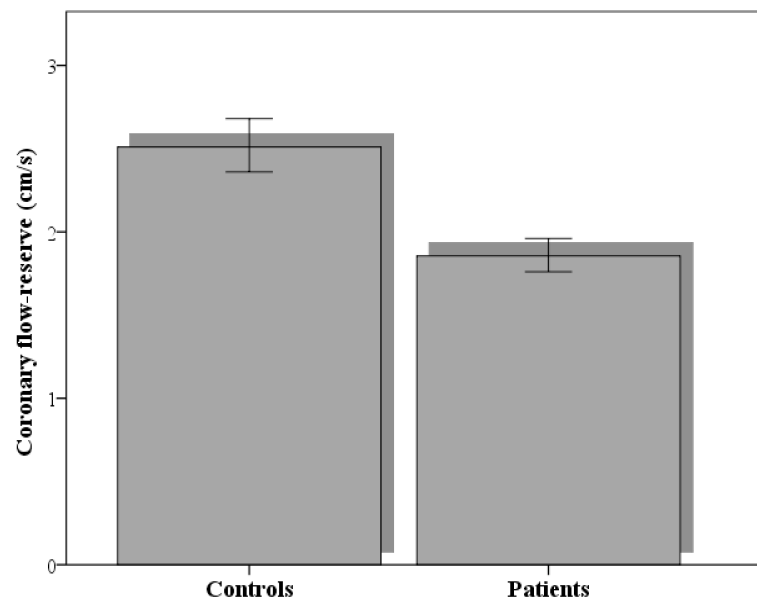


Figure 03 – Value of coronary flow reserve in Chagas disease group (patients) and healthy individuals (controls).

Table 5 - Univariate analysis of factors correlated with coronary flow reserve

Variable	Correlation coefficient (r)	P-Value
Age (years)	-0.27	<0.001
LVEF (%)	0.26	0.006
E (cm/s)	0.27	0.005
A (cm/s)	-0.31	0.001
LA volume index (ml/m ²)	-0.22	0.018
Septal e' (cm/s)	0.29	<0.001
RV systolic velocity-S (cm/s)	0.15	0.070
Heart rate - 1 min - recovery time (bpm)	-0.22	0.027
Decrease rate in HR-1 min recovery (bpm)	0.22	0.032

E, early diastolic transmitral flow velocity; e', early diastolic mitral annular velocity; HR, heart rate; LA, left atrium; LVEF, left ventricular ejection fraction; RV right ventricle; RV systolic velocity-S: RV tissue Doppler maximal systolic velocity at the tricuspid annulus.

Discussion

This study demonstrated that CFR was impaired in patients with Chagas disease in indeterminate form when compared to healthy individuals. In addition, we found that age and Chagas disease were the main determinants of the CFR.

Since flow resistance is primarily determined by the microvasculature, CFR is a measurement of the ability of the microvasculature to respond to a stimulus. CFR is an important functional parameter to understand the pathophysiology of coronary circulation and can be used to examine the integrity of microvascular circulation (17). Coronary microvascular dysfunction may represent a common pathway leading to a disease progression in different cardiomyopathies (18). The abnormal CFR measured by PET scanning in dilated cardiomyopathy is related to an increased incidence of cardiac mortality, independent of the degree of LV functional impairment and the evidence of overt heart failure (19). Dipyridamole stress echocardiography has been demonstrated to be a suitable tool for the assessment of CFR calculated by pulsed Doppler echocardiography, including patients with dilated cardiomyopathy (20). The presence of an abnormal CFR during dipyridamole stress echocardiography allows the non-invasive identification of a subgroup of patients with LV dysfunction at high risk of developing progressive ventricular deterioration and heart failure. In patients with idiopathic DCM, the prognostic role of impaired microvascular CFR has been shown to be unfavourable (21). Corroborating our study, some studies have shown microvascular dysfunction in Chagas disease using other methods (6-8). Bestetti et al (6) observed a luminal narrowing of the coronary microcirculation secondary to the proliferation of media and intima layers, viewed under light microscopy, and, with the use of electron microscopy, it was observed thickening of the capillary basement membrane. Several coronary microvascular abnormalities,

including increased platelet activity, microthrombi, microvascular spasm and endothelial dysfunction have been reported in animal models (7) and in some studies in humans (6; 8). These phenomena could be explained by vascular endothelial cell damage caused either by *T. cruzi* or immune effector cells directly, or could result from the underlying inflammatory process (7). Abnormal reactivity to vasodilating and vasoconstricting stimuli has also been reported in the epicardial coronary arteries of chagasic patients (22).

The impaired CFR in Chagas disease patients without myocardial dysfunction support the notion that perfusion abnormalities caused by disturbances of coronary blood flow regulation at the microvascular levels may play a role in the development of further heart disease.

Neurogenic disturbances may contribute to the complications of the chronic phase of Chagas disease by disturbing the coronary microcirculation control (23). Consistent with anatomic parasympathetic denervation, abnormal autonomic cardiac regulation has been shown in several functional investigations, even before the development of ventricular dysfunction (24). Vasconcelos et al. (25) showed that parasympathetic and sympathetic abnormalities occur in patients with chronic Chagas heart disease with no left ventricular systolic dysfunction. These abnormalities were observed in heart rate variability in the time and frequency domain. The recovery heart rate response after a graded exercise test, traditionally termed heart rate recovery (HRR), has long been a variable of interest with potential value in the clinical setting (26-31). Specifically, the capacity of the heart rate to decelerate in recovery reflects parasympathetic reactivation (26-31). In our study, the HRR was correlated with CFR, but this variable was not an independent determinant factor of CFR, after adjustment for Chagas disease and age.

Clinical implications

Unlike other non-invasive techniques, echocardiography may be performed at the bedside, without radiation to assess CFR, and can provide data about the microcirculation in Chagas disease. However, prospective data are required to establish the usefulness of CFR in Chagas disease patient's population.

Study limitations

The measurement of coronary flow requires training and understanding of the technology. It was shown feasibility in more than 90% of the cases (16). Coronary flow velocity reserve was measured successfully in all subjects, perhaps by strict selection of patients. The reproducibility of multiple coronary flow reserve readers was non-inferior and similar to that of SPECT readers (32).

Conclusion

In this cross-sectional study, CFR was impaired in Chagas disease patients in indeterminate form compared to healthy individuals with similar demographic features. Among all variables tested age and positive serology for Chagas disease were independent factors associated with the CFR. The assessment of CFR has potential value for clinical risk stratification in Chagas disease patients.

References

1. Rassi Jr., Rassi, A.; Marin-Neto, J.A. Chagas Disease. *Lancet* 2010, v. 17, n. 375(9723), p. 1388-402.
2. Organizacion Panamericana de La Salud. Estimacion cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas [in Spanish]. Montevideo, Uruguay: Organizacion Panamericana de la Salud; 2006.
3. Pereira-Barreto A C, Ianni B M. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. *São Paulo Medical Journal /Rev Paul Med* 1995, v. 113, p. 797-801.
4. Ribeiro A L, Rocha M O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998, v. 31, n. 3, p. 301-314.
5. Rocha, MOC, Nunes M.C.P, Ribeiro A.L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. Rio de Janeiro: *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009, v. 104, Suppl. I, p. 159-166.
6. Bestetti R.B.; The involvement of coronary microvasculature in cardiomyopathies *Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo* 2003;13(4):464-469, jul.-ago.
7. Rossi MA. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J* 1990; 120: 233-236.
8. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo Júnior L, Maciel BC, Bellina CR, L'Abbate A. Myocardial perfusion defects in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 780-784.
9. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.

10. Hozumi T, Yoshida K, Ogata K; et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve using transthoracic color Doppler echocardiography, *Circulation* 97 1998 1557-1562
11. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography. Comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1251-1259.
12. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y et al. Cut-off value of coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol* 2003;92:1389-1393.
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463
14. Varga A, Garcia MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol*. 2006 Aug 15;98(4):541-3. Epub 2006 Jun 28.
15. Korcarz CE, Stein JH. Noninvasive assessment of coronary flow reserve by echocardiography: technical considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:704-7.

16. Meimoun P, Tribouilloy C. Non-invasive assessment of coronary flow and coronary flow reserve by transthoracic Doppler echocardiography: a magic tool for the real world. *European Journal of Echocardiography* 2008; 9, 449–457.
17. Dimitrow P, Galderisi M, Rigo F. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:18.
18. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;349:1027–1035.
19. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, Gallopin M, Salvadori P, Sorace O, Carpeggiani C, Poddighe R, L'Abbate A, Parodi O. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002;105:186–193.
20. Santagata P, Rigo F, Gherardi S, Pratali L, Drosdz J, Varga A, Picano E. Clinical and functional determinants of coronary flow reserve in nonischemic dilated cardiomyopathy. An echocardiographic study. *Int J Cardiol* 2005;105:46–52.
21. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, Picano E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy *Eur Heart J* 2006;27:1319–1323.
22. Torres FW, Acquatella H, Condado JA, Dinsmore R, Palacios IF. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas' heart disease. *Am Heart J.* 1995; 129: 995-1001.
23. Maturri L. Pathologic substrates for arrhythmogenesis in chronic chagasic cardiopathy. *Cardiovasc Pathol* 1996; 5: 221-225.

24. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *Am Heart J*. 2001; 141: 260-265.
25. Vasconcelos DF, Junqueira-Júnior LF. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na Cardiopatia Chagásica Crônica assintomática. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98: 111-119.
26. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1529–35.
27. Pierpont GL, Voth EJ. Assessing autonomic function by analysis of heart rate recovery from exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2004; 94(1):64–8.
28. Ng J, Sundaram S, Kadish AH, Goldberger JJ. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1421–H1428.
29. Jehn M, Halle M, Schuster T, Hanssen H, Koehler F, Schmidt-Trucksass A. Multivariable analysis of heart rate recovery after cycle ergometry in heart failure: Exercise in heart failure. *Heart & Lung* 2011;40:E129-E137.
30. Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET. Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis*. 2000; 11:129 –135.

31. Sleight P, La Rovere MT, Mortara A, et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci (Lond)*. 1995; 88: 103–109.
32. Senior R, Monaghan M, Main ML, Zamorano JL, Tiemann K, Agati L et al., RAMP-1, RAMP-2 Investigators. Detection of coronary artery disease with perfusion stress echocardiography using a novel ultrasound imaging agent: two Phase 3 international trials in comparison with radionuclide perfusion imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:26-5.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 - Considerações gerais

Apesar do controle atual da transmissão através do vetor da doença de Chagas, ainda existe uma notável gama de infectados, sem contar os surtos de transmissão episódicos por meio da ingestão inadvertida do parasita. Portanto, justificam-se novos e maiores estudos relacionados à doença de Chagas, sempre buscando a melhora na qualidade de vida desses pacientes que sofrem com os estigmas dessa patologia e a possibilidade de evolução para cardiopatia grave.

A possibilidade de mensuração do fluxo das artérias coronárias permitiu aprimorar os conhecimentos sobre a função vasomotora coronariana na doença de Chagas. Em pacientes na forma indeterminada da doença, com teste ergométrico, Holter 24 horas e ecocardiograma convencional normais, foi possível detectar reserva do fluxo coronariano diminuída em relação a um grupo controle com as mesmas características demográficas.

5.2 - Experiências pessoais

Após muitos obstáculos na realização do estudo (quase desistência inicial por dificuldades técnicas, até a orientação que mudou a história desse estudo, em que o Dr. Márcio Vinícius percebeu que a sonda melhor indicada para o estudo das coronárias seria a sonda pediátrica que tem maior frequência e melhor definição para estruturas mais superficiais). Depois disso, esbarramos em indisponibilidade inicial do aparelho de ecocardiograma, burocracia e outros problemas que em nada atrapalharam a vontade de realizar o estudo. Vontade essa que foi se multiplicando ao longo do tempo, crescendo junto com a experiência e a melhora técnica na realização dos exames, dando entusiasmo progressivo para continuar

investigando e buscando novas perguntas, que são o combustível que alimenta os investigadores.

5.3 - Perspectivas futuras

Após tantos ganhos ao longo da jornada (aprendizado grandioso; melhora técnica na realização e entendimento do ecocardiograma de estresse com aferição do fluxo coronariano), a ideia principal é continuar, estender e aprimorar essa linha de pesquisa. De modo especial, responder perguntas que apareceram durante o estudo, acompanhando cada paciente com doença de Chagas, procurando relacionar a reserva de fluxo coronariano com a evolução da doença. Os diferentes padrões do fluxo coronariano nas diversas formas da cardiopatia chagásica também deverão ser mensurados, correlacionar com dor torácica (alguns pacientes com doença de Chagas que apresentam precordialgia e coronárias angiograficamente normais), estudando também em outras cardiopatias. Por fim, avaliar medicamentos que possam melhorar o desempenho da função vasomotora coronariana. A investigação clínica se tornou um gosto e certamente novas perguntas e sugestões serão absorvidas com grande entusiasmo.

REFERÊNCIAS

ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, p. 1124–1131, 2007.

ANDRADE Z. The canine model of Chagas' disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1984;79 (supl):77-83.

BAROLDI G, Oliveira SJ, Silver MD. Sudden and unexpected death in clinically 'silent' Chagas' disease. A hypothesis. **Int J Cardiol**. 1997 Feb;58(3):263-8.

BARROS, M.V.L. *et al*. Doppler tissue imaging to evaluate early myocardium damage in patients with undetermined form of Chagas' disease and normal echocardiogram. **Echocardiography**, v. 18, p. 131-6, 2001a.

BARROS, M.V.L. *et al*. Tissue Doppler imaging in the evaluation of the regional diastolic function in Chagas' disease. **Eur J Echocardiogr**, v. 2, p. 94-99, 2001b.

BERN, C.; MONTGOMERY, S.P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clin Infect Dis**, v. 49, p. e52–e54, 2009.

BESTETTI, R.B.; The involvement of coronary microvasculature in cardiomyopathies **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**;13(4):464-469, jul.-ago. 2003.

BOGLIOLO, L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (miocardite) chagásica crônica, estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras patologias: Parte 2. **Arq Bras Cardiol**, v. 29, p. 479-483, 1976.

BORGES, J.D. *et al.* Seroprevalence of Chagas disease in schoolchildren from two municipalities of Jequitinhonha Valley, Minas Gerais, Brazil; six years following the onset of epidemiological surveillance. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 48, n. 2, p. 81-86, Mar-Apr, 2006.

BRIAN B. Løgstrup, Dan E. Hofsten, Thomas B. Christophersen, Jacob E. Moller, Hans E. Bothker, Patricia A. Pellikka and Kenneth Egstrup. Persistent Abnormal Coronary Flow Reserve in Association with Abnormal Glucose Metabolism Affects Prognosis in Acute Myocardial Infarction. **Echocardiography** 2010; 210-218.

CHAPADEIRO E, Silva EL, Silva AC, Fernandes P, Ramirez LE. Depopulação neuronal cardíaca em hamsters (*Mesocricetus auratus*) cronicamente infectados com o *Trypanosoma cruzi*. **Rev Soc Bras Med Trop** 1999;32:35-39.

CORTIGIANI, L; RIGO, F; GHERARDI S.; SICARI R.; GALDERISI M.; BOVENZI F.; PICANO E.; - Additional prognostic value of coronary flow reserve in Diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. **J Am Coll Cardiol** 2007; Oct 2;50(14):1354-61. Epub 2007 Sep 17.

COURA, J.R. *et al.* 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.

DIAS, J.C.P. História natural da doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, v. 65, p. 359-66, 1995.

DIAS, J.C.P.; SILVEIRA, A.C.; SCHOFIELD, C.J. The impact of Chagas disease control in Latin America – A review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97,p. 601-612, 2002.

DIAS, J.C.P. Chagas disease: sucess and challenges. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 2020-2021, 2006.

DIAS, J.C.P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 11, p. 13-22, 2007.

DIMITROW, P.; Transthoracic Doppler echocardiography – noninvasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment - April **Cardiovascular Ultrasound** 2003, 1:4

ERIKO Murata, Takeshi Hozumi, Yoshiki Matsumura, Kohei Fujimoto, Kenichi Sugioka, Yasuhiko Takemoto, Hiroyuki Watanabe, Hiroyuki Yamagishi, Minoru Yoshiyama, Hiroshi Iwao and Junichi Yoshikawa. Coronary Flow Velocity Reserve Measurement in Three

Major Coronary Arteries Using Transthoracic Doppler Echocardiography. **ECHOCARDIOGRAPHY** 2006;23:276-286.

GASCON, J.; BERN, C.; PINAZO, M.J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. **Acta Trop**, v. 115, p. 22–27, 2010.

GUERRI-GUTTENBERG, R.A. *et al.* Chagas cardiomyopathy: Europe is not spared! **Eur Heart J**, v. 29, p. 2587–2591, 2008.

HASDAI D, Holmes DR, Higano ST, Burnett JC, Lerman A. Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain. **Mayo Clin. Proc.** 1998, 73:1133.

HIGUCHI ML, Brito T, Reis MM, Barbosa A, Bellotti G, *et al.* Correlation between *Trypanosoma cruzi* parasitism and myocardial inflammatory infiltrate in human chronic chagasic myocarditis: light microscopy and immunohistochemical findings. **Cardiovasc Pathol** 1993; 2: 101–106.

HILDICK-Smith DJR, Johnson PJ, Wisbey CR, Winter EM, Shapiro LM. Coronary flow reserve is supranormal in endurance athletes: an adenosine transthoracic echocardiographic study. **Heart** 2000, 84:383.

HOZUMI T, Yoshida K, Ogata Y, Akasaka T, Asami Y, Takagi T *et al.* Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary

flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. **Circulation** 1998; 97:1557–62.

IANNI, B.M. Diagnóstico e prognóstico da forma indeterminada da doença de Chagas. O que há de novo? **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 19, n. 1, p. 6-15, 2009.

JUNQUEIRA Jr LF, Soares JD. Impaired autonomic control of heart interval changes to Valsalva manoeuvre in Chagas' disease without overt manifestation. **Auton Neurosci** 2002;97:59-67

KÖBERLE F. Chagas' disease and Chagas' syndrome: the pathology of American trypanosomiasis. **Adv Parasitol** 1968;6:63-116.

LARANJA, F.S. Aspectos clínicos da moléstia de Chagas. **Rev Bras Méd**, v. 10, p. 482-491, 1953

LOGSTRUP, B.; HOFSTEN D.; CHRISTOPHERSEN T.; MOLLER J.; BOTKER H.; PELLIKKA P.; EGSTRUP K. Association between coronary flow reserve, left ventricular systolic function, and myocardial viability in acute myocardial infarction - **European Journal of Echocardiography** (2010) 11, 665–670

LOPES ER, Tafuri WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. **Rev Soc Bras Med Trop** 1983;16:206-212.

MACEDO, V. Forma indeterminada da doença de Chagas. **J Bras Méd**, v. 38, p. 34-40, 1980.

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, n.6, Dec.1994.

MARIN-NETO, J.A. *et al.* Radionuclide angiographic evidence for early predominant right ventricular involvement in patients with Chagas' disease. **Can J Cardiol**, v. 4, p. 231-236, 1988.

MARIN-NETO,J.A.; SIMÕES,M.V.; SARABANDA,A.V.L. Cardiopatia Chagásica **Arq.Bras.Cardiol.**, v.72, n.3, p.247-263, 1999.

MARIN-NETO, J.A. *et al.* Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, n. 6, p. 623-7, 2002.

MARIN-NETO, J.A.; Neto E.C.; Maciel C.B.; and Simões M.V. M.V. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation** 2007;115;1109-1123.

MENGEL JO, Rossi MA. Chronic chagasic myocarditis pathogenesis: dependence on autoimmune and microvascular factors. **Am Heart J.** 1992 Oct;124(4):1052-7. Review.

MONCAYO, A.; SILVEIRA, A.C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104 (suppl 1), p. 17–30, 2009.

NUNES, M.C. *et al.* Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. **Rev Esp Cardiol**, v. 63, p. 788-97, 2010.

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Estimacion cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Americas [in Spanish]. Montevideo, Uruguay: **Organizacion Panamericana de la Salud**; 2006.

ORTIZ, J. *et al.* Alteração contrátil segmentar na forma indeterminada da doença de Chagas. Estudo ecocardiográfico. **Arq Bras Cardiol**, v. 49, p. 217-220, 1987.

OTSUKA R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Acute effects of pasive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. **JAMA** 2001, 286:436.

PATRICIA Pellikka. Going for the Money: Transthoracic Assessment of Coronary Artery Flow Reserve. **J Am Soc Echocardiogr** 2004;17:700-3.

PAZIN-FILHO, A. *et al.* Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas disease have adverse prognostic implications. **Braz J Med Biol Res**, v. 39, n. 4, p. 483-7, 2006.

PEREIRA, J.B.; WILLCOX, H.P.; CORA, J.R. Morbidade da doença de Chagas. III. Estudo longitudinal, de seis anos, em Virgem da Lapa, MG, Brasil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 80, p. 63-71, 1985.

PEREIRA-BARRETTO, A.C.; AMATO NETO, V. Subsídios para nova conceituação da forma indeterminada da doença de Chagas. **Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo**, v. 41, p. 249-253, 1986.

PEREIRA-BARRETTO, A.C.; IANNI, B.M. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. **São Paulo Medical Journal /Rev Paul Med**, v. 113, p. 797-801, 1995.

RASSI JR., A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas Disease. **Lancet**, v. 17, n. 375(9723), p. 1388-402, Apr. 2010.

REIS SE, Holubkov R, Lee JS, Sharaf B, Reichek N, Rogers WJ, Walsh EG, Fuisz AR, Kerensky R, Detre KM, Sopko G, Pepine CJ. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and

nonobstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. **J. Am. Coll. Cardiol.** 1999, 33:1469.

REUNIÃO I DE PESQUISA APLICADA EM DOENÇA DE CHAGAS. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 18, p. 46, 1985.

RIBEIRO, A.L.; ROCHA, M.O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 31, n. 3, p. 301-314, 1998.

RIBEIRO A.L., Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MO. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J.** 2001; 141: 260-265.

RIBEIRO, A.L., Nunes M.C.P., Teixeira M.M. and Rocha M.O.C. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat. Rev. Cardiol.** 2012; doi: 10.1038/nrcardio.2012.109

RIGO, F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool - **Cardiovascular Ultrasound** 2005, 3:8 doi:10.1186/1476-7120-3-8

RIGO, F.; GHERARDI, S.; GALDERISI, M.; PRATALI, L.; CORTIGIANI, L.; SICARI, R.; PICANO, E. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler

echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy - **European Heart Journal** (2006) 27, 1319–1323.

ROCHA, M.O.; RIBEIRO, A.L.; TEIXEIRA M.M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci.** Vol. 8, p. e44-54, 2003

ROCHA, M.O.C; TEIXEIRA, M.M.; RIBEIRO, A.L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 5, p. 727-743, 2007.

ROCHA, M.O.C.; NUNES, M.C.P.; RIBEIRO, A.L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. Rio de Janeiro: **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, Suppl. I, p. 159-166, 2009.

ROSSI MA 1990. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **Am Heart J** 120: 233-236

SCHMUNIS, G.A. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, suppl 1, p. 75–85, 2007.

SEONG-MI, P; Wan-Joo Shim, Woo-Hyuk Song, Do-Sun Lim, Young-Hoon Kim, and Young-Moo. Effects of Smoking on Coronary Blood Flow Velocity and Coronary Flow Reserve Assessed by Transthoracic Doppler Echocardiography - **ECHOCARDIOGRAPHY** 2006, 23:465-470.

SERPIL E, Leyla Elif Sade, Hüseyin Bozbaş, Haldun Müderrisoğlu. Decreased coronary flow reserve in obese women. **Türk Kardiyol Dern Arş** - Arch Turk Soc Cardiol 2009;37(6):391-396.

SILVA, E.M. Estudo epidemiológico da doença de Chagas no distrito de Serra Azul, Mateus Leme, Centro-Oeste do Estado de Minas Gerais, Brasil. **Tese [Mestrado], Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**, 2008; 56 p.

SILVA, E.M. *et al.* Clinic and epidemiological study on Chagas disease in the Serra Azul district of Mateus Leme, central-western region of the State of Minas Gerais, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43, n. 2, p. 178-81, Apr. 2010.

VASCONCELOS DF, Junqueira Jr LF. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. **J Eletrocardiol** 2009;42:281-289.

ANEXOS

Anexo 1 - Protocolo de Reserva de fluxo coronariano na doença de Chagas.

Anexo 2 – Parecer ético.

Anexo 3 - Termo de consentimento para participar de estudo de pesquisa clínica.

ANEXO 1 - PROTOCOLOS

Protocolo de Reserva de fluxo coronariano na doença de Chagas

Ambulatório de Referência em Doença de Chagas HC/UFMG
Serviço de CARDIOLOGIA do Hospital das Clínicas da UFMG

Prontuário:

IDENTIFICAÇÃO:

Data: ____/____/____

Nome:		Sexo: [] 1-M ; 2-F	
Endereço:		Bairro:	
Cidade:	CEP: _____ - _____	Complemento:	
Tel.: 01: ()	02: ()	03: ()	
Contato:		Raça: [] 1- Parda; 2- Branca; 3- Negra	
Altura: _____ cm	Peso: _____ Kg	Super. corpórea:	
Data nascimento: ____/____/____		- Idade: _____ anos	

ENTREVISTA

Classe funcional: [] - 0- Classe I; 1- Classe II; 2- Classe III; 3- Classe IV.	
Dor torácica: [] 0- Não; 1-Sim	Dor típica? [] 0- Não; 1- Sim;
Disautonomia: [] - 0- Não; 1-Sim	

EXAME CLÍNICO

Sorologia p/ <i>T. cruzi</i>		0- Negativa		1- Positiva		[]	
Sinais de IVD: [] 0- Ausente; 1 - Presente		FC.: _____ bpm		PA: _____ x _____ mmHg			
Distúrbio de ritmo cardíaco em 2 min: []		0- Não ; 1- Sim					
Medicamentos:	Diuréticos	0- Não		1- Sim		[]	
	IECA ou BRA	0- Não		1- Sim		[]	
	Digital	0- Não		1- Sim		[]	
	Amiodarona	0- Não		1- Sim		[]	
	Anticoagulante	0- Não		1- Sim		[]	
	B-bloqueador	0- Não		1- Sim		[]	
	Outros	0- Não		1- Sim		[]	
Síncope:	0-Ausente	1 - Rara (<1/mês)	2 - Ocasional (1/mês-1/sem)	3 - Freq. (> 1/sem)	[]		
Tromboembolismo:	0- Não; 1- Pulmonar; 2 - Cerebral; 3 - Sistêmico				[]		
Bulha acessória	0- Ausente	1-B3	2-B4	3- Ambas	[]		

ELETROCARDIOGRAMA

DATA: ___/___/___

ESV	0- ausente	1-monomórfi	2-polimór.	3-complexa	4-TVNS	___
ESSV	0- Ausente	1-Isoladas	2- Ritmo atrial multifocal		3- "flutter"	___
Transtorno de condução	0- ausente	1-BCRD	2- BRD +HBAE	3-HBAE	4- BRE	5- HBPE
Distúrbio de condução AV	0-ausente	1-BAV 1º grau	2-BAV Mobitz I	3-BAV Mobitz II	4-BAV total	___
FA:	0- Ausente			1- Presente		___
Alteração da Repolarização	0- Ausente	1-Inespecífica	2 - I. subepicárdica		3 - I. Subendocárdica	___
Inatividade Elétrica	0- Ausente	1- Anteroseptal	2- Inferior		3-Outra	___
Sobrecarga	0- Ausente	1- VE	2 - AE	3- VD	4- AD	___
Marca-passo:	0-Ausente			1 - Presente		___

TESTE ERGOMÉTRICO

DATA: ___/___/___

FC máxima prevista: ___ ; FC Max atingida ___ ; % da FC Max atingida ___ %						
FC de recuperação 1º minuto: ___ ; FC de recuperação 2º minuto ___						
VO2 máxima (ml/kg/min): ___ ; Tempo de protocolo: ___ min.						
METs: - Duplo produto						
Queda pressórica: (> 20mmHg)	0- Não		1- Sim		2- Prejudicado	
Resposta em "Plateau":	0- Não			1- Sim		
ESV esforço-induzida:	0- Não	1-Isoladas raras	2- Isoladas frequentes	3- complexas raras	4- complexas frequentes	5- TVNS
Arritmia SV esforço-induzida:	0- Não	1- Isoladas		2- TSVP		3- FA ou "flutter"
"Overdrive Supression":	0- Não			1- Sim		
Interrupção:	0- Ausente	1- Cansaço	2- ↓ PA	3- Infra ou supra ST	4- outras	

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO DATA: _____ / _____ / _____

Disfunção sistólica do VE	0- Não; 1- Leve; 2- Moderada; 3- Importante	<input type="text"/>
Disfunção diastólica do VE	0- Não; 1- Grau I; 2- Grau II; 3- Grau III; 4- Ind.	<input type="text"/>
Pressões de enchimento	0- Normais ; 1- Aumentadas	<input type="text"/>
Disfunção sistólica do VD	0- Não; 1- Leve; 2- Moderada; 3- Importante	<input type="text"/>
Dilatação do VD	0- Não; 1- Leve; 2- Moderada; 3- Importante	<input type="text"/>
Dilatação do AE	0- Não; 1- Leve; 2- Moderada; 3- Importante	<input type="text"/>
Dilatação do AD	0- Não; 1- Leve; 2- Moderada; 3- Importante	<input type="text"/>
Alterações segmentares VE	0-Não; 1- Ântero-septal; 2- Inferior; 3- Lateral; 4- Apical	<input type="text"/>
	0- Não; 1 - basal, 2- médio, 3- apical	<input type="text"/>
Aneurisma apical <input type="text"/>	0- Não ; 1- Sim	Trombo intracardíaco <input type="text"/> 0- Não ; 1- Sim

Medidas – Modo M e Bi		Doppler :		Regurgitações Valvares	
VD (mm)	<input type="text"/>	E (cm/s)	<input type="text"/>	IM : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
Ved (mm)	<input type="text"/>	A (cm/s)	<input type="text"/>		
Ves (mm)	<input type="text"/>	E/A	<input type="text"/>		
SIV (mm)	<input type="text"/>	DT (ms)	<input type="text"/>		
PP (mm)	<input type="text"/>	DP/DT(mmHg)	<input type="text"/>	IAo : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
FE Teicholz (%)	<input type="text"/>	V_{máx} IT(cm/s)	<input type="text"/>		
FE Simpson (%)	<input type="text"/>	PSAP (mmHg)	<input type="text"/>	IT : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
FS (%)	<input type="text"/>	TDI septal do VE: S	<input type="text"/>		
Ao (mm)	<input type="text"/>	E´	<input type="text"/>		
AE (mm)	<input type="text"/>	A´	<input type="text"/>		
Vol. index AE ml/m²	<input type="text"/>	Relação E/e´	<input type="text"/>	IP : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
Deslocamento anel tricúspide	<input type="text"/>	TDI lateral VE:	<input type="text"/>		
		E´	<input type="text"/>		
		A´	<input type="text"/>		
		S	<input type="text"/>		
		TDI lateral VD	<input type="text"/>		
		E´	<input type="text"/>		
		A´	<input type="text"/>		
		TAS lateral	<input type="text"/>		
		TAS septal	<input type="text"/>		

TAS- tempo de ativação sistólica- onde Q do ECG até início onde S.

ECOCARDIOGRAMA DE ESTRESSE COM DIPIRIDAMOL (0,84mg/Kg)

FC: _____ bpm	PA após 2 min.: _____ x _____ ; 4 min _____ x _____ ; 6min _____ x _____ mmHg	
Alterações de contratilidade	0-normal; 1- Hipocinesia; 2- Acinesia; 3- Discinesia	_____
Parede acometida	0-nsa; 1- Ântero-septal; 2- Inferior; 3- Lateral; 4- Apical	_____
	0-nsa; 1 - Basal; 2 - médio; 3 - apical	_____
Complicações	0-Não; 1- Efeitos leves; 2- Arritmias; 3- Bloqueio	_____

FLUXO CORONARIANO AO DOPPLER

Pico sistólico ao repouso	_____	Pico sistólico após estresse	_____
Pico diastólico ao repouso	_____	Pico diastólico após estresse	_____
Reserva de fluxo coronariano		_____	

Anexo 2 – Parecer ético - UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0486.0.203.000-11

**Interessado(a): Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 26 de outubro de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da reserva de fluxo coronariano na cardiopatia chagásica crônica**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amara
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo 03 - Parecer ético - Hospital de Ensino Faculdade Atenas

HEFA - Hospital Escola Faculdade Atenas
FONE: (38) 36723737
<http://www.atenas.edu.br>

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Projeto: HEFA-11-440
Interessado(a): Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade Atenas


DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Atenas aprovou, no dia 12 de março de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO CORONARIANO NA FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Hiran Costa Rabelo
Diretor geral - Faculdade Atenas

Paracatu, 12 de março de 2012.

Anexo 04 - Parecer institucional - Faculdade Atenas

 **Faculdade Atenas**
A base do seu futuro!

HEFA - Hospital Escola Faculdade Atenas
FONE: (38) 36723737
<http://www.atenas.edu.br>

DECLARAÇÃO INSTITUCIONAL

TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA:
AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO CORONARIANO NA FORMA INDETERMINADA DA DOENÇA DE CHAGAS.

ORIENTADOR RESPONSÁVEL: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes
PESQUISADOR: Daniel Rocha Rabelo

Após conhecimento do propósito desta pesquisa, seus objetivos e métodos, declaramos que:

Autorizamos a coleta de dados no Hospital Ensino Faculdade Atenas - HEFA.


Quanto ao relatório técnico-científico:

Requeremos a apresentação dos resultados parciais e finais na instituição.

Quanto à divulgação dos resultados:

Autorizamos e requeremos a citação do nome do HEFA nos resultados publicados em congressos, simpósios ou atividades semelhantes, bem como em jornais, revistas e periódicos nacionais ou estrangeiros, seja no Título, Resumo (Abstract) ou na Metodologia do estudo publicado como artigo científico.

Paracatu, 13 de março de 2012.



Hiran Costa Rabelo
Diretor geral - Faculdade Atenas

Anexo 5 - Termo de consentimento para participar de estudo de pesquisa clínica:**ANEXO 5 – TERMO DE CONSENTIMENTO - UFMG****TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA**

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO CORONARIANO NA DOENÇA DE CHAGAS

INTRODUÇÃO: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Este Termo de Consentimento descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios, os riscos e desconfortos relacionados a sua participação no estudo.

OBJETIVO: Fazer uma avaliação da função do músculo do coração (ventrículo esquerdo) nos pacientes portadores de doença de Chagas e não chagásicos sem outras comorbidades conhecidas.

Avaliar o fluxo coronariano, ou seja, medir a velocidade do fluxo sanguíneo dentro de um vaso que leva sangue ao coração, através do ecocardiograma transtorácico (ultrassom) em pacientes com Doença de Chagas e também em não Chagásicos.

RESUMO: A doença de Chagas pode provocar doença do coração (cardiopatia), que pode ficar dilatado (crescido) e com força diminuída, além de alterar a circulação do sangue no coração, levando ao cansaço fácil e a falta de ar, arritmias, especialmente quando se faz esforço. Sabe-se que existe alterações na circulação do coração, através de exames de necropsia por exemplo, mas não se sabe se existe a possibilidade de mensurar essa alteração através do ecocardiograma (que é um ultrassom do coração, exame amplamente utilizado na cardiologia atual). Por este motivo, estamos solicitando sua autorização para examina-lo e fazer o ecocardiograma com dipiridamol. Com o resultado desses exames, poderemos avaliar melhor o mecanismo pelo qual as pessoas com doença de Chagas evoluem com alterações na circulação coronariana e disfunção do coração. O ecocardiograma é um ultrassom do coração, sem risco para o paciente e amplamente utilizado na cardiologia atual. A análise da função contrátil do coração e do fluxo sanguíneo dentro das câmaras cardíacas e das coronárias é possível através do emprego de várias técnicas, obtendo informações importantes da função de contração e relaxamento das câmaras cardíacas, além da função da circulação que nutre o coração que é o nosso foco.

Será utilizado o dipiridamol intravenoso (injetado dentro da veia) durante o exame para dilatar ao máximo as artérias coronarianas que poderá causar alguns efeitos colaterais, como por exemplo náuseas, vertigens, bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto) e/ou hipotensão arterial (efeitos que são raros, mas podem implicar na interrupção do exame). Outros efeitos colaterais, que não são limitantes, podem acontecer com maior frequência, como sensação de calor ou cefaléia e melhoram com o término do exame. Complicações maiores do dipiridamol, como bloqueio atrio-ventricular completo, taquicardia ventricular sustentada (arritmia), edema agudo de pulmão podem

ocorrer muito raramente (1 para 1000 casos). O dipiridamol tem meio vida curta (seu efeito acaba relativamente rápido), e ao término do exame será administrado aminofilina, que é um medicamento que antagoniza a ação do dipiridamol (ou seja, é um antídoto do dipiridamol).

PROCEDIMENTO: A sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG para realização de uma consulta, um eletrocardiograma, e um ecocardiograma.

Na consulta, que dura cerca de 20 minutos, serão feitas perguntas sobre estado de saúde feito o exame físico habitual, incluindo medição da pressão arterial e ausculta do coração.

O eletrocardiograma é um exame rápido (10 minutos) e simples pelo qual a atividade elétrica do coração é avaliada, colocando-se eletrodos sobre o peito e nos braços e pernas.

O ecocardiograma é um ultrassom do coração, sem risco para o paciente. Consiste na colocação de transdutores de ultrassom no tórax para obtenção das imagens do coração.

Será puncionado um acesso venoso para administração de medicamentos, e posteriormente o paciente ficará deitado do lado esquerdo durante 30 minutos para o exame. O risco associado a essa punção é a possibilidade de ocorrência de pequeno derrame local (hematoma), que habitualmente não tem consequência além de um discreto desconforto. Será administrado dipiridamol (mesma dose utilizada no ecocardiograma de estresse farmacológico, que é um exame rotineiramente utilizado na prática cardiológica diária), e após coleta de dados através do aparelho de ecocardiograma, será administrado aminofilina para acabar com o efeito do dipiridamol.

Após o término do exame, deverá ficar em observação por um tempo médio de 15 minutos para segurança.

RISCOS E DESCONFORTO:

A consulta médica não provoca riscos ou desconfortos, mas os eletrodos usados no eletrocardiograma e podem ocasionar leve coceira ou vermelhidão local, de curta duração. O contato do transdutor com o tórax durante a realização do ecocardiograma poderá causar leve dolorimento local, principalmente nas mulheres. A utilização do dipiridamol intravenoso durante o exame poderá causar alguns efeitos colaterais, como por exemplo náuseas (enjôo, vertigens, bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto) e/ou hipotensão arterial (efeitos que são raros, mas podem implicar na interrupção do exame). Outros efeitos colaterais, que não são limitantes podem acontecer com maior frequência, como sensação de calor ou cefaléia e melhoram com o término do exame. Complicações maiores do dipiridamol, como bloqueio atrio-ventricular completo, taquicardia ventricular sustentada (arritmia), edema agudo de pulmão podem ocorrer muito raramente (1 para 1000 casos). O dipiridamol tem meia vida curta (seu efeito acaba relativamente rápido), e ao término do exame será administrado aminofilina, que é um medicamento que antagoniza a ação do dipiridamol (ou seja, é um antídoto do dipiridamol).

Os testes serão feitos em ambiente hospitalar completamente equipado com médicos treinados para o tratamento de qualquer complicação que porventura apareça.

BENEFÍCIOS: A sua participação poderá contribuir para o conhecimento médico da miocardiopatia chagásica, podendo contribuir, no futuro, para a melhoria do entendimento e tratamento desta doença. Os exames realizados informarão sobre seu estado de saúde e podem auxiliar seu médico no seu tratamento.

CONFIDENCIALIDADE: Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo e você não será identificado em qualquer trabalho que resulte desta pesquisa. No entanto, a pesquisadora, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em pesquisa 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 a pesquisadora a fornecer seus registros para o orientador e para o comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM PESQUISADOR: Pode ser feito pelo telefone (31) 34099974 (Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG/ DR. DANIEL ROCHA RABELO ou DRA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG, no número: (31) 34094592, situado na Av. Antônio Carlos 6627 – Unidade Administrativa II/sala 2005, Belo Horizonte-MG.

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

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável:

Ass. da 1ª testemunha:

Ass. da 2ª testemunha:

Ass. do pesquisador:

Anexo 6 - Termo de consentimento para participar de estudo de pesquisa clínica:**ANEXO 6 – TERMO DE CONSENTIMENTO - Hospital Ensino Faculdade Atenas****TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICA**

TÍTULO: AVALIAÇÃO DA RESERVA DE FLUXO CORONARIANO NA DOENÇA DE CHAGAS

INTRODUÇÃO: Antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Este Termo de Consentimento descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios, os riscos e desconfortos relacionados a sua participação no estudo.

OBJETIVO: Fazer uma avaliação da função do músculo do coração (ventrículo esquerdo) nos pacientes portadores de doença de Chagas e não chagásicos sem outras comorbidades conhecidas.

Avaliar o fluxo coronariano, ou seja, medir a velocidade do fluxo sanguíneo dentro de um vaso que leva sangue ao coração, através do ecocardiograma transtorácico (ultrassom) em pacientes com Doença de Chagas e também em não Chagásicos.

RESUMO: A doença de Chagas pode provocar doença do coração (cardiopatia), que pode ficar dilatado (crescido) e com força diminuída, além de alterar a circulação do sangue no coração, levando ao cansaço fácil e a falta de ar, arritmias, especialmente quando se faz esforço. Sabe-se que existe alterações na circulação do coração, através de exames de necropsia por exemplo, mas não se sabe se existe a possibilidade de mensurar essa alteração através do ecocardiograma (que é um ultrassom do coração, exame amplamente utilizado na cardiologia atual). Por este motivo, estamos solicitando sua autorização para examina-lo e fazer o ecocardiograma com dipiridamol. Com o resultado desses exames, poderemos avaliar melhor o mecanismo pelo qual as pessoas com doença de Chagas evoluem com alterações na circulação coronariana e disfunção do coração. O ecocardiograma é um ultrassom do coração, sem risco para o paciente e amplamente utilizado na cardiologia atual. A análise da função contrátil do coração e do fluxo sanguíneo dentro das câmaras cardíacas e das coronárias é possível através do emprego de várias técnicas, obtendo informações importantes da função de contração e relaxamento das câmaras cardíacas, além da função da circulação que nutre o coração que é o nosso foco.

Será utilizado o dipiridamol intravenoso (injetado dentro da veia) durante o exame para dilatar ao máximo as artérias coronarianas que poderá causar alguns efeitos colaterais, como por exemplo náuseas, vertigens, bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto) e/ou hipotensão arterial (efeitos que são raros, mas podem implicar na interrupção do exame). Outros efeitos colaterais, que não são limitantes, podem acontecer com maior frequência, como sensação de calor ou cefaléia e melhoram com o término do exame. Complicações maiores do dipiridamol, como bloqueio atrio-ventricular completo, taquicardia ventricular sustentada (arritmia), edema agudo de pulmão podem

ocorrer muito raramente (1 para 1000 casos). O dipiridamol tem meio vida curta (seu efeito acaba relativamente rápido), e ao término do exame será administrado aminofilina, que é um medicamento que antagoniza a ação do dipiridamol (ou seja, é um antídoto do dipiridamol).

PROCEDIMENTO: A sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital de ensino Faculdade Atenas (HEFA) para realização de uma consulta, um eletrocardiograma, e um ecocardiograma.

Na consulta, que dura cerca de 20 minutos, serão feitas perguntas sobre estado de saúde feito o exame físico habitual, incluindo medição da pressão arterial e ausculta do coração.

O eletrocardiograma é um exame rápido (10 minutos) e simples pelo qual a atividade elétrica do coração é avaliada, colocando-se eletrodos sobre o peito e nos braços e pernas.

O ecocardiograma é um ultrassom do coração, sem risco para o paciente. Consiste na colocação de transdutores de ultrassom no tórax para obtenção das imagens do coração.

Será puncionado um acesso venoso para administração de medicamentos, e posteriormente o paciente ficará deitado do lado esquerdo durante 30 minutos para o exame. O risco associado a essa punção é a possibilidade de ocorrência de pequeno derrame local (hematoma), que habitualmente não tem consequência além de um discreto desconforto. Será administrado dipiridamol (mesma dose utilizada no ecocardiograma de estresse farmacológico, que é um exame rotineiramente utilizado na prática cardiológica diária), e após coleta de dados através do aparelho de ecocardiograma, será administrado aminofilina para acabar com o efeito do dipiridamol.

Após o término do exame, deverá ficar em observação por um tempo médio de 15 minutos para segurança.

RISCOS E DESCONFORTO:

A consulta médica não provoca riscos ou desconfortos, mas os eletrodos usados no eletrocardiograma e podem ocasionar leve coceira ou vermelhidão local, de curta duração. O contato do transdutor com o tórax durante a realização do ecocardiograma poderá causar leve dolorimento local, principalmente nas mulheres. A utilização do dipiridamol intravenoso durante o exame poderá causar alguns efeitos colaterais, como por exemplo náuseas (enjôo, vertigens, bradicardia (frequência cardíaca abaixo de 60 batimentos por minuto) e/ou hipotensão arterial (efeitos que são raros, mas podem implicar na interrupção do exame). Outros efeitos colaterais, que não são limitantes podem acontecer com maior frequência, como sensação de calor ou cefaléia e melhoram com o término do exame. Complicações maiores do dipiridamol, como bloqueio atrio-ventricular completo, taquicardia ventricular sustentada (arritmia), edema agudo de pulmão podem ocorrer muito raramente (1 para 1000 casos). O dipiridamol tem meia vida curta (seu efeito acaba relativamente rápido), e ao término do exame será administrado aminofilina, que é um medicamento que antagoniza a ação do dipiridamol (ou seja, é um antídoto do dipiridamol).

Os testes serão feitos em ambiente hospitalar completamente equipado com médicos treinados para o tratamento de qualquer complicação que porventura apareça.

BENEFÍCIOS: A sua participação poderá contribuir para o conhecimento médico da miocardiopatia chagásica, podendo contribuir, no futuro, para a melhoria do entendimento e tratamento desta doença. Os exames realizados informarão sobre seu estado de saúde e podem auxiliar seu médico no seu tratamento.

CONFIDENCIALIDADE: Os resultados de seus exames serão analisados em sigilo e você não será identificado em qualquer trabalho que resulte desta pesquisa. No entanto, a pesquisadora, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em pesquisa da UFMG e do HEFA, 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 a pesquisadora a fornecer seus registros para o orientador e para o comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e da Faculdade Atenas.

DESLIGAMENTO: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM PESQUISADOR: Pode ser feito pelo telefone (38) 36723737 (Setor de clínica médica do Hospital de Ensino Faculdade Atenas/ DR. DANIEL ROCHA RABELO). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Atenas, no número: (31) 36723737, situado na Rua Euridamas Avelino de Barros, 60 – Bairro Lavrado, Paracatu-MG.

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

Paracatu, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável:

Ass. da 1ª testemunha:

Ass. da 2ª testemunha:

Ass. do pesquisador: