

**Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

Fernando Antônio Botoni

**EFEITOS DA OTIMIZAÇÃO
TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA EM CHAGÁSICOS COM
MIOCARDIOPATIA DILATADA**

**Belo Horizonte - MG
2004**

Universidade Federal de Minas Gerais

**Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical**

Fernando Antônio Botoni

**EFEITOS DA OTIMIZAÇÃO
TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA EM CHAGÁSICOS COM
MIOCARDIOPATIA DILATADA**

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 em Medicina.

Orientador: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Co-Orientador: Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso

**Belo Horizonte - MG
2004**

- B749e Botoni, Fernando Antônio
Efeitos da otimização terapêutica da insuficiência cardíaca em chagásicos com miocardiopatia dilatada/Fernando Antônio Botoni. Belo Horizonte, 2004.
150p.
Dissertação.(Mestrado).Medicina Tropical.Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
1.Insuficiência cardíaca congestiva/etiologia 2.Insuficiência cardíaca congestiva/terapia 3.Insuficiência cardíaca congestiva/diagnóstico 4.Miocardiopatia chagásica/complicações 5.Miocardiopatia chagásica/terapia 6.Miocardiopatia chagásica/diagnóstico 7.Resultado de tratamento 8.Enalapril/uso terapêutico 9.Espironolactona/uso terapêutico 10.Qualidade de vida I.Título
- NLM: WG 370
CDU: 616.12-008.64

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR: Prof^a Ana Lúcia Gazzolla

VICE-REITOR: Prof. Marcos Borato Viana

DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

VICE-DIRETOR DA FACULDADE DE MEDICINA:

Prof. Joel Alves Lamounier

CHEFE DE DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA:

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

VICE-CHEFE DE DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA:

Prof. Ciro José Buldrini Filogônio

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Francisco José Penna

VICE-COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof^a. Ada Ávila Assunção

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

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (Coordenador)

Prof. José Carlos Serufo (Sub-Coordenador)

Prof Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Carlos Maurício Figueiredo Antunes

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Prof. Fernando Antônio Botoni (Representante Discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 7009
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3248.9641 FAX: (31) 3248.9939



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **FERNANDO ANTÔNIO BOTONI**, nº de registro 2002221370. Às nove horas do dia oito do mês de março de dois mil e quatro reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **"EFEITOS DA OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA INSUFICIÊNCIA CARDIACA EM CHAGÁSICOS COM MIOCARDIOPATIA DILATADA"**, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o presidente da comissão, Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

| | | |
|---|---------------------|----------------------------|
| Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha/orientador | Instituição: UFMG | Indicação: <u>aprovado</u> |
| Prof. Ênio Roberto Pietra Pedrosa/co-orientador | Instituição: UFMG | Indicação: <u>aprovado</u> |
| Prof. Reynaldo de Castro Miranda | Instituição: PUC/MG | Indicação: <u>aprovado</u> |
| Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva | Instituição: UFMG | Indicação: <u>aprovado</u> |

Pelas indicações, o candidato foi considerado: aprovado.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 08 de março de 2004.

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (orientador) Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Ênio Roberto Pietra Pedrosa Ênio Roberto Pietra Pedrosa

Prof. Reynaldo de Castro Miranda Reynaldo de Castro Miranda

Profa. Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (coordenador) Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Manoel Otávio da C. Rocha
Coordenador do Curso de Pós-Graduação
em Medicina Tropical / UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Sdmg
CONFERE COM ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG
1310212012

Sdmg
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina-UFMG
Av. Prof. Alfredo Balena, 190- 5º Andar
CEP 30130-100-Funcionários -BHM/G
1310212012

DEDICATÓRIA

Ao meu Pai (*in memoriam*) por seu gesto simples e objetivo,
pois bastava tocar para dar forma, ouvir para dar sentido,
se calar para depois ditar, assobiar
para recolher e abrir os braços para acalmar.

À minha Mãe por sua arte de falar que me ensinou a ouvir.

À Larissa e Fernando Henrique, minha filha e filho,
que há muito aprenderam a esperar,
pois me esperam sem me deslocar. Amo vocês!

Aos meus irmãos, William (Régia), Dinho (Helen),
Roberto (Soraia), Cida (Waltinho) e à Lena,

que sem seus amores fraterno eu assim não teria me construído.

À minha afilhada Paula e a todos os meus sobrinhos e sobrinhas.

À Adriana Letícia, a Dri, pelo amor e luminosidade que orienta.

AGRADECIMENTOS

Em especial ao Professor Manoel Otávio da Costa Rocha por sua arte de ourivesaria disposta a me fazer pedra menos bruta.

Ao Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso, por sua compreensão incondicional e norteadoras palavras.

Ao Prof. Antônio Luiz Ribeiro Pinho pela generosidade.

Ao Dr. Braulio Muzzi Ribeiro pela confiança, metodologia e amizade fundamentais a execução deste trabalho.

Profa. Adelina Martha dos Reis pela gentileza e colaboração.

Prof. Mauro Martins Teixeira pelo entusiasmo contagiante.

Prof. Cid Sérgio Ferreira, Airandes de Sousa Pinto , Profa Rosália Moraes Torres, Dr. Wilson Campos, Dra. Jacqueline Braga Pereira, Dr. Eduardo Fonseca Sad , Dr. Adão Ferreira de Moraes, Dra. Aline Camile Yehia, Prof. Ricardo Menezes Macedo, Marília das Graças Martins.

“Todo caminho é resvaloso. Mas cair não prejudica demais...

A gente levanta, a gente sobe, a gente volta...

O correr da vida é assim: esquenta e esfria, aperta e ai afrouxa.

Sossega e depois desinquieta

O que ela quer da gente é a coragem!”

João Guimarães Rosa

RESUMO

Trata-se de estudo prospectivo para o qual se selecionou um grupo de 42 pacientes com miocardiopatia chagásica dilatada. A seleção foi feita de forma consecutiva dentre pacientes atendidos no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG. Ao grupo selecionado aplicou-se protocolo de otimização das dosagens de maleato de enalapril (20 mg BID) e espironolactona (25mg MID), conforme orientado pelos grandes ensaios clínicos terapêuticos em insuficiência cardíaca secundária a miocardiopatias dilatadas de etiologia não-chagásica. A utilização de outros medicamentos, como furosemida, hidroclorotiazida, digoxina e amiodarona foram guiados conforme a necessidade clínica, respeitando-se suas indicações e contra-indicações básicas. Avaliou-se o comportamento desses pacientes, sob os aspectos clínicos, de qualidade de vida, radiológico e ecocardiográfico antes e após tratamento otimizado com doses maximizadas e adequadas. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação laboratorial da função hepática, renal, hematológica e iônica antes e após a otimização do tratamento. Também foram realizadas avaliações radiológicas e ecocardiográficas no início e término de cada etapa do estudo. Utilizou-se como básico de seleção a presença de diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VED) maior que 55 mm, ou $2,7 \text{ cm} / \text{m}^2$ ou fração de ejeção (FE) menor que 55% (Simpson modificado). Foram excluídos pacientes com quaisquer co-morbidades que servissem de confusão na análise dos dados. Observou-se, por período médio de 119 dias, que a otimização terapêutica foi segura e eficaz, sendo esta caracterizada por melhora importante no exame clínico (escala de ICC – $p = 0,0004$), na qualidade de vida, nos parâmetros radiológicos (redução no índice cardiorácico - $p = 0,002$) e ecocardiográficos (melhora do índice de TEI – $p = 0,013$). Na análise das diferenças da FE ($p = 0,249$) e do VED ($p = 0,335$) entre as duas etapas não se observou significância estatística. No entanto, quando os pacientes foram estratificados de acordo com o grau de disfunção sistólica ($FE \leq 45\%$) observou-se aumento significativo ($p = 0,017$) entre as duas etapas, antes e após o tratamento otimizado. Concluiu-se que o esquema terapêutico com doses otimizadas de maleato de enalapril e espironolactona foi seguro e eficaz em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica e insuficiência cardíaca.

Palavras-chave: Cardiopatia chagásica crônica, Carvedilol, enalapril, espironolactona. Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo. Fração de ejeção. BNP. RANTES.

ABSTRACT

Abstract

For this prospective study a group of 42 patients with dilated cardiomyopathy caused by Chagas disease. The selection was made consecutively among patients assisted on the Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Hospital das Clínicas da UFMG (Reference Ambulatory for Chagas Disease of the Teaching County Hospital of the Federal University of Minas Gerais). The protocol of optimizing of dosage of enalapril (20 mg BID) and spironolactone (25 mg MID) was applied to the selected group, according to the guideline of great therapeutic clinical trials on secondary cardiac insufficiency to dilated cardiomyopathies of non - Chagas Disease etiology. The utilization of other medicaments, such as furosemide, hidroclorotiazidics, digoxin and amiodarone were guided in accordance to clinical requirement, respecting their basic indications and restrictions. These patients' behaviors were assessed, under clinical, life quality, radiological and ECG aspects before and after optimized treatment with appropriate and maximized doses. Laboratorial tests were run on all the patients' hepatic, renal, hematological and ionic functions before an after the treatment optimizing. Radiological and ECG evaluations were also performed in the beginning and at the end of each stage of the study. The premise used for the selection was the presence of the left ventricle diastolic diameter (LVD) larger than 55mm, or 2,7 cm / m² or ejection fraction (EF) minor than 55% (modified Simpson). Patients with any co - morbidities, which might have caused confusion to the data analysis, were excluded. It was observed, for an average period of 119 days, that the therapeutic optimizing was safe and efficient, being characterized by a meaningful improvement on the clinical examination (scale of ICC – p = 0,0004), in the life quality (domains: functional capacity – p = 0,032, physical limitation – p = 0,001, pain perception – p= 0,040, general health status – p = 0,0006 and emotional aspects – p = 0,032), in the radiological parameters (reduction in the cardiothoracic index – p = 0,002) and ECG (improvement of the index TEI – p = 0,013). On the analysis of the differences of the EF (p = 0,249) and of the LVD (p = 0,335) between the two stages, statistic significance was not observed. However, when the patients were rated according to the degree of systolic dysfunction (EF < = 45%) a significant difference was observed (p = 0,017) between the two variables prior and after the optimized treatment. It was concluded that the therapeutic model with optimized doses of enalapril and spironolactone was safe and efficient on patients with dilated cardiomyopathy caused by Chagas disease and cardiac insufficiency.

Key-words: Chronic Chagas' Cardiomyopathy. Carvedilol. Enalapril. Spironolactone. Left ventricular diastolic diameter. Ejection fraction. BNP. RANTES.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|--|
| ICC | Insuficiência Cardíaca Congestiva |
| dCh | doença de Chagas |
| ASC | Área de Superfície Corporal |
| V-HeFT | Veterans Heart Failure Trial |
| CONSENSUS | Cooperative North Escandinavian Enalapril Survival Study |
| SAVE | Survival and Ventricular Enlargement |
| SOLVD | Studies of Left Ventricular Dysfunction |
| ATLAS | Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival |
| MERIT-HF | Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure |
| CIBIS | Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study |
| COPERNICUS | Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study |
| COMET | CarvediloL or Metoprolol European Trial |
| PROMISE | Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation |
| RALES | Randomized Aldactone Evaluation Study |
| ICT | Índice Cardiorácico |
| NE | Norepinefrina |
| SRAA | Sistema Renina Angiotensina Aldosterona |
| AV | Arginina-Vasopressina |
| SAV | Sistema Arginina-Vasopressina |
| V1 | Receptor do Sistema Arginina-Vasopressina |
| V2 | Receptor do Sistema Arginina-Vasopressina |
| BNP | Peptídeo Natriurético Tipo B |
| ECA | Enzima Conversora da Angiotensina |

| | |
|---------------|--|
| IECA | Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina |
| SNS | Sistema Nervoso Simpático |
| AT1 | Receptor 1 de Angiotensina |
| AT2 | Receptor 2 de Angiotensina |
| FNT α | Fator de Necrose Tumoral alfa |
| NFKB | Nuclear Factor Kappa B |
| IL1 | Interleucina 1 |
| IL6 | Interleucina 6 |
| IL10 | Interleucina 10 |
| ET | Endotelina |
| ET1 | Endotelina 1 |
| MCP1 | Monocyte chemoattractant protein |
| RANTES | Regulated upon activation normal t cell expressed and secreted |
| MIP1 α | Macrophage inflammatory protein-1alpha MIP1 β |
| MIP1 β | Macrophage inflammatory protein-1beta |
| C | Superfamília de Quimiocina |
| CXC | Superfamília de Quimiocina |
| CX3C | Superfamília de Quimiocina |
| CC | Superfamília de Quimiocina |
| B HCG | Gonadotrofina Coriônica |
| TSH | Hormônio Estimulante da Tireóide |
| T4L | Tiroxina Livre |
| ICB | Instituto de Ciências Biológicas |
| HC | Hospital das Clínicas |

| | |
|--------|--|
| HCUFMG | Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais |
| PGMT | Pós-Graduação em Medicina Tropical |
| ASE | American Society of Echocardiography |
| VFC | Variabilidade da Frequência Cardíaca |
| SDNN | Desvio-padrão dos intervalos RR normais |
| SDANN | Desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais de todos os segmentos de cinco minutos do traçado de 24 horas |
| SDNNi | Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de cinco minutos |
| RMSSD | Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos RR normais |
| pNN50 | Porcentagem das diferenças entre RR normais adjacentes que excedem 50 milissegundos |
| P | Onda P |
| AV | Átrio ventricular |
| BAV | Bloqueio Átrio Ventricular |
| BAVT | Bloqueio Átrio Ventricular Ttotal |
| MP | Marcapasso |
| BIV | Bloqueio Interventricular |
| RR | Intervalo entre duas ondas R durante registro eletrocardiográficos |
| PR | Intervalo entre a onda P e a onda R |
| QT | Intervalo entre a onda Q e a onda T |
| QTc | Intervalo entre a onda Q e a onda T corrigido |
| FA | Fibrilação Atrial |

| | |
|-------|--|
| PA | Pósterio-anterior |
| AO | Aorta |
| AE | Átrio esquerdo |
| VED | Diâmetro do Ventrículo em diástole |
| VES | Diâmetro do Ventrículo em sístole |
| SIV | Septo interventricular |
| PPD | Parede posterior em diástole |
| VDFVE | Volume diastólico final do ventrículo esquerdo |
| VSFVE | Volume sistólico final do ventrículo esquerdo |
| FE | Fração de ejeção |
| Emit | Onda E mitral |
| Amit | Onda A mitral |
| E/A | Relação entre as ondas E e A mitral |
| DT | Tempo de desaceleração da onda E mitral |
| TRIV | Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo |
| Sp | Velocidade de pico da onda sistólica do fluxo de veia pulmonar |
| Dp | Velocidade de pico da onda diastólica do fluxo de veia pulmonar |
| Rap | Velocidade de pico da onda de reverso atrial do fluxo de veia pulmonar |
| Rai | Intervalo de duração da onda de reverso atrial do fluxo de veia pulmonar |
| TVIs | Integral de fluxo de velocidade da onda sistólica do fluxo de veia pulmonar |
| TVId | Integral de fluxo de velocidade da onda diastólica do fluxo de veia pulmonar |
| IFSD | Índice de função sisto-diastólica no VE |
| VpE | Velocidade de propagação de fluxo de enchimento rápido |
| E'sep | Velocidade tecidual na fase de enchimento rápido do VE em parede septal |

| | |
|-----------|--|
| A'sep | Velocidade tecidual na fase de contração atrial em parede septal |
| E'/A'sep | Relação E' A' em sua respectiva parede ventricular |
| S sep | Velocidade sistólica tecidual ao nível do anel valvar mitral em parede septal |
| E'inf | Velocidade tecidual na fase de enchimento rápido do VE em parede inferior |
| A'inf | Velocidade tecidual na fase de contração atrial em parede inferior |
| E'/A'inf | Relação E' A' em sua respectiva parede ventricular |
| S inf | Velocidade sistólica tecidual ao nível do anel valvar mitral em parede inferior |
| E'lat | Velocidade tecidual na fase de enchimento rápido do VE em parede lateral |
| A'lat | Velocidade tecidual na fase de contração atrial em parede lateral |
| E'/A'lat | Relação E' A' em sua respectiva parede ventricular |
| S lat | Velocidade sistólica tecidual ao nível do anel valvar mitral em parede lateral |
| E'ant | Velocidade tecidual na fase de enchimento rápido do VE em parede anterior |
| A'ant | Velocidade tecidual na fase de contração atrial em parede anterior |
| E'/A'ant | Relação E' A' em sua respectiva parede ventricular |
| S ant | Velocidade sistólica tecidual ao nível do anel valvar mitral em parede anterior |
| E'post | Velocidade tecidual na fase de enchimento rápido do VE em parede posterior |
| A'post | Velocidade tecidual na fase de contração atrial em parede posterior |
| E'/A'post | Relação E' A' em sua respectiva parede ventricular |
| S post | Velocidade sistólica tecidual ao nível do anel valvar mitral em parede posterior |
| VHS | Velocidade de Hemossedimentação |
| PCR | Proteína C Reativa |
| TGO | Transaminase Glutâmico Oxalacética |
| TGP | Transaminase Glutâmico Pirúvica |
| FA | Fosfatase Alcalina |

| | |
|---------|--|
| HPLC | High-Performance Liquid Chromatography |
| ELISA | Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay |
| RIA | Radioimunoensaio |
| NYHA | New York Heart Association |
| MHz | Megahertz |
| ms | Milissegundo |
| g | Grama |
| mg | Miligrama |
| h | Hora |
| bpm | Batimentos por minuto |
| B3 e B4 | Terceira e Quarta bulhas |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO----- | 20 |
| 1.1 Importância social e médica da miocardiopatia chagásica----- | 21 |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA----- | 25 |
| 2.1 Doença de Chagas e a miocardiopatia chagásica----- | 26 |
| 2.2 Peculiaridades da Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)----- | 32 |
| 2.3 Mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca----- | 37 |
| 2.3.1 Remodelagem Miocárdica----- | 37 |
| 2.3.2 Sistema Nervoso Simpático----- | 38 |
| 2.3.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona – (SRAA)----- | 40 |
| 2.3.4 Sistema arginina-vasopressina - SAV----- | 41 |
| 2.3.5 Peptídeos natriuréticos - BNP----- | 41 |
| 2.3.6 Endotelinas e disfunção endotelial ----- | 42 |
| 2.3.7 Citocinas e Quimiocinas ----- | 43 |
| 2.3.8 Aspectos gerais e manejo clínico da insuficiência cardíaca----- | 44 |
| 3 OBJETIVOS----- | 50 |
| 3.1 Objetivo geral----- | 51 |
| 3.2 Objetivos específicos----- | 51 |
| 4 CASUISTICA E MÉTODOS----- | 53 |
| 4.1 Caracterização do estudo ----- | 54 |
| 4.2 Critérios de inclusão ----- | 55 |
| 4.3 Critérios de exclusão----- | 57 |

| | |
|---|-----|
| 4.4 Avaliação Clínica e Métodos Complementares----- | 58 |
| 4.4.1 Avaliação clínica ----- | 58 |
| 4.4.2 Métodos Bioquímicos e Sorológicos Complementares ----- | 62 |
| 4.4.3 Estudo radiológico do tórax ----- | 62 |
| 4.4.4 Avaliação eletrocardiográfica----- | 63 |
| 4.4.5 Ecodopplercardiografia transtorácica ----- | 63 |
| 4.4.5.1 Modo M----- | 64 |
| 4.4.5.2 Bidimensional----- | 64 |
| 4.4.5.3 Doppler----- | 65 |
| 4.4.6 Avaliação da qualidade de vida – SF36----- | 67 |
| | |
| 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA----- | 68 |
| 5.1 Cálculo do tamanho amostral----- | 69 |
| 5.2 Definição das variáveis ----- | 69 |
| 5.2.1 Variáveis explicativas (independentes)----- | 69 |
| 5.2.2 Variáveis resposta (dependentes)----- | 70 |
| | |
| 6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS----- | 71 |
| 6.1 Considerações éticas----- | 72 |
| | |
| 7 RESULTADOS----- | 73 |
| 7.1 Características gerais da amostra----- | 74 |
| 7.2 Resultados da avaliação clínica, laboratorial e otimização terapêutica----- | 78 |
| 7.3 Avaliação da qualidade de vida e classe funcional----- | 107 |

| | |
|---|-----|
| 7.4 Resultados da análise eletrocardiográfica----- | 110 |
| 7.5 Resultados da análise radiológica----- | 112 |
| 7.5 Resultados da análise ecocardiográfica----- | 114 |
| | |
| 8 DISCUSSÃO----- | 120 |
| 8.1 Discussão----- | 121 |
| | |
| 9 CONCLUSÃO----- | 127 |
| | |
| 10 PROPOSIÇÕES FUTURAS----- | 129 |
| | |
| 11 REFERÊNCIAS----- | 131 |
| | |
| 12 ANEXOS----- | 142 |
| 12.1 Termo de consentimento----- | 144 |
| 12.2 Ficha para registro de dados clínicos e laboratoriais ----- | 147 |
| 12.3 Ficha para registro do questionário de qualidade de vida SF36----- | 149 |
| 12.4 Ficha para registro de dados eletrocardiográficos----- | 150 |
| 12.5 Ficha para registro de parâmetros radiológicos----- | 151 |
| 12.6 Ficha para registro de dados ecocardiográficos----- | 153 |
| 12.7 Parecer Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG – COEP----- | 157 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Importância social e médica da miocardiopatia chagásica

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. No Brasil estima-se haver cerca de quatro a seis milhões de infectados, distribuídos nas regiões sul, sudeste, centro oeste e nordeste, dos quais cerca de 30% apresentam ou desenvolverão algum grau de acometimento clínico da miocardiopatia chagásica. Miocardite que pode levar ao aparecimento de arritmias complexas, transtornos de condução do estímulo elétrico cardíaco, insuficiência cardíaca e à morte que muito freqüentemente é de forma súbita. Muito embora desde o final da década de 80 tenha-se conseguido o virtual controle da transmissão vetorial no nosso país, ainda existem contingentes expressivos de pessoas, em fases produtivas de suas vidas, sofrendo por alguma limitação da miocardiopatia chagásica, principalmente a insuficiência cardíaca, tanto no Brasil como em outras regiões das Américas (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

Compreende-se por insuficiência cardíaca uma síndrome clínica caracterizada principalmente por disfunção ventricular, que pode ser sistólica ou diastólica, e por evidências clínicas de falência circulatória, manifestadas por fadiga ou retenção hídrica, expressas de forma variável no curso da doença. A insuficiência cardíaca pode ser definida, segundo Braunwald e Colucci (COLUCCI; BRAUNWALD, 1997), como um estado fisiopatológico no qual o coração é incapaz de bombear sangue em quantidades adequadas às necessidades metabólicas dos tecidos, ou só poderia fazê-lo sob elevadas pressões de enchimento (COLUCCI; BRAUNWALD, 1997).

Sob o aspecto fisiopatológico, a insuficiência cardíaca tem início com a redução da contratilidade miocárdica e conseqüente queda do débito cardíaco, do transporte de oxigênio, da fração de ejeção e aumento dos volumes ventriculares. Em resposta a essas alterações, surgem mecanismos de compensação como aumento da freqüência cardíaca, da contratilidade miocárdica, da extração periférica de oxigênio, vasoconstrição, arterial e venosa, retenção de sódio e água e aumento da volemia. Esses eventos se devem à ativação

integrada do sistema neuro-hormonal, mediado pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da atividade adrenérgica, da endotelina, das citocinas e do fator natriurético atrial e cerebral (COHN *et al.*,1984). Inicialmente, todos estes fenômenos fisiopatológicos são benéficos, como meios de compensação à redução do desempenho cardíaco. Todavia, ao longo do tempo, as alterações estruturais decorrentes da ação dos neuro-hormônios, como hipertrofia miocárdica, isquemia, necrose, apoptose e fibrose, serão responsáveis pela falência progressiva do músculo cardíaco (remodelagem) além de lesão do compartimento vascular, criando substrato para as arritmias ventriculares (COHN *et al.*,1984, WEBER, 2001). Todos estes sistemas neuro-hormonais (compensatórios) são ativados muito antes do aparecimento de sinais e sintomas. Além disso, a disfunção ventricular e suas manifestações clínicas se correlacionam pobremente. Alguns pacientes portadores de grave déficit de função contrátil não apresentam qualquer manifestação clínica, enquanto em outros ocorrerá edema com função sistólica normal (GHEORGHIADÉ; BONOW, 2001). Na série de Marantz *et al.* (1988) 20% dos pacientes com fração de ejeção (FE) menor ou igual a 40% não apresentavam qualquer critério clínico de insuficiência cardíaca. Mattleman *et al.* (1993) demonstrou que apenas 42% de sua série com FE menor que 30% apresentavam dispnéia. No estudo SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) no qual se avaliou 6273 pacientes com FE de 45%, ou menor, 80% deles eram classe funcional I ou II e ao exame físico somente 32% tinha crepitações, 26% tinha edema ou ingurgitamento jugular e apenas 17% apresentava terceira bulha (SOLVD investigators, 1992) . Apesar disso, sabe-se que o risco de morte após o primeiro sinal de congestão é muito grande e que a otimização terapêutica visando o controle da função hemodinâmica e, principalmente, da resposta neuro-hormonal em fases precoces, ou não, da insuficiência cardíaca melhora a qualidade de vida e o prognóstico deste pacientes (COHN *et al.*, 1986).

A miocardiopatia chagásica é, certamente, a forma clínica mais importante da doença de Chagas e, sob o aspecto fisiopatológico, ou seja, hemodinâmico, inflamatório e neuro-hormonal, não parece diferir das formas de miocardiopatia idiopática e isquêmica. Julga-se, portanto, que poder-se-ia extrapolar os resultados dos grandes ensaios clínicos em insuficiência cardíaca a todos aqueles portadores de miocardiopatia dilatada, inclusive nos chagásicos. Todavia, sabe-se que a forma cardíaca da doença de Chagas apresenta peculiaridades patogênicas e imunopatogênicas, como muito mais extensa inflamação e fibrose, disfunção autonômica com várias formas de bloqueio atrioventricular e intraventricular, autoimunidade com produção de anticorpos dirigidos a miócitos, receptores beta-adrenérgicos e neurônios, tornando-a *sui generis* sob vários aspectos. Portanto, entre várias questões poder-se-ia perguntar: (1) seria seguro o uso, em pacientes chagásicos, das mesmas doses recomendadas para o tratamento clínico da ICC nos grandes ensaios; (2) conseguir-se-iam os mesmos resultados hemodinâmicos, radiológicos e na qualidade de vida, já publicados nos grandes ensaios conhecidos, em pacientes chagásicos com ICC; e (4) quais seriam os preditores de bons e maus resultados no manejo clínico da insuficiência cardíaca nos chagásicos?

Portanto, objetivou-se neste estudo avaliar as respostas clínicas, hemodinâmicas (à ecocardiografia), radiológicas e da qualidade de vida em pacientes chagásicos com cardiopatia dilatada sob tratamento clínico otimizado segundo os parâmetros dos grandes ensaios clínico-terapêuticos, em relação ao uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina e da aldosterona, além de diuréticos e digitálicos, e amiodarona, se necessário. Avaliaram-se, para tanto, os dados obtidos conjuntamente, de parâmetros clínicos, radiológicos, bioquímicos, ecocardiográficos, além da aplicação de questionários validados de qualidade de vida e classificação funcional, pré e pós-tratamento com maleato de enalapril e espironolactona, em dosagens otimizadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas e a miocardiopatia chagásica

A tripanossomíase americana foi descrita por Carlos Chagas, a partir de 1909, quando foi convocado a realizar campanha anti – malária durante a construção da Estrada de Ferro Central do Brasil, na região do Vale do Rio São Francisco (CHAGAS, 1909; CHAGAS FILHO, 1968).

Existem condições adequadas para a transmissão vetorial da doença de chagas no continente americano, entre as latitudes 42°N e 40°S, área que estende desde o sul dos Estados Unidos até o extremo sul da Argentina. As condições sociais, econômicas e políticas das Américas Central e do Sul contribuíram para o crescimento da endemia, acometendo cerca de 20 milhões de habitantes e expondo ao risco de infecção cerca de 95 milhões de pessoas, das quais estima-se que seis milhões estejam em nosso país (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999).

No Brasil, os insetos vetores distribuem-se praticamente em todas as regiões, principalmente no sul, sudeste, centro-oeste e nordeste, compreendendo uma área de três milhões de quilômetros quadrados, 2400 municípios e mais de 25 milhões de pessoas em risco (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999). Estudos recentes dão conta da existência de cerca de 300 mil chagásicos vivendo na grande São Paulo, 200 mil no Rio de Janeiro e 100 mil em Belo Horizonte (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999). As maiores taxas de prevalência foram encontradas no Rio Grande do Sul (regiões sudeste e noroeste), São Paulo (região nordeste e região de Sorocaba), Minas Gerais (Triângulo Mineiro, oeste, norte e Jequitinhonha), Bahia (centro, norte, nordeste e recôncavo), Goiás, sul de Tocantins e em alguns outros estados do nordeste (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Cerca de dois a três milhões de infectados são portadores da forma indeterminada e, destes, aproximadamente 30% desenvolverão alguma forma clínica da fase crônica

(ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). Além disso, sabe-se que de 20 a 30% das pessoas infectadas progredirão para forma cardíaca crônica, de alta mortalidade por insuficiência cardíaca ou arritmias (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). Estima-se que o custo, somente para tratamento das formas crônicas, será de aproximadamente 250 milhões de dólares por ano (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999) e que a cardiopatia chagásica ainda representará, por muito tempo, tendo em vista o grande contingente de infectados, enorme impacto social, apesar do controle da transmissão vetorial. Existe estimativa de que, anualmente, nos países latino-americanos são perdidos, por morte prematura, 750 mil anos de vida produtiva, a um custo de um milhão e duzentos mil dólares americanos / ano de vida (DIAS, 1987; MARIN-NETO SIMÕES; SARABANDA, 1999).

Vários estudos epidemiológicos reportam maiores índices de mortalidade entre pacientes soropositivos em relação aos soronegativos, principalmente quando há sinais ou sintomas de acometimento cardíaco. Sabe-se que pressão arterial sistólica menor que 100 mmHg, fibrilação atrial, índice cardiorácico aumentado ($>0,50$), volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) aumentado (maior que 200ml/m²), fração de ejeção (FE) menor que 30%, arritmia ventricular complexa, principalmente se associada à FE baixa, e distúrbio de condução intraventricular, são índices prognósticos independentes (13) (14). (BESTETTI et al., 1994; ESPINOSA et al., 1991; MADY et al., 1994; ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003)

A transmissão da doença de Chagas (dCh) se faz, em geral, por mecanismo vetorial, através da picada e defecação de hemípteros, principalmente dos gêneros *Triatoma*, *Pastronylus* e *Rhodnius*. Por meio de transfusão de sangue ou transplante de órgãos contaminados, principalmente em regiões de baixo controle sanitário. Durante a gravidez, principalmente em seu terceiro trimestre, e raramente, por via digestiva. O ciclo biológico

entre hospedeiro intermediário e definitivo, em ambiente silvestre, se inicia a partir da picada do inseto vetor em animais silvestres contaminados, Varias espécies de mamíferos, como gambás e macacos e até animais de sangue frio servem de reservatório natural, sendo que o primeiro teria grande importância na manutenção do ciclo silvestre. No hospedeiro intermediário o protozoário, ao passar pelo seu tubo digestivo, sofrerá varias modificações até que em suas porções terminais chegará a forma infectante tripomastigota. Curiosamente, nos gambás, em suas glândulas odoríferas, já se observou o ciclo idêntico ao dos invertebrados, no entanto, qual a importância deste fato na manutenção do ciclo silvestre ainda não foi identificada. Com a alteração dos ecótopos naturais, por atitudes humanas desmedidas, o homem e alguns animais domésticos passaram representar o reservatório vertebrado no ciclo domiciliado (CHAGAS, 1909; CHAGAS FILHO, 1968).

A patogênese da doença de Chagas (dCh) ainda hoje não é completamente compreendida e várias teorias são utilizadas na tentativa de explicar a grande discrepância entre a quase inexistência de parasitos e a extensa lesão orgânica encontrada na fase crônica, predominando exuberante inflamação e fibrose. O *Trypanosoma cruzi* é o único tripanosoma que não se multiplica diretamente no sangue do hospedeiro definitivo, e sim, no interior de suas células. Este aspecto é fundamental na relação hospedeiro-parasito, que ao longo do tempo de infecção, o qual em geral é muito prolongado, geram reações complexas, até o momento, não entendidas completamente. Teorias como lesão direta causada pelo microrganismo, autoimunidade induzida por antígenos do protozoário, com conseqüente destruição de miócitos, de terminações nervosas simpática e parassimpática e produção de anticorpos IgG capazes de estimular receptores inflamatórios de superfície celular e solúveis, além dos adrenérgicos α e β e muscarínicos, resultando em inadequada função autonômica. (KIERSZENBAUM, 1985; 2005; MACHADO et al., 2000). Também estaria implicada na patogênese da doença de Chagas as lesões inflamatórias determinadas

por eosinófilos, macrófagos e monócitos mediadas por óxido nítrico, TNF- α e outras citocinas e quimiocinas (ARAUJO JORGE, 2000; HIGUCHI et al., 2003). Em realidade, possivelmente, a patogênese da dCh seria o resultado da ação de todos estes fatores fisiopatológicos atuando conjuntamente, que serão mais bem detalhados a seguir.

A lesão do miocárdio poderia ser explicada pela invasão do tripanosoma em vários tipos celulares ou pela ação de toxinas por eles produzidas e liberadas. Esta hipótese faria mais sentido na fase aguda da doença, quando há grande parasitismo. No entanto, na fase crônica, caracteristicamente o que se encontra é uma carga parasitária muito baixa evidenciada por parasitemia escassa e o encontro infrequente de pseudocistos parasitários em cortes de miocárdio. Com relação à ação de toxinas produzidas e liberadas pelo tripanosoma, nunca se conseguiu qualquer evidência da sua existência, sendo todos os relatos feitos apenas por inferências. Estas observações tornam a possibilidade da destruição tecidual pelo microrganismo ou por toxinas menos importantes (HIGUCHI et al., 2003).

A cardiomiopatia chagásica crônica poderia ser um exemplo de cardiopatia neurogênica provocada pela destruição de células do gânglio parassimpático do coração. O que, em 1959, motivou Köberle denominá-la de “miocardiopatia parassimpaticopriva”. A extensa denervação vista na dCh ainda não foi vista em qualquer outra miocardiopatia já estudada (MACHADO et al., 2000). A destruição da inervação parassimpática poderia, então, levar a um aumento do tônus simpático, que acarretaria, aumento da arritmogenicidade, apoptose e remodelamento cardíaco por estímulo continuado de catecolaminas, além de aumento da adesividade das plaquetas, do consumo de oxigênio e do tônus coronariano, conseqüentemente levando à necrose miocitolítica e perda progressiva de unidades contráteis (ROSSI; BESTETTI, 1995).

Por outro lado, a participação de um mecanismo autoimune na patogênese da

miocardiopatia chagásica tem sido extensamente postulada (KIERSZENBAUM, 1985; 2005). O extenso infiltrado mononuclear na quase ausência de parasitas detectáveis em cortes de tecido miocárdico e a demonstração que linfócitos T de ratos, sensibilizados, quando injetados em receptores sadios provocaria miocardite, sugerem fortemente o envolvimento da auto-agressão na patogênese da dCh. Propõe-se, portanto, que a sensibilização de linfócitos T e B, na fase aguda da dCh teria importante papel na estimulação continuada de macrófagos e na autoimunidade conferida à doença cardíaca chagásica crônica (LAGUENS et al., 1981).

Além disso, mais recentemente, alterações microvasculares têm sido propostas como um importante papel patogênico na cardiomiopatia chagásica. Estudos em ratos demonstraram a presença de trombos plaquetários na microvasculatura coronária de animais infectados, e propõe-se que a interação das plaquetas com o endotélio lesado pode estimular a adesão e agregação plaquetária, através de moduladores como o PGDF e tromboxana A₂. Em cães infectados, demonstrou-se a presença de linfócitos T em estreita interação com células endoteliais, que demonstravam alterações degenerativas, como pinocitose, formação de vesículas e destruição mitocondrial. Já em culturas de células endoteliais humanas, observou-se que a infecção pelo *T. cruzi* produziu alterações da homeostase do Ca⁺⁺, geração de inositol-trifosfato e síntese de prostaglandinas I₂, além de alteração do metabolismo do AMPc, que tem papel importante na proteção do endotélio contra danos diretos ou indiretos causados por adesão e agregação plaquetária. Por outro lado, as células inflamatórias podem contribuir para a hipoperfusão microvascular, pela secreção de citocinas e outros fatores com influência conhecida sobre plaquetas e células endoteliais, cujas propriedades antitrombóticas podem ser alteradas pela IL-1β (ROSSI; RAMOS, 1996). Por meio destas alterações microvasculares, o fluxo miocárdico capilar, em pacientes com a forma crônica da doença de Chagas, seria importantemente e

regionalmente reduzido. Estudos por meio da cintilografia miocárdica de perfusão, demonstraram redução significativa do fluxo, apesar das coronárias se apresentarem normais. Torres *et al.* (1993) demonstraram que pacientes com cardiopatia chagásica apresentavam anormalidade na vasodilatação coronariana endotélio-dependente, acessada através de medida de fluxo após injeção intra coronariana de acetilcolina. A resposta a adenosina esteve reduzida, mas presente. Estas alterações foram constatadas independentemente da forma da doença. Outros estudos demonstraram que a administração crônica de bloqueadores de canal de cálcio (Verapamil) reduziram a inflamação miocárdica e a fibrose. Assim sendo, acredita-se que o endotélio lesado, principalmente em resposta a inflamação perivascular, teria um importante papel na patogênese da cardiopatia de etiologia chagásica (TORRES *et al.*, 1993).

Clinicamente, a doença caracteriza-se por duas fases bem estabelecidas: a aguda, que se caracteriza tipicamente pela lesão de porta de entrada (o chagoma – Sinal de Romanã), com patente parasitemia e proliferação de formas amastigotas em vários tecidos, e a crônica, em que os parasitos tornam-se raros no sangue e tecidos. Ambas serão distribuídas em período de tempo que variará em até 30 anos para sua completa apresentação clínica. (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003)

A fase aguda inicia-se com a penetração do tripanosoma através da lesão de continuidade ou por meio da mucosa íntegra, participando, neste estágio apenas as defesas inatas do hospedeiro, ou seja, células inflamatórias de fase aguda (macrófagos, neutrófilos, células endoteliais e células NK – “natural killer”), não havendo, ainda, defesa específica. Caracteriza-se então, a fase aguda, por período de incubação que varia de sete a dez dias e duração de quatro a dez semanas. Geralmente é oligossintomática e reconhecida em apenas 1 a 2% dos casos. A parasitemia se desenvolverá de uma fase, inicial, indetectável a crescente, que posteriormente decrescerá até níveis de difícil demonstração, quando as

defesas específicas se fazem presentes, com linfócitos T e B sensibilizados. Até o aparecimento das defesas específicas, o microrganismo se dissemina livremente, atingindo geralmente todos os órgãos e tipos celulares, o que possibilita o desenvolvimento de doença em praticamente todos os sistemas orgânicos (ARAUJO-JORGE, 2000) (110). O sistema digestivo será acometido em cerca de 6% dos infectados, o neurológico em 3%, e a miocardiopatia, que constitui a mais séria e temida complicação, acometerá, em algum momento, um terço dos indivíduos sorologicamente positivos (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). Com o surgimento da resposta imune a parasitemia será refreada e a imunogenicidade se manterá por toda fase crônica da infecção e será responsável pelo controle parasitêmico e pela memória imunológica que garantirá resistência a reinfeção e ausência de reagudização por qualquer outra cepa de *T cruzi* (ARAUJO-JORGE, 2000).

A forma crônica indeterminada, que se inicia após quatro a dez semanas da infecção, caracteriza-se, por definição, pela ausência de manifestações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas. No Brasil, cerca de dois a três milhões dos portadores da infecção encontram-se nesta forma e, destes, aproximadamente 30% desenvolverão alguma forma de acometimento clinicamente evidenciável na fase crônica, sendo que a maioria apresentará quadros de menor morbidade. Já a forma crônica determinada é caracterizada por lesões, principalmente, de órgãos dos aparelhos gastrintestinal e cardiovascular, sendo responsável por quadros de grande morbimortalidade. Sabe-se que de 20 a 30% das pessoas infectadas progredirão para a forma cardíaca crônica, de alta mortalidade por insuficiência cardíaca ou arritmias (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003, RIBEIRO; ROCHA, 1998).

2.2 Peculiaridades da Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC)

Segundo Bogliolo (1976), a cardiopatia chagásica é a mais violenta das miocardites conhecidas e a que mais desorganiza a arquitetura do miocárdio e a estrutura e relação de seus componentes. É, também, a mais fibrosante (BOGLIOLO, 1976), representando a causa mais comum de miocardite, em todo o mundo (FELDMAN; MACNAMARA, 2000). Consiste de uma miocardite inflamatória, provavelmente causada por ativação do sistema imunológico e que poderá levar ao aparecimento de arritmias, cardiomegalia, insuficiência cardíaca e à morte, freqüentemente de forma súbita. De maneira geral, sabe-se que a morte súbita é responsável por cerca de 60 a 65% dos óbitos por doença de Chagas, a insuficiência cardíaca por 25 a 30% e os fenômenos tromboembólicos pelo restante (10 a 15%) (RASSI JR.; RASSI; RASSI, 2001). Esta ocorrerá, em geral, após um ano do primeiro sinal ou sintoma de congestão (RASSI JR.; RASSI; RASSI, 2001).

A CCC apresenta peculiaridades importantes, caracterizando-se por variável intensidade de inflamação focal, composta de células linfomononucleares, desarranjo estrutural, hipertrofia, dilatação, que predominará, e intensa fibrose reativa e reparativa (ANDRADE, 2002; BOGLIOLO, 1976). Sinais de congestão crônica, cardiomegalia, e fenômenos tromboembólicos são as principais alterações patológicas macroscópicas. A cardiomegalia é devida à combinação de hipertrofia e dilatação, e o aneurisma de ponta ocorrerá em 20 a 40% dos casos, sendo característica marcante da miocardite chagásica crônica (ANDRADE, 2002). Quando comparada a outras formas de cardiopatia dilatada, é a que mais freqüentemente leva à morte súbita, à remodelagem miocárdica e à mais grave falência ventricular (BESTETTI; MUCCILLO, 1997).

As alterações eletrocardiográficas na tripanossomíase americana despertaram a atenção de diversos pesquisadores desde os seus estudo iniciais, tendo em vista a

freqüência e intensidade com que se manifestam em sua forma crônica. Observou Chagas (CHAGAS, 1909) que as arritmias eram a regra na forma crônica cardíaca. Assinalou particular importância aos distúrbios de condução e da formação do estímulo, tais como as extra-sístoles atriais e ventriculares, taquicardia, bradicardia e arritmias sinusais. Chagas e Villela (1922) salientaram que as extra-sístoles ventriculares representavam a arritmia mais comuns, e que a presença de fibrilação atrial denunciava um prognóstico ominoso à doença cardíaca. Descreveram também, os diversos tipos de bloqueios atrioventriculares, destacando a grande e inusitada freqüência com que ocorriam, desde o BAV de 1º grau, o qual representava a forma mais comum, ocorrendo muito precocemente, mesmo sem sinais de ICC ou cardiomegalia, até o BAV total, que segundo os autores é verificado mais freqüentemente na dCh que em qualquer outra cardiopatia (CHAGAS; VILLELA, 1922).

O bloqueio átrioventricular do 1º grau constitui um dos distúrbios de condução mais freqüentemente encontrados. Poderá ser transitório ou definitivo, persistindo durante toda a evolução da doença. Em estudos realizados por acompanhamento de casos desde a fase aguda, no Centro de Estudos e Profilaxia da Doença de Chagas em Bambuí-MG, constatou-se sua precocidade, observando-o em pessoas com cinco anos de evolução (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945). Por outro lado, o bloqueio atrioventricular do 2º grau ocorre menos freqüentemente, podendo se manifestar tanto com fenômeno de Wenckebach ou não. Ambos os bloqueios, do primeiro e segundo grau, após administração de atropina, podem reduzir o seu intervalo de atraso na condução, mas nunca normalizarão, o que demonstra que apesar da influência vagal estes dependem essencialmente de alterações estruturais específicas (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945). O bloqueio AV total é de ocorrência muito freqüente, sendo sua incidência (10%) muito maior que em qualquer outra cardiopatia. Já dizia Chagas (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945) ser esta, por excelência, a doença do pulso lento permanente. Geralmente os complexos

ventriculares são alargados demonstrando morfologia de bloqueio completo do ramo direito (BCRD), podendo ser explicada, a associação, por real disfunção estrutural do ramo direito ou pela assincronia na excitação ventricular conseqüente ao local de origem do estímulo que comanda o ritmo idioventricular. Cabe salientar que, nos casos de BAV total, observa-se freqüentemente variabilidade na freqüência e na morfologia dos complexos ventriculares, traduzindo a instabilidade na localização do foco de excitação idioventricular, os quais, de maneira geral são índices de mau prognóstico (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945).

Os bloqueios de condução intraventricular são também muito freqüentes, representado o bloqueio do ramo direito (BRD) o mais freqüentemente encontrado. Sua alta incidência também não é encontrada em qualquer outra cardiopatia. Vários estudos em locais epidemiologicamente diferentes encontraram uma incidência absolutamente menor nas outras formas de miocardiopatia (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945). Geralmente o bloqueio é permanente, podendo ocasionalmente ser transitório. Comparando-se, novamente, com outras cardiopatias observa-se nestas uma freqüência aproximadamente igual entre o BRD e o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) o que demonstra outra importante peculiaridade com relação à dCh, na qual há predomínio absoluto do BRD. A razão para este fato poderia ser a situação anatômica do ramo direito, que apresenta trajeto mais superficial, e divisão mais longa e mais precoce a partir do feixe de His (DIAS; LARANJA; NOBREGA, 1945).

O processo de miocardite difusa, com áreas de fibrose reparativa, é responsável pelas ondas Q anormais indicativas de zonas de inatividade elétrica. Os locais de preferência destas lesões são as paredes septal, inferior e apical. As alterações inespecíficas da repolarização (baixa voltagem de T) ou as alterações tipo isquemia subepicárdica, como as encontradas na doença coronariana, podem, também, ser explicadas pelo processo

inflamatório difuso. Por outro lado, apesar da miocardite difusa também poder explicar a baixa voltagem dos complexos QRS, estas são infreqüentes, representando cerca de nove por cento das alterações eletrocardiográficas (GUIMARÃES, 1985).

Em resumo, as alterações eletrocardiográficas são precoces e freqüentes na cardiopatia chagásica. As alterações mais freqüentes são os distúrbios de condução intraventriculares, principalmente o BCRD associado ou não ao hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE), modificações morfológicas da onda T e as extra-sístoles ventriculares. Sabe-se que a presença de áreas eletricamente inativas, associação do HBAE com BCRD, a fibrilação atrial, o flutter atrial e as arritmias ventriculares complexas demonstram maior risco de morte (GUIMARÃES, 1985). Todavia, há de se lembrar que a maioria dos estudos foi realizada antes da utilização das orientações atuais em relação ao tratamento das cardiomiopatias.

O estudo radiológico do tórax representa importante instrumento no diagnóstico e acompanhamento dos portadores da miocardopatia chagásica. Na fase aguda, pode-se observar, principalmente em crianças jovens, cardiomegalia por aumento global das câmaras, sem alterações pleuropulmonares. Na forma crônica cardíaca os achados observados na radiografia do tórax são semelhantes aos de outras miocardopatias de modo geral, no que se refere à silhueta cardíaca, ou seja, os sinais, não são específicos. Chama a atenção, especificamente, à observação de cardiomegalia com campos pleuro-pulmonares limpos e circulação pulmonar normal. Todavia, nos pacientes que evoluem com sinais de insuficiência cardíaca congestiva as alterações são as habituais, observando-se cardiomegalia, congestão pulmonar e derrame pleural (FERREIRA, 1985).

Com surgimento e desenvolvimento da ecocardiografia grande avanço se conseguiu no estudo da miocardopatia chagásica, tendo em vista sua praticidade e relativo baixo custo, possibilitando estudos urbanos e principalmente aqueles em campo. As alterações de

função segmentar e os aneurismas apicais puderam ser mais bem qualificados. Observou-se tanto disfunção sistólica quanto diastólica como resultado do acometimento miocárdico, além de alterações em sua morfologia geométrica. Muitas vezes até antes de dilatar, o coração assume uma forma esférica e o miocárdio apical passa por processo de afilamento e deformação antes da formação aneurismática. Estas alterações levam a aumento das pressões de enchimento e déficit de contratilidade global e segmentar (PATEL et al., 1998).

De maneira semelhante às outras formas de miocardiopatia, a ativação integrada do sistema neuro-hormonal atua na instalação e progressão da cardiomiopatia chagásica. Portanto, faz-se mister discutir os principais mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca, o sistema neuro-hormonal e a ação de seus mediadores.

2.3 Mecanismos compensatórios da insuficiência cardíaca.

2.3.1 Remodelagem miocárdica

A lesão miocárdica, as sobrecargas de pressão e volume, a isquemia, a inflamação e a ação fisiopatológica conjunta das catecolaminas, neuro-hormônios, endotelinas e citocinas promoverão um quadro conhecido como remodelagem cardíaca que pode ser definido como um processo celular caracterizado por alterações gênicas, moleculares, bioquímicas e mecânicas, associadas ao aumento da massa ventricular, modificação da geometria, tamanho da cavidade e redução da função contrátil (BRAUNWALD, 2001; COHN, 1989).

2.3.2 Sistema nervoso simpático

Inicialmente, após o início da falência cardíaca, o subenchimento arterial e os barorreceptores sensibilizados pela diminuição do volume sistólico, vão estimular sistema nervoso simpático (SNS) na produção e liberação de catecolaminas, objetivando o aumento da contratilidade miocárdica, da resistência arterial periférica, da frequência cardíaca e da pós-carga, além da venoconstrição que aumentará o retorno venoso e a pré-carga. Todos estes efeitos dão suporte ao coração insuficiente, na tentativa de se manter o débito cardíaco e a perfusão de órgãos vitais. Entretanto, o aumento continuado da atividade simpática irá determinar uma série de efeitos deletérios, ao coração, em longo prazo. Na insuficiência cardíaca, o aumento da atividade simpática pode ser demonstrado pela elevação dos níveis séricos da norepinefrina (NE) circulante, mesmo nos pacientes oligossintomáticos ou assintomáticos e estão diretamente relacionados à gravidade e ao prognóstico da doença, independentemente da causa (BRAUNWALD, 2001; COHN et al., 1984; COHN, 1989). O aumento da atividade simpática provoca vasoconstrição, retenção de sódio e água, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e arginina-vasopressina (AV), além de levar à dessensibilização, despovoamento e deficiência de acoplamento dos receptores beta adrenérgicos com redução da resposta inotrópica positiva (COHN, 1989). Por fim, a exposição crônica às catecolaminas contribui para a progressão da doença, em virtude dos efeitos tóxicos aos miócitos, como isquemia, favorecimento a apoptose, hipertrofia miocárdica, morte celular, reparação fibrótica, remodelamento e alteração da atividade elétrica do coração propiciando surgimento de arritmias e morte súbita (COHN, 1989).

Nos pacientes chagásicos, além das alterações hemodinâmicas e hormonais descritas observa-se extensa denervação autonômica, provavelmente por reações inflamatórias e autoimunes (BESTETTI et al., 1995; DAVILA et al., 1995, RIBEIRO et

al., 2002). Estudo recente comparou, por técnicas de coloração básica e de histoquímica, fragmentos de coração de pacientes chagásicos e não-chagásicos, observando-se inflamação e fibrose mais extensas nos primeiros e vasta denervação simpática e parassimpática independentemente da causa (MACHADO et al., 2000). Outros estudos, demonstraram a existência de um anticorpo IgG, produzido em resposta a um antígeno do *T. cruzi*, que teria a possibilidade de estimular receptores betadrenérgicos 1 e 2, além de receptores muscarínicos provocando ações simpáticas e parassimpáticas subvertidas, e levando a um resultado fisiopatológico de insuficiência contrátil, arritmogenicidade e remodelamento. Prova disso é que estes efeitos são prevenidos pelo bloqueio betadrenérgico e colinérgico (BORDA; STERIN-BORDA, 1996). A existência de anticorpos com reatividade dirigida para receptores adrenérgicos β_1 do coração foi confirmada pelas seguintes observações: a) soro de chagásicos e seus anticorpos IgG estimulam a tensão e frequência do átrio isolado; b) este efeito cronotrópico e inotrópico pode ser bloqueado por antagonistas específicos de receptores β_1 ; c) imunoglobulinas IgG de pacientes chagásicos comportam-se como um β agonista parcial, ativando receptores β adrenérgicos diminuindo sua reatividade à norepinefrina exógena; d) os mesmos anticorpos interagem com receptores de membrana, levando à estimulação da adenilato-ciclase; e) todos estes efeitos são específicos, visto que foram exercidos pela fração $F(ab')_2$ do anticorpo chagásico IgG. Estas observações levam a questionar se os betabloqueadores produziram os mesmos efeitos e resultados terapêuticos nos pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada (BORDA; STERIN-BORDA. 1996; STERIN-BORDA et al., 1976; 1988).

2.3.3 Sistema renina-angiotensina-aldosterona – (SRAA)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é estimulado pela necessidade de manutenção da circulação arterial, que é determinada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular periférica. A renina produzida e secretada pelo aparelho justaglomerular atua sobre o angiotensinogênio, produzido no fígado, coração, rins, SNC e parede vascular, convertendo-o em angiotensina I. Esta será transformada em angiotensina II, através da ação da enzima conversora da angiotensina (ECA – tissular e pulmonar). Participa também da conversão de angiotensina I em II, outro sistema independente do da ECA, representado por cinases e cateptases (BRAUNWALD, 2001; COHN, 1989). Como mediador final, a angiotensina II exerce sua ação através dos receptores AT1 e AT2. Os receptores AT1 têm preferência no acoplamento à angiotensina e são os responsáveis pelos efeitos de vasoconstrição, estímulo a fatores de crescimento, hipertrofia, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, redução do fluxo renal, retenção de sódio e água, necrose de miócitos, estímulo à apoptose, migração de fibroblastos, fibrose e remodelamento ventricular. Por outro lado, os receptores AT2, ao serem estimulados, exercem efeitos contrários aos descritos anteriormente para os receptores AT1 (BRAUNWALD, 2001; SCHRIER; ABRAHAM, 1999).

Além da produção da angiotensina, também haverá síntese e liberação de aldosterona, por estimulação da angiotensina II no córtex adrenal. Também se reconhece a produção tecidual (coração e vasos) de aldosterona. Esta via não é dependente de angiotensina II, fato confirmado por estudos recentes que demonstram que os inibidores da enzima conversora da angiotensina somente temporariamente impedem a secreção da aldosterona (WEBER, 2001). A aldosterona, por sua ação mineralocorticóide, promove retenção de sódio e água para manutenção do volume vascular efetivo em circulação, e

eliminação de potássio e magnésio. A ação crônica da aldosterona também leva à hipertrofia miocárdica, necrose de miócitos, migração de fibroblastos, fibrose e, novamente, remodelamento cardíaco (WEBER, 2001).

2.3.4 Sistema arginina-vasopressina - SAV

A arginina-vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, encontra-se elevada em pacientes com insuficiência cardíaca (ALMEIDA et al., 2002; SANGHI; URETSKY; SCHWARZ, 2005). Sua síntese e sua ação são estimuladas pela angiotensina II, por diminuição da função barorreceptora e conseqüente ativação simpática, resultando em sua elevação. Age através da interação a receptores V1 e V2 nos tubos coletores, levando à retenção de água livre e sódio, regulação da osmolaridade e ação vasoconstritora (receptores V1) (SANGHI; URETSKY; SCHWARZ, 2005).

2.3.5 Peptídeos natriuréticos - BNP

Os peptídeos natriuréticos encontram-se aumentados na insuficiência cardíaca e sua elevação correlaciona-se com a gravidade da doença. (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). A família dos peptídeos natriuréticos é composta pelo peptídeo natriurético atrial (PNA), cerebral (PNC) e do tipo C. Suas ações se fazem nos glomérulos e tubos coletores, determinando vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da eferente, além da redução na reabsorção de sódio. Além disso, inibem a secreção de renina e aldosterona, contribuindo para vasodilatação periférica (ALMEIDA et al., (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998). Todavia, com o evoluir da insuficiência cardíaca, observa-se um bloqueio às ações destes peptídeos, fato que contribui para o declínio da função

ventricular, redução da perfusão renal e retenção de sódio e água. Esta “resistência” talvez decorra da diminuição da ação dos peptídeos em seus receptores renais ou do aumento da ação das endopeptidases, que fazem o seu metabolismo (ALMEIDA et al., (LEVIN; GARDNER; SAMSON, 1998).

Ribeiro et al (2002) demonstraram que, a utilização da dosagem do BNP, em pacientes chagásicos, constituía método sensível e específico para identificação precoce de disfunção ventricular, visto ter um alto valor preditivo negativo.

2.3.6 Endotelinas e disfunção endotelial

O endotélio é reconhecidamente um órgão com função endócrina sendo também responsável pela síntese de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico e prostaglandinas) e vasoconstritoras (endotelinas). Na insuficiência cardíaca, existe um desequilíbrio na relação entre vasoconstritores e vasodilatadores, com predomínio dos primeiros. A disfunção endotelial e os neuro-hormônios circulantes são responsáveis pelo permanente predomínio de vasoconstrição observado na insuficiência cardíaca desde suas fases iniciais. Caracteriza-se a disfunção endotelial por redução à ação vasodilatadora do óxido nítrico, da bradicinina, das prostaglandinas (PGE2 e PGI2) e fatores natriuréticos. Os neuro-hormônios circulantes estimulam o endotélio a produzir um potente vasoconstritor, a endotelina (ET), peptídeo hormonal representado por três subtipos (ET1,2 e 3), sendo a primeira (ET1) a mais envolvida na regulação cardiovascular (REMUZZI; BENIGNI, 1993). Atuam através da interação com dois receptores (A e B) e o primeiro tem comprovada ação na vasoconstrição, proliferação celular, expressão gênica e hipertrofia de miócitos, além de fibrose intersticial (REMUZZI; BENIGNI, 1993). Pacientes com de insuficiência cardíaca apresentam níveis elevados de endotelina 1, que contribui para seus

efeitos hemodinâmicos como vasoconstrição pulmonar, sistêmica e queda do débito cardíaco (ALMEIDA et al., 2002).

2.3.7 Citocinas e Quimiocinas

Desde a década de 90 se reconhece a relação entre vários mediadores inflamatórios, as citocinas, e as doenças cardiovasculares (MANN; YOUNG, 1994). Embora se acreditasse que as citocinas fossem sintetizadas apenas por células do sistema imunológico, sabe-se hoje que todos os tipos de células nucleadas, inclusive os miócitos, são capazes de fazê-lo. Várias citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) se elevam em resposta a várias formas de lesão miocárdica. A ação das citocinas produz anormalidades no metabolismo miocárdico, inotropismo negativo e remodelamento cardíaco, além disso, estão implicadas na produção de sintomas, na progressão da doença e aumento na mortalidade por insuficiência cardíaca (MANN; YOUNG, 1994; VASAN et al., 2003).

As quimiocinas são pequenos peptídeos que possuem potente ação quimiotática para diferentes populações de leucócitos, além de produzir efeitos biológicos em várias outras células como as endoteliais, fibroblastos e musculares lisas. A superfamília das quimiocinas é subdividida em quatro grupos: CXC, CX₃C, CC e C. O maior papel das quimiocinas é o recrutamento de leucócitos nas respostas imune e inflamatória. Sua ação é fundamental no controle de infecções, reparo de feridas e na hematopoiese. Todavia, sua ativação continuada, e excessiva, pode resultar em inflamação inapropriada, levando à lesão celular e ao dano tecidual. Evidências cada vez mais numerosas demonstram a relação do sistema imunológico e inflamatório na patogênese da insuficiência cardíaca não chagásica (AUKRUST et al., 1998; 2001) e chagásica (TEIXEIRA; GAZZINELLI;

SILVA, 2002). Monócitos e macrófagos ativados são reconhecidamente importantes na patogênese inflamatória da miocardiopatia chagásica, além disso, é sabido que os títulos das quimiocinas estão significativamente elevados na cardiomiopatia chagásica (TEIXEIRA; GAZZINELLI; SILVA, 2002), o que leva a se questionar qual significado esses peptídeos teriam na patogenia da doença e se haveria mudança em seus títulos com o tratamento da insuficiência cardíaca.

2.3.8 Aspectos gerais e manejo clínico da insuficiência cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma síndrome clínica na qual o coração se torna incapaz de bombear quantidades de sangue necessárias às demandas metabólicas teciduais, ou que para tanto o fará em um ambiente intracavitário de alta pressão. Esta condição em geral decorre de patologias que comprometem o miocárdio, o aparato valvar, a perfusão tecidual, o sistema de condução ou do pericárdio. Nas últimas décadas a incidência da IC vem aumentando, apesar dos avanços científicos, tecnológicos e socioeconômicos, tornado-se o principal problema de saúde pública em medicina cardiovascular. Nos Estados Unidos da América, existem aproximadamente cinco milhões de portadores da doença a uma incidência de 10/1000 pessoas acima de 65 anos. No Brasil, as informações epidemiológicas são parcas e, segundo dados do Ministério da Saúde (GEIC, 2002) existem cerca de seis milhões e quinhentos mil pacientes com IC e cerca de 240 mil novos casos anualmente. Segundo a mesma fonte, no ano de 2000 houve cerca de 398 mil internações por IC e a ocorrência de 26 mil óbitos. Além disso, cerca de um terço das internações do Sistema Único de Saúde (SUS) por doenças cardíacas é por IC (GEIC, 2002). O risco anual de morte é de cinco a 10% para pacientes oligossintomáticos e atinge 30 a 50% naqueles em fases mais avançadas da doença (JESSUP; BROZENA, 2003).

Pacientes portadores de IC sintomática têm pior prognóstico que a maioria dos cânceres, com taxa de mortalidade em um ano de aproximadamente 45% (73). Todavia, embora IC se equipare ao câncer e supere a AIDS em número de óbitos e no prognóstico, os recursos aplicados na pesquisa de novas terapias não ultrapassa 25% das verbas destinadas à pesquisa oncológica (JESSUP; BROZENA, 2003).

Da primeira metade do século vinte até os seus anos 70, abordava-se a insuficiência cardíaca de acordo com os mesmos preceitos indicados por Osler, ou seja, como uma síndrome hemodinâmica. Utilizavam-se como medidas terapêuticas, a restrição hídrica e de sal, além de drogas para controle das congestões sistêmica e pulmonar, assim como da falência inotrópica. A interpretação fisiopatológica para as modificações estruturais do miocárdio, como a hipertrofia e a dilatação, era como se elas fossem conseqüências puramente adaptativas às sobrecargas de volume e/ou pressão, pois elas ainda não eram associadas às alterações neuro-hormonais. Nos anos 70, observou-se que na insuficiência cardíaca havia níveis elevados de norepinefrina circulantes, todavia acreditava-se que isto ocorresse apenas como um mecanismo compensatório. Entretanto, esta observação serviu como um lumiar de uma cascata de entendimentos futuros. Nesta época, ocorreu o primeiro grande ensaio clínico terapêutico comparativo entre drogas vasodilatadoras periféricas, prazosin versus hidralazina mais nitrato, o estudo V-HeFT (Veterans Heart Failure Trial). Hipotetizava-se que a redução na resistência periférica e, assim, a diminuição da tensão na parede ventricular reduziriam as taxas de mortalidade. Portanto, esperava-se que, no grupo do prazosin, no qual se conseguiu maior controle da pressão arterial, os resultados fossem melhores, o que não aconteceu. Em contraste, no grupo da hidralazina mais nitrato, no qual nenhuma ação hipotensora importante ocorrera, a redução na mortalidade foi de 28%. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos em que se utilizaram vasodilatadores periféricos potentes, como minoxidil versus placebo, e

bloqueadores dos canais de cálcio (nifedipina, verapamil, diltiazem) versus placebo que, em verdade, produziram resultados deletérios em relação à função cardíaca e maiores taxas de mortalidade (COLUCCI et al., 1985; FRANCIOSA et al., 1984; PACKER et al., 1991).

Sob a mesma hipótese hemodinâmica, drogas que produzem inotropismo positivo associado à diminuição na resistência vascular periférica, tais como os β agonistas e os inibidores da fosfodiesterase, que aumentam a concentração de AMP cíclico intracelular, não produziram os resultados esperados. Como exemplo, pode-se citar o estudo PROMISE (PACKER et al., 1991), que avaliou a mortalidade em pacientes em uso de milrinona e encontrou 28% de aumento na mortalidade por todas as causas e aumento de 34% no risco de morte cardiovascular, sendo interrompido precocemente.

Ensaio clínico com inibidores da enzima conversora da angiotensina como V-HeFT I-1986 (29) CONSENSUS - 1987 (19), SOLVD - 1991 (20), V-HeFT II -1991 (21), SAVE - 1992 (22), SOLVD II - 1992 (91) demonstraram melhora nas taxas de mortalidade e diminuição na progressão da insuficiência cardíaca, além de diminuição na frequência das internações e melhora na qualidade de vida (quadro 1). O estudo Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS, 1999, apud PACKER, 1999) analisou, sob os mesmos objetivos, a eficácia dos iECA (lisinopril) empregados em baixas e altas doses, e observou semelhança nos resultados. Todavia, estudos populacionais epidemiológicos demonstram não haver alteração nas taxas de mortalidade na insuficiência cardíaca com o uso dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Isso talvez tenha se verificado por falha na manutenção de regimes terapêuticos e dificuldade de acesso às drogas e, assim, não se conseguindo a regularidade e otimização obtida pelos ensaios clínicos acima citados (JESSUP; BROZENA, 2003).

Roberti R.R. *et al*, (1992), estudaram um grupo de 17 pacientes chagásicos em classe funcional IV, divididos em dois grupos, nos quais um recebeu captopril até a dose

de 150mg/dia e o outro placebo, além de furosemida e digoxina em ambos os grupos. Observou-se que, no grupo tratado com captopril, a concentração urinária de catecolaminas, a frequência cardíaca e a incidência de arritmias eram menores e a atividade da renina era maior, em comparação com o grupo placebo (92). Em outro estudo, Juan. et al. (2003), avaliaram a intensidade da miocardite aguda, em ratos infectados por *T. cruzi*, e tratados com captopril na dose de 5 mg / L. Observaram que, a intensidade de inflamação, necrose e fibrose eram significativamente menores no grupo tratado, além de aumentar o tempo médio de vida (93). Khoury *et al.* (1996) observaram as respostas agudas ao tratamento, de pacientes chagásicos, com enalapril e digoxina, concluindo serem eficazes no controle neuro-hormonal.

Nos anos 90, os betabloqueadores, drogas consideradas proscritas no tratamento da insuficiência cardíaca, ressurgem como opção terapêutica por atuarem modulando a resposta neuro-hormonal. Os estudos US Carvedilol Heart Failure Study (apud COLUCCI, 1996), Cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II, 1999), Metoprolol randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF, 2001), Carvedilol prospective randomized cumulative survival study (COPERNICUS, 2001 apud PACKER et al., 2001) e Carvedilol or metoprolol european trial (COMET, 2003, apud POOLEWILSON et al., 2003) confirmaram e sustentaram a indicação dos betabloqueadores (carvedilol, metoprolol e bisoprolol) como drogas fundamentais no tratamento da insuficiência cardíaca. Quadro 1.

QUADRO 1

Quadro 1: estudos de maior relevância do uso IECA na ICC.

| ESTUDO | TIPO DE ESTUDO | RESULTADO | REDUÇÃO EM MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS |
|-----------------------------|---|--|--|
| V-HeFT I – 1986 N=642 | prospectivo e randomizado – prazosin x nitrato + hidralazina | nitrato + hidralazina melhora qualidade devida e aumenta a sobrevida | 28% |
| CONSENSUS I – 1987 N=253 | prospectivo e randomizado NYHA IV | Maleato de Enalapril aumenta a sobrevida comparada com placebo | 27% |
| SOLVD 1 – 1991 N=2569 | prospectivo e randomizado – enalapril x placebo | Maleato de Enalapril aumenta a sobrevida comparada com placebo | 16% |
| V-HeFT II – 1991 N=804 | prospectivo e randomizado- nitrato + hidralazina x enalapril | Maleato de Enalapril aumenta a sobrevida comparada com hidralazina + nitrato | 28% |
| SAVE – 1992 N=2231 | prospectivo e randomizado- Captopril x Placebo | Captopril melhor que placebo | 19% |
| SOLVD 2 – 1992 N= 4228 | prospectivo e randomizado - enalapril x placebo | Maleato de Enalapril aumenta a sobrevida comparada com placebo | 29% |
| RALES – 1999 N=1663 | prospectivo e randomizado – espironolactona x placebo | Espironolactona melhor que placebo | 35% |

Nesta ordem é lembrada a aldosterona, com níveis 20 vezes maiores que o normal na insuficiência cardíaca, e que também leva à fibrose e remodelamento miocárdico, como agente na fisiopatologia contemporânea da insuficiência cardíaca (PITT et al., 1999; WARD; ANDERSON, 2001; WEBER, 2001). Principalmente porque estudos recentes demonstram que os inibidores da enzima conversora da angiotensina somente temporariamente impedem a secreção da aldosterona (PITT et al., 1999; WARD; ANDERSON, 2001; WEBER, 2001) e assim a espironolactona, que por inibição competitiva de sua ação, entra no esquema básico de tratamento. hipótese é corroborada pelos estudos RALES – 1999 (apud PITT et al., 1999) e o EPHEBUS - 2003 (PITT et al., 2003).

De posse de todos os conhecimentos fisiopatológicos atuais e dos resultados dos grandes ensaios clínicos, relacionados ao manejo clínico de pacientes com insuficiência cardíaca, recomenda-se em todas as classes funcionais, o uso de medidas comportamentais,

como restrição hidrossalina, atividade física supervisionada, o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, em todas as classes funcionais, o emprego de diuréticos em caso de sinais de congestão hídrica, como ganho de peso, edemas periféricos, hepatomegalia dolorosa e refluxo hepatojugular, de digitálicos para pacientes sintomáticos ou com ritmo de fibrilação atrial com resposta ventricular elevada mesmo que assintomáticos, antagonistas da aldosterona para pacientes sintomáticos classe funcional III e IV e betabloqueadores (carvedilol, bisoprolol e metoprolol) para as classes funcionais II, III e IV e nos pacientes com cardiopatia isquêmica para todas as classes funcionais (HUNT et al., 2005).

Com base nestas orientações, tem se tratado os pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica, apesar da teoria neurogênica que por denervação parassimpática e baixos níveis séricos de noradrenalina se esperaria má resposta ao uso de IECA (DAVILA et al. 1995 ; KHOURY et al. 1996). Além disso, os estudos dirigidos a estes pacientes são poucos, com pequenas amostras ou foram aplicados em animais de experimentação (ROBERTI et al. 1992; KHOURY et al. 1996; LEON et al., 2003; ALBUQUERQUE et al., 2003) Portanto, objetivou-se com este estudo, avaliar os efeitos da otimização terapêutica da insuficiência cardíaca com inibidores do SRAA, em pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar as respostas clínicas, radiológicas e a evolução ecocardiográfica em pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada, decorrente do tratamento clínico otimizado da insuficiência cardíaca com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

3.2 Objetivos específicos

Analisar a função sistólica do ventrículo esquerdo, através da ecodoplercardiografia bidimensional transtorácica, por medidas comparativas da FE, dos diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo (VES e VED) e de seus volumes sistólico e diastólico finais (VSFVE e VDFVE), antes e após tratamento clínico otimizado com inibidores do SRAA.

- Analisar a função sisto-diastólica do ventrículo esquerdo através do índice de Tei, antes e após tratamento clínico otimizado com inibidores do SRAA.
- Analisar as alterações radiológicas do tórax antes e após tratamento clínico otimizado com inibidores do SRAA.
- Verificar a eficácia e a tolerabilidade dos esquemas terapêuticos atualmente preconizados para manejo clínico da insuficiência cardíaca em pacientes com cardiomiopatia chagásica, à exceção do uso de betabloqueadores.
- Verificar os parâmetros de qualidade de vida e classe funcional dos pacientes chagásico a partir de parâmetro já validado (domínios: . capacidade funcional, limitação física), percepção de dor, estado geral de saúde, aspectos emocionais,

vitalidade e aspectos sociais, antes e após tratamento clínico otimizado com inibidores do SRAA..

- Analisar a evolução clínica antes e após tratamento clínico otimizado com inibidores do SRAA, por meio de avaliações seriadas e da utilização da escala para avaliação da existência de sinais de descompensação da ICC

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Caracterização do estudo

Este é um ensaio clínico terapêutico randomizado e prospectivo, dividido em duas etapas. Na primeira os participantes foram selecionados consecutivamente em meio aos pacientes do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da UFMG. Este estudo foi detalhadamente esclarecido aos pacientes selecionados os que concordaram dele participar o fizeram por intermédio de consentimento formal. Nesta ocasião foram colhidas amostras para exames laboratoriais para determinar a exclusão ou não dos pacientes neste estudo.

O término desta etapa ocorreu com a realização da primeira série de exames clínicos, laboratoriais, radiológicos, ecocardiográficos, com a aplicação dos questionários de qualidade de vida (SF – 36) e classe funcional.

A segunda etapa deste estudo, inicia a seguir, com a aplicação do protocolo de otimização das dosagens de maleato de enalapril e espironolactona. O período de otimização, acompanhamento e observação escolhido foi de quatro meses. Este tempo foi escolhido de acordo com o que é preconizado pelo estudo SOLVD (92) para avaliação dos parâmetros ecocardiográficos. Todos os pacientes foram otimizados ao tratamento denominado “convencional” que consistiu no uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (iEAC), o maleato de enalapril, em doses progressivas até se alcançar 20 mg/duas vezes ao dia, conforme tolerância. A dose inicial foi de 5 miligramas a cada 12 horas e esta foi dobrada a cada sete dias, de acordo com a tolerância, medida principalmente pelo efeito nos níveis pressórico, nas posições em decúbito dorsal, assentada e em ortostatismo, que produzissem sintomas importantes, até se atingir a dose de 20 mg BID acima, recomenda pelo “Guidelines for the Evaluation and Management of Chonic Heart Failure in Adult” (9) e “II Diretrizes da SBC para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência

Cardíaca” (55). Em caso de intolerância ao uso de IECA, como tosse ou angioedema, o maleato de enalapril foi substituído pelo losartan, um inibidor específico do receptor da angiotensina (AT1) na dose de 50 a 100 mg/dia. Nos casos em que ocorreu hipotensão sintomática a dose do enalapril ou losartan foi titulada àquela em que a sintomatologia não ocorresse. Além dos IECA e dos inibidores específicos de AT1, foi utilizada a espironolactona na dose de 25 mg/dia, conforme recomendado pelo estudo RALES (9) (10). Quando ocorreu hiperpotassemia (maior que 6mEq/L) a medicação foi suspensa não se tentando doses inferiores, devido ao risco, tendo em vista a gravidade da maioria dos pacientes. Nas primeira e na quarta semanas após o início da associação terapêutica todos os pacientes foram submetidos à dosagem sérica de potássio para se avaliar o risco de hiperpotassemia. A espironolactona foi utilizada em todos os participantes do estudo, que não apresentavam contra-indicação a seu uso.

Outros medicamentos foram utilizados objetivando a melhor otimização e performance clínica de cada um dos pacientes. Foi utilizado furosemida, hidroclorotiazida, amiodarona e digoxina conforme necessitaram, respeitando-se suas indicações e contra-indicações.

Na seleção dos pacientes, foram feitas as seguintes avaliações:

- Anamnese e exame clínico
- Hemograma e atividade de protrombina.
- Glicemia de jejum e se necessário pós 75 g de dextrosol.
- Dosagem sérica dos íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} .
- Uréia e creatinina.
- ECG em repouso.
- TSH basal.
- Provas de função hepática - TGO e TGP

- Radiografia de tórax em PA e Perfil.

Ao término da segunda etapa o grupo, em uso de maleato de enalapril e espironolactona, foi submetido à seguinte avaliação:

- Anamnese e exame clínico
- Hemograma, glicemia, sódio, potássio, cálcio e magnésio, uréia e creatinina
- ECG basal em repouso.
- Radiografia de tórax em PA e Perfil.
- Ecodoplercardiografia transtorácica.
- Aplicação do questionário de qualidade de vida e classe funcional.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos os portadores de doença de Chagas, cadastrados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, com sorologia positiva, em pelo menos dois dos seguintes: hemaglutinação ($d \geq 1:64$), imunofluorescência indireta ($d \geq 1:32$), testes imunoenzimáticos (ELISA); com cardiopatia dilatada caracterizada por pelo menos dois dos seguintes critérios: diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (VED) maior que 55 mm, ou VED/ASC igual ou superior a $2,7 \text{ cm} / \text{m}^2$, ou FE menor que 55% (Simpson modificado).

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídas todas as pessoas portadoras de outras cardiopatias primárias ou secundárias a outras patologias, sugeridas através da história clínica, como doença reumática, infarto agudo do miocárdio, doença cardiovascular congênita, doenças do pericárdio, *Diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência hepática, insuficiência renal, doenças tireoidianas, DPOC, anemia significativa, gravidez ou alcoolismo crônico.

Diabetes mellitus, definida e diagnosticada pelos critérios da sociedade brasileira de endocrinologia (glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg% em duas medidas em datas intercaladas ou glicemia de jejum entre 110 e 125 mg% e pós 75 g de dextrosol maior que 200 mg% em duas ocasiões consecutivas) diagnosticados pelos critérios da American Diabetes Association (65).

Hipertensão arterial (pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e ou diastólica maior ou igual a 90 mmHg, após repouso de 15 minutos em decúbito dorsal, em duas ocasiões intercaladas por sete dias, aferidas pelo mesmo examinador).

Insuficiência hepática, diagnosticado-a por dados obtidos pela história clínica, exame físico, como ginecomastia, eritema palmar, teleangiectasias, hipogonadismo e alteração persistente da atividade de protrombina excluídas as dificuldades de absorção da vitamina K.

Insuficiência renal (nível sérico de creatinina maior ou igual a 1,8 mg%) e distúrbios hidroeletrólíticos, especificamente, níveis anormais de sódio e potássio.

Disfunção tireoidiana, manifesta por níveis séricos de hormônio estimulante da tireóide (TSH) e da tiroxina (T4L), por duas medidas, associados ou não a sinais e sintomas de hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

DPOC, por história clínica e radiografia do tórax e se necessário por teste de função pulmonar e gasometria arterial.

Alcoolismo crônico, definido como consumo médio semanal acima de 420g de etanol (média diária acima de 60g de etanol) (85).

Anemia significativa, definida arbitrariamente como nível sérico de hemoglobina menor que 10 g%, para ambos os sexos, pois tendo em vista às necessidade metabólicas, abaixo destes níveis poder-se-á ser confundida com sinais e sintomas de ICC.

Gravidez, definida quanto a possibilidade por critérios laboratoriais estabelecidos (elevação do β HCG), além dos clínicos como idade fértil, vida sexual ativa e amenorréia.

Além destes, aqueles com qualquer doença sistêmica significativa, crônica ou aguda, capaz de interferir potencialmente nos resultados de provas específicas e todos que não concordaram em assinar o consentimento livre autorizado.

4.4 Avaliação clínica e métodos complementares

4.4.1 Avaliação clínica

Todos os indivíduos selecionados foram submetidos à avaliação clínica (CHIZNER, 2002) por um observador constituída da anamnese e exame físico pormenorizado, à procura de manifestações de insuficiência cardíaca, conforme o protocolo especificado na seção de anexos. O estado nutricional foi avaliado principalmente pela perda de massa magra, e história recente emagrecimento, descrito como roupas habituais largar. A hipervolemia foi identificada pelo edema nos membros inferiores, região sacral ou generalizado, ou pela existência de hiponatremia (sódio sérico menor que 136 mmol/l) (ADROGUÉ; MADIAS, 2000) na ausência de outra explicação

como insuficiência hepática, renal, supra-renal ou tireoidiana. Os edemas foram classificados em cruces, de acordo com sua intensidade (+/++++ até os tornozelos, ++/++++ até os joelhos, +++/++++ até raiz da coxa, ++++/++++ generalizado – anasarca). As veias do pescoço foram avaliadas na intensidade de sua turgência, através da observação das jugulares externas. A jugular externa direita foi escolhida por sua comunicação direta com as câmaras direitas do coração. Por meio de uma régua graduada colocada perpendicularmente ao ângulo de Louis, com o pescoço do paciente a 45° com o plano da cama, e paralelamente a uma linha imaginária tangente a seu queixo, observou-se as pulsações ou distensão das veias cervicais. No ponto mais alto das pulsações ou da distensão das veias jugulares traçou-se uma linha perpendicular à referida régua sendo o ponto de cruzamento entre ambas o valor estimado da pressão venosa. Valores até 4,0 cm foram considerados normais, ou seja, sem ingurgitamento jugular. Portanto, esta variável será classificada de forma categórica conforme sua existência ou não.

A inspeção do tórax foi feita com o paciente em decúbito dorsal com o tronco ligeiramente elevado a 30° em relação ao plano horizontal, objetivando-se identificar assimetria torácica anterior, o *ictus cordis*, a existência de impulsão sistólica ou batimento epigástrico. O *ictus cordis* foi classificado conforme sua posição, extensão e duração no período sistólico. Normalmente, o batimento apical encontra-se entre o quarto e quinto espaços intercostais à direita da linha hemiclavicular esquerda e sua percepção termina na primeira metade da sístole. O *ictus cordis* pode não ser visível nem palpável principalmente nos brevilíneos, nos portadores de deformidades torácicas ou de diâmetro antero-posterior aumentado e nos que possuem maior panículo adiposo. A sua área geralmente corresponde à 2 cm de diâmetro, e quanto sua posição em relação à linha hemiclavicular se desviado, caso estivesse à sua esquerda, ou não. O *ictus* anormal pode

estar ou não desviado para a esquerda e sua duração ultrapassa 2/3 da sístole, significando sobrecarga de volume e ou pressão, ocasionando em hipertrofia e ou dilatação.

A pressão arterial foi aferida por esfigmomanômetro da marca *Tycos* (Lifetime Certified) e estetoscópio *Littmann Cardiology II* com o paciente em decúbito dorsal, assentado e em ortostatismo, e entre as medidas, nas diversas posições. Respeitou-se o intervalo de três minutos e foi considerada como pressão sistólica a que correspondia ao primeiro som de Korotkoff e a diastólica o desaparecimento do último.

Na ausculta cardíaca procurou-se a presença de bulhas acessórias (B3 e B4) e sopros ejetivos ou regurgitativos com o paciente deitado, a zero grau, em decúbito dorsal e semidecúbito lateral esquerdo, segundo a classificação de Levine (de I a VI), buscando a identificação de atrito pericárdico e sopro diastólico.

Foram aplicados os critérios de Framingham (MACKEE et al., 1971) com o objetivo de se aumentar a acurácia, reprodutibilidade, confiabilidade do diagnóstico da insuficiência cardíaca. Estes critérios são subdivididos em sinais maiores e menores, que caracterizam o diagnóstico como definitivo, provável ou questionável. O diagnóstico definitivo é caracterizado por dois sinais maiores ou um maior e dois menores durante a avaliação clínica. O sinal ou sintoma não pode ser atribuído à nenhuma outra condição. É considerado provável, quando o médico examinador tem certeza do diagnóstico de ICC, com listagem incompleta dos sinais, e questionável se os sinais encontrados podem ser atribuídos a outras condições ou se não se apresentam concomitantemente. A estes sinais maiores e menores atribuiu-se os valores um e meio respectivamente, o que transforma a variável em ordinal. Considerou-se dessa escala o somatório maior ou igual a dois como diagnóstico de IC definitivo. (Quadro 2)

QUADRO 2

Quadro 2 – critérios maiores e menores para diagnóstico de ICC (108)

| |
|---|
| <u>Sinais Maiores</u> |
| Ortopnéia ou Dispnéia Paroxística Noturna |
| Ingurgitamento Jugular |
| Crepitações Pulmonares |
| Cardiomegalia |
| Edema Pulmonar Agudo |
| Terceira Bulha |
| Pressão Venosa Central maior que 16 cm de água |
| Tempo de circulação maior ou igual a 25 segundos |
| Refluxo Hepatojugular |
| <u>Sinais Menores</u> |
| Edema de MMII |
| Tosse Noturna |
| Dispnéia aos esforços |
| Hepatomegalia |
| Derrame Pleural |
| Capacidade Vital 1/3 abaixo da máxima prevista |
| Frequência Cardíaca maior que 100 / minuto |
| <u>Sinal Maior ou Menor</u> |
| Perda de mais de 4,5 Kg em cinco dias ao tratamento para ICC , sem outra explicação (considerar maior, caso contrário!) |

O aparelho respiratório foi examinado e observado com o paciente em posição assentada. Na ausculta pulmonar observou-se a presença e localização (terços inferior, médio e superior) das crepitações. Procurou-se pela existência de sinais que sugeriam a ocorrência de derrame no espaço pleural e de sibilos ins ou expiratórios.

O exame do abdome foi realizado com o paciente em decúbito dorsal, a zero grau e com as mãos estendidas ao lado do corpo. O fígado foi examinado observando-se seu tamanho e posição em relação ao rebordo costal direito, se suas bordas eram finas ou rombas, se sua superfície era lisa ou não e se era doloroso à palpação. Pesquisou-se também a ocorrência de refluxo hepatojugular através da compressão gentil do hipocôndrio direito, sem provocar dor ou cócega, para não se provocar manobra de Valsalva, por cerca de 30 a 60 segundos e se observou a ocorrência de ingurgitamento jugular persistente, por tempo equivalente ao anterior, durante compressão e após a descompressão, significando disfunção ventricular direita e ou esquerda. Em pacientes com função cardiovascular normal o ingurgitamento jugular inicial foi seguido por rápida normalização visto que o

ventrículo direito rapidamente se ajustou ao aumento do retorno venoso. Caso contrário a distensão das veias jugulares persiste por tempo igual a 30 a 60 segundos, demonstrando dificuldade do ventrículo direito ou do esquerdo em acomodar o aumento no retorno venoso. Além desta manobras também se pesquisou a existência de outras massas ou visceromegalias intrabdominais e a existência de sinais ou sintomas compatíveis como constipação intestinal caracterizada por hábito intestinal superior a cinco dias ou para seu funcionamento regular há a necessidade da utilização de catárticos ou se produzisse dor ou desconforto defecatório.

4.4.2 Métodos Bioquímicos e Sorológicos Complementares

Foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG e não ofereceram custos adicionais para os pacientes selecionados nem para a instituição pois constituíam a rotina básica de avaliação, condução e otimização destes pacientes.

Avaliação Laboratorial realizada no Laboratório Central HC-UFMG constou de: hemograma, atividade de protrombina, glicemia de jejum e, se necessário, pós 75 g de dextrosol, ionograma, (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}), TSH basal e T4 livre, Uréia e creatinina plasmáticas, TGO, TGO e fosfatase alcalina.

4.4.3 Estudo radiológico do tórax

Foram realizados nas posições pósterio-anterior e perfil e analisados por dois radiologistas independentes de forma cega, em relação à dosagem da medicação em uso e aos resultados da avaliação clínica. Os exames radiológicos foram feitos no dia do exame ecocardiográfico, por técnico em radiologia, supervisionado por um único residente em

radiologia. A análise das radiografias foi feita por critérios preestabelecidos (APÊNDICE B).

O pedículo vascular foi avaliado em relação à espessura, que se relaciona ao volume sanguíneo sistêmico. Obteve-se, assim, a impressão dos analisadores de pedículo normal, diminuído ou aumentado e também, se possível, mediu-se a veia ázigos (MILNE et al., 1984; 1985; PISTOLESI et al., 1984).

O volume pulmonar foi representado pela medida da borda inferior da segunda costela até o ponto mais alto da hemicúpula diafragmática (MILNE et al., 1984; PISTOLESI et al., 1984).

O hilo pulmonar foi analisado quanto ao tamanho, densidade e borramento das margens. A distribuição de fluxo foi definida como normal, equalizada ou invertida (MILNE et al., 1984; PISTOLESI et al., 1984).

A quantidade inferida de sangue pulmonar foi verificada além do espessamento da parede dos brônquios com valores de + a ++++. As linhas septais foram avaliadas da mesma maneira demonstrada anteriormente; e as fissuras quanto à sua visualização e seu espessamento. Os examinadores avaliaram a presença ou não de edema e sua distribuição central ou periférica e em que lobo estaria localizado (lobo superior, médio ou inferior), anotando-se a presença de broncograma aéreo e sua localização. Esses critérios foram definidos por Milne et al. (1985) e revistos por Thomason et al. (1998) e a partir deles foi definido como cardiomegalia o índice cardiotorácico (ICT) maior que 0,50.

4.4.4 Avaliação eletrocardiográfica

O eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi realizado em eletrocardiógrafo marca Hewlett Packard, modelo 1504. Os valores de referência para as variáveis

quantitativas do ECG foram obtidos nas tabelas recomendadas pelo The Criteria Committee of the New York Heart Association (1979). Avaliaram-se especificamente as alterações da morfologia e do ritmo, classificando-as conforme os Critérios de diagnóstico eletrocardiográfico em la cardiopatia chagásica crônica (ARGENTINA, 1985), modificados apenas quanto aos critérios de sobrecarga ventricular esquerda, para o que foi adotado o sistema de pontuação de Romhilt-Estes (ROMHILT; ESTES, 1968).

4.4.5 Ecodopplercardiografia transtorácica

O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego do modo-M, bidimensional, Doppler à cores pulsado, contínuo e tecidual em aparelho ATL Philips HDI 5000. Em todos os selecionados foram utilizados transdutores de 2,5 e 3,0 MHz.

4.4.5.1 Modo M

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

4.4.5.2 Bidimensional

Foram obtidos cortes padronizados- paraesternal longitudinal e transversal, apicais quatro, cinco, duas e três câmaras, e quando se fez necessário, cortes intermediários.

Os ventrículos foram analisados qualitativa e quantitativamente, conforme as recomendações da ASE (SHILLER *et al.*, 1989). Foram descritas a morfologia das câmaras cardíacas, textura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de

trombos e aneurisma. A contratilidade segmentar foi avaliada através do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia, ou aneurisma. A análise quantitativa se baseou nas medidas dos volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo, obtidas pelos cortes apicais de quatro e duas câmaras. Devido ao freqüente achado de alteração segmentar contrátil- notadamente da parede posterior- o cálculo da fração de ejeção foi realizado empregando-se o método de Simpson modificado.

4.4.5.3 Doppler

A análise através do Doppler se fez utilizando- se de suas modalidades: pulsado, contínuo, em cores, e tecidual. Além de todas as medidas convencionais de todos os fluxos valvares, momento em que enfoque especial foi dado à análise dos fluxos mitral e da veia pulmonar- com vistas ao estudo abrangente da função diastólica do VE (RAKOWSKI et al., 1996). Realizaram-se as medidas do fluxo mitral utilizando o Doppler pulsado, com volume de amostra medindo 2 mm., colocado nas pontas dos folhetos valvares em diástole, atentando para o registro simultâneo dos estalidos de abertura valvar. Efetuou-se as medidas dos intervalos de relaxamento isovolumétrico, velocidades máximas das ondas E e A, tempo de duração da onda A e tempo de desaceleração da onda E. As medidas do fluxo da veia pulmonar foi realizada colocando-se o volume de amostra do Doppler pulsado, com medida de 2 mm., ao nível da veia pulmonar superior direita (ou outra, se mais facilmente identificável), introduzido em cerca de 1 a 2 cm além de sua desembocadura no átrio esquerdo. As medidas realizadas foram dos picos de velocidades das ondas sistólica e diastólica, da integral de velocidade-tempo, de cada onda, cálculo da fração do componente sistólico, medida da velocidade de pico do reverso atrial e de seu tempo de duração. Calculou-se a diferença de tempo entre o registro do reverso atrial do

fluxo da veia pulmonar e da onda A mitral. Nos paciente portadores de fibrilação atrial, taquicardia importante, ou de regurgitação mitral além de moderada, não se avaliou a função diastólica através dos parâmetros do fluxo mitral e da veia pulmonar.

Utilizou-se o Doppler tecidual para registro da função diastólica regional das diversas paredes do VE. Seu volume de amostra foi colocado no nível basal das diversas paredes, próximo ao anel valvar mitral, conforme estabelecido (SAHN et al., 1978). Utilizaram-se os cortes apical de quatro câmaras para seu registro nas paredes septal e lateral, o de duas câmaras para registro das paredes inferior e anterior, e de três câmaras visando à parede posterior. Mediu-se os picos de velocidade das ondas E' e A', para os cálculos da razão E'/A'.

Empregou-se a técnica do “color M-mode” para medir a velocidade de propagação do fluxo diastólico no interior do VE. De acordo com as recomendações preconizadas por Brun *et al.* (1992), mediu-se a inclinação de um traçado do primeiro “aliasing” do fluxo ao “color M-mode”, com o limite de Nyquist definido em valores próximos a 45 cm/seg. Objetivou-se o registro de um traçado que se estendia por cerca de 4 cm. em direção apical desde o anel valvar mitral.

Realizou-se ainda as medidas dos tempos de contração isovolumétrica do VE, TRIV, e tempo de ejeção, para efetuar o cálculo de performance sisto-diastólica - índice de Tei- como forma de análise abrangente da função cardíaca dos ventrículos direito e esquerdo (TEI *et al.*, 1995; TEI *et al.*, 1996; TEI *et al.*, 1997).

Apesar de se ter utilizado o doppler nas avaliações de todos os pacientes, tanto quanto possível, pelo fato de alguns pacientes possuírem marcapasso ou apresentarem arritmias, somente se analisou estatisticamente o índice de TEI (TEI *et al.*, 1997).

4.4.6 Avaliação da qualidade de vida – SF36

Questionários para avaliação da qualidade de vida representam fortes instrumentos para o acompanhamento de pacientes com doenças crônico-degenerativas, como as cardiovasculares como doença coronariana e insuficiência cardíaca. Além disso, podem ser utilizados na avaliação da resposta a determinado esquema terapêutico. Atualmente as abordagens terapêuticas visam não somente as interações fármaco-biológicas como também com aquelas relacionadas às atividades de vida do indivíduo, como seu relacionamento interpessoal e estado emocional. Portanto, estes questionários avaliam o impacto da doença, dos seus sintomas e do seu tratamento no modo de vida das pessoas.

O questionário SF 36 corresponde a oito domínios cobertos por 36 questões auto-aplicáveis, que necessitam de aproximadamente 15 minutos para serem respondidas. Estes domínios se relacionam às condições físicas, emocionais e sociais do indivíduo. Versões abreviadas, o SF 8 e o SF 12, também são muito utilizados, necessitando menos tempo para serem completadas (WARE, 2000; THOMPSON; YU, 2003).

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.0 Análise estatística (SOARES; SIQUEIRA, 2001).

5.1 Cálculo do tamanho amostral

Tomou-se como base para o cálculo do tamanho amostral o trabalho de Davila et al. (2002) (28) que estudaram um grupo de nove pacientes com miocardiopatia chagásica dilatada, classe funcional III e IV, observaram melhora no estado clínico, na fração de ejeção ($P < 0,01$) e no VED ($P < 0,04$), após a administração de metoprolol (50mg/dia) associado à terapia com digitálicos, diuréticos e IECA. Calculou-se o tamanho amostral através do programa Power and Sample, para o qual foi usado um índice de diferença positiva entre as etapas e os grupos estudados de pelo menos 5% na fração de ejeção, presumindo-se uma significância estatística de 0,05% (erro alfa $> 5\%$) e um erro β menor que 20%(poder do teste). Através destes critérios, encontrou-se o tamanho amostral de 32 pacientes. Entretanto, pressupondo-se uma perda amostral de aproximadamente 15%, foram selecionados 42 pacientes, por amostragem aleatória simples. Todos os participantes foram selecionados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG.

A análise e armazenamento dos dados foi feita em programa SPSS versão 10.

5.2 Definição das variáveis

5.2.1 Variáveis explicativas (independentes)

Situação sorológica, idade, sexo, cor, peso, altura, ASC, frequência de pulso, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), relato de palpitação,

síncope ou pré-síncope, relato de dor torácica típica ou atípica, relato de disfagia ou constipação, presença de terceira ou quarta bulhas e sopro cardíaco regurgitativo, ingurgitamento jugular, hepatomegalia e refluxo hepatojugular. Para as variáveis categóricas foi empregado o teste de Qui-quadrado (Teste de McNemar) e, se necessário, quando o valor esperado era menor que cinco, o teste de Fischer. Com relação às variáveis contínuas utilizou-se teste T para amostras pareadas.

5.2.2 Variáveis resposta (dependentes)

Fração de ejeção (FE), diâmetro de ventrículo esquerdo em diástole (VED), volume sistólico e diastólico final do VE (VSFVE e VDFVE respectivamente), índice de Tei, evolução clínica e escala para ICC, questionários de qualidade de vida e classe funcional Resultados eletrocardiográficos (PR, QRS, QTC) e radiológicos (ICT, diâmetros da artéria pulmonar e veia ázigos) foram caracterizadas como variáveis contínuas. A escala para caracterização de ICC, foi caracterizada como variável ordinal.

Para as variáveis categóricas, foi empregado o teste de Qui-quadrado (Teste de McNemar) e se necessário, quando o valor esperado foi menor que cinco, o teste de Fischer. Com relação às variáveis contínuas utilizou-se teste T para amostras pareadas. A escala para caracterização de ICC e a classe funcional, variáveis ordinais, foram analisados por teste não paramétrico para amostras emparelhadas (Teste de Wilcoxon Signed Rank Sum).

As variáveis contínuas (FE, VED, VSFVE, VDFVE, índice de TEI, ICT,) foram analisadas por meio da diferença entre as médias observada pelo teste T de Student para amostras pareadas.

O nível de significância foi de 5% ($P < 0,05$) para todos os testes empregados.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

6.1 Considerações éticas

Foram utilizadas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, para se salvaguardar os direitos e o bem estar das pessoas estudadas. Os exames propostos só foram realizados após obtenção do consentimento, por escrito, das pessoas que aceitaram participar voluntariamente do estudo (anexo). Durante a realização dos procedimentos clínicos e propedêuticos foram tomadas todas as medidas possíveis e recomendadas para redução de qualquer desconforto inerente a estas medidas. Ao término da avaliação, todos os participantes do estudo receberam os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações médicas e encaminhamentos médico-trabalhistas apropriados a cada caso, mantendo-se o tratamento médico pelo tempo que for necessário. Havendo vantagem na utilização das drogas e esquemas terapêuticos em estudo, será feita proposição de adoção dessas medidas e de fornecimento regular da medicação pelo Sistema Único de Saúde, mantenedor do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas.

7 RESULTADOS

7.1 Características gerais da amostra

Os pacientes selecionados para participarem do estudo foram atendidos e acompanhados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas no período de janeiro de 2003 até outubro do mesmo ano. Foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão, 42 pacientes, aos quais, a partir de maio de 2003, aplicou-se o protocolo como explicitado na seção de casuística e métodos. Durante a primeira etapa de exames clínicos, laboratoriais, radiológicos e ecocardiográficos, seis pacientes foram excluídos, cinco por não apresentarem os critérios de seleção para dilatação do ventrículo esquerdo, ao ecocardiograma, e um por hipotireoidismo clínico e laboratorial. Permaneceram 36 pacientes, número muito arriscado para realização de um estudo prospectivo, tendo em vista que o cálculo amostral indicava a necessidade de 32 indivíduos. Portanto, em junho de 2003, fez-se a seleção de mais seis pacientes com os mesmos critérios anteriormente utilizados. Em razão deste fato, ocorreu a existência de duas datas de início da pesquisa, a primeira em 31 de maio de 2003, e a segunda, em seis de julho do mesmo ano. A partir destas datas, todos os pacientes foram atendidos individualmente, a princípio semanalmente, até se conseguir a otimização terapêutica protocolada. Os atendimentos foram, posteriormente, espaçados a intervalos quinzenais e até mensais, conforme tolerassem o regime terapêutico instituído. Durante o período de acompanhamento, em nenhum dos pacientes selecionados, diagnosticou-se qualquer co-morbidade incluída nos critérios de exclusão. O tempo médio de observação dos pacientes, desde a data inicial da otimização da dosagem de maleato de enalapril, foi de 119 dias (+/- 14,5 dias) aproximadamente quatro meses (3,9 meses), levando-se em conta as duas datas referidas para o início deste trabalho.

Foram perdidos três pacientes durante o período de observação. A primeira perda ocorreu em final de julho de 2003, quando o paciente identificado pelo número de ordem 17 apresentou morte súbita durante condições habituais de sua vida, ou seja, fazia um passeio por um centro de compras de Belo Horizonte. A segunda perda ocorreu em cinco de agosto de 2003 quando, durante teste de caminhada de seis minutos, o paciente com número de ordem cinco apresentou taquicardia ventricular sustentada, sendo atendido e internado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC - UFMG). Durante o atendimento de urgência, observou-se recuperação espontânea ao ritmo sinusal, após registro eletrocardiográfico da arritmia. Foi tratado com implante de marca-passo definitivo, de dupla câmara, e aumento da dosagem de amiodarona de 300 mg para 600 mg por dia. Além disso, foi iniciado carvedilol na dosagem de 3,125 mg duas vezes ao dia. Por esse motivo foi retirado da pesquisa. A terceira perda ocorreu em 19/10/2003, pelo fato do paciente com número de ordem 23 ter se ausentado da última etapa de exames por estar internado em Diamantina (MG) com diagnóstico de orquite aguda. O paciente número de ordem 39 foi acometido por acidente vascular cerebral isquêmico em 17/08/2003 o que ocasionou hemiplegia espástica em dimídio direito. Por esse motivo, foram perdidos seus dados relacionados à avaliação da classe funcional. O paciente identificado pelo número de ordem 45, em agosto de 2003 (05/08/2003), necessitou internação no HC-UFMG por período de cinco dias por descompensação cardíaca. Nesta época, as dosagens de enalapril foram reduzidas, até 10 mg duas vezes ao dia, sendo intensificado o tratamento com diuréticos e digoxina além do estabelecimento do uso de dobutamina. Como o paciente desenvolveu bradicardia sintomática, em decorrência do tratamento, tendo sido implantado marca-passo definitivo, recebeu alta após 18 dias em uso da medicação e dosagens protocoladas, exceto espironolactona por ter apresentado hiperpotassemia (maior seis mEq/l) Outro paciente, identificado pelo número de ordem

um, foi internado no HC – UFMG em 25/08/2003 para tratamento cirúrgico de apendicite aguda, não ocasionando dificuldade em seu seguimento durante a pesquisa.

Portanto, durante o período de acompanhamento três pacientes necessitaram internação por motivos cardiovasculares (um por taquicardia ventricular sustentada, outro por AVC e outro por descompensação da ICC), ou seja, 7,14% (3/42), além da ocorrência de um óbito (2,38% - 1/42) por morte súbita não surpreendente.

A idade média do grupo pesquisado era de 47,81 anos (tabela 3, gráfico 1), 30 eram masculinos e 12 femininos (tabela 4, gráfico 2), 21 brancos, 13 pardos e oito negros (tabela 5, gráfico 3).

Tabela 3: Distribuição do grupo por idade

| IDADE1 | | |
|---------------|----------|--------|
| N | Válidos | 42 |
| | Perdidos | 0 |
| Média | | 47,81 |
| Mediana | | 47,50 |
| Desvio Padrão | | 10,41 |
| Variância | | 108,35 |
| Mínima | | 24 |
| Máxima | | 69 |
| Percentil | 25 | 42,75 |
| | 75 | 56,00 |

| | Amostra | n | % |
|--------------|---------------------|-----------|-------------|
| Idade | 47 ou menos | 20 | 48,8 |
| | Maior que 47 | 21 | 51,2 |
| Sexo | Masculino | 29 | 70,7 |
| | Feminino | 12 | 29,3 |
| Raça | Branco | 21 | 51,2 |
| | Parda | 12 | 29,3 |
| | Negra | 08 | 19,5 |

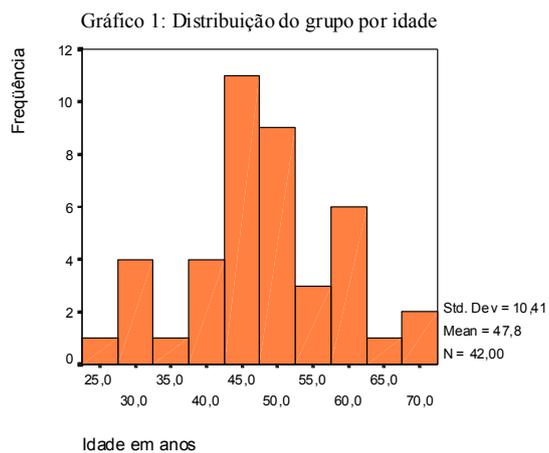


Tabela 4: distribuição do grupo por sexo

| | Masc | Fem | Total |
|----------------------|------|-------|-------|
| Frequência | 30 | 12 | 42 |
| Percentual | 71,4 | 28,6 | 100,0 |
| Percentual Válido | 71,4 | 28,6 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 71,4 | 100,0 | |

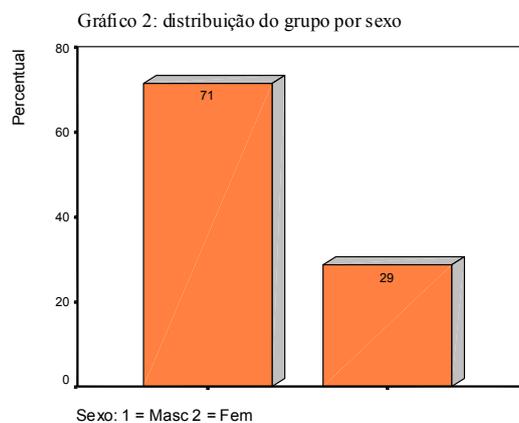
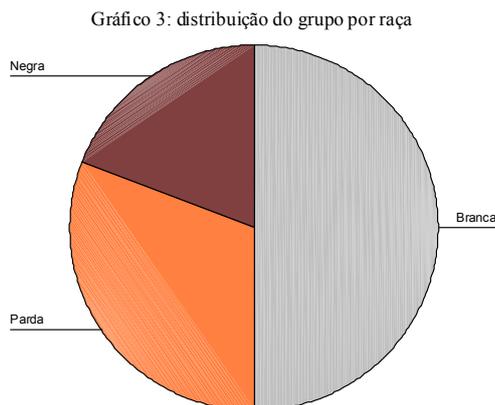


Tabela 5: distribuição do grupo por raça.

| | Observados | | | Total |
|----------------------|------------|------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Frequência | 21 | 13 | 8 | 42 |
| Percentual | 50,0 | 31,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Válido | 50,0 | 31,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 50,0 | 81,0 | 100,0 | |

1 = Branca 2 = Parda 3 = Negra



7.2 Resultados da avaliação clínica, laboratorial e otimização terapêutica

Todos os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico e os dados catalogados em fichas previamente preparadas. A cada final de semana em que se fazia todas as avaliações conjuntamente (exame clínico, avaliação de qualidade de vida, coleta de sangue, estudo radiológico e ecocardiográfico), no início da etapa I e final da etapa II, os dados foram coletados e armazenados nos bancos de dados.

Foram avaliados sinais e sintomas relacionados ao sistema cardiovascular, como palpitações, dor precordial, pré-síncope e síncope, ortopnéia, dispnéia paroxística noturna, ingurgitamento jugular, refluxo hepatojugular, presença de crepitações e bulhas acessórias, número de extra-sístoles em dois minutos de ausculta, além dos níveis pressóricos antes e após a otimização terapêutica com enalapril e espirolactona. Os pacientes também utilizaram furosemida e digoxina conforme a necessidade clínica.

Na etapa I 52,4% dos pacientes queixaram-se de palpitações, enquanto na segunda etapa seu percentual válido foi de 12,8% (tabelas 6.0 e 6.1; gráficos 4.0 e 4.1). Houve redução significativa na apresentação das palpitações (tabelas 7.0 e 7.1 – $p=0,0006$).

Tabela 6: Frequência do sintoma palpitação - etapa 1

| | Validos | | |
|---------------------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | Total |
| Frequência | 20 | 22 | 42 |
| Percentual | 47,6 | 52,4 | 100,0 |
| Percentual Válido | 47,6 | 52,4 | 100,0 |
| Cumulative Percentual Acumulado | 47,6 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 4: Frequência de Palpitações - etapa 1

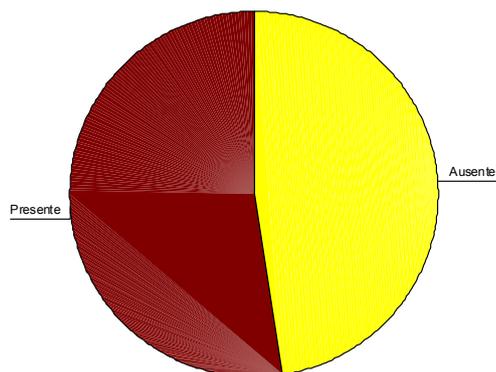


Tabela 6.1: Frequência do sintoma palpitação - etapa 2

| | Validos | | | Perdidos | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|----------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | |
| Frequência | 34 | 5 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 81,0 | 11,9 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 87,2 | 12,8 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 87,2 | 100,0 | | | |

0=Ausente 1 = Presente

Gráfico 4.1: Frequência de Palpitações - etapa 2

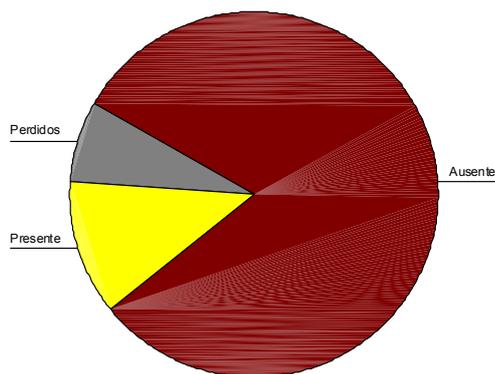


Tabela 7: análise comparativa da ocorrência de palpitações entre as

| | | Palpitação - | | Total | |
|------------------|----------|--------------|------|-------|------|
| | | 0 | 1 | | |
| Palpitação etapa | 0 | Observad | 19 | 0 | 19 |
| | | Esperad | 16,6 | 2,4 | 19,0 |
| | 1 | Observad | 15 | 5 | 20 |
| | | Esperad | 17,4 | 2,6 | 20,0 |
| Total | Observad | 34 | 5 | 39 | |
| | Esperad | 34,0 | 5,0 | 39,0 | |

0 = Ausente 1 =

Tabela 7.1: Teste de Chi-quadrado

| | Válidos | Valor de p |
|--------------------|---------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,000 ^a |
| N de casos válidos | 39 | |

^a Distribuição Binomial

Na etapa um 54,8% dos pacientes queixaram-se de precordialgia típica ou atípica, na etapa dois, ainda era presente em 35,9% dos pesquisados (tabelas 8.0 e 8.1; gráficos 5.0 e 5.1). Apesar da diferença observada não se verificou significância estatística (tabelas 9.0 e 9.1 – $p = 0,077$).

Tabela 8.0: freqüência do sintoma dor precordial - etapa 1

| | Validos | | |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | Total |
| Freqüência | 19 | 23 | 42 |
| Percentual | 45,2 | 54,8 | 100,0 |
| Percentual Válido | 45,2 | 54,8 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 45,2 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 5.0: Freqüência de dor precordial - etapa 1

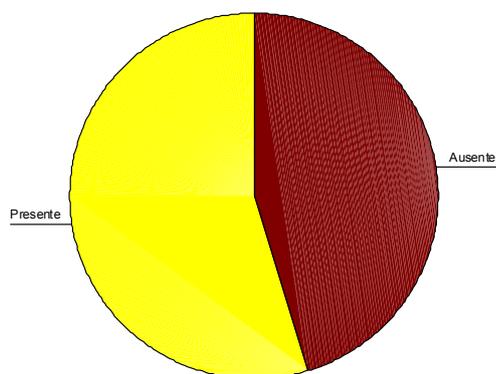


Tabela 7.1 : freqüência do sintoma dor precordial - etapa 2

| | Válidos | | | Perdas | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | |
| Freqüência | 25 | 14 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 59,5 | 33,3 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 64,1 | 35,9 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 64,1 | 100,0 | | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 5.1: Frequência de dor precordial etapa - 2

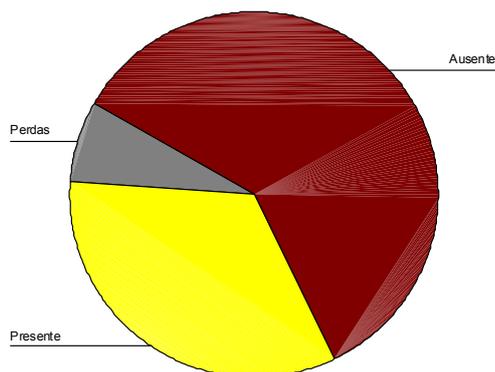


Tabela 9.0: análise comparativa da ocorrência de dor precordial entre as etapas 1 e 2

| | | | | Dor Precordial - etapa 2 | | Total |
|--------------------------|-----------|-----------|------|--------------------------|------|-------|
| | | | | 0 | 1 | |
| Dor Precordial - etapa 1 | 0 | Observado | 13 | 4 | 17 | |
| | | Esperado | 10,9 | 6,1 | 17,0 | |
| | 1 | Observado | 12 | 10 | 22 | |
| | | Esperado | 14,1 | 7,9 | 22,0 | |
| Total | Observado | 25 | 14 | 39 | | |
| | Esperado | 25,0 | 14,0 | 39,0 | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Tabela 9.0: análise comparativa da ocorrência de precordialgia entre as etapas 1 e 2

| | | | | Precordialgia - etapa 2 | | Total |
|-------------------------|------------|------------|------|-------------------------|------|-------|
| | | | | 0 | 1 | |
| Precordialgia - etapa 1 | 0 | Observados | 13 | 4 | 17 | |
| | | Esperados | 10,9 | 6,1 | 17,0 | |
| | 1 | Observados | 12 | 10 | 22 | |
| | | Esperados | 14,1 | 7,9 | 22,0 | |
| Total | Observados | 25 | 14 | 39 | | |
| | Esperados | 25,0 | 14,0 | 39,0 | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Tabela 9.1: Teste de Chi-quadrado precordialgia 1 X precordialgia 2

| | Válidos | Valor de p |
|--------------------|---------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,077 ^a |
| N de Casos Válidos | 39 | |

^a. Distribuição Binomial

Os sintomas relacionados ao aparelho digestivo, disfagia e constipação intestinal não foram freqüentes em ambas as etapas, como também não houve diferença estatística após a otimização terapêutica. Disfagia estava presente em 4,8% (2/42) dos selecionados e, a constipação, em 2,4% (1/42).

As presenças de ortopnéia e dispnéia paroxística noturna foram constatadas pouco freqüentemente, respectivamente em 19% (8/42) e 2,4% (1/42) (tabelas 10, 10.1,11 e 11.1; gráficos 6, 6.1 e 7, 7.1) na primeira etapa da pesquisa. Estes sintomas não se apresentaram na segunda etapa. As crepitações pulmonares foram encontradas restritas aos seus terços inferiores, em 38.1% (16/42), seguidos por até os terços médios, 14,3% (6/42). Não foram auscultando nos terços superiores, em nenhum dos pacientes. Houve diminuição significativa das crepitações pulmonares, ao exame clínico, da primeira para a segunda etapa do estudo (gráficos 13 e13.1 - $p = 0,001$).

Tabela 10: Freqüência do sintoma ortopnéia na etapa 1

| | Válidos | | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| Freqüência | 34 | 8 | 42 |
| Percentual | 81,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Válido | 81,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 81,0 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 6.0: Freqüência de Ortopnéia - etapa 1

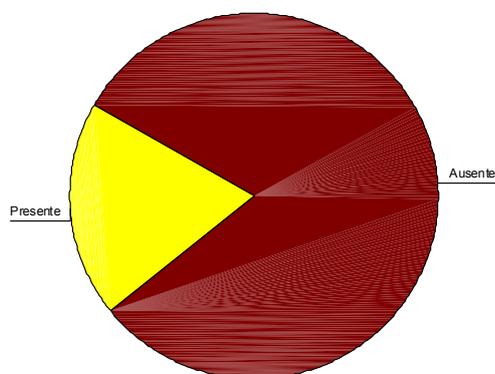


Tabela 10.1: Freqüência do sintoma ortopnéia na etapa 2

| | Válidos | | Perdas |
|----------------------|---------|-----|--------|
| | 0 | | |
| Freqüência | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 100,0 | | |

Gráfico 6.1: Freqüência de ortopnéia - etapa 2

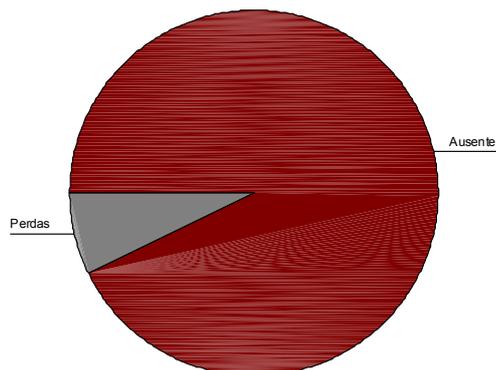


Tabela 11: Freqüência do sintoma dispnéia paroxística noturna na etapa 1

| | Válidos | | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| Freqüência | 41 | 1 | 42 |
| Percentual | 97,6 | 2,4 | 100,0 |
| Percentual Válido | 97,6 | 2,4 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 97,6 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 7.0: Freqüência de Dipnéia Paroxística Noturna - etapa 1

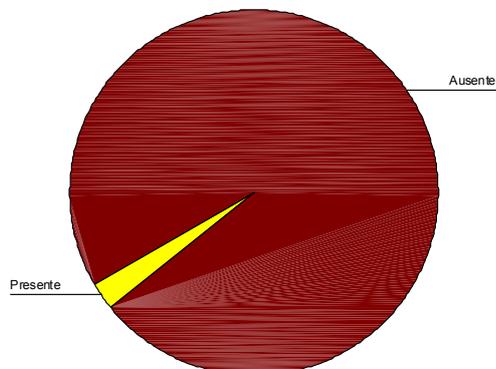


Tabela 11.1: Frequência do sintoma dispnéia paroxística noturna na etapa 2

| | Válidos | | Perdas | Total |
|----------------------|---------|-----|--------|-------|
| | 0 | 1 | | |
| Frequência | 39 | 3 | | 42 |
| Percentual | 92,9 | 7,1 | | 100,0 |
| Percentual Válido | 100,0 | | | |
| Percentual Acumulado | 100,0 | | | |

Gráfico 7.1: Frequência de Dispnéia Paroxística Noturna - etapa 2

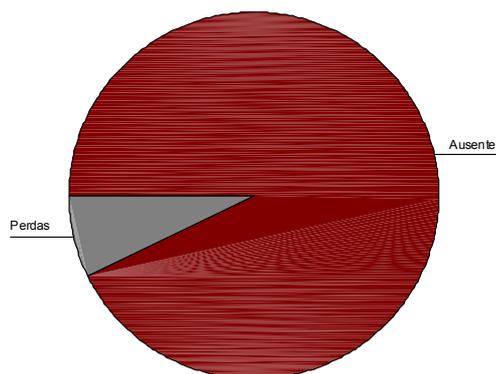


Tabela 12: Frequência de crepitações pulmonares na etapa 1

| | Válidos | | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| Frequência | 20 | 22 | 42 |
| Percentual | 47,6 | 52,4 | 100,0 |
| Percentual Válido | 47,6 | 52,4 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 47,6 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 8.0: Frequência de crepitações pulmonares - etapa 1

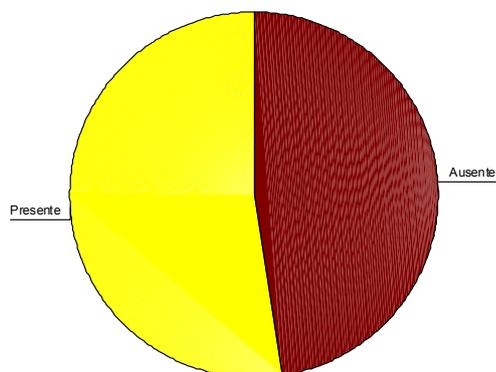


Tabela 12.1: ocorrência de crepitações pulmonares - etapa 2

| | Válidos | | | Perdas | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | |
| Frequência | 32 | 7 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 76,2 | 16,7 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 82,1 | 17,9 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 82,1 | 100,0 | | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 8.1: frequência de crepitações pulmonares - etapa 2

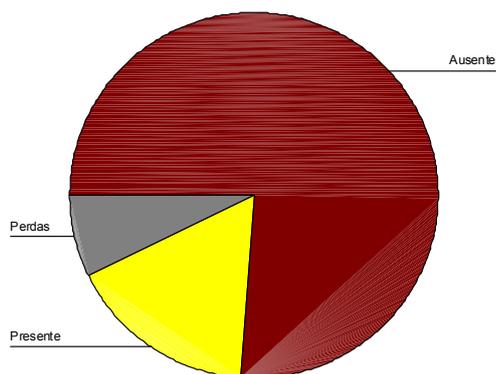


Tabela 13: análise comparativa crepitação 1 X crepitação 2

| | | Crepitação Pulmonar - etapa 2 | | | |
|-------------------------------|---|-------------------------------|------|-------|------|
| | | 0 | 1 | Total | |
| Crepitação pulmonar - etapa 1 | 0 | Observado | 17 | 1 | 18 |
| | | Esperado | 14,8 | 3,2 | 18,0 |
| | 1 | Observado | 15 | 6 | 21 |
| | | Esperado | 17,2 | 3,8 | 21,0 |
| Total | | Observado | 32 | 7 | 39 |
| | | Esperado | 32,0 | 7,0 | 39,0 |

Tabela 13.1: Teste de Chi-quadrado

| | Válidos | Valor de p |
|--------------------|---------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,001 ^a |
| N de Casos Válidos | 39 | |

^a. Distribuição Binomial

Foi observado, na etapa I, edema de membros inferiores (EDMMII) em cinco pacientes (11,9% - 5/42), no entanto, em nenhum na segunda etapa (Tabelas 14 e 14.1; Gráficos 9 e 9.1). O EDMMII, em todos os casos foi ++/4+.

Tabela 14: apresentação de EDMMI - etapa 1

| | Válidos | | |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | Total |
| Frequência | 37 | 5 | 42 |
| Percentual | 88,1 | 11,9 | 100,0 |
| Percentual Válido | 88,1 | 11,9 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 88,1 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 9: apresentação de EDMMI - etapa 1

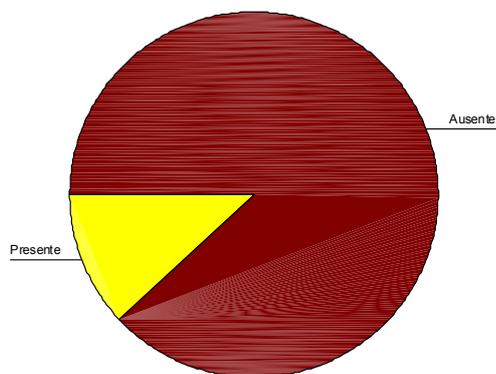
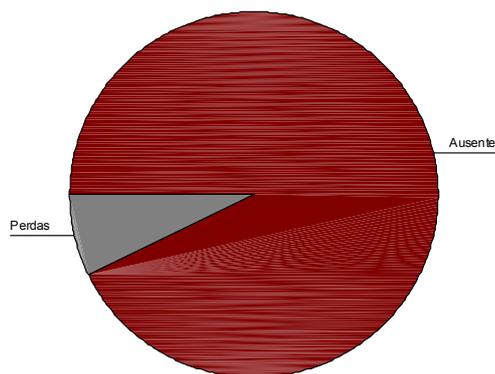


Tabela 14.1: apresentação de EDMMI - etapa 2

| | Válidos | Perdas | Total |
|----------------------|---------|--------|-------|
| | 0 | | |
| Frequência | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válidos | 100,0 | | |
| Percentual Acumulada | 100,0 | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 9.1: apresentação de EDMMI - etapa 2



Pesquisou-se a presença de ingurgitamento jugular com o paciente em decúbito dorsal e seu tronco elevado a 45°. Observou-se nítida prevalência de ingurgitamento jugular durante a realização do exame clínico na etapa um. Dos 42 pacientes examinados 31 demonstravam ingurgitamento jugular (73,8% - 31/42), já na etapa dois, após a otimização terapêutica, observou-se diminuição considerável deste sinal, quando se pode observar 10 casos (25,6% - 10/39). À análise da variável nas duas etapas, confirmou-se a diferença, estatisticamente significativa ($p = 0,0001$), todas estas observações podem ser analisadas nas tabelas 15, 15.1, 16 e 16.1 e nos gráficos 10 e 10.1. O refluxo hepatojugular foi observado em 26,2% (11/42) na etapa um e em 7,7% (3/39) na etapa dois, havendo diferença significativa entre as duas fases ($p = 0,008.$), conforme demonstrado nas tabelas 17 e 17.1.

Tabela 15: frequências de ingurgitamento jugular observadas - etapa 1

| | Válidos | | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| Frequência | 11 | 31 | 42 |
| Percentual | 26,2 | 73,8 | 100,0 |
| Percentual Válido | 26,2 | 73,8 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 26,2 | 100,0 | |

Gráfico 10: frequências do ingurgitamento jugular observadas - etapa 1

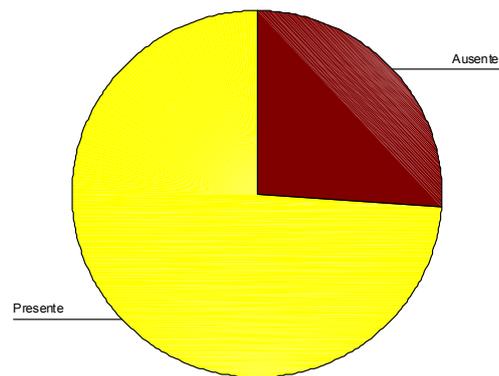


Tabela 15.1: frequências de ingurgitamento jugular observadas - etapa 2

| | Válidos | | Total | Perdas | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | | | |
| Frequência | 29 | 10 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 69,0 | 23,8 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 74,4 | 25,6 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 74,4 | 100,0 | | | |

Gráfico 10.1: frequências do ingurgitamento jugular observadas - etapa

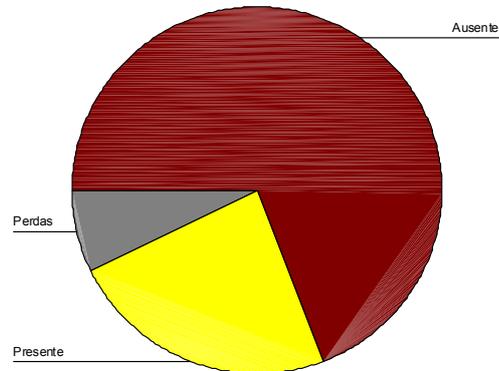


Tabela 16: Análise comparativa ingurgitamento jugular 1 x ingurgitamento jugular 2

| | | Ingurgitamento Jugular - etapa 2 | | | |
|----------------------------------|------------|----------------------------------|------|-------|------|
| | | 0 | 1 | Total | |
| Ingurgitamento Jugular - etapa 1 | 0 | Observados | 8 | 1 | 9 |
| | | Esperados | 6,7 | 2,3 | 9,0 |
| | 1 | Observados | 21 | 9 | 30 |
| | | Esperados | 22,3 | 7,7 | 30,0 |
| Total | Observados | 29 | 10 | 39 | |
| | Esperados | 29,0 | 10,0 | 39,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Tabela 16.1: Teste de Chi-quadrado

| | Value | Valor de p |
|------------------|-------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,000 ^a |
| N of Valid Cases | 39 | |

^a. Distribuição Binomial

Tabela 17: freqüências do Refluxo hepatojugular observadas - etapa 1

| | Válidos | | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| Freqüência | 31 | 11 | 42 |
| Percentual | 73,8 | 26,2 | 100,0 |
| Percentual Válido | 73,8 | 26,2 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 73,8 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = presente

Gráfico 11: freqüências do Refluxo hepatojugular observadas - etapa 1

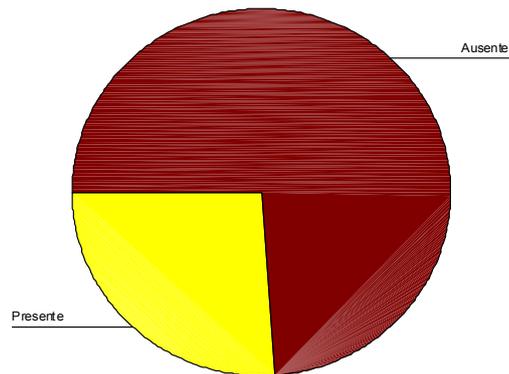


Tabela 17.1: freqüências do Refluxo hepatojugular observadas - etapa 2

| | Válidos | | | Perdas | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | |
| Freqüência | 36 | 3 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 85,7 | 7,1 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 92,3 | 7,7 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 92,3 | 100,0 | | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 11.1: freqüências do Refluxo hepatojugular observadas - etapa 2

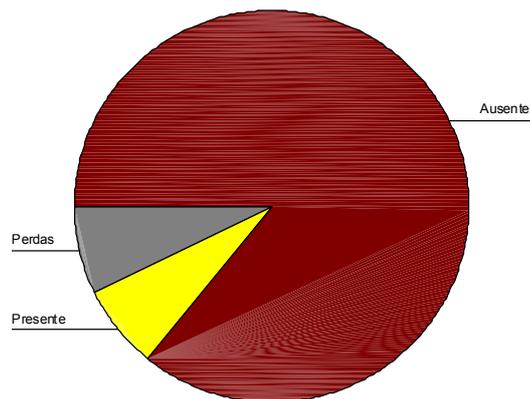


Tabela 18: análise comparativa entre RHJ 1 x RHJ 2

| | | Refluxo hepatojugular - etapa 2 | | Total | |
|---------------------------------------|------------|------------------------------------|------|-------|------|
| | | 0 | 1 | | |
| Refluxo hepatojugular - etapa 1 | 0 | Observados | 28 | 0 | 28 |
| | | Esperados | 25,8 | 2,2 | 28,0 |
| | 1 | Observados | 8 | 3 | 11 |
| | | Esperados | 10,2 | ,8 | 11,0 |
| Total | Observados | 36 | 3 | 39 | |
| | Esperados | 36,0 | 3,0 | 39,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente RHJ1 e 2 = refluxo hepatojuqular etapas 1 e 2

tabela 18.1: Teste de Chi-quadrado

| | Pares | Valor de p |
|--------------------|-------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,008 ^a |
| N de Casos Válidos | 39 | |

a. Distribuição Binomial

A presença de bulhas acessórias (B3 + B4) foi de 35,7% (15/42) na etapa um e de 5,1% (2/39) na etapa dois. A terceira bulha (B3) foi mais freqüente que a quarta bulha (B4) na primeira etapa do estudo, respectivamente 28.6% (12/46) e 7.1% (3/42). Na segunda etapa ocorreram com freqüência bem menor, B3 2,6% (1/39) e B4 igualmente 2,6% (1/39). Analisando-se a diferença na apresentação destes sinais entre as duas etapas (tabela 22), observou-se que houve significância estatística ($p = 0,002$), tabela 22.1. A diferença entre a presença de terceira bulha, entre as etapas, demonstrou significância estatística (Tabela 23; $p = 0,002$), todavia o mesmo não foi observado com relação à quarta bulha ($p = 0,625$).

Tabela 19: freqüência de bulhas acessórias (B3 + B4) - etapa 1

| | Válidos | | Total |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | |
| Freqüência | 27 | 15 | 42 |
| Percentual | 64,3 | 35,7 | 100,0 |
| Percentual Válido | 64,3 | 35,7 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 64,3 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 12: frequência de bulhas acessórias (B3 + B4) - etapa 1

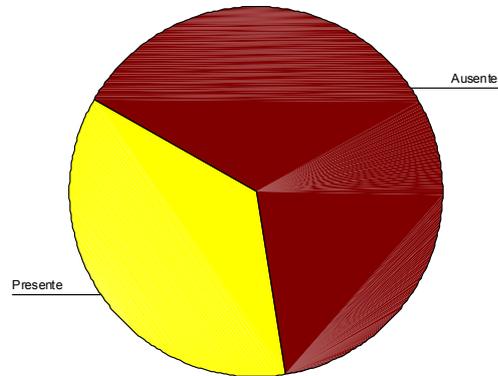


Tabela 19.1: frequência de bulhas acessórias (B3 + B4) - etapa 2

| | Válidos | | | Perdas | |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | Total |
| Frequência | 37 | 2 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 88,1 | 4,8 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 94,9 | 5,1 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 94,9 | 100,0 | | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 12.1: frequência de bulhas acessórias (B3 + B4) - etapa 2

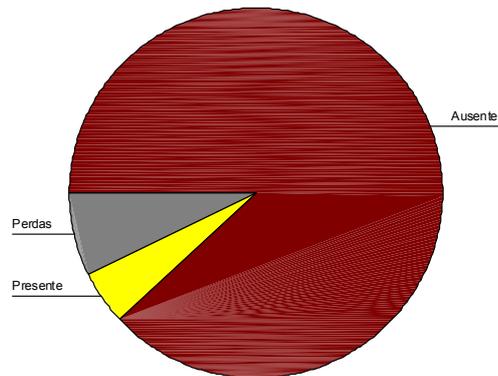
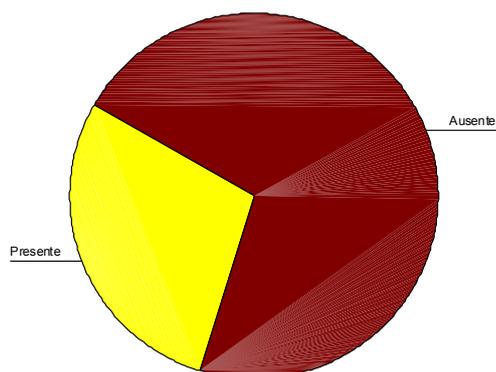


Tabela 20: Frequência de terceira bulha - etapa 1

| | Válidos | | |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | Total |
| Frequência | 30 | 12 | 42 |
| Percentual | 71,4 | 28,6 | 100,0 |
| Percentual Válido | 71,4 | 28,6 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 71,4 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 13: Frequência de terceira bulha - etapa 1

**Tabela 20.1: Frequência de terceira bulha - etapa 2**

| | Válidos | | | Perdas | |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | Total |
| Frequência | 38 | 1 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 90,5 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 97,4 | 2,6 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 97,4 | 100,0 | | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 13.1: Frequência de terceira bulha - etapa 2

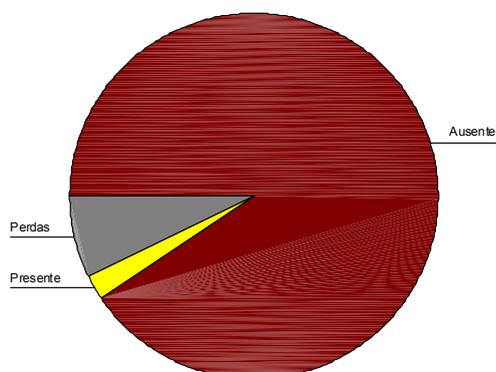


Tabela 21: Freqüência de quarta bulha - etapa 1

| | Válidos | | |
|----------------------|---------|-------|-------|
| | 0 | 1 | Total |
| Freqüência | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 92,9 | 100,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 14: Freqüência de quarta bulha - etapa 1

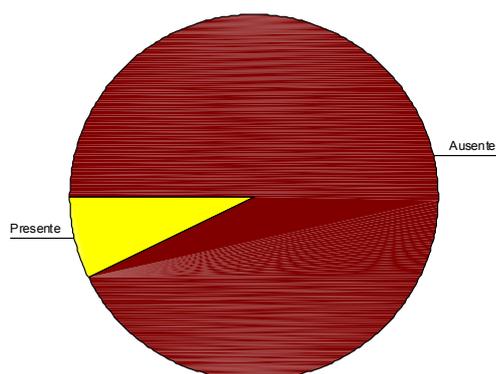


Tabela 21.1: Freqüência de quarta bulha - etapa 2

| | Válidos | | | Perdas | |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 1 | Total | | Total |
| Freqüência | 38 | 1 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 90,5 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 97,4 | 2,6 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 97,4 | 100,0 | | | |

0 = Ausente 1 = Presente

Gráfico 14: Freqüência de quarta bulha - etapa 2

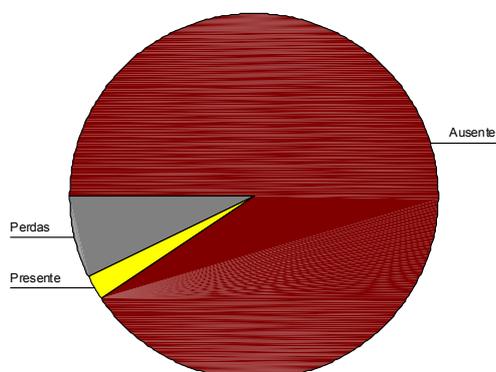


Tabela 22: análise comparativa da presença de B3 + B4 entre as etapas 1 e 2

| | | B3 + B4 - etapa 2 | | Total | |
|----------------------|------------|-------------------|------|-------|------|
| | | 0 | 1 | | |
| B3 + B4 - etapa 1 | 0 | Observados | 24 | 1 | 25 |
| | | Esperados | 23,7 | 1,3 | 25,0 |
| | 1 | Observados | 13 | 1 | 14 |
| | | Esperados | 13,3 | ,7 | 14,0 |
| Total | Observados | 37 | 2 | 39 | |
| | Esperados | 37,0 | 2,0 | 39,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente B3 = Terceira Bulha B4 = Quarta Bulha

Tabela 22.1: Teste de Chi-quadrado

| | Pares | Valor de p |
|--------------------|-------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,002 ^a |
| N de Casos Válidos | 39 | |

^a. Distribuição Binomial

Tabela 23: análise comparativa da presença de terceira bulha entre as etapas 1 e 2

| | | Terceira Bulha - etapa 2 | | Total | |
|--------------------------------|-----------|--------------------------|------|-------|------|
| | | 0 | 1 | | |
| Terceira Bulha - etapa 1 | 0 | Observado | 28 | 0 | 28 |
| | | Esperado | 27,3 | ,7 | 28,0 |
| | 1 | Observado | 10 | 1 | 11 |
| | | Esperado | 10,7 | ,3 | 11,0 |
| Total | Observado | 38 | 1 | 39 | |
| | Esperado | 38,0 | 1,0 | 39,0 | |

0 = Ausente 1 = Presente

Tabela 23.1: Teste de Chi-quadrado

| | Pares | Valor de p |
|--------------------|-------|-------------------|
| Teste de McNemar | | ,002 ^a |
| N de Casos Válidos | 39 | |

^a. Distribuição Binomial

Os resultados do estudo da escala de ICC de Framingham estão demonstrados, individualmente para cada paciente, nos anexos. Utilizando-se o teste não-paramétrico para amostras emparelhadas, Teste de Wilcoxon Signed Rank Sum, observou-se significância estatística entre as duas etapas do estudo ($p = 0,0002$; tabelas 24 e 24.1). Observou-se

também, correlação positiva entre o escala de ICC da etapa um e a avaliação da classe funcional, segundo critérios de Goldman ($r = 0,515$; $p = 0,0004$). Na etapa dois ainda se observou correlação positiva, todavia mais fraca e sem significância estatística ($r = 0,306$; $p = 0,058$), tabelas 25 e 26. A análise da estratificação dos pacientes em classes funcionais não apresentou diferença significativa entre as etapas um e dois. Utilizou-se, para tanto, o mesmo instrumento para análise estatística, o Teste de Wilcoxon Signed Rank Sum, confirmando-se não haver diferença significativa ($p = 0,408$).

Correlacionou-se o escala de ICC e o índice cardiorácico em ambas as etapas. Na etapa um houve correlação não muito importante $r = 0,321$ e $p = 0,038$ e na etapa dois observou-se que a correlação era um pouco mais forte $r = 0,431$ e $p = 0,006$ (tabelas 27 e 28). Na correlação entre o escala de ICC e a fração de ejeção (FE) observou-se, também, ter havido significância, a qual foi mais forte na etapa um, $r = - 0,549$ e $p = 0,0001$. que na etapa dois $r = - 0,324$ e $p = 0,044$ (tabelas 29 e 30)

Tabela 24: Análise comparativa entre os escores de ICC nas etapas 1 e 2

| | | N | Média dos Escores | Soma dos Escores |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|------------------|
| Escore de ICC 2 - Escore de ICC 1 | Escores Negativos | 32 ^a | 18,88 | 604,00 |
| | Escores Positivos | 3 ^b | 8,67 | 26,00 |
| | Iguais | 4 ^c | | |
| | Total | 39 | | |

a. Escore de ICC 2 < Escore de ICC 1

b. Escore de ICC 2 > Escore de ICC 1

c. Escore de ICC 2 = Escore de ICC 1

Tabela 24.1: Teste Wilcoxon Signed Rank Sum ^b

| | Escore 2 - Escore 1 |
|----------------|------------------------|
| Distribuição Z | -4,749 ^a |
| Valor de p | ,000 |

a. Baseado em Escores positivos.

b.

Tabela 25: Correlação entre o escore ICC 1 e Classe funcional (NYHA) 1 - etapa 1

| | Teste de Spearman | | | | | |
|----------------------|-------------------------------|------------|----|-------------------------------|------------|----|
| | Escore ICC etapa 1 | | | Classe Funcional | | |
| | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N |
| Escore ICC - etapa 1 | 1,000 | , | 42 | ,515** | ,000 | 42 |
| Classe Funcional | ,515** | ,000 | 42 | 1,000 | , | 42 |

** Escore de ICC 1 e Classe Funcional 1 = dados obtidos na etapa 1

Tabela 26: Correlação entre o escore ICC 2 e Classe funcional (NYHA) 2 - etapa 2

| | Teste de Spearman | | | | | |
|--------------------|-------------------------------|------------|----|-------------------------------|------------|----|
| | Escore ICC 2 | | | Classe funcional 2 | | |
| | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N |
| Escore ICC 2 | 1,000 | , | 39 | ,306 | ,058 | 39 |
| Classe funcional 2 | ,306 | ,058 | 39 | 1,000 | , | 39 |

Escore de ICC 2 e Classe Funcional 2 = dados obtidos na etapa 2

Tabela 27: Correlação entre o escore ICC 1 e o Índice Cardiorácico 1 - etapa 1

| | Teste de Spearman | | | | | |
|--------------|-------------------------------|------------|----|-------------------------------|------------|----|
| | Escore ICC 1 | | | ICT 1 | | |
| | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N |
| Escore ICC 1 | 1,000 | , | 42 | ,321* | ,038 | 42 |
| ICT 1 | ,321* | ,038 | 42 | 1,000 | , | 42 |

*. ICT 1 = índice Cardiorácico na etapa 1

Tabela 28: Correlação entre o escore ICC 2 e o Índice Cardiorácico 2 - etapa 2

| | Teste de Spearman | | | | | |
|--------------|----------------------------|------------|----|----------------------------|------------|----|
| | Escore ICC 2 | | | ICT 2 | | |
| | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N |
| Escore ICC 2 | 1,000 | , | 39 | ,431** | ,006 | 39 |
| ICT 2 | ,431** | ,006 | 39 | 1,000 | , | 39 |

** - Escore ICC 2 = escore de ICC na etapa 2 e ICT 2 = índice Cardiorácico na etapa 2

Tabela 29: Correlação entre o escore ICC 1 e a Fração de Ejeção 1 - etapa 1

| | Teste de Spearman | | | | | |
|--------------------|----------------------------|------------|----|----------------------------|------------|----|
| | Escore ICC 1 | | | Fração de Ejeção 1 | | |
| | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N |
| Escore ICC 1 | 1,000 | , | 42 | -,549** | ,000 | 42 |
| Fração de Ejeção 1 | -,549** | ,000 | 42 | 1,000 | , | 42 |

** - Escore ICC 1 = colhido na etapa 1 Fração de Ejeção 1 = Obtida na etapa 1

Tabela 30: Correlação entre o escore ICC 2 e a Fração de Ejeção 2 - etapa 2

| | Teste de Spearman | | | | | |
|--------------------|----------------------------|------------|----|----------------------------|------------|----|
| | Escore ICC 2 | | | Fração de Ejeção 2 | | |
| | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N | Coefficiente de Correlação | Valor de p | N |
| Escore ICC 2 | 1,000 | , | 39 | -,324* | ,044 | 39 |
| Fração de Ejeção 2 | -,324* | ,044 | 39 | 1,000 | , | 39 |

* - Escore ICC 2 = colhido na etapa 2 Fração de Ejeção 2 = Obtida na etapa 2

Observou-se significância estatística nas diferenças das pressões arteriais sistólica e diastólica, tanto em decúbito dorsal quanto em ortostatismo (tabela 31; gráficos 15 – 15.7). Todavia, estas diferenças não resultaram em manifestações clínicas de hipotensão ou elevação das escórias renais.

Tabela 31: análise do comportamento dos níveis pressóricos antes e após otimização terapêutica

| | Média | N | Intervalo de Confiança (95%) | Valor de p |
|----------|--------|----|------------------------------------|------------|
| PASDEC1 | 112,69 | 39 | 4,82 - 11,33 | ,00 |
| PASDEC2 | 104,62 | 39 | | |
| PASORTO1 | 105,79 | 39 | 7,56 - 14,80 | ,00 |
| PASORTO2 | 94,62 | 39 | | |
| PADDEC1 | 73,54 | 39 | 1,02 - 6,82 | 9,00E-03 |
| PADDEC2 | 69,62 | 39 | | |
| PADORTO1 | 69,51 | 39 | 3,70 - 9,17 | ,00 |
| PADORTO2 | 63,08 | 39 | | |

PASDEC = Pressão Arterial Sistólica em decúbito dorsal / PASORTO = Pressão Arterial Sistólica em ortostatismo / PADDEC = Pressão Arterial Diastólica em decúbito / PADORTO = Pressão Arterial Diastólica em ortostatismo / 1 e 2 = referentes a etapa em que o dado foi obtido

Não foram observadas alterações significativas nos níveis séricos de hemoglobina, creatinina, uréia, sódio, potássio e magnésio após otimização terapêutica do maleato de enalapril e espironolactona (tabela 32, 33 e 33.1). Dois pacientes (2/42; 4,76%) apresentaram nível sérico de potássio superior a seis mEq/L, o que motivou a suspensão da espironolactona, conforme protocolo.

Tabela 32: Teste T dos dados laboratoriais entre as etapas 1 e 2

| | Média | N | Desvio Padrão | Significância p |
|-------------|--------|----|------------------|--------------------|
| Creatinina1 | 1,0333 | 39 | ,2168 | ,6440 |
| Creatinina2 | 1,0192 | 39 | ,2108 | |
| Ureia1 | 30,77 | 39 | 8,24 | ,39 |
| Ureia2 | 32,10 | 39 | 9,58 | |
| Sódio1 | 139,85 | 39 | 3,32 | ,89 |
| Sódio2 | 139,77 | 39 | 2,70 | |
| Potássio1 | 4,4333 | 39 | ,2708 | 9,200E-02 |
| Potássio2 | 4,5615 | 39 | ,4069 | |
| Magnésio1 | 2,0769 | 39 | 1,2979 | ,1560 |
| Magnésio2 | 1,7713 | 39 | ,2066 | |

Observação: não se demonstrou os intervalos de confiança pois todos passavam pelo "zero"

Tabela 33: distribuição normal do resultados laboratoriais da etapa 1

| | N | | Média | Median a | Desvio Padrão | Mínim o | Máxim o | Percentil | |
|--------------|---------|--------|--------|-------------|------------------|------------|------------|-----------|--------|
| | Válidos | Perdas | | | | | | 25 | 75 |
| Hemoglobina | 42 | 0 | 14,486 | 14,300 | 1,411 | 11,9 | 17,8 | 13,300 | 15,525 |
| TSH | 42 | 0 | 1,2867 | ,8800 | 1,0712 | ,31 | 4,90 | ,6375 | 1,4175 |
| T4L | 42 | 0 | 1,2324 | 1,2000 | ,3088 | ,00 | 1,80 | 1,1000 | 1,4000 |
| Creatinina 1 | 42 | 0 | 1,0619 | 1,0000 | ,2358 | ,70 | 1,80 | ,9000 | 1,2000 |
| Ureia 1 | 42 | 0 | 31,90 | 31,50 | 9,13 | 17 | 54 | 24,25 | 38,00 |
| Sódio 1 | 42 | 0 | 139,74 | 140,50 | 3,27 | 132 | 149 | 137,75 | 142,00 |
| Potássio 1 | 42 | 0 | 4,4214 | 4,4000 | ,2728 | 3,80 | 4,90 | 4,2000 | 4,6250 |
| Magnésio 1 | 42 | 0 | 2,0690 | 1,8500 | 1,2510 | 1,20 | 9,80 | 1,7000 | 2,1000 |
| Cálcio 1 | 42 | 0 | 9,4405 | 9,5500 | ,3729 | 8,40 | 9,90 | 9,2000 | 9,8000 |
| Glicemia 1 | 42 | 0 | 87,33 | 87,00 | 7,32 | 68 | 105 | 85,00 | 92,00 |

Tabela 33.1: distribuição normal do resultados laboratoriais da etapa 2

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo | Percentil | |
|---------------|---------|--------|--------|---------|------------------|--------|--------|-----------|--------|
| | Válidos | Perdas | | | | | | 25 | 75 |
| Hemoglobina 2 | 39 | 3 | 14,274 | 14,400 | 1,940 | 4,9 | 17,0 | 13,800 | 15,200 |
| Creatinina 2 | 39 | 3 | 1,0192 | 1,0000 | ,2108 | ,60 | 1,50 | ,9000 | 1,2000 |
| Ureia 2 | 39 | 3 | 32,10 | 32,00 | 9,58 | 14 | 54 | 26,00 | 38,00 |
| Sódio 2 | 39 | 3 | 139,77 | 140,00 | 2,70 | 135 | 145 | 138,00 | 142,00 |
| Potássio 2 | 39 | 3 | 4,5615 | 4,6000 | ,4069 | 3,40 | 5,70 | 4,4000 | 4,8000 |
| Magnésio 2 | 39 | 3 | 1,7713 | 1,8000 | ,2066 | 1,18 | 2,20 | 1,6000 | 1,9000 |
| Cálcio 2 | 39 | 3 | 9,4872 | 9,4000 | ,2966 | 9,00 | 10,10 | 9,2000 | 9,8000 |
| Glicemia 2 | 39 | 3 | 82,08 | 82,00 | 11,12 | 55 | 106 | 74,00 | 89,00 |

Quando se iniciou o estudo, 78,57% dos pacientes estavam em uso de enalapril, 4,8% de losartan, 38,1% de espironolactona, 26,2% de furosemida, 21,4% de digoxina, 57,1% de amiodarona e 4,8% de hidroclorotiazida (tabelas: 34 a 42). Ao término da etapa 2 conseguiu-se atingir as dosagens recomendadas pelos grandes ensaios clínico terapêuticos, em insuficiência cardíaca, na grande maioria dos pacientes. Atingiu-se a dosagem de 40 mg / dia para o enalapril em 97,4% dos pacientes e, em 94,9 utilizou-se espironolactona na dose de 25 mg / dia. Apenas um paciente não fez uso de maleato de enalapril em decorrência de tosse, não se observando outros efeitos adversos atribuíveis aos IECA, no grupo estudado. Em dois pacientes houve a necessidade de se suspender a espironolactona por hiperpotassemia (4,8%, 2/42); em outros dois observou-se ginecomastia (4,8%, 2/42) e um queixou-se de mastalgia (2,8%, 1/42).

Tabela 34: Dosagens de Enalapril utilizadas até o início da etapa 1

| | Dosagens Utilizadas | | | | | | | | Total |
|----------------------|---------------------|------|------|------|-------|------|------|-------|-------|
| | 0 | 5 | 5+5 | 10+0 | 10+10 | 20+0 | 0+20 | 20+20 | |
| Frequência | 9 | 6 | 7 | 7 | 6 | 1 | 3 | 3 | 42 |
| Percentual | 21,4 | 14,3 | 16,7 | 16,7 | 14,3 | 2,4 | 7,1 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 21,4 | 14,3 | 16,7 | 16,7 | 14,3 | 2,4 | 7,1 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 21,4 | 35,7 | 52,4 | 69,0 | 83,3 | 85,7 | 92,9 | 100,0 | |

Tabela 35: Dosagens de Espironolactona utilizadas até o início da etapa 1

| | Doses | | |
|----------------------|-------|-------|-------|
| | 0 | 25 | Total |
| Frequência | 26 | 16 | 42 |
| Percentual | 61,9 | 38,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 61,9 | 38,1 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 61,9 | 100,0 | |

Tabela 36: Dosagens de Furosemida utilizadas até o início da etapa 1

| | Doses | | | | | Total |
|-----------------------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
| | 0 | 20+20 | 40+0 | 40+20 | 40+40 | |
| Frequência | 31 | 2 | 6 | 2 | 1 | 42 |
| Porcentagem | 73,8 | 4,8 | 14,3 | 4,8 | 2,4 | 100,0 |
| Porcentagem Válida | 73,8 | 4,8 | 14,3 | 4,8 | 2,4 | 100,0 |
| Porcentagem Acumulada | 73,8 | 78,6 | 92,9 | 97,6 | 100,0 | |

Tabela 37: Dosagens de Digoxina utilizadas até o início da etapa 1

| | Dosagens utilizadas | | | |
|----------------------|---------------------|-------|-------|-------|
| | 0 | 0,125 | 0,250 | Total |
| Frequência | 33 | 4 | 5 | 42 |
| Percentual | 78,6 | 9,5 | 11,9 | 100,0 |
| Percentual Válido | 78,6 | 9,5 | 11,9 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 78,6 | 88,1 | 100,0 | |

Tabela 38: Dosagens de Amiodarona utilizadas até o início da etapa 1

| | Dosagens Utilizadas | | | | Total |
|----------------------|---------------------|------|------|-------|-------|
| | 0 | 200 | 400 | 600 | |
| Frequência | 18 | 20 | 2 | 2 | 42 |
| Percentual | 42,9 | 47,6 | 4,8 | 4,8 | 100,0 |
| Percentual Válido | 42,9 | 47,6 | 4,8 | 4,8 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 42,9 | 90,5 | 95,2 | 100,0 | |

Tabela 39: Dosagens de Warfarin utilizadas até a o início da etapa 1

| | Dosagens Utilizadas | | | Total |
|----------------------|---------------------|------|-------|-------|
| | 0 | 5 | 7,5 | |
| Frequência | 38 | 3 | 1 | 42 |
| Percentual | 90,5 | 7,1 | 2,4 | 100,0 |
| Percentual Válido | 90,5 | 7,1 | 2,4 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 90,5 | 97,6 | 100,0 | |

Tabela 40: Dosagens de Captopril utilizadas até o início da etapa 1

| | Dosagens Utilizadas | | | Total |
|----------------------|---------------------|-------------|---------|-------|
| | 0 | 12,5+0+12,5 | 25+0+25 | |
| Frequência | 37 | 3 | 2 | 42 |
| Percentual | 88,1 | 7,1 | 4,8 | 100,0 |
| Percentual Válido | 88,1 | 7,1 | 4,8 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 88,1 | 95,2 | 100,0 | |

Tabela 41: Dosagens de Hidroclorotiazida utilizadas até o início da etapa 1

| | Dosagens Utilizadas | | Total |
|----------------------|---------------------|-------|-------|
| | 0 | 50 | |
| Frequência | 40 | 2 | 42 |
| Percentual | 95,2 | 4,8 | 100,0 |
| Percentual Válido | 95,2 | 4,8 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 95,2 | 100,0 | |

Tabela 42: Dosagens de Losartan utilizadas até o início da etapa 1

| | Dosagens Utilizadas | | | Total |
|----------------------|---------------------|------|-------|-------|
| | 0 | 50+0 | 50+50 | |
| Frequência | 40 | 1 | 1 | 42 |
| Percentual | 95,2 | 2,4 | 2,4 | 100,0 |
| Percentual Válido | 95,2 | 2,4 | 2,4 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 95,2 | 97,6 | 100,0 | |

Tabela 43: Dosagens de Enalapril utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | Perdas | |
|----------------------|---------------------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 20+20 | Total | | Total |
| Frequência | 1 | 38 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 2,4 | 90,5 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 2,6 | 97,4 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 2,6 | 100,0 | | | |

Tabela 44: Dosagens de Espironolactona utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | Perdas | |
|----------------------|---------------------|-------|-------|--------|-------|
| | 0 | 25 | Total | | Total |
| Frequência | 2 | 37 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 4,8 | 88,1 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 5,1 | 94,9 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 5,1 | 100,0 | | | |

Tabela 45: Dosagens de Furosemida utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | | | Perdas | | |
|----------------------|---------------------|-------|-------|-------|-------|--------|-----|-------|
| | 0 | 20+20 | 40+20 | 40+40 | 80+80 | Total | | Total |
| Frequência | 30 | 4 | 1 | 3 | 1 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 71,4 | 9,5 | 2,4 | 7,1 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 76,9 | 10,3 | 2,6 | 7,7 | 2,6 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 76,9 | 87,2 | 89,7 | 97,4 | 100,0 | | | |

Tabela 46: Dosagens de Digoxina utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | Perdas | | Total |
|----------------------|---------------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| | 0 | 0,125 | 0,250 | Total | Total | |
| Frequência | 30 | 3 | 6 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 71,4 | 7,1 | 14,3 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 76,9 | 7,7 | 15,4 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 76,9 | 84,6 | 100,0 | | | |

Tabela 47: Dosagens de Amiodarona utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | Perdas | | Total |
|-------------------|---------------------|------|-------|--------|-------|-------|
| | 0 | 200 | 600 | Total | Total | |
| Frequência | 20 | 18 | 1 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 47,6 | 42,9 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 51,3 | 46,2 | 2,6 | 100,0 | | |
| Percentual Válido | 51,3 | 97,4 | 100,0 | | | |

Tabela 48: Dosagens de Warfarin utilizadas durante o estudo

| | Doasgen Utilizadas | | | Perdas | | Total |
|----------------------|--------------------|------|-------|--------|-------|-------|
| | 0 | 5 | 7,5 | Total | Total | |
| Frequência | 33 | 5 | 1 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 78,6 | 11,9 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 84,6 | 12,8 | 2,6 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 84,6 | 97,4 | 100,0 | | | |

Tabela 49: Dosagens de Losartan utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | Perdas | | Total |
|----------------------|---------------------|-------|-------|--------|-------|-------|
| | 0 | 50+0 | Total | Total | Total | |
| Frequência | 38 | 1 | 39 | 3 | 42 | |
| Percentual | 90,5 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 | |
| Percentual Válido | 97,4 | 2,6 | 100,0 | | | |
| Percentaul Acumulado | 97,4 | 100,0 | | | | |

Tabela 50: Dosagens de Hidroclorotiazida utilizadas durante o estudo

| | Dosagens Utilizadas | | | Perdas | | |
|----------------------|---------------------|------|-------|--------|-------|-------|
| | 0 | 25 | 50 | Total | Total | |
| Frequência | 36 | 2 | 1 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 85,7 | 4,8 | 2,4 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Percentual Válido | 92,3 | 5,1 | 2,6 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 92,3 | 97,4 | 100,0 | | | |

7.3 Avaliação da qualidade de vida e classe funcional

Perderam-se os dados dos pacientes números de ordem 1, 5, 17, 20, 23, 25 por não terem realizado uma das entrevistas, em alguma etapa do estudo. As perdas ocorreram em 50% dos casos por simples falta a uma das entrevistas, e o restante por exclusão do paciente durante a pesquisa. Observou-se, à análise das diferenças entre as duas etapas, ter havido melhora nos domínios capacidade funcional ($p = 0,032$), limitação física ($p = 0,001$), percepção de dor ($p = 0,040$), estado geral de saúde ($p = 0,0006$) e aspectos emocionais ($p = 0,032$). Nos domínios vitalidade ($p = 0,086$) e aspectos sociais ($p = 0,250$) não se observou diferença significativa (Tabelas 51 e 52).

Analisou-se a estratificação dos pacientes em classes funcionais, segundo critérios de Goldman, não ter havido diferença significativa entre as etapas ($p = 0,408$), tabelas 53 e 54. Observou-se na etapa um que 50% (21/42) eram classe funcional I, 33,33% (14/42) classe II e 16,7% (7/42) classe. Na etapa dois, 59,5% (25/38) eram classe funcional I, 21,4% (9/38) classe II e 9,5% (4/38) classe III. Utilizou-se, para análise da diferença, o Teste de Wilcoxon Signed Rank Sum.

Tabela 51 - Resultados por distribuição central da entrevista de qualidade de vida (SF 36) nas etapas 1 e 2

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo |
|-------------------------|------------|--------|--------|---------|---------------|--------|--------|
| | Observados | Perdas | | | | | |
| Capacidade Funcional 1 | 38 | 4 | 63,158 | 65,000 | 26,005 | 15,0 | 100,0 |
| Capacidade Funcional 2 | 39 | 3 | 71,923 | 80,000 | 22,525 | 10,0 | 100,0 |
| Limitação Física 1 | 38 | 4 | 42,763 | 25,000 | 40,231 | ,0 | 100,0 |
| Limitação Física 2 | 39 | 3 | 62,179 | 75,000 | 40,907 | ,0 | 100,0 |
| Dor 1 | 38 | 4 | 58,026 | 56,500 | 27,259 | 10,0 | 100,0 |
| Dor 2 | 39 | 3 | 70,564 | 72,000 | 31,804 | ,0 | 100,0 |
| Estado Geral de Saúde 1 | 38 | 4 | 53,495 | 53,500 | 23,061 | 10,0 | 92,0 |
| Estado Geral de Saúde 2 | 39 | 3 | 63,344 | 62,000 | 23,335 | 10,0 | 100,0 |
| Vitalidade 1 | 38 | 4 | 59,605 | 67,500 | 24,916 | 5,0 | 100,0 |
| Vitalidade 2 | 39 | 3 | 65,436 | 65,000 | 26,730 | 15,0 | 100,0 |
| Aspectos Sociais 1 | 38 | 4 | 78,947 | 81,250 | 24,159 | 25,0 | 100,0 |
| Aspectos Sociais 2 | 39 | 3 | 72,538 | 87,500 | 28,002 | ,0 | 100,0 |
| Aspectos Emocionais 1 | 38 | 4 | 63,368 | 66,000 | 27,439 | 8,0 | 100,0 |
| Aspectos Emocionais 2 | 39 | 3 | 70,051 | 76,000 | 26,673 | 16,0 | 100,0 |

1 = etapa 1 / 2 = etapa 2

Tabela 52 - análise dos resultados da entrevista de qualidade de vida (SF 36) entre as etapas 1 e 2

| | Média | Desvio Padrão | Intervalo de Confiança (95%) | | Valor de p |
|---|---------|---------------|------------------------------|----------|------------|
| | | | Inferior | Superior | |
| Capacidade funcional 1 - Capacidade funcional 2 | -7,639 | 20,580 | -14,602 | -,675 | ,032 |
| Limitação Física 1 - Limitação Física 2 | -18,750 | 31,834 | -29,521 | -7,979 | ,001 |
| Dor 1 - Dor 2 | -11,083 | 31,158 | -21,626 | -,541 | ,040 |
| Estado Geral de Saúde 1 - Estado Geral de Saúde 2 | -10,839 | 14,395 | -15,709 | -5,968 | ,000 |
| Vitalidade 1 - Vitalidade 2 | -4,917 | 16,724 | -10,575 | ,742 | ,086 |
| Aspectos Sociais 1 - Aspectos Sociais 2 | 4,750 | 24,339 | -3,485 | 12,985 | ,250 |
| Aspectos Emocionais 1 - Aspectos Emocionais 2 | -6,222 | 16,684 | -11,867 | -,577 | ,032 |

1 = etapa 1 / 2 = etapa 2

Tabela 53 - distribuição dos pacientes por classes funcionais (NYHA) na etapa 1

| | Classes Funcionais - etapa 1 | | | Total |
|----------------------|------------------------------|------|-------|-------|
| | I | II | III | |
| Frequência | 21 | 14 | 7 | 42 |
| Percentual | 50,0 | 33,3 | 16,7 | 100,0 |
| Percentual Válido | 50,0 | 33,3 | 16,7 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 50,0 | 83,3 | 100,0 | |

Gráfico 16 - Distribuição por Classe Funcional - etapa 1

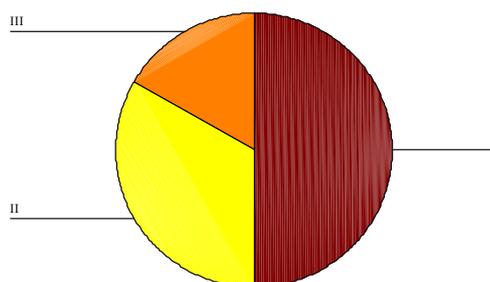
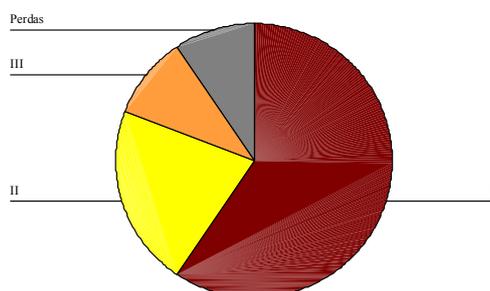


Tabela 54 - distribuição dos pacientes por classes funcionais (NYHA) na etapa 2

| | Classes Funcionais - etapa 2 | | | Total | Perdas | Total |
|----------------------|------------------------------|------|-------|-------|--------|-------|
| | I | II | III | | | |
| Frequência | 25 | 9 | 4 | 38 | 4 | 42 |
| Percentual | 59,5 | 21,4 | 9,5 | 90,5 | 9,5 | 100,0 |
| Percentual Válido | 65,8 | 23,7 | 10,5 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 65,8 | 89,5 | 100,0 | | | |

Gráfico 18 - Distribuição por Classe Funcional - etapa 2



Todos o resultados dos questionários SF 36, foram individualizados por número de ordem e etapa para cada paciente, e estão em tabelas nos ANEXOS.

7.4 Resultados da análise eletrocardiográfica

À análise eletrocardiográfica observou-se que 100% Todos os pacientes apresentavam alguma alteração, eletrocardiográfica, prevalente na doença de Chagas. Observou-se que 35,8% (15/42) dos pacientes apresentavam frequência cardíaca (FC) menor que 60 batimentos por minuto (bpm) e um em taquicardia sinusal (2,4%; 1/42). A extra-sístolia ventricular ocorreu em 23,8% (10/42) dos pacientes, sendo a monomórfica observada mais freqüentemente (19%; 8/42) que a polimórfica (4,8%; 2/42). Extra-sístoles supraventriculares ocorreram em 21,4% (9/42) do grupo pesquisado, sendo que 100% delas eram monomórficas. Não foram observados batimentos em duplas ou taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada.

Os distúrbios de condução átrioventricular e intraventricular ocorreram a uma frequência de 20,5% (8/39) e 62,5% (25/40), respectivamente. Todos os pacientes que apresentavam bloqueio atrioventricular, foram classificados como de primeiro grau (BAV 1º Grau). A prevalência de distúrbio da condução intraventricular foi bastante significativa e o bloqueio completo do ramo direito (BCRD) foi responsável por 84,6% dos casos, e estava associado ao hemibloqueio anterior esquerdo (HBAE) em 95,4% das vezes. A associação de BCRD, HBAE e BAV 1º ocorreu em 15,4% (6/39) dos pacientes.

A baixa voltagem estava presente 19% (8/42) dos pacientes e inatividade elétrica inferior em 9,5% (4/39), não se observou inatividade elétrica em outras paredes.

Observaram-se diferenças significativas entre as duas etapas, nos intervalos PR ($p = 0,004$) e nos complexos QRS ($p = 0,025$). Não se observou diferença significativa entre as frequências cardíacas ($p = 0,543$) e nos intervalos QT corrigidos ($p = 0,237$) (tabelas 52 a 54).

Tabela 52 - análise das ondas P, dos intervalos PR, dos complexos QRS e dos intervalos QT na etapa 1

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo |
|--------|---------|--------|--------|---------|---------------|--------|--------|
| | Válidos | Perdas | | | | | |
| FCECG1 | 42 | 0 | 63,76 | 64,50 | 13,65 | 40 | 107 |
| PR1 | 38 | 4 | ,17034 | ,16550 | 4,13E-02 | ,121 | ,280 |
| QRS1 | 39 | 3 | ,12303 | ,12600 | 2,62E-02 | ,076 | ,174 |
| QTC1 | 41 | 1 | ,44559 | ,43400 | 4,96E-02 | ,323 | ,561 |

Tabela 53 - análise das ondas P, dos intervalos PR, dos complexos QRS e dos intervalos QT na etapa 2

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo |
|-------|---------|--------|--------|---------|---------------|--------|--------|
| | Validos | Perdas | | | | | |
| FECG2 | 38 | 4 | 61,05 | 61,50 | 11,15 | 42 | 93 |
| PR2 | 34 | 8 | ,18118 | ,17400 | 3,97E-02 | ,118 | ,314 |
| QRS2 | 35 | 7 | ,12440 | ,13200 | 2,79E-02 | ,081 | ,174 |
| QTC2 | 37 | 5 | ,44392 | ,44000 | 3,84E-02 | ,380 | ,538 |

Tabela 54 - Análise da diferença entre as médias dos intervalos PRi, QRS, QTC e das frequências cardíacas nas etapas um e dois

| | Média | Desvio Padrão | Intervalo de Confiança (95%) | | Valor de p |
|----------------|----------|---------------|------------------------------|----------|------------|
| | | | Inferior | Superior | |
| PR1 - PR2 | -1,4E-02 | 2,69E-02 | -2,4E-02 | -4,8E-03 | ,004 |
| QRS1 - QRS2 | -4,2E-03 | 1,06E-02 | -7,8E-03 | -5,6E-04 | ,025 |
| QTC1 - QTC2 | 5,19E-03 | 5,08E-02 | -1,2E-02 | 2,24E-02 | ,543 |
| FCECG1 - FECG2 | 2,32 | 11,87 | -1,58 | 6,22 | ,237 |

Todos o resultados dos estudos eletrocardiográficos, foram individualizados, por número de ordem e etapa para cada paciente, e estão em tabelas na sessão de ANEXOS.

7.5 Resultados da análise radiológica

Observou-se que todos os exames radiológicos do tórax apresentavam alguma alteração compatível com insuficiência cardíaca, antes da otimização terapêutica. Ao término da etapa II 97,4% dos pacientes (38/39) apresentavam alguma alteração radiológica compatível com IC. O índice cardiotorácico (ICT) era maior que 0,5 em 61,90% (26/42) dos pacientes examinados na etapa 1, já na etapa dois 47,71% (19/39). Observou-se alteração no padrão vascular pulmonar em 81% (34/42) dos examinados na etapa um, destes 52,4% (22/42) tinham fluxo invertido e em 28,6% (12/42) balanceado. Na etapa dois observou-se alteração no padrão vascular pulmonar em 59% (16/39), sendo que 25,6% (10/39) apresentavam fluxo invertido e 33,33% (13/39) padrão de distribuição de fluxo sanguíneo pulmonar balanceado. A análise da diferença entre o padrão vascular pulmonar, nas etapas um e dois, mostrou significância entre a ocorrência de fluxo invertido nos dois tempos de estudo ($p = 0,035$). A ocorrência de linhas septais em ambas as etapas do estudo foi de um caso (1/42 e 1/39), localizadas nos terços inferiores dos pulmões. Não foram observadas imagens radiológicas compatíveis com derrame pleural ou edema pulmonar durante todo o estudo.

O índice cardiotorácico médio na etapa um era de 0,53, e na etapa 2 , 0,50, observando-se significância na diferença ($p = 0,002$). Os diâmetros médios das artérias pulmonares direitas eram 12,18 mm e 11,08 mm, nas etapas um e dois respectivamente, resultando em diferença estatística ($p = 0,021$). Não se observou diferença estatisticamente significativa nas medidas dos diâmetros da veia ázigos ($p = 0,390$) entre as etapas um e dois (tabelas 55 e 56).

Tabela 55 - análise do índice cardiotorácico, do diâmetro da artéria pulmonar direita e do diâmetro da veia ázigos nas etapas 1 e 2

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo | Percentil | |
|----------|---------|--------|---------|---------|---------------|--------|--------|-----------|---------|
| | Válidos | Perdas | | | | | | 25 | 75 |
| IDCARTO1 | 42 | 0 | ,5329 | ,5250 | 6,166E-02 | ,43 | ,65 | ,4900 | ,5825 |
| IDCARTO2 | 39 | 3 | ,5072 | ,5000 | 6,657E-02 | ,35 | ,66 | ,4600 | ,5500 |
| MEDLDI1 | 41 | 1 | 12,1829 | 12,0000 | 2,6452 | 8,00 | 20,00 | 10,0000 | 15,0000 |
| MEDLDI2 | 34 | 8 | 11,0882 | 10,0000 | 1,9597 | 7,00 | 15,00 | 10,0000 | 12,2500 |
| MEDAZI1 | 21 | 21 | 5,4286 | 5,0000 | 2,3994 | 3,00 | 13,00 | 3,5000 | 7,0000 |
| MEDAZI2 | 14 | 28 | 4,8571 | 4,0000 | 2,4133 | 3,00 | 10,00 | 3,0000 | 5,7500 |

IDCARTO 1 e 2 = índices Cardiotorácicos nas etapas 1 e 2 / MEDLDI 1 e 2 = Diâmetro da artéria pulmonar direita nas etapas 1 e 2 / MEDAZI 1 e 2 = diâmetro da veia ázigos, quando visível, nas etapas 1 e 2.

Tabela 56 - Teste T para a análise das diferenças entre as médias do índice cardiotorácico, do diâmetro da artéria pulmonar direita e do diâmetro da veia ázigos nas etapas 1 e 2

| | Diferença entre as médias | Desvio Padrão | Intervalo de Confiança (95%) | | Valor de |
|---------------|---------------------------|---------------|------------------------------|-----------|----------|
| | | | Inferior | Superior | |
| ICT1 - ICT2 | 2,308E-02 | 4,317E-02 | 9,082E-03 | 3,707E-02 | ,002 |
| APUL1-APUL2 | 1,2879 | 3,0389 | ,2103 | 2,3654 | ,021 |
| VAZIG1-VAZIG2 | ,8889 | 2,9345 | -1,3667 | 3,1445 | ,390 |

ICT1 e 2 = índices Cardiotorácicos nas etapas 1 e 2 / APUL1 e 2 = Diâmetro da artéria pulmonar direita nas etapas 1 e 2 / VAZIG1 e 2 = diâmetro da veia ázigos, quando visível, nas etapas 1 e 2.

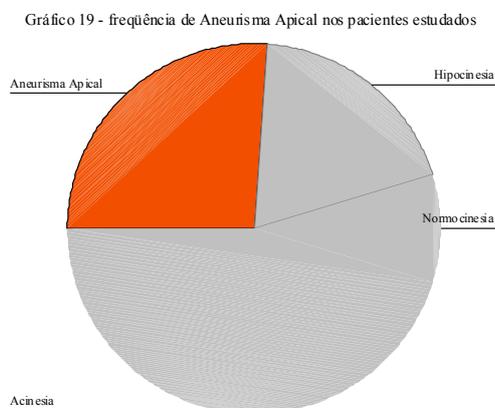
Todos o resultados dos estudos radiológicos, foram individualizados, por número de ordem e etapa para cada paciente, e estão em tabelas na sessão de ANEXOS.

7.5 Resultados da análise ecocardiográfica

A fração de ejeção média (FE) foi de 43,21% na etapa I (45,46% - etapa 2), o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VED) médio foi de 62,5 mm (61,74 mm – etapa 2) e o diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo médio de 50,02 mm (48,08 mm – etapa 2). A média do volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) era de 165,74 ml (157,97 ml – etapa 2) e a média do volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) foi de 83 ml (75 ml – etapa 2). A massa/ASC média do ventrículo esquerdo era de 147,18 g (140,58 g – etapa 2) na etapa um e de 140,58 g – etapa dois (Tabela – 57). Na etapa um, 94,2% (30/34) apresentavam alteração no padrão de relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo. Destes 58,8% eram do tipo relaxamento diastólico anormal (RDA), 20,6% pseudonormais e 8,8% restritivos. Após a adequação das dosagens de enalapril e espironolactona demonstrou-se que as alterações no padrão de relaxamento diastólico estavam presentes em 79,4% (27/34), sendo 58,8% RDA, 14,7% pseudonormais e 5,9% restritivos. Durante o estudo perdeu-se oito pacientes para análise da função diastólica, três pelo uso de marcapasso definitivo, um por flutter atrial e quatro por insuficiência mitral grave. A propósito, observou-se que na etapa um 95,2% (40/42) apresentavam algum grau de insuficiência mitral à ecocardiografia, e na etapa dois este número foi de 86,4%. À análise da função sistólica, observou-se que 19% (8/42) apresentavam hipocontratilidade difusa, 26,2% (11/42) hipocontratilidade segmentar e 54,8% (23/42) mista. Já na etapa dois estes dados se apresentaram da seguinte forma: hipocontratilidade difusa 16,7% (7/39); hipocontratilidade segmentar 31% (13/39) e padrão misto 42,9% (18/39) –(tabelas 59, 59.1, 60 e 60.1). Analisando-se os padrões de contratilidade do ventrículo esquerdo entre as etapas um e dois não se observou diferença significativa. De forma semelhante, não

foram observadas diferenças significativas nos padrões de relaxamento diastólico entre as duas etapas.

As alterações de contratilidade segmentar foram observadas e suas frequências de distribuição, com relação às paredes do ventrículo esquerdo, podem ser analisadas na tabela 61 e no gráfico 20. Observou-se que os aneurismas de ponta (aneurisma apical – Gráfico 19) ocorreram em 26,2% (11/42) dos pacientes, não se observando a presença de trombo em nenhum deles. Estes também não foram observados em qualquer outro segmento ventricular ou atrial.



Com relação às medidas de, fração de ejeção, diâmetro ventricular em diástole e massa ventricular, encontradas nas duas etapas, observou-se não ter havido significância estatística na diferença. Na etapa um, a FE média foi de 43,21% e na etapa dois 45,46% ($p = 0,249$), o VED médio na etapa um era de 32,50 mm e na etapa dois – 61,74 mm ($p = 0,335$), o diâmetro do AE médio na etapa um era de 40,05 mm e na etapa dois – 38,33 mm ($p = 0,066$), a massa ventricular média na etapa um foi de 247 g e na etapa dois – 234,55 g ($p = 0,959$).

Observou-se significância estatística na diferença do diâmetro do VE em sístole ($p = 0,001$), no índice de função sisto-diafística do VE (Índice de Tei - $p = 0,013$). Estes e outros resultados podem ser encontrados e analisados nas tabelas 57 e 58.

Os pacientes foram estratificados em um subgrupo com fração de ejeção menor ou igual a 45%. Neste subgrupo a fração de ejeção média era de 30,25% na etapa um e de 33,88% na etapa dois. Da mesma forma analisou-se a diferença entre as médias emparelhadas nas duas etapas, através do teste T, demonstrando-se que para este subgrupo houve significância estatística ($p = 0,017$) – tabelas 62 e 63.

Tabela 57 - análise das medidas de tendência central obtidas pela ecocardiografia nas etapas 1 e 2

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo |
|----------|---------|--------|----------|----------|---------------|--------|--------|
| | Válidos | Perdas | | | | | |
| AE1 | 42 | 0 | 40,05 | 39,00 | 7,28 | 26 | 54 |
| AE2 | 39 | 3 | 38,33 | 38,00 | 7,12 | 24 | 54 |
| VD1 | 40 | 2 | 23,73 | 23,00 | 6,10 | 13 | 41 |
| VD2 | 38 | 4 | 23,6316 | 24,0000 | 4,8179 | 14,00 | 33,00 |
| VED1 | 42 | 0 | 62,50 | 61,00 | 6,49 | 54 | 81 |
| VED2 | 39 | 3 | 61,74 | 60,00 | 6,84 | 53 | 80 |
| VEDASC1 | 42 | 0 | 37,1360 | 36,4000 | 5,9334 | 27,59 | 50,36 |
| VEDASC2 | 39 | 3 | 37,1056 | 36,3100 | 6,2047 | 27,59 | 51,43 |
| VES1 | 42 | 0 | 50,81 | 48,50 | 9,80 | 35 | 71 |
| VES2 | 39 | 3 | 48,08 | 47,00 | 10,10 | 32 | 71 |
| VDFVE1 | 42 | 0 | 165,74 | 151,50 | 49,71 | 99 | 308 |
| VDFVE2 | 39 | 3 | 157,97 | 148,00 | 50,96 | 92 | 319 |
| VSFVE1 | 42 | 0 | 98,05 | 83,00 | 49,95 | 30 | 219 |
| VSFVE2 | 39 | 3 | 90,46 | 75,00 | 49,39 | 20 | 242 |
| FE1 | 42 | 0 | 43,21 | 46,00 | 14,52 | 17 | 72 |
| FE2 | 39 | 3 | 45,46 | 44,00 | 14,06 | 21 | 79 |
| MASSASC1 | 37 | 5 | 147,1819 | 138,9300 | 44,2106 | 39,78 | 274,29 |
| MASSASC2 | 31 | 11 | 140,5813 | 139,2600 | 36,7442 | 85,23 | 217,58 |
| IFSDVE1 | 36 | 6 | ,788750 | ,740700 | ,305903 | ,2419 | 1,7349 |
| IFSDVE2 | 36 | 6 | ,729903 | ,680800 | ,320488 | ,1493 | 1,4889 |
| IFSDVD1 | 14 | 28 | ,403457 | ,361550 | ,232114 | ,0845 | ,9365 |
| IFSDVD2 | 35 | 7 | ,454851 | ,432800 | ,252138 | ,0548 | 1,0308 |

AE1 e 2 = átrio esquerdo / VD1 e 2 = ventrículo direito / VED1 e 2 = diâmetro diafístico do ventrículo esquerdo / VED/ASC = relação VED por área de superfície corporal / VES1 e 2 = diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole / VDFVE1 e 2 = volume diafístico do ventrículo esquerdo / VSFVE1 e 2 = volume sístólico final do ventrículo esquerdo / FE1 e 2 = fração de ejeção / MASSA1 e 2 = massa ventricular esquerda / MASSA/ASC = relação da massa pela ASC / IFSDVE1 e 2 = índice de função sistodiafística do

Tabela 58 - Análise pelo Teste T das variáveis contínuas, obtidas pela ecocardiografia, nas etapas 1 e 2

| | Média | Desvio Padrão | Intervalo de Confiança (95%) | | Valor de p |
|---------------------|-------------|---------------|------------------------------|----------|------------|
| | | | Inferior | Superior | |
| AE1 - AE2 | 1,15 | 3,80 | -7,84E-02 | 2,39 | ,066 |
| VD1 - VD2 | ,3243 | 5,4214 | -1,4833 | 2,1319 | ,718 |
| VED1 - VED2 | ,41 | 2,62 | -,44 | 1,26 | ,335 |
| VEDASC1 - VEDASC2 | ,1513 | 1,6665 | -,3890 | ,6915 | ,574 |
| VES1 - VES2 | 1,97 | 3,37 | ,88 | 3,07 | ,001 |
| VDFVE1 - VDFVE2 | 2,33 | 18,84 | -3,77 | 8,44 | ,444 |
| VSFVE1 - VSFVE2 | 2,77 | 15,60 | -2,29 | 7,82 | ,274 |
| FE1 - FE2 | -1,33 | 7,11 | -3,64 | ,97 | ,249 |
| MASSA1 - MASSA2 | -,59 | 59,20 | -24,01 | 22,83 | ,959 |
| MASSASC1 - MASSASC2 | -,5063 | 36,3154 | -14,8722 | 13,8596 | ,943 |
| IFSDVE1 - IFSDVE2 | 7,70529E-02 | ,170755 | 1,74735E-02 | ,136632 | ,013 |
| IFSDVD1 - IFSDVD2 | 7,76154E-03 | ,199723 | -,112930 | ,128453 | ,891 |

AE1 e 2 = atrio esquerdo etapa 1 e 2 / VD1 e 2 = ventrículo direito / VED1 e 2 = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo / VED/ASC = relação VED por área de superfície corporal / VES1 e 2 = diâmetro do ventrículo esquerdo em sistole / VDFVE1 e 2 = volume diastólico do ventrículo esquerdo etapas / VSFVE1 e 2 = volume sistólico final do ventrículo esquerdo / MASSA1 e 2 = massa ventricular esquerda / MASSA/ASC = relação da massa pela ASC / IFSDVE1 e 2 = índice de função sistodiastólica do ventrículo esquerdo / IFSDVD1 e 2 = índice de função sistodiastólica do ventrículo

Tabela 59 - Padrões de contratilidade do ventrículo esquerdo na etapa 1

| | Padrão de Contratilidade Observada | | | |
|----------------------|------------------------------------|-----------|-------|-------|
| | Global | Segmentar | Mista | Total |
| Frequência | 8 | 11 | 23 | 42 |
| Percentual | 19,0 | 26,2 | 54,8 | 100,0 |
| Percentual Válido | 19,0 | 26,2 | 54,8 | 100,0 |
| Percentual Acumulado | 19,0 | 45,2 | 100,0 | |

Tabela 59.1 - Padrões de contratilidade do ventrículo esquerdo na etapa 2

| | Padrão de Contratilidade Observado | | | | | Perdas | Total |
|-------------------------|------------------------------------|--------|-----------|-------|-------|--------|-------|
| | Sem Alteração | Global | Segmentar | Mista | Total | | |
| Frequência | 1 | 7 | 13 | 18 | 39 | 3 | 42 |
| Percentual | 2,4 | 16,7 | 31,0 | 42,9 | 92,9 | 7,1 | 100,0 |
| Valid Percentual Válido | 2,6 | 17,9 | 33,3 | 46,2 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 2,6 | 20,5 | 53,8 | 100,0 | | | |

Tabela 60 - padrões de função diastólica do ventrículo esquerdo observadas na etapa 1

| | Padrões de Função Diastólica Obseavados | | | | | Perdas | |
|----------------------|---|------|--------------|------------|-------|--------|-------|
| | Sem Alteração | RDA | Pseudonormal | Restritivo | Total | | Total |
| Frequência | 4 | 20 | 7 | 3 | 34 | 8 | 42 |
| Percentual | 9,5 | 47,6 | 16,7 | 7,1 | 81,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Válido | 11,8 | 58,8 | 20,6 | 8,8 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 11,8 | 70,6 | 91,2 | 100,0 | | | |

Tabela 60.1 - padrões de função diastólica do ventrículo esquerdo observadas na etapa 2

| | Padrões de Função Diastólica Obseavados | | | | | Perdas | |
|----------------------|---|------|--------------|------------|-------|--------|-------|
| | Sem Alteração | RDA | Pseudonormal | Restritivo | Total | | Total |
| Frequência | 7 | 20 | 5 | 2 | 34 | 8 | 42 |
| Percentual | 16,7 | 47,6 | 11,9 | 4,8 | 81,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Válido | 20,6 | 58,8 | 14,7 | 5,9 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 20,6 | 79,4 | 94,1 | 100,0 | | | |

Tabela 61 - Distribuição por paredes do ventrículo esquerdo com alteração da contratilidade segmentar

| | Ateração da contratilidade segmentar observada | | | | | | | Perdas | | |
|----------------------|--|------|------|------|------|------|-------|--------|-------|-------|
| | 0 | 1 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Total | Total | |
| Frequência | 1 | 12 | 6 | 5 | 6 | 2 | 2 | 34 | 8 | 42 |
| Percentual | 2,4 | 28,6 | 14,3 | 11,9 | 14,3 | 4,8 | 4,8 | 81,0 | 19,0 | 100,0 |
| Percentual Válido | 2,9 | 35,3 | 17,6 | 14,7 | 17,6 | 5,9 | 5,9 | 100,0 | | |
| Percentual Acumulado | 2,9 | 38,2 | 55,9 | 70,6 | 88,2 | 94,1 | 100,0 | | | |

0 = Ausente/1=Apical/3=Inferior/4=Inferoposterior / 5 = Inferoposteroapical / 6 = Posteroapical / 7=Inferoapical/2= Inferior (ausentes alterações isoladas na parede inferior)

Gráfico 20-Distribuição no VE das alterações de contratilidade segmentar

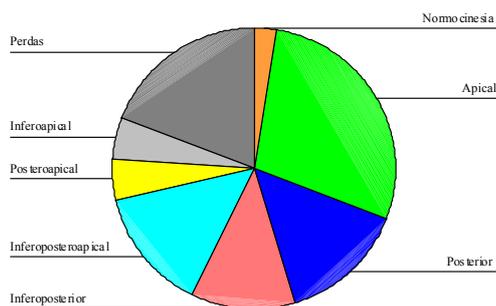


Tabela 62 - Análise da Fração de Ejeção (FE) no subgrupo com FE menor ou igual a 45%

| | N | | Média | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo |
|-----------|---------|--------|-------|---------|---------------|--------|--------|
| | Válidos | Perdas | | | | | |
| FE1 > 45% | 20 | 0 | 30,25 | 29,50 | 8,12 | 17 | 45 |
| FE2 > 45% | 17 | 3 | 33,88 | 33,00 | 9,16 | 21 | 54 |

FE1 > 45% = fração de ejeção menor ou igual a 45% / FE2 > 45% = fração de ejeção menor ou igual a 45%

Tabela 63 - Análise da Fração de Ejeção (FE) no subgrupo com FE menor ou igual a 45%

| | Média | Desvio Padrão | Desvio Padrão Médio | Intervalo de Confiança (95%) | | Valor de p |
|-----------------------|-------|---------------|---------------------|------------------------------|----------|------------|
| | | | | Inferior | Superior | |
| FE1 > 45% - FE2 > 45% | -3,82 | 5,93 | 1,44 | -6,87 | -,78 | ,017 |

FE1 > 45% = fração de ejeção menor ou igual a 45% / FE2 > 45% = fração de ejeção menor ou igual a 45%

Todos o resultados dos estudos ecocardiográficos, foram individualizados, por número de ordem e etapa para cada paciente, e estão em tabelas nos ANEXOS.

8 DISCUSSÃO

8.1 Discussão

Os resultados obtidos neste estudo foram semelhantes aos alcançados nos grandes ensaios clínicos (VHeFT 1, 1986; CONSENSUS 1,1987; SOLVD 1, 1991; VHeFT II, 1991; SAVE, 1992; SOLVD 2, 1992). Nestes estudos, entretanto, os pacientes eram portadores de insuficiência cardíaca por outras etiologias, em geral idiopática, isquêmica, hipertensiva e reumática. No estudo de Robertti et al (1992) no qual se avaliou os efeitos do captopril em pacientes chagásicos com miocardiopatia, também se observou congruência nos resultados. As semelhanças podem ser verificadas quanto às análises dos aspectos relacionados ao exame clínico, à qualidade de vida e aos estudos ecocardiográficos e radiológicos, visto que, neste estudo não foram realizadas análises de sobrevida.

Sob os aspectos clínicos, observou-se que, objetivar as dosagens preconizadas pelos grandes ensaios clínicos terapêuticos foi benéfico e seguro, não se observando, no grupo estudado, efeitos adversos freqüentes. O aumento das dosagens, àquelas utilizadas nos grandes ensaios, demonstrou, com base nos resultados deste estudo, ser melhor que doses pequenas ou moderadas, no grupo estudado. Tendo em vista que, ao se iniciar o estudo 78,5% dos pacientes já utilizava o maleato de enalapril, e destes 71,4% faziam uso de dosagens diferentes das preconizadas, entre 5 mg/dia a 20mg/dia. Estes resultados são diferentes dos encontrados no estudo ATLAS (1999) que demonstrou não haver diferença nos resultados, entre doses pequenas a moderadas de altas doses de lisinopril.

A avaliação clínica baseada em múltiplos critérios, como aqueles preconizados e utilizados no estudo de Framingham (MCKEE, 1999), mostrou-se mais adequada às mudanças em curto prazo que quando se observa por classes funcionais, nas quais a memória do paciente pode impor um viés à entrevista. Além disso, um paciente em classe

funcional IV poderá passar a classe III ou II apenas com uso do diurético, o qual, como se sabe não interfere na história natural da doença. Esta escala dá mais objetividade ao acompanhamento clínico e oferece maior segurança quanto a uma possível ação de remodelagem ao coração. Por outro lado, a utilização desta escala se aproxima mais da nova classificação para ICC recentemente proposta (LESSUD, 2003). Preconiza-se que os pacientes sejam distribuídos em quatro estádios, baseados no risco, nas alterações estruturais e nos sinais e sintomas. Assim, o estágio A seria representado por aqueles em risco de desenvolver IC, o B por aqueles com alterações estruturais mas sem sinais ou sintomas, o C é representado por pacientes com alterações estruturais e sintomatologia presente ou passada e o estágio D engloba pacientes em estágio final ou refratários ao tratamento (LESSUD, 2003). Nos pacientes chagásicos, como se demonstrou neste estudo, freqüentemente se encontram alterações estruturais importantes e pouca sintomatologia de classe funcional I e II. Pois sabe-se que a cardiomiopatia chagásica apresenta extensa alteração histológica caracterizada por fibrose e inflamação, as quais representam parte do substrato da remodelagem cardíaca. Leon et al (2003) demonstraram que aplicação de captopril a animais infectados pelo *T. cruzi* diminuía significativamente a intensidade da fibrose e inflamação.

A melhora no exame clínico, entre as duas etapas, foi evidente e significativa. Observou-se redução importante e significativa das palpitações, do edema de MMII, da hepatomegalia, do ingurgitamento jugular, do RHJ e na ocorrência de bulhas acessórias. Todos os pacientes foram auscultados minuciosamente, em decúbito dorsal e lateral esquerdo, sempre utilizando campânula e diafragma, com o intuito de se pesquisar a existência de bulhas acessórias. Este rigor na ausculta é significado da dificuldade freqüente de se diferenciar a sua real existência. Pois são facilmente confundidas com os desdobramentos das bulhas, muito freqüentes em pacientes chagásicos, como resultado dos

bloqueios de condução intraventricular. Todas estas mudanças poderiam ser explicadas pelos efeitos da otimização terapêutica na ação e nos níveis séricos dos neuro-hormônios precocemente circulantes. Todavia, cabe questionar a possibilidade de uma tendenciosidade na observação, visto que o examinador fora o próprio pesquisador, desejoso da melhora. Entretanto, todos os exames foram feitos dentro da mais rigorosa técnica e os outros resultados do estudo foram obtidos por outros examinadores, de forma parcialmente cega pois não sabiam como estava o esquema terapêutico de cada paciente. Juntando-se a isto, o intervalo médio entre as etapas de quatro meses, sem se ter contato comparativo entre as planilhas, dificultava a memória das múltiplas variáveis e dos muitos pacientes.

Como o objetivo da otimização terapêutica era ajustar as dosagens empregadas nos esquemas de tratamento, aos quais os pacientes vinham se submetendo e isto em geral envolvia elevações importantes destas doses. Observou-se o comportamento dos níveis pressóricos com os pacientes em decúbito dorsal e ortostatismo, além de manifestações clínicas relacionadas à hipotensão ou déficit de perfusão orgânica, para o qual a função renal foi escolhida como marcador. Com base nestes marcadores clínicos, não se observou efeitos adversos a elevação das dosagens de enalapril. Apesar de ter havido redução significativa dos níveis pressóricos não se observou queixas relacionadas à hipotensão postural ou déficit de perfusão renal. Demonstrando que a elevação das doses em pequenas frações até se atingir o desejado seria seguro e além disso eficaz.

A espironolactona foi utilizada em praticamente todos os pacientes (95,2%) independentemente de sua classe funcional, como recomendado pelo estudo RALES (1999). Optamos por esta abordagem tendo em vista a grande fibrogenicidade da miocardiopatia chagásica e ao conceito neuro-hormonal já estabelecido de que a atividade aldosterônica não é completamente inibida quando se utiliza apenas os IECA. Sabe-se que a aldosterona estimula a produção de fibroblastos e aumenta o teor da fibrose miocárdica,

perivasculares e perimiocítica, provocando rigidez muscular e disfunção hemodinâmica. Assim, sua utilização se justifica pois seu bloqueio reduz a síntese e depósito de colágeno, melhorando a função miocárdica. Além disso, a aldosterona pode ocasionar disfunção de barorreceptores, ativação simpática, retenção de sódio e água e perda de potássio e magnésio, aumentando a liberação de neuro-hormônios e o risco para arritmias cardíacas e morte súbita. Condições estas particularmente importantes na miocardiopatia chagásica (GEIC, 2002). Além do que, se já existe dilatação já se faz presente a remodelagem na qual um de seus mecanismos mais importantes é a ação da aldosterona. Outro fato de relevância foi que parte significativa dos selecionados já estava em uso da espironolactona, há muito tempo, tornando a estratificação em classe funcional, à época da seleção, muito difícil. Ademais, no recém publicado Estudo EPHEUS (2003) não se estratificou os pacientes de acordo com suas classes funcionais, para se selecionar quem utilizaria Eplerenona pós-infarto agudo do miocárdio. Bertran Pitt (2003) questiona se com os conhecimentos já estabelecidos já não se poderia utilizar o antagonista da aldosterona em pacientes com classes funcionais inferiores.

Os resultados eletrocardiográficos mostraram distribuições de eventos semelhantes às encontradas nos estudos epidemiológicos em doença de Chagas. Havendo predomínio dos distúrbios de condução intraventriculares, principalmente o BCRD em associação com HBAE, além das alterações de repolarização ventriculares subepicárdicas e inespecíficas, não se observando as subendocárdicas. As outras alterações como BAV 1º, baixa voltagem e inatividade elétrica também se distribuíram à semelhança de outros estudos (DIAS *et al.* 1945).

Radiologicamente pode-se inferir que a diminuição significativa no índice cardiotorácico e no diâmetro da artéria pulmonar direita, além da mudança no padrão de inversão de fluxo na distribuição vascular dos pulmões poderia ser resultado da queda na

resistência vascular periférica e por sua vez da pré e pós-carga, resultantes da diminuição da atividade neuro-hormonal. Ademais, os resultados observados na avaliação radiológica, demonstraram no grupo pesquisado, que a inibição mais agressiva do SRAA produzindo menor atividade simpática e da angiotensina e aldosterona leva a melhora da performance cardíaca por diminuição da pré e pós-carga (CHON, 1989; DAVILA *et al.*, 1995; LEVIN *et al.*, 1998; BRAUNWALD, 2001).

De forma mais objetiva, a ecocardiografia contribuiu para se certificar que a importante melhora dos parâmetros clínicos também ocorreu sob os aspectos fisiopatológicos atualmente conhecidos com relação à insuficiência cardíaca. Sabe-se que as ações dos neuro-hormônios têm como resultados principais o aumento do tônus simpático, o qual levará à estimulação de receptores alfa e beta adrenérgicos, resultando em aumento da resistência vascular periférica, da pré e pós-carga, e do aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio (CHON, 1989; DAVILA *et al.*, 1995; LEVIN *et al.*, 1998; BRAUNWALD, 2001).

Somados a estes, a estimulação dos receptores da angiotensina (AT 1) produzirão esses mesmos resultados hemodinâmicos além de estímulo à produção e liberação de aldosterona e endotelina, que contribuirão no mesmo sentido. Os resultados observados pelos estudos ecocardiográficos, também corroboraram a utilização dos IECA e dos inibidores da atividade da aldosterona, em doses maximizadas como as preconizadas, aos pacientes deste grupo de chagásicos portadores de miocardiopatia dilatada. Pois demonstraram os mesmos resultados encontrados em outros ensaios terapêuticos. Observou-se redução significativa no diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (VES) além de recuperação significativa do índice de função sisto-diastólica ventricular esquerda (Índice de TEI). Provavelmente resultantes da diminuição da resistência vascular periférica e da melhora da complacência miocárdica, ambos conseqüentes à diminuição da atividade

neuro-hormonal. A maioria dos ensaios clínicos terapêuticos já publicados utilizou como critério de melhora ecocardiográfica a diminuição do diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole (VED) e o aumento da fração de ejeção (FE). Como critério de seleção, utilizaram pacientes com fração de ejeção menor ou igual a 45%. Neste estudo não se observou melhora nestes parâmetros, provavelmente porque o grupo pesquisado foi selecionado por critérios mais amplos, ou seja, pelo menos dois dos seguintes: VED maior que 55 mm, VED/ASC maior que $2,7 \text{ cm/m}^2$ e FE menor que 55%. Fato que propiciou a seleção de pacientes com fração de ejeção de 17 a 71%. Por isso, foram divididos em um subgrupo com pacientes com FE menores ou iguais a 45% sendo observado ter havido melhora significativa na fração de ejeção ($p = 0,017$). Nestes pacientes, provavelmente por haver maior atividade neuro-hormonal (DAVILA *et al.*, 1995; BRAUNWALD, 2001) cuja inibição levaria a resultados mais evidentes e mais precoces, que aqueles dependentes de reversão no sentido da remodelagem. Entretanto, pode-se questionar que, observando-se os pacientes deste grupo por período mais logo, a melhora destes critérios poderia ser alcançada.

9 CONCLUSÃO

“Concluir é o resultado de nossa ação sobre o tempo!

E assim, é o mesmo que saudade...”.

desconhecido

9.0 Conclusões

Verificou-se neste estudo que a utilização dos esquemas terapêuticos preconizados pelos grandes ensaios clínicos em insuficiência cardíaca foi segura e contribuiu para melhora nos índices de qualidade de vida, nas condições clínicas e nos padrões radiológicos e ecocardiográficos do grupo estudado, constituído por pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada. Recomenda-se que os pacientes com cardiomiopatia chagásica dilatada e insuficiência cardíaca sejam tratados, apesar de suas peculiaridades, com as mesmas orientações já estabelecidas para o tratamento das outras formas de miocardiopatia dilatada.

10 PROPOSIÇÕES FUTURAS

- Reavaliar todos os resultados conhecidos até o momento, em associação às dosagens neuro-hormonais que começarão ser feitas a partir de abril de 2004.
- Manter acompanhamento do grupo para análise de sobrevida.
- Concluir estudo, iniciado em outubro de 2003, que avalia a eficácia e segurança do carvedilol neste grupo de pacientes com cardiopatia dilatada chagásica e insuficiência cardíaca. Previsão do término: março de 2004.

11 REFERÊNCIAS

- ADROGUÉ, H.J.; MADIAS, N.E. Hyponatremia 2000. *N Engl J Méd*, Boston, v.342: p.1581-1589, 2000.
- ALBUQUERQUE, C.D. et al. Behalf of acordes trial investigators (ACORDES) Trial – Brazilian open label study with carvedilol to demonstrate efficacy and chronic heart failure, including a pilot subgroup with Chagas disease. *J Cardiac H Failure*, Philadelphia, v.9;n.5: p.S58, 2003. Abstract.
- ALMEIDA, D.R. et al. Fisiologia e tratamento da insuficiência cardíaca. *Cardiologia Intensiva*, São Paulo, v.13: p.11-39, 2002.
- ANDRADE, Z.A Chagas Disease: Pathology of Chronic Lesions. *Revista de Patologia Tropical*; [s.l.], v.31: p.151-160, 2002.
- ARAÚJO-JORGE, T.C. Resposta imune inata, inflamatória e de fase aguda na doença de Chagas. *Doença de Chagas – Manual de Experimentação Animal*, Tânia C Araujo-Jorge e Solange Lisboa de Castro, Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, cap.4.1: p.39- 47, 2000.
- ARGENTINA. Ministerio de Salud e Desarrollo. Programa de Salud Humana. Criterios de diagnostico electrocardiografico en la cardiopatia chagasica cronica. Buenos Aires. Programa de Salud Humana, 1p, 1985.
- AUKRUST, P. et al. Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation*; Dallas, v.97: p.1136-1143, 1998.
- AUKRUST, P. et al. Chemokines in myocardial failure – pathogenic importance and potential therapeutic targets. *Clin Exp Immunol*, Philadelphia, v.124: p.343-345, 2001.
- BESTETTI, R. et al. Noninvasive predictors of mortality for patients with Chagas' heart disease: a multivariate stepwise logistic regression study. *Cariology*, Basel, v.84;n.4-5: p.261-7, 1994.
- BESTETTI, R.B. et al. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology*, Basel, v.87: p.481-487, 1996.
- BESTETTI, R.B.; MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparasion with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, Sidney, v.60: p.187-193, 1997.
- BESTETTI, R.B. et al. Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. *General Cardiology*; New York, v.86: p.02-206, 1995.
- BOGLIOLO, L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca na cardiopatia (Miocardite) chagásica crônica estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. *Arq Brás Cardiol*, São Paulo, v.29;n.5: p.419-424, 1976.
- BORDA, E.S.; STERIN-BORBA, L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, Sidney, v.54: p.149-156, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. Diagnóstico e manejo clínico da forma cardíaca da doença de Chagas. Rev Soc Bras Med Trop, Brasília, v.38(supl.3): p.15-18, 2005.

BRAUNWALD, E. Congestive heart failure: a half century perspective. European Heart Journal, London, v.22: p.825-836, 2001.

CHAGAS, C. Nova tripanosomíase humana. Mem Inst Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, v.1: p.15 90218, 1909.

CHAGAS, C.; VILLELA, E. Forma cardíaca da trypanosomíase americana. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v.14: p.5-61, 1922.

CHAGAS FILHO, C. Histórico sobre Doença de Chagas: Doença de Chagas. Belo Horizonte: Cançado, J. Romeu - Imprensa Oficial do Estado de Minas Gerais Belo Horizonte 1968, p. 5-21.

CHIALE, P.A. et al. High prevalence of antibodies against beta 1- and beta 2-adrenoceptors in patients with primary electrical cardiac abnormalities. J Am Coll Cardiol, New York, v.26: p.864-9, 1995.

CHIALE, P.A. et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. Circulation, Dallas, v.3;n.103(13): p.1765-71, Apr 2001.

CHIZNER, M.A. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. Dis Mon, [s.l.], v.48: p.1-100, 2002.

CIBIS. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. CIBIS-II Investigators and committee. Lancet, London, v.353;n.9146: p.9-13, 1999.

COCA, S.G.; PERAZELLA, M.A. The role of aldosterone blockers in the management of chronic heart failure. Am J Med Sci, New York, v.330;n.4: p.176-83, 2005.

COCKCROFT, D.W.; GAULT, M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, Berlin, v.16,n.1: p.31-41, 1976.

COHN, J.N. et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Méd, Boston, v.311: p.819, 1984.

COHN, J.N. et al. Effect of Vasodilator Therapy on mortality in cronic congestive heart failure. N Eng J Med, Boston, v.314: p.1547-52, 1986.

COHN, J.N. The sympathetic nervous system in heart failure. J Cardiovasc Pharmacol, [s.l.], v.14;n.57, 1989.

COHN, J.N.; JOHNSON, G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group (VHeFT2). Circulation, Dallas,

81(2 Suppl): III48-53, Feb. 1990.

COLUCCI, W.S. et al. Calcium channel blockers in congestive heart failure: theoretic considerations and clinical experience. *Am J Of Med*, Newton, v.78: p.9-17, 1985.

COLUCCI et al. Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group. *Circulation*, Dallas, v.1; p.94.n.11: p.2800-6, Dec 1996.

COLUCCI, W.S.; BRAUNWALD, E. Pathophysiology of heart failure. In: BRAUNWALD, E (ed) *Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed, Philadelphia, WB Saunders, cap 13, p. 394-420, 1997.

CONSENSUS. The Consensus trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*, Boston, v.316: p.1429-1435, 1987.

CUBILLOS-GARZON, L.A. et al. Congestive heart failure in Latin America: the next epidemic. *Am Heart J*, London, v.147, n.3: p.412-7, mar 2004.

DAVILA, D.F. et al. Plasma norepinephrine, myocardial damage and left ventricular systolic function in Chagas' heart disease. *International Journal of Cardiology*, Sidney, v.52: p.145-151, 1995.

DAVILA, D.F. et al. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *International Journal of Cardiology*, Sidney, v.85: p.255-260, 2002.

DIAS, E.; LARANJA, F.S.; NOBREGA, G. Doença de Chagas. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v.42: p.530-545, 1945.

DIAS, E.P.; RESENDE, L.M.H; SOARES, N.M.S. Diabetes mellitus: diagnóstico e classificação. *Revista de Clínica Médica*, São Paulo, v.1: p.341-347, 2001.

DIAS, J.C.P. Control of Chagas Disease in Brazil. *Parasitology, Today*; v.3,n.11, 1987.

DOURADO, K.C. et al. Assessment of quality of life in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy, *Int J Cardiol*, Sidney, v.14;n.108(3): p.412-3, 2006.

ESPINOSA, R.A. et al. Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. *Int J Cardiol*, Philadelphia, v.30: p.195-202, 1991.

EZEKOWITZ, J. APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, New York, v.19;n.44(8): p.1587-92, Oct 2004.

FELDMAN, M.A.; MACNMARA, D. Myocarditis. *N Engl J Med*; Boston, v.343: p.1388-1398, 2000.

FERREIRA, C.D. Aspectos radiológicos. cardiopatia chagásica. In: CANÇADO JR; CHUSTER, M. *Fundação Carlos Chagas*, Belo Horizonte, v.17: p.169-183, 1985.

FRANCIOSA, J.A. et al. Minoxidil in patients with left heart failure: contrasting hemodynamic and clinical effects in a controlled trial. *Circulation*, Dallas, v.70: p.63-69, 1984. 131

FRANTZ, L.P. et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*, London, v.149: p.541-7, 2005.

FREEDMAN, N.J.; LEFKOWITZ, R.J. Anti β_1 -adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest*, Thorofare, v.113: p.1379-1382, 2004.

FREITAS, H. et al. β -Blockers for Chagas's Heart disease: the reduction in heart rate may not be associated to improvement in left ventricular ejection fraction and remodeling process. *JACC*, New York, Abstracts 184 A – Heart Failure, 1999.

FU, L.X. Ant- M2 muscarinic receptor autoantibodies and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*, Sidney, v.54: p.127-135, 1996.

GEIC - Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o Diagnóstico e Tratamento da Insuficiência Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*, São Paulo, v.79: p.IV:1-30, 2002.

GHEORGHIADÉ, M.; BONOW, R.O. Introduction and overview: beta-blocker therapy in the management of chronic heart failure. *Am J Med*, New York, v.110(suppl 7A): p.1S-5S, 2001.

GIL, P. et al. Cardio-renal insufficiency: the search for management strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, Philadelphia, v.14;n.5: p.442-7, Sept 2005.

GOIN, J.C. et al. Identification of antibodies with muscarinic cholinergic activity in human Chagas' disease. *J Auton Nerv Syst*, [s.l.], v.47: p.45-52. Abstract, 1994.

GOIN, J.C. et al. Interaction of human chagasic IgG with the second extracellular loop of the human heart muscarinic acetylcholine receptor: functional and pathological implications. *FASEB J*, [s.l.], v.11: p.77-83, 1997.

GUIMARÃES, A.C. Aspectos eletrocardiográficos da cardiopatia crônica. *Cardiopatia chagásica*. Cançado JR, Chuster M. Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte, v.16: p.141-155, 1985.

HALLSWORTH, M.P. et al. β_2 adrenoceptor agonists inhibit release of eosinophilactivating cytokines from human airway smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology*, London, v.132: p.729-741, 2001.

HIGUCHI, M.L. et al. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovascular Research*; London, v.60: p.96-107, 2003.

HUNT, S.A.; GIBBONS, R.J.; ANTMAN, E.M. ACC/AHA Guidelines for the evaluation

and management of chronic heart failure in the adult. ACC/AHA Practice Guidelines, [s.l.], 2001.

HUNT, S.A. et al. Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation*, Dallas, v.20; n.112(12):p.154-235, Epub, Sep 2005.

IWATA, M. et al. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1 adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *J Am Coll Cardiol*, New York, v.37n.2: p.418-24, Feb. 2001.

JAHNS, R. et al. Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest*, Thorofare, v.113;n.10: p.1419-29, 2004.

JESSUP, M.; BROZENA, S. Heart Failure *N.Eng. J. Med*, Boston, v.348: p.2007-2018, 2003.

KHOURY, A.M. et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*, Sidney, v.57: p.21-29, 1996.

KIERSZENBAUM, F. Is there autoimmunity in Chagas' disease? *Parasitol. Today*; v.1: p.4-6, 1985.

KIERSZENBAUM, F. Where do we stand on the autoimmunity hypothesis of Chagas disease? *Trends*, Charlottesville v.21,n.11: p.513-6, Nov. 2005.

KNIGHT, E.L. et al.. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J*, London, v.138;n.5 Pt 1: p.849-55, Nov. 1999.

KÖBERLE, F. Cardiopathia parasymphaticopriva. *Munch Med, Wochenschr*, v.31;n.101: p.1308-10, Jul. 1959.

LAGUENS, R.P. et al. Chronic Chagas disease in the mouse. Transfer of the heart disease by means of immunocompetent cells. *Medicina*, Buenos Aires, v.40: p.43, 1981.

LARANJA, F.S. Evolução dos conhecimentos sobre a cardiopatia da doença de Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro*, v.47: p.605-669, 1949.

LARANJA, F.S. et al. Chagas' disease: A clinical epidemiologic and pathologic study. *Circulation*, Dallas, v.14: p.1035-1060, 1956.

LEON, S.J.; WANG, K.; ENGMAN, D.M. Captopril ameliorates myocardites in acute experimental Chagas disease. *Circulation*, Dallas, v.107: p.2264-69, 2003.

LEVIN, E.R; GARDNER, D.G; SAMSON, W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Méd*, Boston, v.339: p.321, 1998.

MACHADO, C.R.S. et al. Cardiac Autonomic Denervation in Congestive Heart Failure: Comparison of Chagas' Heart Disease With Other Dilated Cardiomyopathy. *Human Pathology*, Philadelphia, v.31,n.1, 2000. 133

MADY, C. et al. Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. *Circulation*, Dallas, v.90;n.6: p.3098-102, 1994.

MADY, C. et al. Relation between interstitial myocardial collagen and the degree of clinical impairment in Chagas' disease. *Am J Cardiol*, Bethesda, v.1;n.84(3): p.354-6, Aug 1999.

MAGNUSSON, Y. et al. Autoimmunity in idiopathic dilated cardiomyopathy. Characterization of antibodies against the beta 1-adrenoceptor with positive chronotropic effect. *Circulation*, Dallas, v.89;n.6: p.2760-7, Jun 1994.

MAGUIRE, J.H. Chagas' Disease – Can we stop the deaths? *N Engl J Med*; Boston, v.355; n.8: p.760-61, 2006.

MANN, D.L; YOUNG, J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest*, Park Ridge, v.105: p.897, 1994.

MARANTZ, P.R. et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*, Dallas, v.77: p.607 612, 1988.

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

MARINO, A.M.P.N. et al. Regulated on activation, norma T cell expressed and secreted (RANTES) antagonist (Met-RANTES) controls the early phase of Trypanosoma cruzi elicited myocarditis. *Circulation*, Dallas, v.110: p.1443-49, 2004.

MATTLEMAN, P.R. et al. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol*, New York, v.7: p.417-420, 1993.

MERIT. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, London, v.353: p.2001-2007, 1999.

MCKEE, P.A. et al. The Natural History of Congestive Heart Failure: The Framingham Study. *N Engl J Med*, Boston, v.285,n.26: p.1441-1446, 1971.

MERIT. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL. Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, London, v.353: p.2001-2007, 1999.

MILNE, E.N.C. et al. The vascular pedicle of the hearth qnd the vena azygos.I. The normal subject. *Radiology*, [s.l.], v.152: p.1-8, 1984.

MILNE, E.N.C. et al. The radiologic distinction of cardiogenic and Noncardiogenic edema. *AJR*, Bethesda, v.144: p.879-894, 1985.

MULLER, J. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, Dallas, v.1;n.101(4): p.385-91, Feb 2000.

OHTSUKA, T. et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy. *JAAC*, New York, v.37;n.2: p.412-7, 2001.

OKONKO, D.O. et al. Anaemia of chronic disease in chronic heart failure: the emerging evidence. *Eur Heart J*, London, v.26;n.21: p.2213-4, Nov. 2005.

OLIVEIRA, S.F. et al. Sera from chronic chagasic patients with complex cardiac arrhythmias depress electrogenesis and conduction in isolated rabbit hearts, *Circulation*, Dallas, v.96,n.6: p.2031-37, 1997.

PACKER, M.J. et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Méd*, Boston, v.325: p.1468-1475, 1991.

PACKER, M. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure.

ATLAS Study Group. *Circulation*, Dallas, v. 100: p.2312-2318, 1999.

PACKER, M. et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. *COPERNICUS*. *N Eng J Méd*, Boston, v.344;n.22: p.1651-8, 2001.

PATEL, A.R. et al. Echocardiographic analysis of regional and global left ventricular shape im Chagas' Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, Bethesda, v.82: p.197-202, 1998.

PEREZ, A.A. et al. Value of the radiological study of the thorax for diagnosing left ventricular dysfunction in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*, São Paulo, v.80;n.2: p.208-13, 202-7, Febr 2003.

PFEFFER, M.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Méd*, Boston, v.327: p.669-677, 1999.

PISTOLESI, M. et al. The vascular pedicle and the vena azygos. II. In cardiac failure. *Radiology*; [s.l.], v.152: p.9-17, 1984.

PITT, B. et al. For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J*

Méd, Boston, v.341: p.709-717, 1999.

PITT, B. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with systolic left ventricular dysfunction after myocardial infarction (EPHESUS Study). *N Engl J Med*, Boston, v.348;n.14: p.1309-1321, 2003.

PODLOWSKI, S. Agonistic anti-beta1-adrenergic receptor autoantibodies from cardiomyopathy patients reduce the beta1-adrenergic receptor expression in neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*, Dallas, v.1;n.98(22): p.2470-6, Dec. 1998.

POOLE-WILSON, P.A. et al. A comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, London, v.362: p.7-13, 2003.

PRATA, A.; LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Morte súbita. In: CANÇADO JR, C.M. (ed) *Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte, Fundação Carlos Chagas, p.114-120, 1985.

PRATA, A.; LOPES, E.R.; CHAPADEIRO, E. Características da morte súbita tida como não esperada na doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*, Brasília, v.19: p.9-12, 1986.

PUIGBÓ, J.J. Chagas' heart disease. Clinical aspects. *Cardiologia*, São Paulo, v.52: p.91-96, 1968.

RAKOWSKI, H. et al. Canadian Consensus Recommendations for the Measurement and Reporting of Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, Cakut, v.9: p.736-60, 1996.

RAMIRES, F.J. et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, Birmingham, v.7;n.3: p.162-7, 2006.

RASSI JR., A. et al. Arritmias ventriculares na doença de Chagas. Particularidades diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. *Arq Brás Cardiol*, São Paulo, v. 65, n. 4, 1995.

RASSI JR, A.; RASSI, S.G.; RASSI, A. Morte súbita na doença de Chagas. *Arq Brás Cardiol*, São Paulo, v.76,n.1: p.75-85, 2001.

RASSI JR., A. et al. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med*, Boston, v.355, n.8: p.799-808, 2006.

REMUZZI, G.; BENIGNI, A. Endothelins in the control of cardiovascular and renal function. *Lancet*, London, v.342: p.589, 1993.

RIBEIRO, A.L.P.; ROCHA, M.O.C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. *Rev Soc Bras Méd Trop*, Brasília, v.31,n.3: p.301-314, 1998.

RIBEIRO, A.L.P. et al. Brain natriuretic peptide and left dysfunction in Chagas' disease. *The Lancet*, London, v.360: p.461-462, 2002.

ROBERTI, R.R. et al. Eur. Heart J. Chagas cardiomyopathy and captopril. Eur Heart J, London, v.13: p.966-970, 1992.

ROCHA, M.O.C.; RIBEIRO, A.L.P.; TEIXEIRA, M.M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. Front Biosci, Basel, v.1; n.8: p.44-54, Jan. 2003.

ROMHILT, D.; ESTES, E. A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. Am Heart J, London, v.75: p.752, 1968.

ROSSI, M.A.; BESTETTI, R.B. The Challenge of Chagasic Cardiomyopathy. Cardiology, Basel, v.86: p.1-7, 1995.

ROSSI, M.A.; RAMOS, S.G., Coronary microvascular abnormalities in Chagas disease. Am Heart J, London, v.132: p.207-210, 1996.

SAHN, D.J. et al. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation, Dallas, v.58: p.1072, 1978.

SALES, A.L. et al. Anemia as a prognostic factor in a population hospitalized due to decompensated heart failure. Arq Bras Cardiol, São Paulo, v.84;n.3:p.237-40, Marc 2005.

SANGHI, P.; URETSKY, B.F.; SCHWARZ, E.R. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. Eur Heart J, London, v.26; n.6: p.538-43, Mar, 2005.

SCHILLER, N.B. et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by twodimensional echocardiography, v.2: p.358-367, 1989.

SCHRIER, R.W.; ABRAHAM, W.T. Hormones and hemodynamics in heart failure. N Engl J Méd, Boston, v.341;n.8, 1999.

SKINNER, H.A. et al. Identification of alcohol abuse using laboratory tests and a history of trauma. Ann Intern Méd, Philadelphia, v.101,n.6: p.847-851, 1984.

SOARES, J.F.; SIQUEIRA, A.L. Comparando dois grupos: introdução à estatística médica. Belo Horizonte: Soares, José F; Siqueira, Arminda Lúcia, 2ed: p.174-233, 2001.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Méd; Boston, v.325: p.293-302, 1991.

SOLVD Investgators. Effects of enalpril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. N Eng J Med, Boston, v.327;n.10: p.685-91, 1992.

STERIN-BORDA, L. et al. Effect of chagasic sera on the rat isolated atrial preparation: immunological, morphological and function aspects. Cardiovasc Res, London, v.10;n.6: p.613-22. Abstract, 1976.

STERIN-BORDA, L. et al. Antibodies to β_1 - and β_2 -adrenoceptors in Chagas' disease. *Clin Exp Immunol*, Oxford, v.74: p.349–354, 1988. Abstract

TALVANI, A. et al. Elevated concentrations of CCL2 and tumor necrosis factor-alpha in chagasic cardiomyopathy. *Clin Infect Dis*, [s.l.], v.1;n.38(7): p.943-50, 2004b.

TEI, C. et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*, Philadelphia, v.26: p.357-366, 1995.

TEI, C. et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, Cakut, v.9: p.838-847, 1996.

TEI, C. et al. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Coll Cardiol*, New York, v.10: p.169-178, 1997.

TEIXEIRA, M.M.; GAZZINELLI, R.T.; SILVA, J.S. Chemokines, inflammation and *Trypanosoma cruzi* infection. *Trends Parasitol*, Charlottesville, v.18;n.6: p.262-5, 2002.

THE CRITERIA COMMITTEE OF THE NEW YORK HEART ASSOCIATION. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 8ed. Boston, Little Brown, 334p., 1979.

THOMASON, J.W.W. et al. Appraising pulmonary edema using supine chest roentgenograms in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Méd*, New York, v.157: p.1600-1608, 1998.

THOMPSON, D.R.; YU, C.M. Quality of life in patients with coronary heart disease I: assessment tools. *Health Qual Life Outcomes*, Washington, v.1, n.1: p.42, 2003.

TORRES, F.W. et al. Coronary vascular reactivity is abnormal in patients with Chagas heart disease. *Am Heart J*, New York, v.129:p.995-1001, 1993.

VASAN, R.S. et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction. The Framingham Heart Study. *Circulation*, Dallas, 2003.

WALLUKAT, G.; WOLLENBERGER, A. Effects of the serum gamma globulin fraction of patients with allergic asthma and dilated cardiomyopathy on chronotropic beta adrenoceptor function in cultured neonatal rat heart myocytes. *Biomed Biochim Acta*, Copenhage, v.6;n.8-9: p.S634-9, 1987. Abstract

WALLUKAT, G. et al. Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy. *Herz*, [s.l.], v.25;n.3: p.261-6, May 2000.

WALLUKAT, G. et al. Removal of autoantibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *Int J Cardiol*, Sidney, v.54;n.2: p.191-5, 1996.

WARD, R.P, ANDERSON, A.S. Slowing the progression of CHF. Drug therapy to correct neurohormonal abnormalities. Postgraduate Medicine, Minneapolis, v.109;n.3, 2001.

WARE JR, J.E. SF-36 health survey update. Spine, [s.l.], v.15;25,n.24: p.3130-9, Dec 2000.

WEBER, K.T. Aldosterona in heart failure. N Engl J Méd, Boston, v.245: p.1689-1697, 2001.

WHO. Chagas disease. Disease Watch 2003. TDR / Nature Reviews Microbiology. Available at: <http://www.who.int/tdr/dw/chagas2003.htm>. Accessed October 11, 2005.

WOLF, G. et al. Angiotensin II stimulates expression of the chemokine in rat glomerular endothelial cells. J Clin Invest, Thorofare, v.100,n.5: p.1047-58, 1997.

YOSHIZAWA, A.; YOSHIKAWA, T.; NAKAMURA, I. Brain natriurético peptide response is heterogeneous during β -blocker therapy for congestive heart failure. J Card Fail, Philadelphia, v.10;n.4: p.310-315, 2004.

Sites:

<http://www.prossiga.br/chagas/>

12 ANEXOS

12 Anexos

12.1 Termo de consentimento

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO DE PESQUISA CLÍNICA.

TÍTULO: Avaliação da função hemodinâmica, das respostas neuro-humorais e inflamatórias em pacientes chagásicos com miocardiopatia dilatada, sob tratamento clínico otimizado com e sem bloqueio beta-adrenérgico com Carvedilol.

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

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

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

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

PROCEDIMENTO: A sua participação nesta pesquisa necessita que você compareça ao Ambulatório de doença de Chagas para consulta, exame médico e retirada de sangue na veia do braço, sempre que for solicitado. Além disso, deverá tomar todos os remédios conforme orientação do seu médico. Após a conclusão da pesquisa, dependendo do resultado final, se favoráveis todos passarão a tomar o remédio todos os dias. Além disso, você deverá comparecer ao Hospital das Clínicas, para fazer ecocardiograma, exame bem

conhecido e sem risco à sua saúde e que será feito por cardiologistas treinados em ambiente equipado com todos os aparelhos de segurança. Deverá também comparecer ao Serviço de Radiologia, para realização de radiografia simples do tórax em duas posições e ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas para colher sangue da veia do braço para exames de rotina como glicose, função dos rins, do fígado, da tireóide, além das dosagens de norepinefrina, BNP, citocinas e quimiocinas. Nesse mesmo material (o sangue retirado), faremos exame das características dos receptores da adrenalina em seu material genético, caso você concorde. Se você concordar, esse material será guardado para estudos futuros (quando poderemos avaliar novos genes do sistema imune que forem sendo descobertos). Todos os resultados serão guardados e analisados com objetivos éticos e científicos.

DESCOFORTOS: O exame ecocardiográfico causa muito pouco desconforto além do deslocamento até o local onde será realizado. A coleta do sangue será feita por punção de veia do braço com material descartável, realizado por pessoas treinadas no procedimento, oferecendo apenas o desconforto da fíncada da agulha, podendo, no entanto, ocasionar pequeno hematoma local e um pouco de dor. O estudo radiológico é de baixo risco, com baixa exposição à radiação, estando contra-indicado na gravidez.

Além disso, todos os remédios utilizados já são bem conhecidos, inclusive o carvedilol, sendo infreqüente a ocorrência de efeitos colaterais de importância. Mesmo assim, consultas clínicas serão feitas de rotina, e freqüentemente, para diminuir esta possibilidade.

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

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

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

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

- Residência: (0xx)31 3 441 62 11
- Celular: 031 9984 26 74
- Comitê de Ética em pesquisa da UFMG (0xx) 31 3248 9364)

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

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

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

Assinatura do paciente ou responsável: -----

Assinatura da 1ª testemunha: -----

Assinatura da 2ª testemunha: -----

Assinatura do pesquisador: -----

12.2 Ficha para registro de dados clínicos e laboratoriais

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
BANCO DE DADOS EXAME CLÍNICO E LABORATORIAL

DADOS PESSOAIS

| | | | | | |
|----------|--------------|----------|--------------|--------|----|
| ORDEM | ### | REGISTRO | ##### | | |
| DATANSC1 | <dd/mm/yyyy> | DATAEXA1 | <dd/mm/yyyy> | IDADE1 | ## |
| SEXO | # | | | | |
| COR | # | 1BRANCA | 2PARDA | 3NEGRA | |
| NOME | | | | | |

AVALIACAO CLINICA ETAPA I

| | | | | | |
|----------|--------|----------|-----------|-----------|--|
| PESOKG1 | ##, # | ALTURA1 | ### | | |
| ASC1 | #, ### | | | | |
| PALPITA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| PALPREP1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ESFPEQ1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ESFMED1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ESFGRAN1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ESFORA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| SEMANA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| DIARIA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| DORTORA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ANGINOS1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ATIPICA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| PRESINC1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| SINCOPE1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| ORTOP1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| DPN1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| EXCAPCI1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| FC>1001 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| EDEMII1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 1+1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 2++1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 3+++1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 4++++1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| JUGUIN1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| JUGUING1 | # | 1+/+++ | 2++/+++ | 3+++ /+++ | |
| REFLUHJ1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| HEPATO1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 3cmRCD1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 3-6cRCD1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| +6cmRCD1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| CREPPUL1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 1/3INF1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 1/3MED1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| 1/3SUP1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| BULHACE1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| B3+1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| B4+1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| B3+B41 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| SOMA1 | #.## | | | | |
| DISFAGI1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |

```

CONST1      #      0AUSENTE  1PRESENTE
FC1         ###
PASDEC1     ###      PASSENT1  ###      PASORTO1   ###
PADDEC1     ###      PADSENT1  ###      PADORTO1   ###
ICTNVNP1    #      0AUSENTE  1PRESENTE
ICTDESE1    #      0AUSENTE  1PRESENTE
PROPUL1     #      0AUSENTE  1PRESENTE
VALVU1      #      0AUSENTE  1PRESENTE
ES2MIN1     #      0AUSENTE  1PRESENTE
m3ESMIN1    #      0AUSENTE  1PRESENTE
M3ESMN1     #      0AUSENTE  1PRESENTE
SOPRORE1    #      0AUSENTE  1PRESENTE
GRAU1       ##
SIBILOS1    #      0AUSENTE  1PRESENTE

```

MEDICACAO EM USO

```

DATAMED     <DD/MM/YYYY>
ETAPA1
ENALAPR1    #      0-0  1-5+0  2-5+5  3-10+0  4-10+10  5-0+10  6-20+0
7-0+20  8-10+20  9-20+20
FUROSEM1    #      0-0  1-10+0  2-10+10  3-20+20  4-40+0  5-40+20  6-40+40
7-80+40  8-80+00  9-80+80
10-160+160
ESPIRON1    #      0-0  1-12,5  2-25  3-50
DIGOXIN1    #      0-0  1-0,125  2-0,25
AMIODAR1    #      0-0  1-100  2-200  3-300  4-400  5-600
WARFARI1    #      0-0  1-2,5  2-5  3-7,5  4-10  5-15
CARVEDI1    #      0-0  1-3,125+0  2-3,125+3,125  3-3,125+6,25  4-
6,25+6,25  5-6,25+12,5
6-12,5+12,5  7-12,5+25  8-25+25
LOSARTA1    #      0-0  1-50+0  1-50+50
CAPTOPR1    #      0-0  1-6,25+0  1-6,25+0  3-6,25+6,25+6,25  4-12,5+0+0
5-12,5+0+12,5  6-12,5+12,5+12,5  7-25+0+0  8-25+0+25  9-25+25+25  10-
50+0+50  11-50+50+50
HCTZ1       #      0-0  1-12,5  1-25  3-50
OUTROS1

```

AVALIACAO LABORATORIAL

```

DATALAB1    <DD/MM/YYYY>
ETAPA1
HB1          ##, #
TSH1         #, ##
T4L1         ##.##
CREAT1       ##, ##
UR1          ###
NA+1         #####
K+1          #, ##
MG2+1        #, ##
CA2+1        ##, ##
GLICJEJ1    #####
POSDEX1     #####
TGO1        ###
TGP1        ###
FA1         ###
URICO1       #, #

```


11 LINHAS SEPTAIS

| | | | | | |
|----------|---|----------|-----------|-----|------|
| LINSEPT1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | |
| TERSUP1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |
| TERMED1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |
| TERINF1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |

12 ESPESAMENTO DE CISSURAS

| | | | | | |
|----------|---|-----|----|-----|------|
| ESPESCI1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |
|----------|---|-----|----|-----|------|

13 DISTRIBUIÇÃO DAS DENSIDADES PULMONARES

| | | | | | |
|----------|---|----------|----------|----------|----------|
| DDENSPU1 | # | 0AUSENTE | 1CENTRAL | 2UNIFORM | 3SALTPER |
|----------|---|----------|----------|----------|----------|

| | | | | | |
|---------|---|-----|----|-----|------|
| TERSUP1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |
|---------|---|-----|----|-----|------|

| | | | | | |
|---------|---|-----|----|-----|------|
| TERMED1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |
|---------|---|-----|----|-----|------|

| | | | | | |
|---------|---|-----|----|-----|------|
| TERINF1 | # | 0NO | 1+ | 2++ | 3+++ |
|---------|---|-----|----|-----|------|

13 DERRAME PLEURAL

| | | | | | |
|----------|---|----------|------|-------|-------|
| DERPLEU1 | # | 0AUSENTE | 1BIL | 2UNID | 3UNIE |
|----------|---|----------|------|-------|-------|

14 BROCOGRAMA AEREO

| | | | | | |
|----------|---|----------|----|-----|------|
| BRONCAE1 | # | 0AUSENTE | 1+ | 2++ | 3+++ |
|----------|---|----------|----|-----|------|

15 EDEMA PULMONAR

| | | | | | |
|--------|---|----------|----|-----|------|
| EDEMA1 | # | 0AUSENTE | 1+ | 2++ | 3+++ |
|--------|---|----------|----|-----|------|

16 SOMATORIO

| | | | | | |
|----------|----|--|--|--|--|
| SOMATOR1 | ## | | | | |
|----------|----|--|--|--|--|

12.6 Ficha para registro de dados ecocardiográficos

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
BANCO DE DADOS - RESULTADOS ECOCARDIOGRÁFICOS

DADOS PESSOAIS

| ORDEM | ### | REGISTRO | ##### | | | | |
|----------|--------------|----------|-----------|----------|----------|------------|--|
| NOME | <hr/> | | | | | | |
| ECOETAPA | 1 | | | | | | |
| DATAECO1 | <DD/MM/YYYY> | | | | | | |
| ASC1 | #.### | | | | | | |
| AO1 | ### | | | | | | |
| AE1 | ### | | | | | | |
| VD1 | ### | | | | | | |
| VED1 | #### | | | | | | |
| VEDASC1 | ##,## | | | | | | |
| VES1 | #### | | | | | | |
| SIVD1 | ### | | | | | | |
| PPD1 | ### | | | | | | |
| VOLDIAF1 | #### | ML | | | | | |
| VOLSISF1 | #### | ML | | | | | |
| FESMOD1 | ### | | | | | | |
| MASSA1 | #### | Gr | | | | | |
| MASSASC1 | ###,## | GrM2 | | | | | |
| ESPREL1 | #,#### | | | | | | |
| CONTRAT1 | # | 0NORMAL | 1DISFGLO | 2DISFSEG | 3DISFMI | | |
| DISMIO1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| DISFGLO1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| DIFSEG1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| DISFMI1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| ALTSEG1 | # | 1APICAL | 2INFER | 3POSTER | 4INFPOST | 5INFPOSAPI | |
| 6POSAPIC | 7INFAPIC | | | | | | |
| ALTAPIC1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| ALTINF1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| ALPOST1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| ALTSEPA1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| ALTSEPI1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| ALTANT1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| ALTLAT1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3DISCIN | 4ANEUR | |
| SCORFVE1 | #.### | | | | | | |
| DISFDIA1 | # | 0NAO | 1RDA | 2PSEUDON | 3RESTRT | | |
| DISFDI1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| RDA1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| PSEUDON1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| RESTRT1 | # | 0AUSENTE | 1PRESENTE | | | | |
| DISVD1 | # | 0NAO | 1HIPOC | 2ACINES | 3ANEUR | | |
| PRETROV1 | # | 0NAO | 1SIM | | | | |
| ALTVALV1 | # | 0NAO | 1PROLM | 2IM | 3IAO | 4IAOIM | |
| 5ITIM | 6IT | | | | | | |

```

IM1      #      ONAO      1DISCRETA  2LEVE      3LEVMOD      4MODERD
5MODGRV 6GRV
IT1      #      ONAO      1DISCRETA  2LEVE      3LEVMOD      4MODERD
5MODGRV 6GRV
IAO1     #      ONAO      1DISCRETA  2LEVE      3LEVMOD      4MODERD
5MODGRV 6GRV

```

FLUXMITR1

```

EMITCMS1   ###,##
VELOCIDADE DA ONDA E MITRAL - ETAPA 1
AMITCMS1   ###,##
VELOCIDADE DA ONDA A MITRAL - ETAPA 1
AMITIN1    #####
EA1        #,###
RELACAO ONDA E/A MITRAL - ETAPA 1

```

```

DT1        #####
TEMPO DE DESACELERACAO DA ONDA E MITRAL - ETAPA 1
TRIV1      #####
TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMETRICO VENTRICULO E - ETAPA 1

```

FLUXVPUL - ETAPA 1

```

SP1        ###,##
VELOCIDADE DE PICO DA ONDA SISTOLICA DO FLUXO DE V. PUL - ETAPA 1
DP1        ###,##
VELOCIDADE DE PICO DA ONDA DIASTOLICA DO FLUXO DE V PUL. - ETAPA 1
RAP1       ###,##
VELOC. PICO DA ONDA DE REVERSO ATRIAL DO FLUXO DE V. PUL - ETAPA 1
RAI1       ###,##
INTERVALO DE DUR. ONDA DE REVERSO ATRIAL DO FLUXO V. PUL - ETAPA 1
SPDP1     #,####
RAPAMIT1   ###
TVIS1      ##,##
INTEGRAL FLUXO DE VELOC ONDA SISTOLICA DO FLUXO V. PUL - ETAPA 1
TVID1     ##,##
INTEGRAL FLUXO DE VELOC ONDA DIASTOLICA FLUXO DE V. PUL - ETAPA 1
INDSIST1  #,####
INDSIST1 = TVIS1/ TVIS1 + TVID1.
INDICE DE FUNCAO-DIASTÓLICA (INDICE DE TEI) - ETAPA 1
AVE1      #####
BVE1      #####
AVD1      #####
BVD1      #####
IFSDVE1   #,####
IFSDVD1   #,####

```

COLOR MODE - ETAPA 1

```

VPE1      ##,##
EMITVPE1  ##,###
VELOC PROPAGACAO DE FLUXO DE ENCHIMENTO RAPIDO NO VE
ANALISE ATRAVES DO DOPPLER TECIDUAL - ETAPA 1
ESEPA1    ##,##
ESEPB1    ##,##
ESEPC1    ##,##
ENTSE1    #
ESEPCMS1  ##,###
EMITSEP1  ##,###

```

EVELOCIDADE TECIDUAL NA FASE DE ENCHIMENTO RAPIDO DO VE, AO NIVEL DO ANEL VALVAR MITRAL

SEP DE PAREDE SEPTAL

ASEPA1 ##,##
 ASEPB1 ##,##
 ASEPC1 ##,##
 ENTSEPA1 #
 ASEPCMS1 ##,###

A VELOC TECIDUAL NA FASE DE CONTRACAO ATRIAL, AO NIVEL DO ANEL VALVAR MITRAL

EASEP1 ##,####
 SSEPA1 ##,##
 SSEPB1 ##,##
 SSEPC1 ##,##
 ENTSEPS1 #
 SSEP1 ##,###

S VELOC SISTOLICA TECIDUAL AO NIVEL DO ANEL VALVAR MITRAL

INF DE PAREDE INFERIOR

EINFA1 ##,##
 EINFB1 ##,##
 EINFC1 ##,##
 ENTINFE1 #
 EINF1 ##,###
 EMITINF1 ##,####
 AINFA1 ##,##
 AINFB1 ##,##
 AINFC1 ##,##
 ENTINFA1 #
 AINF1 ##,###
 EAINF1 ##,####

SINFA1 ##,##
 SINFB1 ##,##
 SINFC1 ##,##
 ENTINFS1 #
 SINFCMS1 ##,###

LAT DE PAREDE LATERAL

ELATA1 ##,###
 ELATB1 ##,###
 ELATC1 ##,###
 ENTLATE1 #
 ELATCMS1 ##,###
 EMITLAT1 ##,####
 ALATA1 ##,###
 ALATB1 ##,###
 ALATC1 ##,###
 ENTLATA1 #
 ALATCMS1 ##,###
 EALAT1 ##,####
 SLATA1 ##,##
 SLATB1 ##,##
 SLATC1 ##,##
 ENTLATS1 #
 SLATCMS1 ##,###

ANT DE PAREDE ANTERIOR

EANTA1 ##,###
 EANTB1 ##,###
 EANTC1 ##,###

ENTANTE1 #
EANTCMS1 ##,###
EMITANT1 ##,###
AANTA1 ##,###
AANTB1 ##,###
AANTC1 ##,###
ENTANTA1 #
AANTCMS1 ##,###
EAANT1 ##,####
SANTA1 ##,###
SANTB1 ##,###
SANTC1 ##,###
ENTANTS1 #
SANTCMS1 ##,###

POST DE PAREDE POSTERIOR

EPOSTA1 ##,###
EPOSTB1 ##,###
EPOSTC1 ##,###
ENTPOST1 #
EPOST1 ##,###
EMITPOS1 ##,####
APOSTA1 ##,###
APOSTB1 ##,###
APOSTC1 ##,###
ENTPOSA1 #
APOST1 ##,###
EAPOST1 ##,####
SPOSTA1 ##,###
SPOSTB1 ##,###
SPOSTC1 ##,###
ENTPOSS1 #
SPOSTCM1 ##,###



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 359/04

**Interessado: Prof. Dr. Manoel da Costa Rocha
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 13 de outubro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação da Função Hemodinâmica e Endotelial, das Respostas Neuro-Hormonais e Inflamatórias em Pacientes Chagásicos com Miocardiopatia Dilatada, sob Tratamento Clínico Otimizado com e sem Bloqueio Beta-Adrenérgico com Carvedilol** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

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


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

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

Parecer do Projeto ETIC 359/04

Título: “Avaliação da função hemodinâmica e endotelial, das respostas neuro-hormonais e inflamatórias em pacientes chagásicos, com miocardiopatia dilatada, sob tratamento convencional otimizado ou acrescido de beta bloqueador (Carvedilol).”

Interessados: Prof^o. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha (orientador)
Prof. Fernando Antônio Botoni (doutorando)

Documentos:

Este projeto foi aprovado pela Câmara Departamental do Departamento de Clínica Médica da FM/UFMG em 27/02/2004, com parecer consubstanciado e resposta à diligência.

Protocolado no COEP/UFMG em 26/08/2004 e encaminhado ao parecerista em 08/09/04.

Folha de rosto completa com as assinaturas da pesquisadora e dos responsáveis institucionais.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Curriculum vitae do professor doutorando

Projeto de Pesquisa

Histórico:

Trata-se de ensaio clínico terapêutico, randomizado e duplo mascarado, que será dividido em 3 etapas.

Fase 1: seleção e otimização dos voluntários do Ambulatório de Referência de Doenças de Chagas do serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC/UFMG. Os voluntários serão otimizados ao tratamento denominado “convencional.

Fase 2: após quatro meses de uso e estabilização do tratamento convencional, serão randomizados por duplo mascarado em dois grupos (uso de Carvedilol ou placebo). Estes grupos serão mantidos por quatro meses.

Fase 3: será mantido o grupo de uso do Carvedilol por mais quatro meses e o grupo placebo receberá agora a droga ativa.

Antes e após cada fase os voluntários serão submetidos a avaliação clínica e vários exames radiológicos e laboratoriais.

O grupo controle será constituído de 20 voluntário com miocardiopatia dilatada idiopática ou isquêmica e 20 com doença de Chagas em fase indeterminada. Serão colhidas amostras de sangue periférico para dosagem de norepinefrina, BNP, endotelina I, FNT- α e quimiocinas para fins de comparação com os grupos estudados.

O tamanho amostral esta detalhado e de conformidade com a literatura.

O TCLE está adequado e completo.

Mérito:

Os pesquisadores tem ampla e comprovada experiência acadêmica. A metodologia descrita parece ser adequada ao projeto. SMJ, o projeto apresentado não apresenta incorreções éticas.

Parecer:

SMJ, o projeto deve ser aprovado.